

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LOS PACIENTES
CON LEUCEMIA LÍNFOCÍTICA CRÓNICA DIAGNOSTICADOS
MEDIANTE CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS
DE MARZO 2010 A DICIEMBRE 2014

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado en Hematología para optar al grado y título de
Médico Especialista en Hematología

JOSÉ GERARDO ROJAS RODRÍGUEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

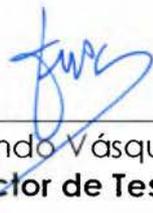
DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a Dios por permitirme cumplir una meta mas en mi vida, y así poder concluir la formación como medico hematólogo, y por regalarme la vida.

Así además le agradezco y le dedico este trabajo a mis padres, ellos quienes me dieron el don de la vida, mi formación integral como persona además de la educación, al arma principal para llevar a cabo el día a día de trabajo. Un fuerte y constante apoyo en mi vida. Y por último pero no menos importante a mi esposa Adriana, por tanto sacrificio que ha tenido que pasar a lo largo de estos cinco largos años, por estar allí y siempre brindarme su apoyo, en las buenas y en las malas.

"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Hematología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Hematología."

Dr. Álvaro Morales Ramírez
Decano Sistema de Estudios de Posgrado

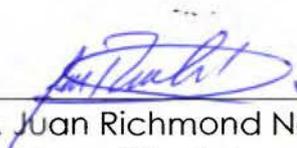


Dr. Luis Fernando Vásquez Castillo
Director de Tesis

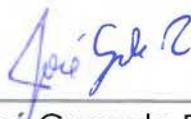


Dra. María Gabriela Granados Brenes
Asesora

Asesor



Dr. Juan Richmond Navarro
Director
Programa de Posgrado en Hematología



José Gerardo Rojas Rodríguez
Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

Resumen	VI
Lista de Tablas	VII
Lista de Figuras	IX
Lista de Ilustraciones	X
Lista de Abreviaturas	XII
Capítulo I Planteamiento del problema	XIII
1.1 Introducción	XIV
1.2 Antecedentes del Tema	XVI
1.3 Justificación	XVII
1.4 Definición del Problema	XVIII
1.5 Hipótesis	XIX
1.6 Objetivos	XX
1,7 Limitaciones y Delimitantes	XXI
Capítulo II Marco Teórico	1
2.1 Epidemiología	2
2.2 Manifestaciones Clínicas	3
2.3 Diagnóstico	4
2.4 Manifestaciones de Laboratorio	6
2.5 Estratificación del Riesgo	6
2.6 Patogenia	8
2.7 Marcadores Pronósticos	9
2.8 Tratamiento	11
2.8.1 Enfermedad de novo sin comorbilidad	13
2.8.2 Enfermedad de novo con comorbilidad	16
2.8.3 Enfermedad refractaria o recaída	17
2.8.4 Nuevos Tratamientos	19

2.8.5 Tratamiento de complicaciones	21
2.9 Bioética	23
Capítulo III Marco Metodológico	24
3.1 Tipo de estudio	25
3.2 Población	26
3.3 Muestra	27
3.4 Metodología empleada	28
3.5 Instrumento de recolección de datos	29
3.6 Fuentes de Información	30
3.7 Definición de Variables	31
Capítulo IV Resultados y análisis	33
4.1 Tablas y Gráficos	34
4.2 Análisis	55
Capítulo V Conclusiones y Recomendaciones	64
5.1 Conclusiones	65
5.2 Recomendaciones	68
Capítulo VI Referencias bibliográficas y anexos	69
6.1 Referencias Bibliográficas	70
6.2 Anexos	73

RESUMEN

La leucemia Linfocítica Crónica es la leucemia mas frecuentemente diagnosticada en el mundo occidental, oscilando la frecuencia de 0,7 a 20 casos por cada 100.000 individuos, y aumentando considerablemente en personas de mayor edad. Se ha recopilado la información suficiente para aseverar que es una enfermedad de personas adultas mayores, las cuales padecen múltiples comorbilidades y presentan un estado funcional deteriorado, sin embargo en nuestro país esa información es poca o inexistente, razón por la cual se realiza el presente trabajo de investigación. El cual busca analizar la información respecto a los pacientes con diagnosticados mediante Citometría de Flujo de LLC, en el Hospital San Juan de Dios, desde que hay registros del uso de la CMF, eso quiere decir de marzo del 2010, hasta diciembre del 2014.

Se busca analizar las características epidemiológicas, así como las características propias de la enfermedad y el tratamiento y los resultados que se obtuvieron con esto.

Se analizaron 38 pacientes con LLC, con una curva ascendente en el número de casos con el paso de los años. Dentro de los resultados obtenidos, se estableció que la población del aérea de atracción del HSJD es mas joven respecto a lo que se describe a nivel mundial, con un discreto predominio en hombres

sobre mujeres. Además estos pacientes son en su mayoría del área urbana y no tanto del campo como en un inicio así se pensaba. A pesar de ser una población joven, padecen de múltiples comorbilidades.

La mayoría de los pacientes diagnosticados, se hicieron en un estadio según RAI temprano, siendo el 89% RAI 0 a 2, además de que la mayoría se presento por hallazgos incidentales en el hemograma, siendo mas del 50% asintomáticos. Solo 29 llegaron a requerir algún tipo de tratamiento, lo mas utilizado fue clorambucilo y CCR (clorambucilo, ciclofosfamida y rituximab), logrando ORR de 89%, con RC clínicas de 55%, pero con PFS a 3 años del 95%. Al corte del estudio, 70 meses, no se logro alcanzar la mediana de sobrevida.

Fallecieron 10 pacientes, 8 de los cuales no fue posible ofrecerles una segunda línea de tratamiento debido al fallecimiento muy cercano a la recaída. Se logro asociar que existe un mayor riesgo de muerte si el paciente tiene una edad mayor a los 65 años, CD38 negativo y si fue tratado con clorambucilo.

Al final se logro concluir que al ser una población tan joven la del HSJD, se debería de implementar un esquema de tratamiento mucho más agresivo para así lograr remisiones completas mas prolongadas y que estas sean sostenidas, con lo que se logre mayores sobrevidas y mejor calidad de vida.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Distribución acorde al género de pacientes con LLC HSJD, Página 35

Tabla 2: Distribución según edad en pacientes con LLC HSJD, Página 35

Tabla 3: Distribución Geográfica Cantonal de pacientes con LLC HSJD, Página 36

Tabla 4: Motivo de Consulta en Pacientes con LLC HSJD, Página 38

Tabla 5: Presencia de Comorbilidades en Pacientes con LLC HSJD, Página 38

Tabla 6: Distribución según Estadio Clínico RAI en Pacientes con LLC HSJD, Página 40

Tabla 7: Presencia de CD38 en Pacientes con LLC HSJD, Página 41

Tabla 8: Citogenética al Diagnóstico en Pacientes con LLC HSJD, Página 42

Tabla 9: Desencadenantes para el Inicio del Tratamiento en Pacientes con LLC HSJD, Página 43

Tabla 10: Esquemas Terapéuticos Utilizados en Pacientes con LLC HSJD, Página 44

Tabla 11: Frecuencia de Efectos Secundarios en Pacientes con LLC HSJD, Página 45

Tabla 12: Tipos de Respuesta Alcanzadas en Pacientes con LLC HSJD, Página 45

Tabla 13: Tiempo de Tratamiento en Pacientes con LLC HSJD, Página 46

Tabla 14: Tiempo de Remisión Alcanzada por Pacientes con LLC HSJD, Página 47

Tabla 15: Mortalidad en Pacientes con LLC HSJD, Página 48

Tabla 16: Tiempo entre Diagnóstico y Defunción en Pacientes con LLC HSJD, Página 49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Línea de Tiempo en el Tratamiento en LLC, Página 73

Figura 2: Vía de Señalización del Receptor de la Célula B, Página 74

LISTA DE ILUSTRACIONES

Gráfico 1: Distribución Acorde al Género de Pacientes con LLC HSLD, Página 35

Gráfico 2: Distribución Geográfica Cantonal de Pacientes con LLC HSJD, Página 37

Gráfico 3: Presencia de Comorbilidades en Paciente con LLC HSJD, Página 39

Gráfico 4: Distribución según Estadio Clínico RAI en Pacientes con LLC HSJD, Página 40

Gráfico 5: Presencia de CD38 en Pacientes con LLC HSJD, Página 41

Gráfico 6: Citogenética al Diagnóstico en Pacientes con LLC HSJD, Página 42

Gráfico 7: Esquema Terapéuticos Utilizados en Pacientes con LLC HSJD, Página 44

Gráfico 8: Tipos de Respuestas Alcanzados en Pacientes con LLC HSJD, Página 46

Gráfica 9: Mortalidad en Pacientes con LLC HSJD, Página 48

Gráfico 10 Sobrevida General en Pacientes con LLC HSJD, Página 49

Gráfico 11: Sobrevida General según Estadio Clínico RAI Temprano y Avanzado en LLC HSJD, Página 50

Gráfico 12: Sobrevida General según Presencia de CD38 en Pacientes con LLC HSJD, Página 51

Gráfico 13: Sobrevida Global según Grupo Etario Mayor o Menor a 65 años, en Pacientes con LLC HSJD, Página 52

Gráfico 14: Sobrevida Libre de Progresión en Pacientes con LLC HSJD, Página 53

Gráfico 15: Sobrevida Libre de Progresión según Esquema de Quimioterapia Utilizado, en Pacientes con LLC HSJD, Página 54

LISTA DE ABREVIATURAS

BCR: Receptor de la Célula B
BR: Bendamustina-Rituximab
CALGB: Grupo B de leucemia y cáncer
CCR: Ciclofosfamida-Clorambucilo-Rituximab
CMF: Citometría de flujo
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FC: Fludarabina-Ciclofosfamida
FCR: Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximab
FDA: Administración en drogas y alimentos
GCLLSG: Grupo de estudio alemán para LLC
HSJD: Hospital San Juan de Dios
IgVH: Región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina
IgG: inmunoglobulina G
IWCLL: Grupo de Trabajo Internacional en LLC
LLC: Leucemia Linfocítica Crónica
NCI: Instituto Nacional de Cáncer, Estados Unidos
NICE: Instituto Nacional para salud y cuidado, Inglaterra
OMS: Organización Mundial de la Salud
ORR: Tasa de Respuesta General
OS: Sobrevida General
PCR: Pentostatina-Ciclofosfamida-Rituximab
PFS: Sobrevida Libre de Progresión
RC: Remisión completa
R-CVP: Rituximab-Ciclofosfamida-Vincristina-Prednisona
R-CHOP: Ciclofosfamida-Epirubicina-Vincristina-Prednisona-Rituximab
R-FCM: Rituximab-Fludarabina, Ciclofosfamida-Mitoxantrone

CAPÍTULO I
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 INTRODUCCIÓN

La leucemia Linfocítica Crónica es la leucemia mas frecuentemente diagnosticada en el mundo occidental, llegando a afectar con mucha mayor frecuencia en los pacientes adultos mayores, los cuales padecen frecuentemente de múltiples comorbilidades y tienen un estado funcional y constitucional afectado.

Al ser una enfermedad de una progresión lenta y pausada, implica que requieren múltiples consultas anuales, además de estudios y tratamientos, con el especialista en hematología, lo cual produce una sobrecarga para nuestro sistema de salud.

Dado que esta enfermedad usualmente no se puede curar, es muy importante definir cual esquema de quimioterapia es el mas apto para iniciar el tratamiento y el manteniendo.

Según la literatura internacional, hasta hace dos años, el gold standard de tratamiento era el uso de Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximab, que genera respuesta muy importantes, sostenidas y profundas, sin embargo con múltiples complicaciones, principalmente sepsis. Además no hubo modificación en el tiempo y la intensidad de la respuesta en cuanto a aquellos pacientes que tienen factores de mal pronóstico, como lo son la del17p, del11q, o la mutación del p53. Recientemente se han creado y aprobado nuevas drogas que inciden directamente en aquellos pacientes con mal pronóstico, como lo son, el Venetoclax, el Ibrutinib y el Idelasib.

Además debemos tener claro, que al utilizar los múltiples esquemas de tratamiento, en pacientes frágiles, experimentaremos múltiples efectos adversos y mucha toxicidad, lo cual va a delimitar el uso de un nuevo ciclo y/o de otro esquema

1.2 ANTECEDENTES DEL TEMA

En nuestro país existe únicamente un estudio acerca de la Leucemia Linfocítica Crónica, realizado en el Hospital San Juan de Dios, recopilando la experiencia de 20 años (1967-1988), donde se analiza los datos hematológicos, diagnósticos y evolución de la LLC, sin embargo de los 16.946 pacientes que se analizaron por medio de la biopsia de médula ósea, sólo 20 casos reunían criterios de LLC, con una edad promedio de 69,6 años, una mediana de 73 años, con un rango de edades de 48 a 96 años, siendo 13 hombres y 7 mujeres con supervivencia media de 24,6 meses, una mediana de 17,8 meses, a un 60% de los pacientes se les diagnosticó con un RAI 3 o 4, los otros fueron con estadios tempranos. Se determinó que la frecuencia de la LLC en nuestro país es similar a la reportada a Japón, China y México, sin embargo la frecuencia que se esperaría por ser un país occidental, debería ser similar a la estadounidense, cabe destacar que la muestra analizada es de un único centro hospitalario y no de los tres donde se cuenta con servicios de hematología así que definitivamente existe un subregistro.

1.3 JUSTIFICACIÓN

El presente estudio es de mucha utilidad, dado que en nuestro medio se desconocen muchos datos referentes a la Leucemia Linfocítica Crónica, y siendo ésta la leucemia más frecuentemente vista y diagnosticada en los países del mundo occidental; es de vital importancia conocer las características epidemiológicas, incidencia y prevalencia de la enfermedad, así como el estadio clínico, complicaciones al diagnóstico, la necesidad de tratamiento, la sobrevida, respuesta general, tiempo de remisión completa y complicaciones de los principales tratamientos utilizados. Con lo anterior se busca generar datos propios acerca de esta importante enfermedad y dejar de extrapolar datos de otros países o de otros centros.

Debido a que la LLC es la leucemia crónica más frecuente a nivel mundial, y de más prevalencia en los países occidentales, es de vital importancia conocer las características epidemiológicas de esta población, así como obtener información de primera mano que nos permita definir en que estadio de la enfermedad se está haciendo el diagnóstico, qué complicaciones están teniendo los pacientes que sean propias de su enfermedad, así como saber cuáles son los esquemas de quimioterapia más comúnmente utilizados, las complicaciones que estos generan y las respuestas que se están obteniendo, y así, a futuro definir cuales pacientes se beneficiarían de un tratamiento más intenso y más agresivo de manera más temprana.

1.4 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con Leucemia Linfocítica Crónica mediante Citometría de Flujo, en el Hospital San Juan de Dios, de marzo 2010 a diciembre 2014?

1.5 HIPÓTESIS

Son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica, diagnosticados mediante Citometría de Flujo, en el Hospital San Juan de Dios, de marzo 2010 a diciembre 2014, similar a los datos reportados en Costa Rica en el estudio de 1988.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con Leucemia Linfocítica Crónica, en el Hospital San Juan de Dios, de marzo 2010 a diciembre 2014.

1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la incidencia y prevalencia de la Leucemia Linfocítica Crónica en el Hospital San Juan de Dios.
- Describir el diagnóstico, la forma de presentación, complicaciones y características epidemiológicas de los pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica.
- Identificar los esquemas terapéuticos más frecuentemente utilizados, y analizar la sobrevida libre de enfermedad, el tiempo de respuesta completa, mortalidad y complicaciones de los tratamientos utilizados.

1.7 LIMITACIONES Y DELIMITACIONES

1.7.1 LIMITACIONES

- A pesar de que se logró recopilar la información de todos los pacientes incluidos en el trabajo, la obtención del expediente físico fue un arduo trabajo y una labor sumamente desgastante, debido a que los expedientes no se encuentran en un único lugar, sino que se están en diferentes bodegas y no hay un control estricto de en cual esta cada cual.
- En el expediente la información no está anotada en su totalidad, no hay uniformidad sobre qué se debe anotar y por qué, claro ejemplo es saber si el paciente se encuentra o no en remisión, y que tipo de remisión logró alcanzar, esto fue necesario inferirlo y buscar según las notas y los laboratorios concomitantes. Otro claro ejemplo es la escasa cantidad de efectos adversos, por lo que es altamente probable que exista un sub registro, por lo que no podremos saber que tan tóxicos son las drogas que utilizamos para nuestra población.
- El centro de Citometría de Flujo no tiene un control exacto de cuántos pacientes se logran diagnosticar en cada centro o incluso por año, por supuesto que este control tampoco lo lleva el Hospital San Juan de Dios, no existe una base de datos a la cual acceder para poder tener claro cuál es la incidencia ni la prevalencia de la LLC en nuestro hospital. Esto asociado a que no todos los médicos envían la Citometría de Flujo a la hora del diagnóstico, por lo que esos pacientes no pudieron ser incluidos en el presente trabajo, y la información podría estar sesgada en cuanto a prevalencia e incidencia.

1.7.2 DELIMITACIONES

El estudio es realizado en una población de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica, diagnosticados mediante Citometría de Flujo, para aquellos pacientes pertenecientes al área de atracción del Hospital San Juan de Dios, en un periodo de tiempo comprendido de marzo 2010, momento en que se inicio el uso de esta técnica en el Hospital San Juan de Dios hasta diciembre del 2014.

Para ser incluidos en el presente trabajo, los pacientes deben de cumplir con los criterios diagnósticos para LLC, definidos a nivel internacional por el IWCLL, y cuyo diagnóstico sea realizado mediante la Citometría de Flujo.

El estudio fue delimitado en términos de tiempo y de población.

CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

2.1 Epidemiología

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es el síndrome linfoproliferativo más frecuente en el mundo occidental (11), mostrando mucha variabilidad geográfica, afectando con menor frecuencia a países de Oriente, Asia y países de la península arábiga. (25)

Se estima que en el 2013 en Estados Unidos se diagnosticaron 15.680 nuevos pacientes con LLC, de los cuales 9.870 fueron hombres y 5.810 mujeres y fallecieron 4.580 a causa de la LLC. (5)

Con una incidencia en el hemisferio occidental que oscila entre 0,7 a 21 pacientes por cada 100.000 personas al año, con edades que van de 40 hasta 70 años, con predominancia discreta en los hombres (1.7 : 1), con un riesgo de 5,7 veces mayor en familiares de primer grado de un paciente con LLC (6). Llegando a aumentar la incidencia en personas con mayor edad, hasta >30 por cada 100.000 en mayores a 80 años. (7)

La edad promedio al diagnóstico es de 72 años, y la edad media de muerte en pacientes con LLC es de 79 años (12), en promedio el tiempo medio de supervivencia posterior al diagnóstico de LLC es de 5 años, este en el 80,8% de los pacientes. (18)

La mayoría de los pacientes que se diagnostican con LLC son añosos, lo que implica un mayor número de comorbilidades, un mayor número de fármacos, un estado funcional más deteriorado, un mayor número de complicaciones del tratamiento y una mayor mortalidad asociada a la enfermedad y/o al tratamiento.

2.2 Manifestaciones Clínicas

En la gran mayoría de los pacientes el diagnóstico se realiza de una forma incidental, porque la enfermedad no tiene ninguna manifestación clínica específica (6). En los estadios tempranos de la enfermedad, el diagnóstico se llega a realizar por los hallazgos de un hemograma control, encontrando un recuento leucocitario elevado con predominio de linfocitos de aspecto maduro en el frotis de sangre periférica. (18)

Una pequeña minoría de los pacientes se manifiestan con fatiga, pérdida de peso, sensación de saciedad temprana (por crecimiento del bazo), petequias o nuevas adenopatías palpables, pero esto sólo se manifiesta en el 15% de los pacientes.

Los síntomas en la progresión de la LLC, incluyen aumento de fatiga, aumento de nódulos linfoides y del bazo, deterioro hemoglobina y plaquetas, y ocasionalmente infiltración a otros órganos, como piel, riñón, pulmón o espacio pleural. Ocasionalmente pueden presentarse síntomas B, que son sugestivos de síndrome de Richter. (18)

2.3 Diagnóstico

La enfermedad se caracteriza por el acúmulo progresivo de linfocitos malignos de estirpe B, de fenotipo maduro, principalmente en la sangre periférica, sin embargo con compromiso de la médula ósea y nódulos linfoides. (11)

El diagnóstico requiere del conjunto de manifestaciones clínicas, morfología de las células y el inmunofenotipo, una definición anteriormente usada por el National Cancer Institute (NCI), consideraba el diagnóstico de la enfermedad con el conteo de linfocitos de más de 10.000 y subsecuentemente con más de 5.000 (21), sin embargo los criterios han sido revisados y definidos por el grupo de trabajo internacional en LLC (IWCLL, por sus siglas en inglés) (15), los cuales son:

- Presencia de >5.000 linfocitos B monoclonales/uL, por al menos una duración de 3 meses, requiriendo la Citometría de flujo para confirmar la monoclonalidad.
- Las células malignas encontradas en el frotis de sangre periférica son características, linfocitos maduros, pequeños, con una relación núcleo/citoplasma discretamente mayor al citoplasma, núcleo denso, sin nucléolos discernibles, y con cromatina discretamente agregada.

El inmunofenotipo de estas células, se caracteriza por la presencia de marcadores de célula B típico, CD19, CD20 y CD23, además la presencia de CD5, que aunque es un marcador T, se manifiesta en estas células, además la ausencia de otros marcadores pan-T, y la restricción de cadena

ligera kappa o lambda, siendo este inmunofenotipo importante para diferenciar a la LLC de otras neoplasias linfoides. (11)

Además se debe tener menos de 55% de prolinfocitos en sangre periférica (18).

Puede darse el caso de tener células en sangre periférica morfológicamente típicas, con una Citometría de flujo que demuestre el inmunofenotipo clásico, pero que el recuento de linfocitos no llegue a ser mayor a 5.000, definiendo esto como linfocitosis B monoclonal (7), esto ocurre en 5,1% de todas las personas con un hemograma normal y en 13,9% de los pacientes con linfocitosis, teniendo un riesgo anual de 1 a 2% de progresión hacia LLC. (11, 19)

Podría darse el caso de que el paciente se presente con células con el inmunofenotipo de LLC, pero predominantemente con mucha enfermedad en los ganglios linfáticos, sin tanto compromiso en sangre periférica, <5.000 linfocitos/uL, con una biopsia excisional e inmunohistoquímica que son congruentes con LLC, mas sin embargo esta entidad se llama Linfoma de linfocitos pequeños (7), definido así por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

2.4 Manifestaciones de Laboratorio

Si el diagnóstico se continúa realizando únicamente mediante morfología, existen muchas enfermedades que pueden imitar a la LLC, en apariencia y en manifestaciones clínicas, como lo son el linfoma folicular, el de células del manto, el esplénico con linfocitos vellosos, la tricoleucemia, la leucemia linfoblástica aguda o la leucemia de prolinfocitos T, sin embargo esto se ha superado gracias al advenimiento de la Citometría de flujo. (18)

Además de la linfocitosis encontrada en médula y en sangre periférica, también se pueden encontrar otras anomalías en los laboratorios, en el hemograma se puede hallar neutropenia, anemia y/o trombocitopenia. Aparte de hallazgos en el hemograma, es muy común encontrar hipogammaglobulinemia, y se vuelve más frecuente conforme progresa la enfermedad, la DHL elevada o la hipercalcemia no son típicos de LLC, y estos hallazgos sugieren síndrome de Richter.

2.5 Estratificación del Riesgo

La supervivencia media varía grandemente, desde los 18 meses hasta mayor a los 10 años, razón por la cual se crearon estas escalas de estadiaje y pronóstico (7). Existen dos métodos de estratificación que son ampliamente utilizados y que coexisten mutuamente, el de RAI (23) y el de Binet (2). La escala original de RAI se modificó para disminuir el número de grupos de cinco a tres (14). Ambos sistemas se basan en la clínica para describir el pronóstico. Ambos son simples, baratos y basados únicamente en el examen físico y los laboratorios estándares, sin necesidad de estudios más complicados, lentos o caros. (14)

La clasificación de Binet es la siguiente: (7)

- Binet A: hemoglobina >10 , Plaquetas >100.000 y <3 regiones de nódulos linfoides. En estos pacientes presentan una sobrevida mayor a 10 años.
- Binet B: hemoglobina >10 , plaquetas >100.000 y >3 regiones de nódulos linfoides. Presentando una sobrevida mayor a los 8 años.
- Binet C: Hemoglobina >10 o plaquetas <100.000 . Con una sobrevida de 6,5 años.

La clasificación de RAI es la siguiente: (18)

- RAI 0: únicamente linfocitosis >5.000 , con 59% de los pacientes que nunca requerirá tratamiento, y una sobrevida promedio 150 meses.
- RAI 1: asociado a la linfocitosis, presentan crecimientos ganglionares. Un 21% de los pacientes nunca requerirá tratamiento, y tienen una sobrevida promedio de 101 meses.
- RAI 2: además de lo anterior, presentan Hepatomegalia y/o esplenomegalia. 23% de los pacientes nunca llegarán a requerir tratamiento, y tienen una sobrevida promedio de 71 meses.
- RAI 3: presenta anemia con una hemoglobina $<11\text{g/dl}$. Alrededor del 5% de los pacientes nunca llegarán a requerir tratamiento, y la sobrevida promedio es de 19 meses.

- RAI 4: presenta trombocitopenia, con plaquetas $<100.000/\text{ml}$, en este grupo todos llegan a requerir tratamiento para la LLC, y la supervivencia promedio es de 19 meses.

Con la modificación de la escala de RAI, ahora el antes RAI 0, ahora es de bajo riesgo, los RAI 1 y 2, son riesgo intermedio, y el RAI 3 y 4, es ahora alto riesgo. (14)

La importancia de las escalas, aparte del pronóstico que se le otorga al paciente, es que nos define quienes se podrían beneficiar del inicio del tratamiento y quienes no.

2.6 Patogenia

La LLC se caracteriza por la acumulación de células B monoclonales CD5 positivas, en tejidos linfoides primarios y secundarios. Sin embargo la célula madre que da origen a las células malignas es todavía un misterio, pero por el perfil de expresión genética, se asemeja grandemente a las células B de memoria (1). En esta enfermedad se tiene un desbalance entre la proliferación y la muerte celular del clon maligno (6), siendo el principal problema la acumulación del clon maligno, evitando la muerte celular.

El marcador distintivo de la LLC es el CD5, en primera instancia definido como marcador de células T, hoy en día se sabe que se encuentra presente en muchas células B, estos linfocitos B CD5 positivo se encuentran ausentes en la médula ósea, pero representan el 30% de los linfocitos en los órganos linfoides secundarios. (1)

La progresión de la enfermedad se caracteriza por el desarrollo de anomalías cromosómicas y mutaciones, que llevan a la enfermedad a ser más agresiva y resistente a la terapia. (6)

2.7 Marcadores Pronósticos

Si bien es cierto las escalas de Rai y Binet nos confieren un pronóstico de la enfermedad y además un periodo promedio de meses de supervivencia, existen otros marcadores que están disponibles y nos pueden predecir el pronóstico de la enfermedad, sobre todo y de gran importancia en los estadios tempranos de la enfermedad. (7)

1. Estado mutacional de IgHV: alrededor del 50% de los pacientes presentan este receptor mutado, lo que implica que la célula neoplásica atravesó el centro germinal, les confiere un buen pronóstico. (25)
2. Expresión de CD38: la alta expresión de este marcador, se asocia con una enfermedad que progresa más rápidamente y con una supervivencia general más disminuida. (6)
3. Hibridación fluorescente in situ (FISH): que facilita la detección de delección del TP53 y del 11q, son marcadores de mal pronóstico.
4. Presencia alta del ZAP-70: aquellos pacientes con esta mutación han mostrado que al unirse al receptor B (BCR), va a ocasionar un aumento de la fosforilación de las proteínas del citosol, que al final

ocasiona un aumento de activación del gen NFkB, y que lleva a un crecimiento celular acelerado.

5. Aberraciones cromosómicas: es difícil de identificar por citogenética convencional, debido a la poca cantidad de mitosis. Se presenta aproximadamente en 15% de los pacientes, se identifica un cariotipo complejo (tres o más anormalidades), lo que traduce una rápida progresión, transformación a Richter y una menor supervivencia. Además pacientes con delección del 17p confiere una supervivencia promedio de 32 meses. (18)

6. Actividad de la kinasa de timidina y la B2-microglobulina: elevaciones de ambas, se ha demostrado que son predictores independientes de acortamiento de la supervivencia libre de progresión.

2.8 Tratamiento

La LLC es una enfermedad que a la actualidad no tiene cura, pues la mayoría de los pacientes recaen a lo largo de la evolución de la misma. (11)

Por lo anterior, debemos decir que el objetivo del tratamiento debe de ir orientado en prolongar la sobrevida y el manejo de los síntomas. (6)

El inicio de la quimioterapia en los pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica se inició con Galton et al con la introducción de los agentes alquilantes, con el Clorambucilo. Posteriormente en 1961 Shaw y compañía utilizaron los esteroides. (20)

Posteriormente se introdujo en los 80s los análogos de purinas (Cladribine y Pentostatin), pero hasta 1992, Robertson inicia con el uso de la Fludarabina que demostró ser bastante efectiva, sobre todo en combinación con otras drogas.

Durante más de tres décadas se había considerado al Clorambucilo como el tratamiento de elección, sin embargo con el advenimiento de Fludarabina y Rituximab, esto cambió radicalmente. (13)

En 1997 se aprueba por la FDA el uso de Rituximab para linfomas no Hodgkin, llegando a revolucionar el tratamiento, la respuesta y el pronóstico de los linfomas (5), sin embargo hasta el 2010 es que se aprueba el esquema de FCR por Keating y compañía, esto en el MD Anderson Cancer Center, transformándose en el "gold standard" del tratamiento. (20) Además en el 2000 se aprueba el uso de Alemtuzumab para el uso de LLC, en 2008 el uso de la Bendamustina, en el 2013 el Obinituzumab, y en el 2014

los siguientes fármacos Ofatumumab, Ibrutinib e Idelasib (20) según se puede observar la figura #1 en los anexos.

El tratamiento debe de ser reservado para aquellos pacientes con enfermedad sintomática o rápidamente progresiva (15, 18), que se describen a continuación:

- Falla progresiva de médula ósea, definida como anemia, trombocitopenia o leucopenia que no sean asociadas a autoinmunidad.
- Esplenomegalia masiva, progresiva o sintomática.
- Adenopatías sintomáticas o Bulky.
- Linfocitosis rápidamente progresiva, definida como duplicación en el total en menos de 6 meses.
- Citopenias de origen autoinmune con muy pobre respuesta a esteroides.
- Sintomatología severa asociada a la enfermedad, incluyendo pérdida de peso, fatiga, fiebre o sudoración nocturna.

Debido a la heterogeneidad de la enfermedad, una tercera parte de los pacientes no va a requerir nunca tratamiento a lo largo del curso de la enfermedad, otra tercera parte va a progresar después de un curso indolente y el tercio restante va a presentar una enfermedad muy agresiva desde el inicio. (19)

Se ha demostrado que no hay ningún beneficio el dar tratamiento de forma temprana versus un carácter expectante (13, 19), por lo que se establecieron los criterios anteriormente citados.

El tratamiento de los pacientes con LLC se puede dividir en tratamiento de primera línea o en enfermedad refractaria o en recaída, así como la presencia o no de comorbilidades.

2.8.1 Tratamiento en enfermedad de Novo sin comorbilidad

Para estos pacientes el objetivo terapéutico es aumentar la supervivencia global y no tanto mejorar los síntomas, sin embargo para escoger un adecuado esquema terapéutico se debe de tener presente el estado funcional de los pacientes. Asumiendo que aquellos pacientes que no presentan comorbilidades son personas con un muy buen estado clínico, serian excelentes candidatos para aplicar el "gold standard" de tratamiento, como lo es el Fludarabina-Ciclofosfamida-Rituximab (FCR), que ha demostrado su superioridad mediante múltiples estudios y diferente nivel de evidencia. (6, 7, 11)

El advenimiento del esquema FCR inició mediante el descubrimiento del sinergismo encontrado entre el Rituximab y la Fludarabina, esta combinación se ha probado en múltiples estudios, siendo el más relevante, el 9712 del grupo CALGB, compuesto de 104 pacientes, en donde se les dio Rituximab y Fludarabina concomitante o secuencial, demostrando altas tasas de respuesta en el grupo concomitante, alcanzando remisiones completas en 90% vs 77%, y remisiones parciales de 47% vs 22%. Con estos datos se comparó con el estudio 9011 del grupo CALGB donde los

pacientes sólo habían recibido Fludarabina, con lo que se logró demostrar una mejor sobrevida general (OS) y sobrevida libre de progresión (PFS) en aquellos pacientes que recibieron Fludarabina y Rituximab, debido que a los dos años, la PFS fue de 67% vs 45%, y la OS fue de 93% vs 81%). (13)

El grupo de estudio alemán para LLC (GCLLSG), realizó un estudio donde se comparó el uso de FCR vs FC, en 817 pacientes (con un promedio de 61 años de edad), en donde a 409 se les dio FC y a los restantes 408 se les dio FCR. Se logró obtener una OS a 2 años, mejor para FCR vs FC (92,8% vs 85,4%), un mayor número de remisiones completas (RC), 44,5 vs 22,9. La PFS a los dos años fue muy superior para el grupo de FCR (76,6%) vs FC (62,3%), con los anteriores resultados se demostró que a los pacientes tratados con FCR, se logró alcanzar una mayor sobrevida y mejores tasas de respuesta, sin embargo no se encontraron mejorías en PFS o OS en pacientes aquellos pacientes que presentaban del(17p). (16)

Para escoger este esquema de tratamiento, es muy importante tomar en consideración el aclaramiento endógeno de creatinina, debido a que se desaconseja si éste es menor a 50ml/min, además se debe tener cuidado si el paciente presenta hemólisis activa o hepatitis activa, debido a que se desaconseja su uso. (11)

Dentro de las alternativas terapéuticas existentes para los pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica, se pueden citar las siguientes:

Bendamustina-Rituximab (BR), que ha demostrado ser muy eficiente, muy similar al FCR, pero discretamente menor neutropenia, en especial en pacientes adultos mayores (13), además se podría utilizar Pentostatina-Ciclofosfamida-Rituximab (PCR), Fludarabina-Ciclofosfamida-Mitoxantrone-Rituximab (R-FCM), que han demostrado efectividad pero no es claro si es

posible que puedan sustituir a la Fludarabina del FCR , además de que ninguno ha demostrado mejoría significativa en pacientes con del(17p). (7)

En aquellos pacientes con del(17p), del(11q) o mutaciones del p53, se consideran de muy mal pronóstico, y hasta hace pocos años no existía un esquema fijo de tratamiento, por lo que se procedía a utilizar los siguientes: FCR, Alentuzumab, Fludarabina-Alentuzumab, R-CHOP o FCR-A seguido de trasplante de células madre alogénico. (7, 11, 13)

Sin embargo se han descubierto y aprobado recientemente el uso de nuevas drogas y diferentes esquemas de quimioterapia, con excelentes y sostenidas respuestas a largo plazo, como lo son la incorporación del Ibrutinib en primera línea y el Idelalisib en enfermedad refractaria. (20)

El Ibrutinib, es un inhibidor de tirosin kinasa de Bruton, que ejerce su acción en la vía de señalización del receptor de la célula B (BCR), muy importante en las células patológicas de LLC, por lo que al bloquearlo se logra inducir toxicidad celular mediada por caspasas. (20)

Este fármaco se evaluó en un estudio fase 1, en pacientes refractarios/recaída con neoplasias malignas de estirpe B, en los pacientes con LLC se observó un ORR de 69%, con PFS de 13,6 meses. (20)

Posteriormente se realizó un estudio fase Ib, donde se evaluaron 30 pacientes en un brazo de BR-Ibrutinib, con lo que se logró observar una ORR de 96,7%, con 16,7% respuestas completas, y PFS a 18 meses de 80%. Debido a que el objetivo primario del estudio era observar efectos adversos, y como objetivo secundario se planeaba analizar ORR y PFS, se realizó una

extensión del estudio, demostrando a largo plazo 42 meses, que se logró alcanzar 40% de respuestas completas y PFS a 42 meses de 65%. (3)

Además en un estudio fase Ib/II, en donde se trataron 85 pacientes refractarios o en recaída, recibieron Ibrutinib solo, se observaron ORR de 71%, PFS de 75% y OS a 26 meses de 83%, pero lo más interesante de este estudio es que no hubo diferencia significativa en las respuestas de las poblaciones de alto riesgo, 11q-, 17p- o ausencia de hipermutación del IgVH, con ORR de 68%, PFS 57% y OS de 70% a 26 meses. (20)

Lo anterior llevó a la aprobación por parte de la FDA, del Ibrutinib para LLC con 11q-, 17p- o ausencia de hipermutación del IgVH en primera línea de tratamiento.

En el estudio RESONATE (4), se comparó Ibrutinib vs Ofatumumab, siendo un estudio fase III, con OS a 12 meses de 90 vs 81%, PFS a 12 meses de 68% vs 5%, y ORR de 85% vs 24%. Demostrando su importancia en esta población. Se están llevando múltiples estudios en combinación, entre otros, con Rituximab, BR y en primera línea. (17, 20)

2.8.2. Tratamiento en enfermedad de Novo con comorbilidad

En aquellos pacientes frágiles, evaluados por múltiples escalas de comorbilidad, como la Cumulative Illness Rating Scale o la índice de comorbilidad de Charlson, aunque no existe ninguna globalmente aceptada. En estos pacientes el objetivo es controlar los síntomas y proporcionar una mejor calidad de vida. (11)

En aquellos pacientes que padecen de comorbilidades y que además son frágiles, se puede utilizar diferentes esquemas de quimioterapia, siendo la

Bendamustina (que fue aprobado por NICE para pacientes que no van a tolerar un FCR o un FCR-lite) una excelente opción, ya sea sola o en combinación con Rituximab (BR), además se puede recurrir al Clorambucilo con o sin Prednisona, al Alentuzumab, a la Ciclofosfamida o a los esteroides solos. (6, 7, 11)

Para los pacientes que contienen comorbilidades pero que no son frágiles, se puede utilizar esquemas con dosis modificadas de FCR (FCR-lite), con el objetivo de disminuir la toxicidad y obtener una respuesta un poco mejor. (13)

Cuando el paciente es muy frágil y no tolera quimioterapia oral ni endovenosa, se puede dar tratamiento sintomático de soporte, como lo es eritropoyetina o factor estimulante de colonias granulocíticas. (11)

2.8.3 Tratamiento en pacientes con enfermedad refractaria o recaída.

Según los criterios de IWCLL, se define refractariedad como la ausencia de respuesta al tratamiento (no logrando alcanzar ni una respuesta parcial) o progresión de la enfermedad en los 6 meses siguientes al último tratamiento recibido. (11)

Si no se tiene comorbilidades se debe de tratar de obtener la mejor respuesta posible y posteriormente, si se cumplen los criterios, consolidar con trasplante alogénico de células madre. El tratamiento de rescate dependerá mucho de la terapia previa y del estado mutacional del gen p53. Si no se encuentra mutado se podría utilizar BR o R-CHOP, y si se encuentra mutación del p53 se puede dar Alentuzumab, Ibrutinib, Idelalisib o quimio-inmunoterapia. (11)

El Idelalisib es inhibidor de la fosfatidil inositol trifosfato, sustancia efectora de la vía de señalización del BCR, y encargada de reclutar otras enzimas. Esta droga se observó en un estudio fase I, en 37 pacientes con LLC refractarios o en recaída, altamente pre tratados, con factores de mal pronóstico en 63%, alcanzando 32 de respuestas parciales. (9)

Además se realizó un estudio fase III, en combinación con Rituximab, vs Rituximab-placebo, esto en 220 pacientes refractario o en recaída, con múltiples factores de mal pronóstico, con ORR de 81 vs 13%, PFS no alcanzada vs 5,5 meses, y OS a 1 año de 92 vs 80%. (10) referencia 75 de 20 Lo cual le valió por parte de la FDA la aprobación en combinación con Rituximab, para el tratamiento de enfermedad refractaria o en recaída, en quienes serían candidatos a recibir Rituximab como agente único. (20)

Si el paciente tiene comorbilidades se debe de controlar los síntomas y mantener una óptima calidad de vida, las opciones de tratamiento son Rituximab-Clorambucilo, BR o Clorambucilo solo. El Alentuzumab se puede utilizar en estos pacientes, pero tomando en cuenta su toxicidad; también puede utilizarse en aquellos pacientes doblemente refractarios a Fludarabina y Alentuzumab. (6, 11, 13)

En pacientes con recaída, se debe de definir si el paciente recayó temprana o tardíamente.

Si la duración de la primera respuesta es larga (>2 años), en estos casos el paciente puede ser tratado nuevamente con el mismo esquema inicial. (6) Aunque no hay un consenso definido que aclare si de debe aplicar un esquema terapéutico nuevo o repetir el tratamiento previo. (11)

Lo que si está claro es que al paciente se le debe de realizar un estudio molecular en busca de mutaciones del p53.

Si el paciente se encuentra sin comorbilidades se le debe de dar BR, R-CHOP o FCR y si cumple criterios consolidar con alotransplante. También se podría utilizar Ibrutinib solo o en combinación con Rituximab o Idelalisib-Rituximab, siendo estas drogas tratamientos de por vida. (20)

Si tiene comorbilidades se puede utilizar R-clorambucilo o BR. (11, 13)

Si la recaída es temprana (<12 meses), al paciente se le debe de dar Alentuzumab o Fludarabina y Alentuzumab y consolidar con alotransplante. Se puede usar como alternativas BR, Flavopiridol, Lenalidomida, Idelalisib-Rituximab o Ibrutinib solo o en combinación con Rituximab. En caso que el paciente tenga comorbilidades se puede usar Alentuzumab solo y como alternativas BR, Bendamustina o Lenalidomida. (13)

2.8.4 Nuevos tratamientos

Aparte del Rituximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano IgG1, anti-CD20, que per se produce respuestas parciales de 12%. (3) Una segunda generación de anticuerpos humanizado es el Ofatumumab, que actúa sobre un epítopo del CD-20, aprobado en 2009 por la FDA para la LLC refractaria a Fludarabina y Alentuzumab, en donde se vio tasas de respuesta general (ORR) de 50%, sólo con 2 RC y con una duración de la respuesta de 6 meses. (18)

Existe además una droga de tercera generación anti-CD20, completamente humanizado, con una región Fc que incrementa su

afinidad al receptor FcγRIIIa, llamado Obinituzumab (GA-101), el cual induce una muerte mediada por anticuerpos, el estudio de GCLLSG CLL11, que randomizó pacientes en dos brazos, Rituximab-Clorambucilo y GA-101-Clorambucilo, en pacientes sin tratamiento previo para su LLC, encontrando ORR de 65,1% (CR 7%) en Rituximab y 78,4% (CR 20%) del GA-101. La PFS fue mayor para el GA-101 (29,2 meses vs 15,4 meses), pero con OS similares en ambos brazos, este estudio propuso el uso de GA-101 y Clorambucilo para tratamiento estándar de los pacientes mayores, razón por la cual la FDA y la EMA aprobaron la droga. (17)

Lumiliximab, es una droga que se encuentra en fase I, anti-CD23, que ha demostrado que aumenta la apoptosis que producen la combinación de Fludarabina con Rituximab, que aún ocupa más estudios. (13)

Aparte de estas drogas, existen muchas otras que se encuentran en estudios, la mayoría en fase I o II, algunos de los cuales son:

Fosfatinib que es un inhibidor de la SYK kinasa, involucrada en la vía de activación del BCR, mostrado en la figura #2 en los anexos, que en un estado fase I-II, de 11 pacientes, en LLC refractarios, demostró ORR de 55%, todas respuestas parciales, con PFS de 6,4 meses, y que requiere más estudios. Y el Estospletinib, que tiene un mecanismo de acción igual pero que aún necesita más estudios. (20)

Flavopiridol, siendo este un inhibidor de la CDK, que son kinasas dependientes de ciclina, que se encuentran ligadas a la regulación de la progresión celular, y logra inhibir la transcripción celular de las proteínas anti-apoptóticas. En un estudio fase I, demostró ORR de 45%, todas respuestas parciales, con duración de la respuesta de 12 meses. En un estudio fase II,

en 64 pacientes, con al menos 4 terapias previas, se obtuvo ORR de 53%, con PFS de 8,6 meses, como principal efecto secundario se encontró lisis tumoral e insuficiencia renal aguda con requerimiento de hemodiálisis. (26)

Venetoclax, es una droga que inhibe selectivamente al BCL-2, proteína altamente expresada en las células de LLC, que permite resistir la apoptosis, logrando que las células se logren acumular con una larga vida. Por lo que esta droga al lograr inhibir el BCL-2 potencia la apoptosis celular. Este fármaco recientemente se evaluó en un estudio fase I de dosis escalada, donde se reclutó 56 pacientes, y 60 más en una expansión del estudio. Logrando ORR de ambos en 79%, con respuestas completas de 20%, a los 15 meses con PFS de 69%. Estas respuestas no se vieron afectadas en aquellos pacientes que tenían criterios de mal pronóstico, con 11q-, 17p-, mutación del p53, y ausencia de mutación del IgVH.

Este estudio logró estipular la dosis con la que se debe dar esta droga, siendo 400mg, y con un ascenso escalonado, debido a que tiende a producir frecuentemente lisis tumoral. Este estudio le sirvió para la aprobación por la FDA, como droga en LLC refractaria o en recaída. (24)

2.8.5 Tratamiento de complicaciones

Existen múltiples complicaciones que se pueden presentar en un paciente con LLC, la anemia hemolítica autoinmune y la trombocitopenia autoinmune, se presentan en 5-10% de todos los pacientes. Generalmente responden bien al uso de esteroides, y no confiere un pronóstico tan malo. Para aquellos que no respondan se puede realizar esplenectomía, Rituximab-Dexametasona, Rituximab-Ciclofosfamida o análogos de

trombopoyetina. Además de otros fármacos que sean inmunosupresores como la Ciclosporina o el Micofenolato de Mofetilo. (7, 26)

Las infecciones son muy comunes y se deben a un defecto inmune severo, por hipogammaglobulinemia, disfunción de linfocitos T y del complemento, en estos pacientes se ha visto que el uso de inmunoglobulina intravenosa de manera profiláctica no está indicado, pues no se ha visto mejoría en la sobrevida general. El uso de antibióticos, antifúngicos o antivirales profilácticos, solo debe practicarse en pacientes selectos con infecciones recurrentes o con alto riesgo de desarrollar infecciones (como los tratados con Alemtuzumab o trasplante), debido a los posibles efectos adversos e interacciones que se puedan presentar. (11)

La gammaglobulina sólo se debe de utilizar si los niveles de IgG son menores a 500 y el paciente presenta al menos dos episodios de infecciones graves que impliquen ingreso hospitalario, logrando una disminución del número de infecciones, sin embargo no mejora la calidad de vida, además no se ha demostrado beneficio en términos de costo-efectividad, ni tampoco influye en la supervivencia de los enfermos. (11)

La frecuencia de síndrome de Richter ocurre en 2 a 8% de los pacientes, precedido por aumento de síntomas constitucionales y rápida progresión de adenopatías, elevación de los marcadores séricos tumorales y aparición de síntomas B, por lo cual se aconseja la realización de una biopsia para definir la estirpe histológica y así poder iniciar tratamiento con quimioterapia, aunque el pronóstico es muy malo. (6, 7) Por lo que se recomienda uso de quimioterapia de dosis intensificadas asociado posteriormente a trasplante de células madre. (26)

2.9 Bioética

El presente trabajo trata de cumplir con los lineamientos, reglamentos, disposiciones y leyes nacionales e internacionales que regulan los estudios con los seres humanos, con el fin de mantener la confidencialidad y el mayor nivel de seguridad de la información obtenida, siempre contemplando los principios básicos de la investigación médica en seres humanos, los cuales son:

1. El principio de autonomía: en la presenta investigación se respeta y se cumple este principio, dado que es un estudio de tipo observacional-descriptivo de registro médicos, no existiendo una relación directa médico-paciente o investigador-participante y no llegando a requerir una participación directa de los pacientes.
2. El principio de justicia: en el presente estudio no se excluirá ni se preferirá ningún grupo étnico, socioeconómico, religioso o cultural.
3. El principio de beneficencia: la realización del presente estudio no implicara la exposición de los pacientes a riesgos agregados, dado que es un estudio descriptivo o observacional, por lo que el resultado neto del estudio es beneficioso, pues permitirá conocer adecuadamente la población con LLC y así valorar respuestas a tratamiento.

CAPÍTULO III
MARCO METODOLÓGICO

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, en donde se recopilará la información de los expedientes de todos aquellos pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crónica, diagnosticados mediante Citometría de Flujo, en el Hospital San Juan de Dios, de marzo 2010 (momento en que se introdujo la CMF) hasta diciembre del 2014,

El presente trabajo se basará en los datos recopilados en el expediente por parte del investigador a través de una hoja de recolección de datos, previamente establecida.

3.2 POBLACIÓN

Para efectos de este proyecto de investigación, la población es el número total de elementos a estudiar. La cual esta constituida por aquellos pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crónica, diagnosticados por medio de la Citometría de Flujo, en el Hospital San Juan de Dios, entre marzo del 2010 y diciembre 2014.

Se trata de 38 pacientes que fueron diagnosticados con Leucemia Linfocítica Crónica mediante Citometría de Flujo, en el tiempo establecido.

3.3 MUESTRA

En el presente trabajo se incluyo a toda la población de pacientes que fueron diagnosticados mediante Citometría de Flujo, en el Hospital San Juan de Dios, en el período de tiempo comprendido entre marzo del 2010 a diciembre del 2014. Por lo que no se utilizo una muestra, sino que la población total de pacientes, que esta constituida por 38 pacientes.

3.4 METODOLOGÍA EMPLEADA

Criterios de inclusión

- Aquel paciente que cumpla los criterios para ser diagnosticado con LLC mediante la Citometría de Flujo.
- Paciente adscrito al área de atracción respectiva del Hospital San Juan de Dios
- Se incluirán todos los pacientes mayores de 13 años que sean diagnosticados con LLC.
- Se incluirán las mujeres aún cuando se encuentren en período de embarazo, debido a que esta enfermedad es extremadamente rara en mujeres de edad fértil, además que es un estudio observacional, por lo que no se producirá ningún riesgo sobre madre o feto

Criterios de Exclusión

- Pacientes que no cumplan criterios para ser diagnosticados con LLC
- Pacientes que cumplan criterios para LLC, pero que no se haya realizado el diagnóstico por medio de Citometría de Flujo
- Pacientes cuyo diagnóstico se haya realizado fuera del plazo de tiempo del estudio
- Pacientes en quien la información se encuentre incompleta en el expediente clínico, o el mismo este extraviado, no localizable o microfilmado
- Pacientes con una segunda neoplasia concomitante

Pacientes que no sean del área de atracción del HSJD

3.5 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se formulo una tabla de recolección de datos, en la cual se incluyeran todas las variables a ser analizadas, siempre manteniendo el anonimato de los pacientes, siendo estos identificados mediante un código que es conocido únicamente por mi persona.

La hoja de recolección de datos será llenada acorde a la información presente en el expediente.

3.6 FUENTES DE INFORMACIÓN

La información obtenida es de forma directa a través de los expedientes de todos aquellos pacientes a quienes se les diagnosticó un Leucemia Linfocítica Crónica, mediante Citometría de Flujo, desde el inicio de la utilización de la misma, en el 2010, hasta diciembre del 2014.

Los nombres de los pacientes fueron obtenidos de la base de datos del Centro Nacional de Citometría de Flujo, ubicado en el Laboratorio Especializado de Hematología, en el Hospital Nacional de Niños.

3.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de Variable	Definición	Indicadores
Edad	Cuantitativa, discreta	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Agrupados por grupos etarios, <55, 55-64, 65-74, 75-84 y >85 años
Sexo	Cualitativa, nominal	Condición orgánica masculina o femenina de animales y plantas	Masculino o femenino
Procedencia geográfica	Cualitativa, nominal	Origen en el cual vive el individuo	Cantón de procedencia, según INEC
Estadio	Cualitativa, ordinal	Grado de evolución y/o avance de la enfermedad, según escala de RAI	RAI I a IV
Complicaciones	Cualitativa, nominal	Fenómeno que sobreviene en el curso de una enfermedad, distinto a las manifestaciones habituales de ésta	Anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmune, visceromegalias, síntomas B
Tratamiento	Cualitativa, nominal	Conjunto de medios terapéuticos empleados con el objetivo de combatir una enfermedad o de curar	Esquema de tratamiento utilizado, observación, clorambucilo, CHOP, CVP, Rituximab, Bendamustina, FCR
Sobrevida libre de enfermedad	Cuantitativa, continua	Tiempo que se mide después del tratamiento en el que no se detecta ningún signo de la enfermedad	Espacio de tiempo expresado en intervalos de meses
Remisión Completa	Cuantitativa, continua	Al menos en 3 meses posterior a la quimioterapia debe de tener ausencia de	Sera analizado en porcentaje sobre el total estudiado y espacio de tiempo

		síntomas B, EF negativo (adenopatías <1.5cm), PMN >1500, Hb >11g/dL, plaquetas >100000, ausencia de linfocitos clonales en sangre periférica.	expresado en meses
Remisión Parcial	Cuantitativa, continua	Por al menos 2 meses, disminución del 50% de los linfocitos, reducción de adenopatías o megalias >50%, y uno de los siguientes: Hb >11g/dL, PMN >1500 o plaquetas >100000	Sera analizado en porcentaje sobre el total estudiado y espacio de tiempo expresado en meses
Efectos adversos	Cualitativa, ordinal	Cualquier respuesta al tratamiento que sea nociva o no intencionada en el tratamiento de su enfermedad	Citopenias, fiebre, alergia, internamiento, expresado en porcentaje
Mortalidad	Cuantitativa, discreta	Cuantificación de personas que fallecen a causa de la enfermedad o no relacionada a la misma	Expresado en porcentaje
Supervivencia libre de progresión	Cuantitativa, continua	Tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en que el cáncer no crece o se disemina mas	Expresado en periodo de meses
Indicación de tratamiento	Cualitativa, nominal	Motivo por el cual se inicio el tratamiento	Citopenias refractarias, megalias sintomáticas, doblamiento de linfocitos en menos de seis meses.

CAPÍTULO IV
RESULTADOS Y ANÁLISIS

4.1. TABLAS Y GRÁFICOS

En el presente trabajo se logró recopilar y analizar la información correspondiente a características epidemiológicas y sobrevida de 38 pacientes portadores de Leucemia Linfocítica Crónica.

En un inicio, el número de pacientes que se iba a analizar era mucho mayor, sin embargo al revisar los expedientes clínicos, se observó que en cerca de 28 pacientes el diagnóstico clínico e histopatológico no correspondía al de una Leucemia Linfocítica Crónica, por lo que tuvieron que ser descartados para el presente estudio, además, se encontró 3 pacientes que tenían el diagnóstico por medio de Citometría de Flujo, pero eran pacientes con muchos años de padecer la enfermedad, por lo que no era un diagnóstico reciente y no cumplían los criterios de inclusión, por lo que también hubo que descartarlos del estudio.

Propiamente de los pacientes, se analizaron las siguientes variables: edad, distribución según género, distribución geográfica cantonal, comorbilidades y motivo de consulta.

En el total de la población analizada, se diagnosticaron 2 pacientes en el 2010, 3 pacientes en el 2011, 8 pacientes en el 2012, 11 en el año 2013 y por último 14 en el año 2014.

De los 38 pacientes analizados, se encontró que el 58% correspondían al sexo masculino, para un total de 22 pacientes, según se puede observar en la tabla #1 y en el gráfico #1, en una relación de 1,37 : 1, esto con respecto a relación hombres con mujeres.

Tabla 1 Distribución Acorde al Género de Pacientes con LLC HSJD

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	16	42
Masculino	22	58
Total	38	100



Gráfico 1 Distribución Acorde al Género de Pacientes con LLC HSJD

Con respecto a la edad, se determinó que la media de edad fue de 66,5 años, con una mediana de 69,5 años, para una desviación estándar de 14,9 años, comprendiendo pacientes entre los 40 años como mínimo y los 90 años como máximo, esto se puede observar en la tabla # 2.

Tabla 2 Distribución Según Edad en Pacientes con LLC HSJD

Edad	
Media	66,50
Mediana	69,50
Desviación	14,90
Mínimo	40,00
Máximo	90,00

De los 38 pacientes analizados, se determinó que el cantón central de San José, el cual incluye Pavas, Mata Redonda y Rohrmoser, fue el lugar con

mayor número de pacientes con diagnóstico de LLC, con un total de 8 pacientes, correspondiente al 21% de toda la población analizada.

Seguidos están los cantones de Pérez Zeledón y Desamparados, con un total de 6 pacientes, representando el 15,8% cada uno. En el cantón de Alajuelita se presentaron 5 pacientes, para un 13,2%, seguido de Puriscal con 3, Santa Ana con 2, Ciudad Colón con 2, Acosta, Corredores, Coto Brus, Escazú, Golfito y Mora con 1 paciente cada uno, tal como se puede observar en la Tabla #3, Gráfico #2.

Tabla 3 Distribución Geográfica Cantonal de Pacientes con LLC HSJD

	Frecuencia	Porcentaje
Acosta	1	2,6
Alajuelita	5	13,2
Ciudad Colón	2	5,3
Corredores	1	2,6
Coto Brus	1	2,6
Desamparados	6	15,8
Escazú	1	2,6
Golfito	1	2,6
Mora	1	2,6
Perez Zeledón	6	15,8
Puriscal	3	7,9
San José Central	8	21
Santa Ana	2	5,3
Total	38	100

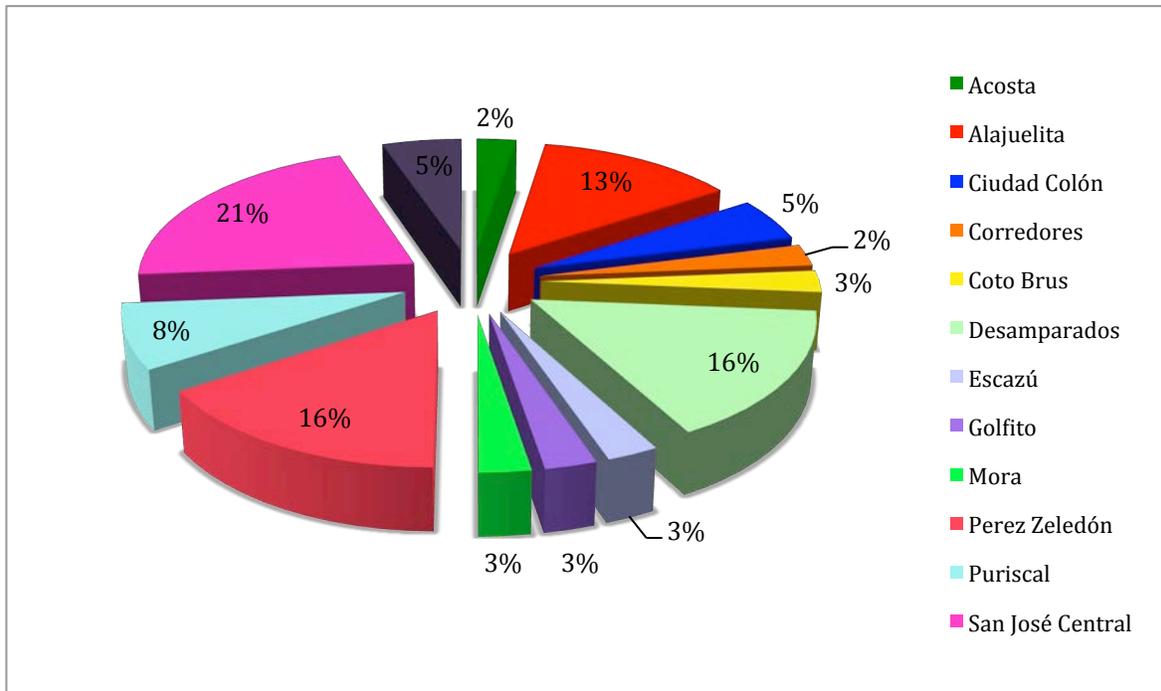


Gráfico 2 Distribución Geográfica Cantonal de Pacientes con LLC HSJD

Otro dato recolectado fue el motivo de consulta por el cual los pacientes llegaron al hospital, en donde se observó que la gran mayoría los pacientes al momento de la consulta no tenían ningún síntoma, sino que fueron referidos de clínicas periféricas básicamente por alteración en el hemograma control, esto se observó en 20 pacientes, para un 52,7%. Además se documentó que 7 pacientes consultaron por adenopatías, para un 18,4% y 5 por síntomas B para un 13,1%. Otras causas de consulta con una frecuencia aún menor fueron citopenias (para 3 pacientes con 7,8%), sangrado (2 pacientes con 5,2%, uno con sangrado digestivo alto y el otro con sangrado digestivo bajo, ambos desconocidos enfermos), además síntomas constitucionales, trastorno autoinmune y disminución de la visión. Estos datos se pueden encontrar en la tabla #4.

Tabla 4 Motivo de Consulta en Pacientes con LLC HSJD

Causas de Consulta	
Asintomático	20
Adenopatías	7
Síntomas B	5
Citopenias	3
Síntomas constitucionales	1
Sangrado	2
Autoinmunidad	1
Disminución visual	1

Se recolectó la información respecto a las comorbilidades presentes en los pacientes a la hora del diagnóstico y se encontró que de los 38 pacientes solamente 10 no padecían de ninguna enfermedad, el resto de pacientes si tenían una o más comorbilidades, siendo la más frecuente la Hipertensión Arterial con 50% de los pacientes, además la Diabetes Mellitus ocupó el segundo lugar con 9 pacientes (23,6%) y en tercer lugar el EPOC con 5 pacientes (13%), además hubo 2 pacientes con cardiopatía isquémica, hipertiroidismo, epilepsia y tabaquistas. Los datos expuestos anteriormente se encuentran en la tabla #5 y en el gráfico # 3.

Tabla 5 Presencia de Comorbilidades en Pacientes con LLC HSJD

Comorbilidades	
HTA	19
DM	9
EPOC	5
Epilepsia	2
Hipertiroidismo	2
Cardiopatía	2
Ninguna	10

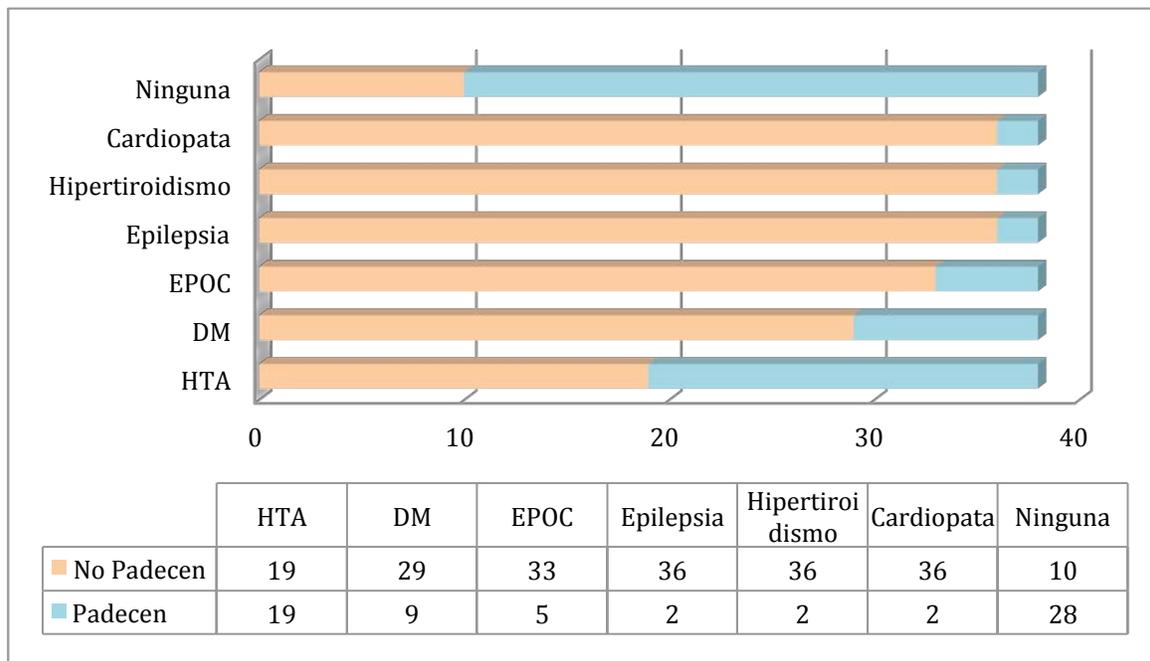


Gráfico 3 Presencia de Comorbilidades en Pacientes con LLC HSJD

Analizando la enfermedad se procedió a estudiar las siguientes variables: el estadio clínico según RAI, la presencia del CD38 como marcador de mal pronóstico y la presencia y resultados del cariotipo. A continuación se procede a desarrollar cada uno de ellos.

Referente al estadio clínico según la clasificación de RAI, se observó que el estadio con mayor prevalencia a la hora del diagnóstico fue el I, que se caracteriza por linfocitosis y adenopatías, con 16 pacientes (42%), seguido por el RAI 0, que sólo presenta linfocitosis, para 10 pacientes (26%) y en tercer lugar fue RAI 2 para 8 pacientes (21,1%). Si se agrupa a los pacientes con estadios clínicos tempranos, se observó que son 34 de los 38 pacientes, para un total de 89,5%. Estadio clínico menos frecuente fue el RAI 3, con sólo 1 paciente (2,6%). Estos resultados se pueden observar en la tabla #6, gráfico #4.

Tabla 6 Distribución según Estadio Clínico RAI en Pacientes con LLC HSJD

	Frecuencia	Porcentaje
Rai 0	10	26,3
Rai 1	16	42,1
Rai 2	8	21,1
Rai 3	1	2,6
Rai 4	3	7,9
Total	38	100

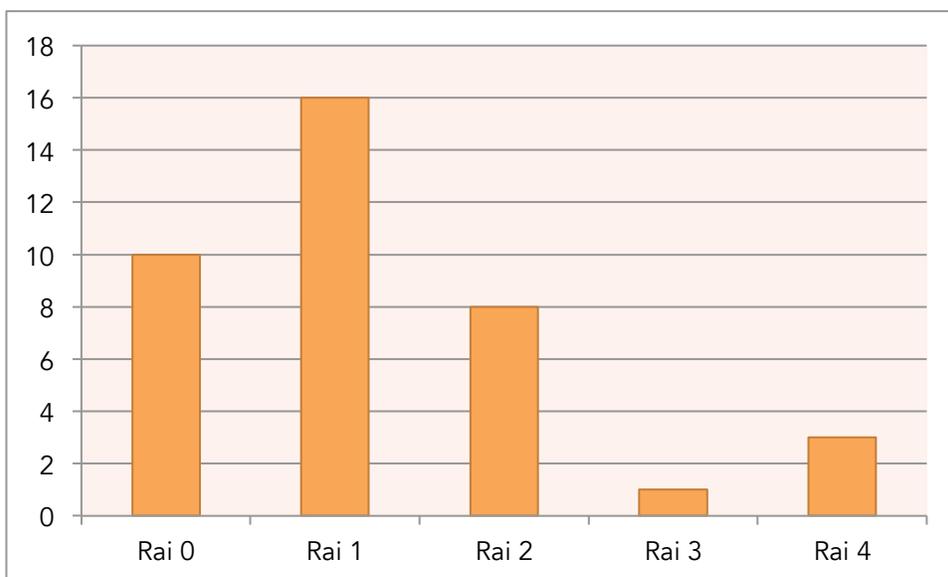


Gráfico 4 Distribución según Estadio Clínico RAI en Pacientes con LLC HSJD

Con respecto a la presencia en la Citometría de Flujo al diagnóstico del marcador de mal pronóstico, el CD38, se encontró positivo en un total de 9 pacientes, para un total de 23,7% y negativo en 29 pacientes, para 76,3%. De los pacientes que tuvieron el marcador positivo, 4 lo marcaron de forma débil. Los anteriores datos se pueden observar en la tabla #7 y en el gráfico #5.

Tabla 7 Presencia de CD38 en Pacientes con LLC HSJD

CD-38	
Negativo	29
Positivo	5
Positivo Debil	4

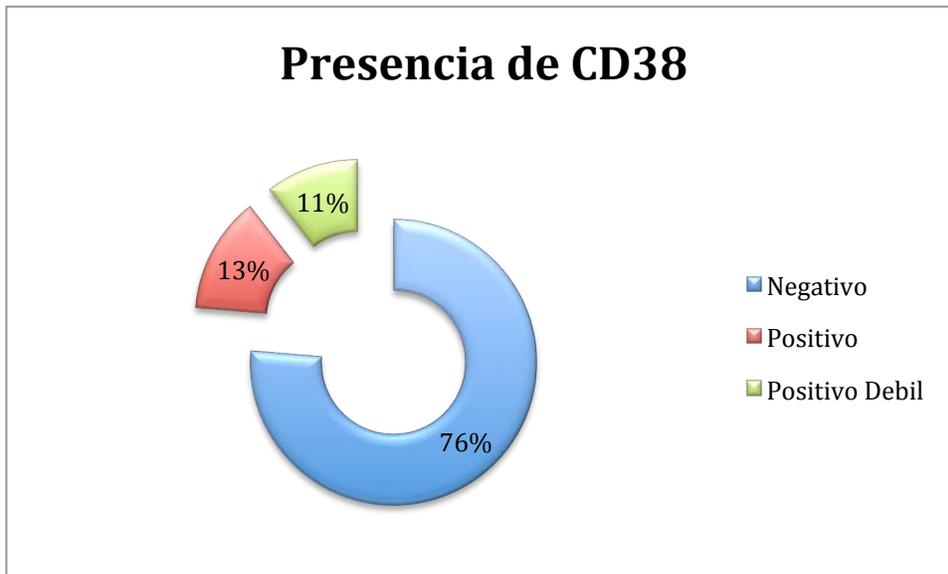


Gráfico 5 Presencia de CD38 en Pacientes con LLC HSJD

Referente a la citogenética al momento del diagnóstico, la misma se realizó a 15 de los 38 pacientes, de estos 15 analizados, 13 fueron cariotipos totalmente normales, y únicamente 2 (5,2%) presentaron anomalías, la misma fue la presencia de una trisomía del cromosoma 12. Cabe mencionar que en estos estudios no se realizó la Hibridación in Situ (FISH), con las sondas específicas para delección de 17p y 11q. Los datos anteriormente citados se encuentran en la tabla #8, gráfico #6.

Tabla 8 Citogenética al Diagnóstico en Pacientes con LLC HSJD

Citogenética	
NO	23
Normal	13
Trisomia 12	2

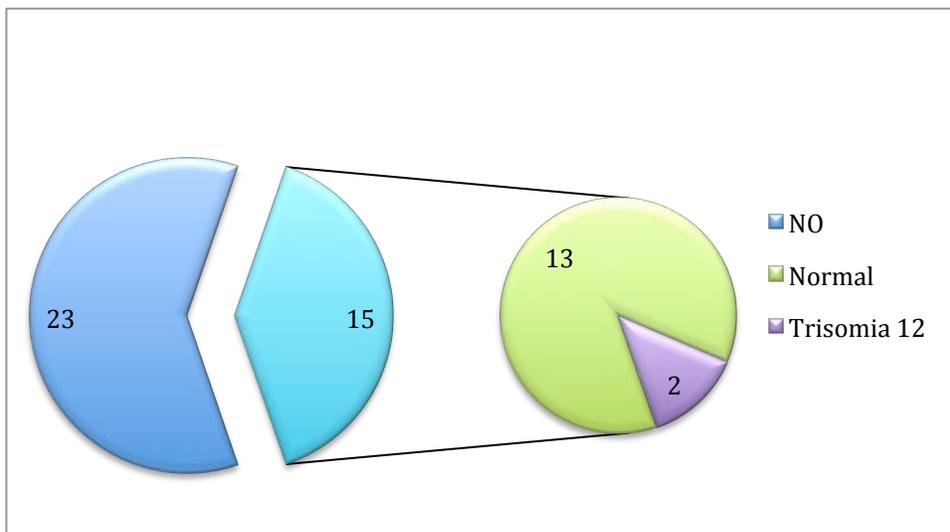


Gráfico 6 Citogenética al Diagnóstico en Pacientes con LLC HSJD

Otro punto analizado fue el tratamiento empleado en estos pacientes, respecto a este se analizó, indicación que ameritó el inicio del tratamiento, esquemas terapéuticos utilizados con mayor frecuencia, efectos secundarios, remisión alcanzada, sobrevida general, sobrevida libre de progresión y mortalidad alcanzada.

Respecto a la indicación que ameritó el inicio del tratamiento, se encontró que la principal causante fue la duplicación de la carga tumoral linfocitaria en un período menor a seis meses, esto se observó en 13 pacientes, de los 29 que requirieron tratamiento, para un 44,8%. Las siguientes causantes fueron Adenopatías sintomáticas para 6 pacientes (20,6%), síntomas B que

no pudieran ser controlados de otra forma 5 (17,2%), Citopenias que no hayan respondido a otros tratamientos para 3 pacientes (10,3%), otros 3 pacientes presentaron masa lo que ameritó tratamiento, uno de ellos a nivel escrotal y otras con una frecuencia aún mucho menor, esplenomegalia sintomática, infiltración gástrica, trastorno autoinmune y síndrome de Richter (que se transformó a un Linfoma del Manto), todos con 1 episodio. Estos datos se encuentran en la tabla #9. Un dato importante de mencionar es que la indicación para el inicio del tratamiento no fue una única por cada paciente, sino que hubo pacientes que presentaban dos o más situaciones por las cuales ameritaba el inicio del mismo, por lo que es esperable que los números en la Tabla #9 no sumen 38.

Tabla 9 Desencadenantes para el Inicio del Tratamiento en Pacientes con LLC HSJD

Causantes de Indicación de Tratamiento	
Duplicacion	13
Adenopatías	6
Síntomas B	5
Citopenias	3
Masa	3
Esplenomegalia	1
Infiltración gástrica	1
Síndrome Richter	1
Celulitis	1
Autoinmunidad	1
No Requirio Tratamiento	9

De los esquemas terapéuticos utilizados se encontró que el más frecuente es el clorambucilo con 14 pacientes de 29 que requirieron tratamiento, para un 48,3%. El segundo esquema terapéutico utilizado fue clorambucilo,

ciclofosfamida y rituximab (CCR) para 12 pacientes para un 41,3% de los pacientes. Los otros 3 pacientes se les aplicó R-CVP (Rituximab, Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona). Además en 9 pacientes se decidió ver y esperar, y al corte de este estudio no habían llegado a tener ninguna indicación para el inicio del tratamiento. Los datos anteriormente expuestos se pueden encontrar en la tabla #10, gráfico #7.

Tabla 10 Esquemas Terapéuticos Utilizados en Pacientes con LLC HSJD

Esquemas Terapéuticos	
W&W	9
CCR	12
Clorambucilo	14
R-CVP	3

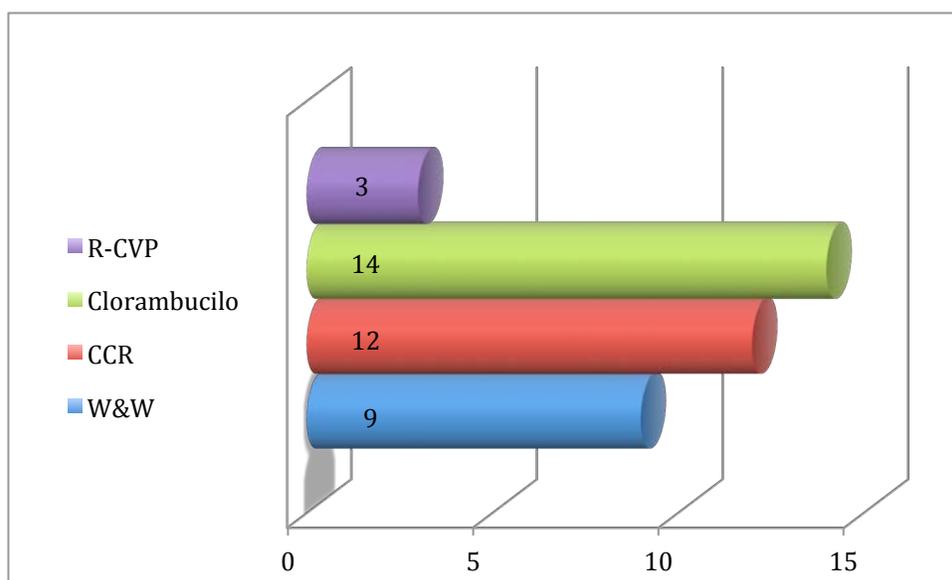


Gráfico 7 Esquemas Terapéuticos Utilizados en Pacientes con LLC HSJD

De los 38 pacientes estudiados, sólo 12 presentaron efectos adversos a la aplicación de quimioterapia, los efectos adversos encontrados con mayor frecuencia fueron citopenias, manifestadas en 7 episodios, 2 de ellos neutropenias aisladas, 1 trombocitopenia y el resto fueron 2 o más líneas las

afectadas. Los otros eventos que se presentaron fueron en 2 casos sepsis y en 1 caso náuseas y vómitos, paladar amargo, rash, hiperglicemia y anemia hemolítica. Lo anterior se encuentra en la tabla #11.

Tabla 11 Frecuencia de Efectos Secundarios en Pacientes con LLC HSJD

Efectos secundarios	
Citopenias	7
Sepsis	2
Náuseas y vómitos	1
Paladar amargo	1
Rash	1
AHAI	1
Hiperglicemia	1

Entre los 29 pacientes a los que se les aplicó tratamiento quimioterapéutico, se logró alcanzar una tasa de respuesta general (ORR) de 89,6%, sólo en 3 pacientes no se alcanzó ninguna respuesta, en 10 pacientes se logró respuestas parciales, para un 34,5%, y en 55% se logró una respuesta completa clínica, ya que no se pudo analizar con CMF y Enfermedad Mínima Residual debido a que en el expediente no se encontraron estos datos. Estos datos se encuentran en la tabla #12 y en el gráfico #8.

Tabla 12 Tipos de Respuestas Alcanzadas en Pacientes con LLC HSJD

Remisión	
W & W	9
Ninguna	3
Completa	16
Parcial	10

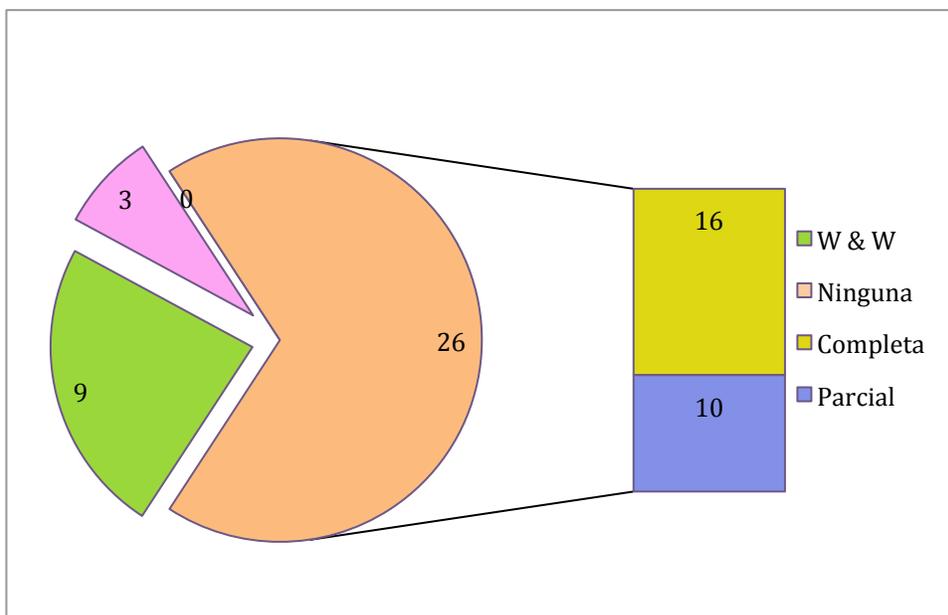


Gráfico 8 Tipos de Respuesta Alcanzados en Pacientes con LLC HSJD

En general se documentó que en promedio los pacientes se encontraron en tratamiento por un promedio de 6,3 meses, para una mediana de 5,8 meses, con desviación estándar de 4,5 meses. En donde hubo pacientes que se encontraban en un estado avanzado de la enfermedad y no lograron completar el mes de tratamiento, a como hubo otros pacientes, concretamente uno que recibió tratamiento con clorambucilo por 21,8 meses como máximo. En general podría decirse que la mayoría de pacientes lograron entrar en respuesta (parcial o completa) con muy poco tiempo de tratamiento. Los datos anteriormente mencionados se encuentran en la tabla #13.

Tabla 13 Tiempo de Tratamiento en Pacientes con LLC HSJD

Tiempo de Tratamiento (meses)	
Recibido	29
No Recibido	9
Promedio	6,3 meses
Mediana	5,8 meses
Desviación Estándar	4,5 meses
Mínimo	0 meses
Máximo	21,8 meses

En aquellos pacientes en que se obtuvo respuesta, ya fuera parcial o completa, esta se mantuvo en promedio por 9,3 meses, con una mediana de respuesta de 6,3 meses, con un mínimo de 0 meses, los cero meses antes citados corresponden a 3 pacientes en los que al día de corte de los datos (20 de abril del 2016) se había alcanzado remisión menor a un mes, mientras hubo pacientes hasta con un máximo de 31,7 meses. Además hubo al menos 4 pacientes con más de 20 meses de remisión. La desviación estándar observada fue de 8,4 meses. Los datos mencionados se encuentran en la tabla #14.

Tabla 14 Tiempo de Remisión Alcanzada por Pacientes con LLC HSJD

Tiempo Remisión (meses)	
Alcanzada	26
Promedio	9,3
Mediana	6,3
Desviación Estándar	8,4
Max	31,7
Min	0

De los pacientes analizados se encontró que había 10 fallecidos, de los cuales 8 se encontraban en recaída y sólo 2 se encontraban en remisión, al momento de la defunción, a esos dos últimos, se les ofreció una segunda, tercera e incluso cuarta línea de tratamiento y se desconoce si la muerte estaba o no relacionada a la enfermedad. A los otros 8 pacientes, el tiempo entre el diagnóstico de la recaída y la muerte fue extremadamente corto, la mayoría menor a 1 mes, por lo que con la segunda línea de tratamiento empleada no fue posible hacer que el paciente entrara en una segunda remisión, por falta de tiempo, se podría inferir que la mortalidad podría haber estado en relación a la enfermedad pero no se dispone de los datos necesarios para asegurar o rechazar tal hipótesis. Hubo 28 pacientes que hasta el corte de los datos aún permanecen vivos, muchos de ellos en remisión. Los datos expuestos se encuentran en tabla #15 y en el gráfico #9.

Tabla 15 Mortalidad en Pacientes con LLC HSJD

Mortalidad	
No	28
Si	10

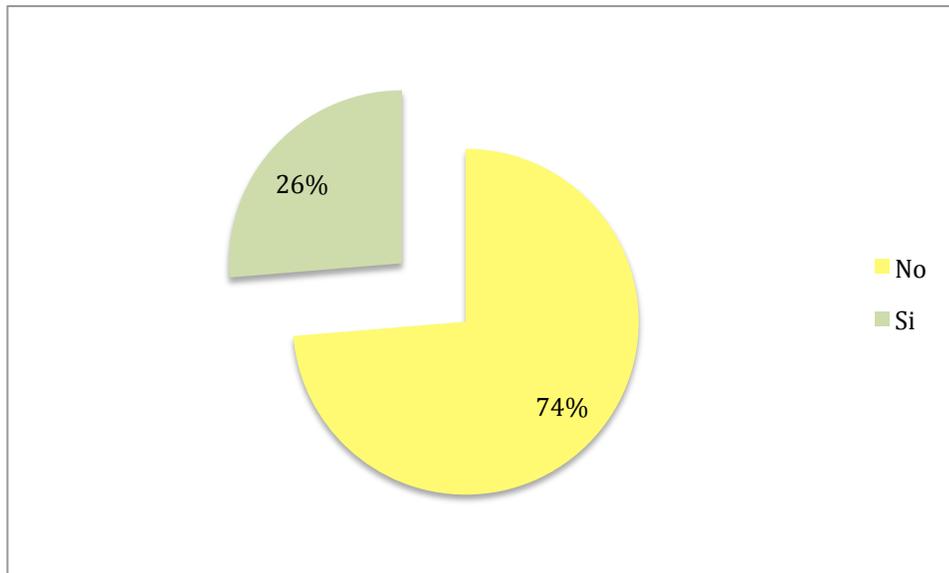


Gráfico 9 Mortalidad en Pacientes con LLC HSJD

En estos 10 pacientes que fallecieron, se demostró que en promedio pasó 23,2 meses desde la fecha inicial del diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de defunción, con una mediana muy similar de 23,1 meses, con una desviación estándar muy amplia de 16,4 meses, teniendo un mínimo de 0,2 meses, correspondiente a un adulto mayor de 90 años, quien ingresó a emergencias por un sangrado digestivo alto que lo llevó a su muerte, a quien nunca se le pudo iniciar ningún tipo de tratamiento por la fragilidad del caso y su estado crítico. Hasta un máximo de 47,3 meses. Estos datos se encuentran en la tabla #16.

Tabla 16 Tiempo entre Diagnóstico y Defunción en Pacientes con LLC HSJD

Tiempo de Muertes	
Promedio	23,2 meses
Máximo	47,3 meses
Mínimo	0,2 meses
Desviación Standard	16,4 meses
Mediana	23,1 meses

En relación a la Sobrevida General en pacientes portadores de LLC, se puede decir que al corte del presente trabajo, la mediana de sobrevida no se ha alcanzado, llevando hasta el momento cerca de 70 meses, según la curva de Kaplan Meyer que se observa en el gráfico #10.

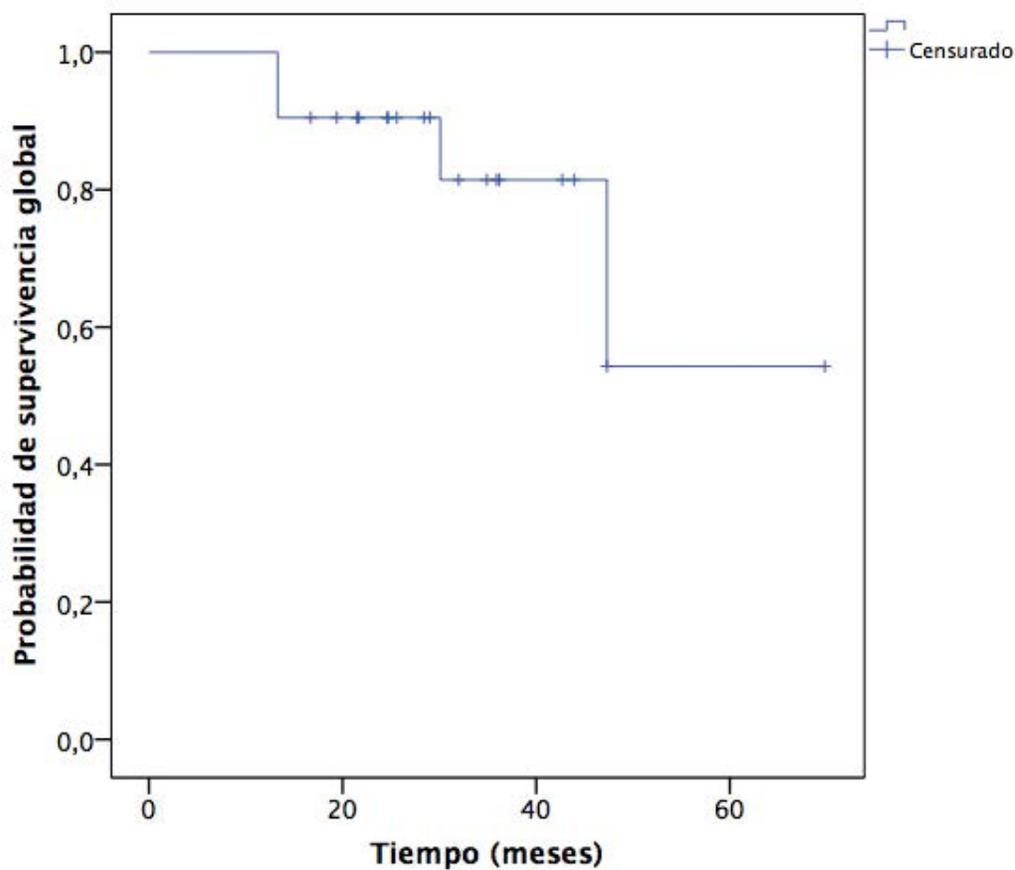


Gráfico 10 Sobrevida General en Pacientes con LLC HSJD

Respecto a la sobrevida general según el estadio clínico RAI de los pacientes con diagnóstico de LLC, tomando como primer grupo a los estadios tempranos, llámese RAI 0, 1 y 2, en comparación con los estadios clínicos avanzados RAI 3 y 4, se encontró una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0,001$, con una mediana de sobrevida no alcanzada para los estadios tempranos y de 13,3 meses para los estadios avanzados, con un intervalo de confianza de 95%, y un Hazard ratio de 17,33. Esto se puede analizar en la gráfica #11.

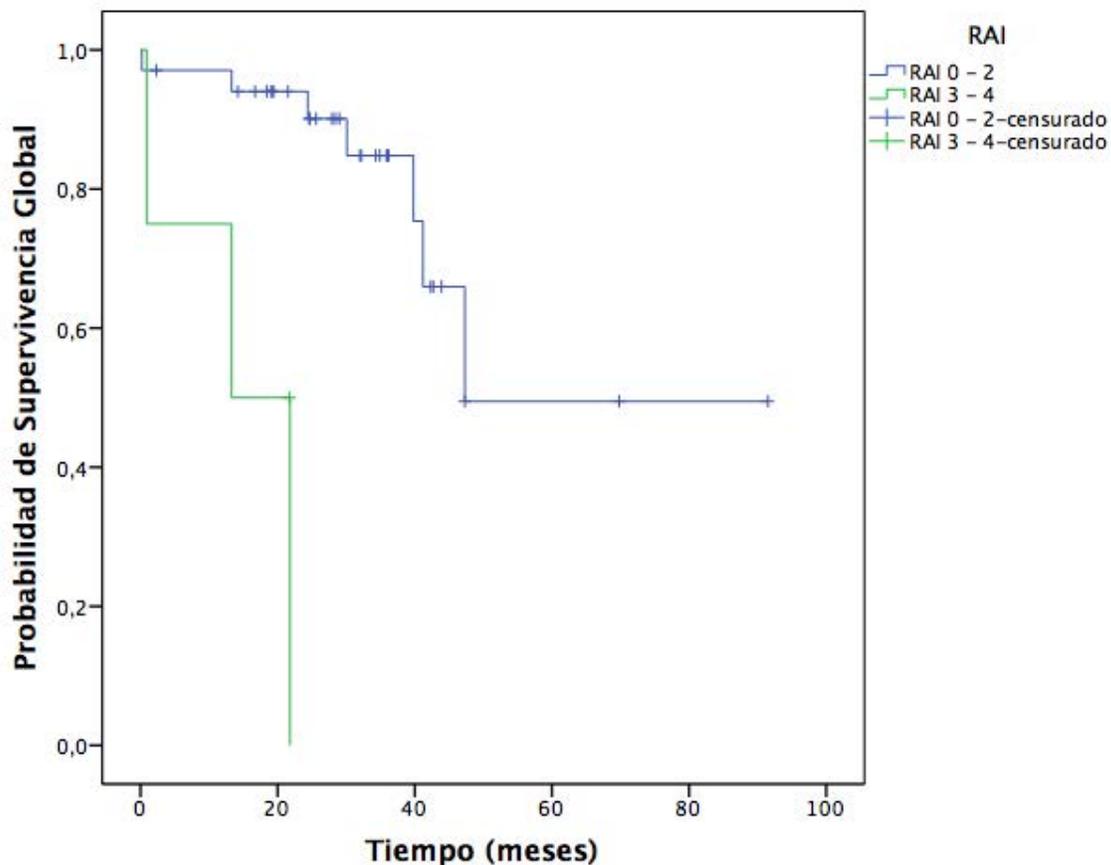


Gráfico 11 Sobrevida General según Estadio Clínico RAI Temprano y Avanzado en LLC HSJD

Además se procedió a analizar la Sobrevida General en pacientes con LLC en quienes se documentó CD38 positivo en comparación con los que lo tenían negativo, con una $p = 0,984$, lo cual no es estadísticamente significativo, con una mediana para los CD38 positivos de 10,7 meses y a los

CD38 negativo no se alcanzó el tiempo de seguimiento, esto se puede ver en el gráfico #12.

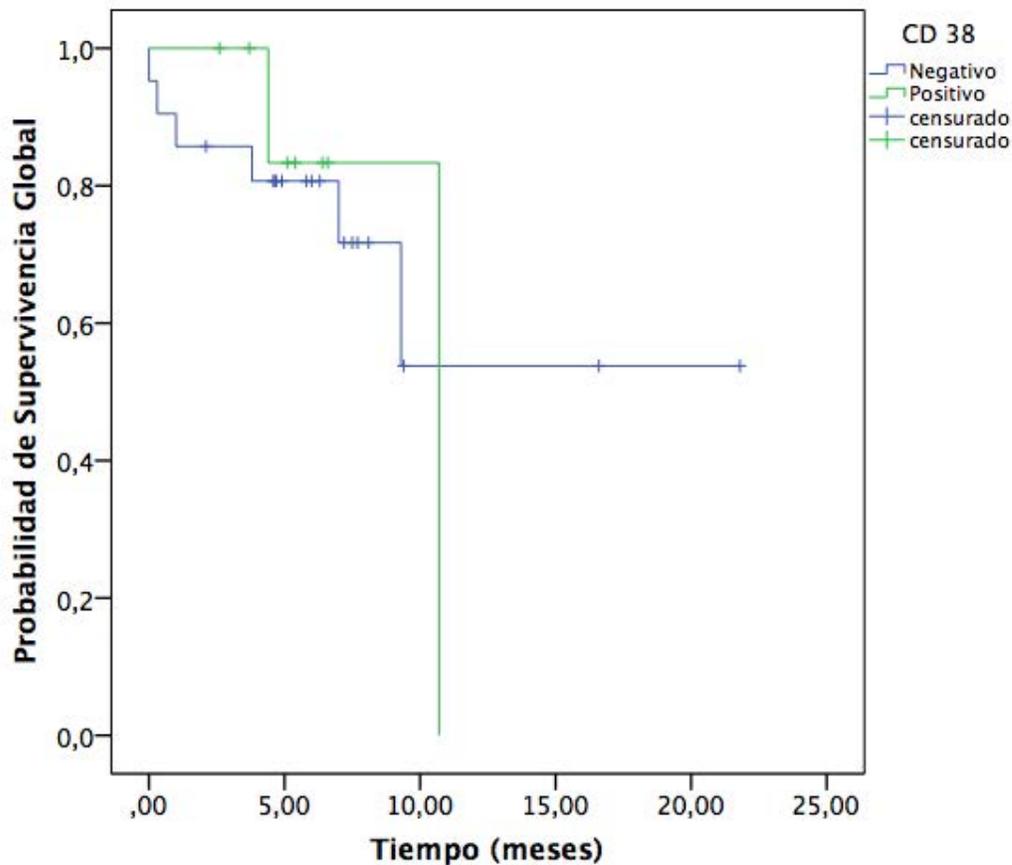


Gráfico 12 Sobrevida General según Presencia de CD38 en Pacientes con LLC HSJD

Respecto a la Sobrevida General, esta vez haciendo una comparación según la edad al diagnóstico (menores y mayores a 65 años de edad), se demostró que aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa ya que la $p=0,75$, en los pacientes menores a los 65 años de edad, no se ha alcanzado una mediana de supervivencia, mientras que para los mayores de 65 años de edad, esta fue de 10,7 meses, con un intervalo de confianza de 95%. Esto se observa en las curvas de Kaplan Meyer que se encuentran en el gráfico #13.

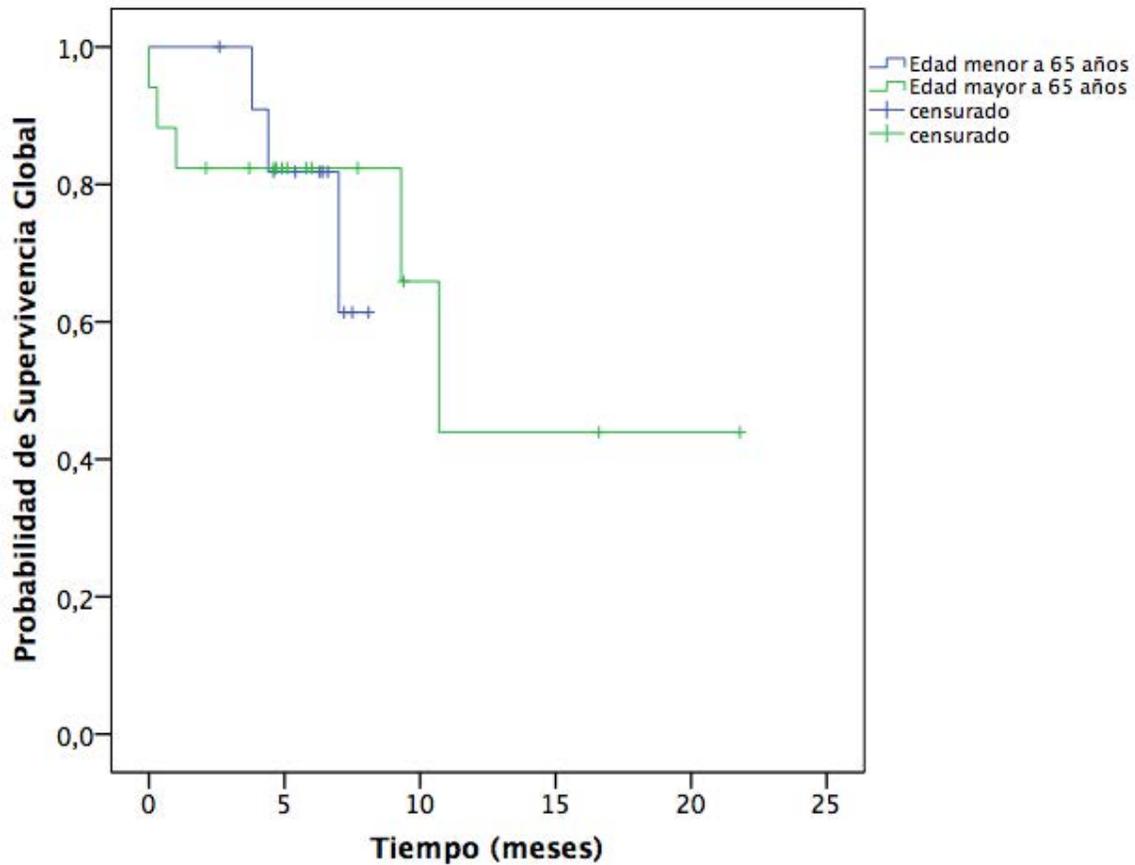


Gráfico 13 Sobrevivencia Global según Grupo Etario Mayor o Menor a 65 años, en Pacientes con LLC HSJD

Por último se procedió a realizar el análisis de la Supervivencia Libre de Progresión en pacientes con diagnóstico de LLC, en donde se observa que la mediana se alcanza alrededor de los 12 meses, y aproximadamente a los 30 meses cerca del 95% de los pacientes ha tenido progresión de la enfermedad. Esto se observa en el gráfico #14.

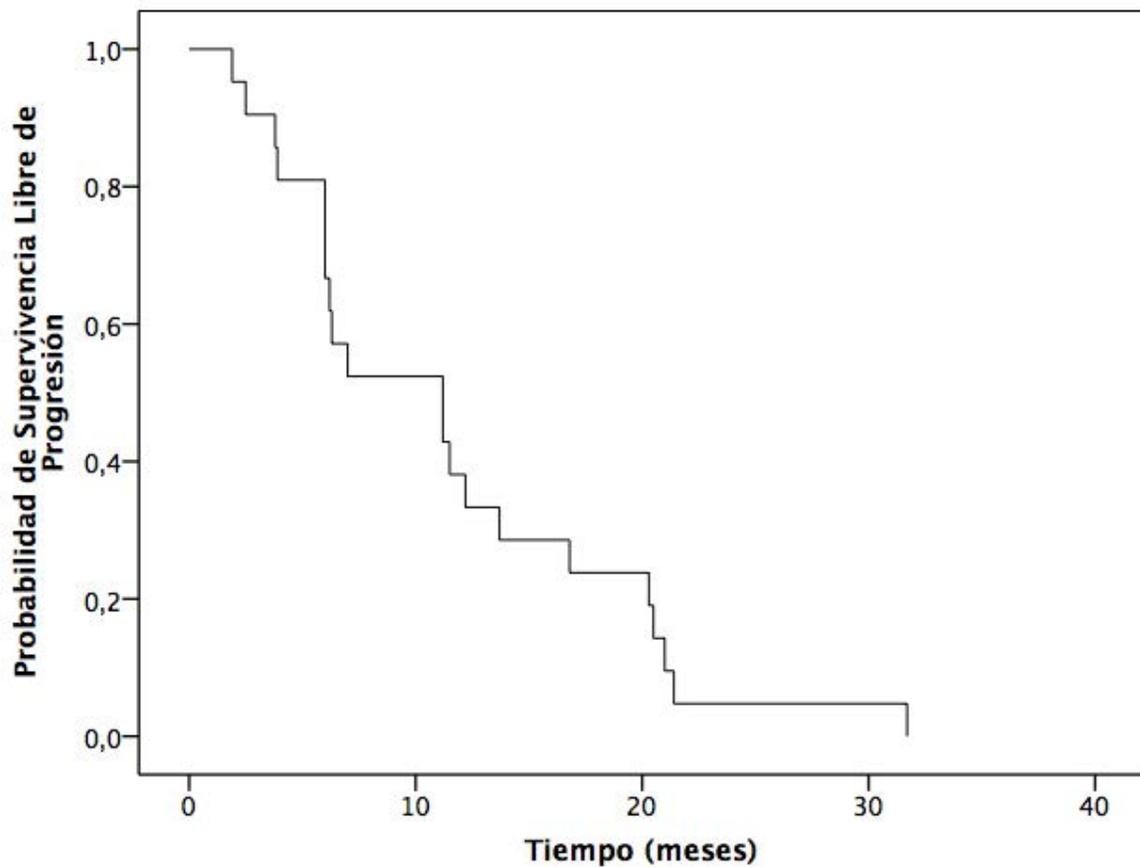


Gráfico 14 Sobrevida Libre de Progresión en Pacientes con LLC HSJD

Se compara la respuesta obtenida según el esquema de quimioterapia utilizado, entre el clorambucilo y el CCR, obteniéndose una diferencia de alrededor de 8 meses en la mediana de sobrevida, sin embargo esto no es estadísticamente significativo, ya que la $p = 0,7$. Esto se puede observar en el gráfico #15.

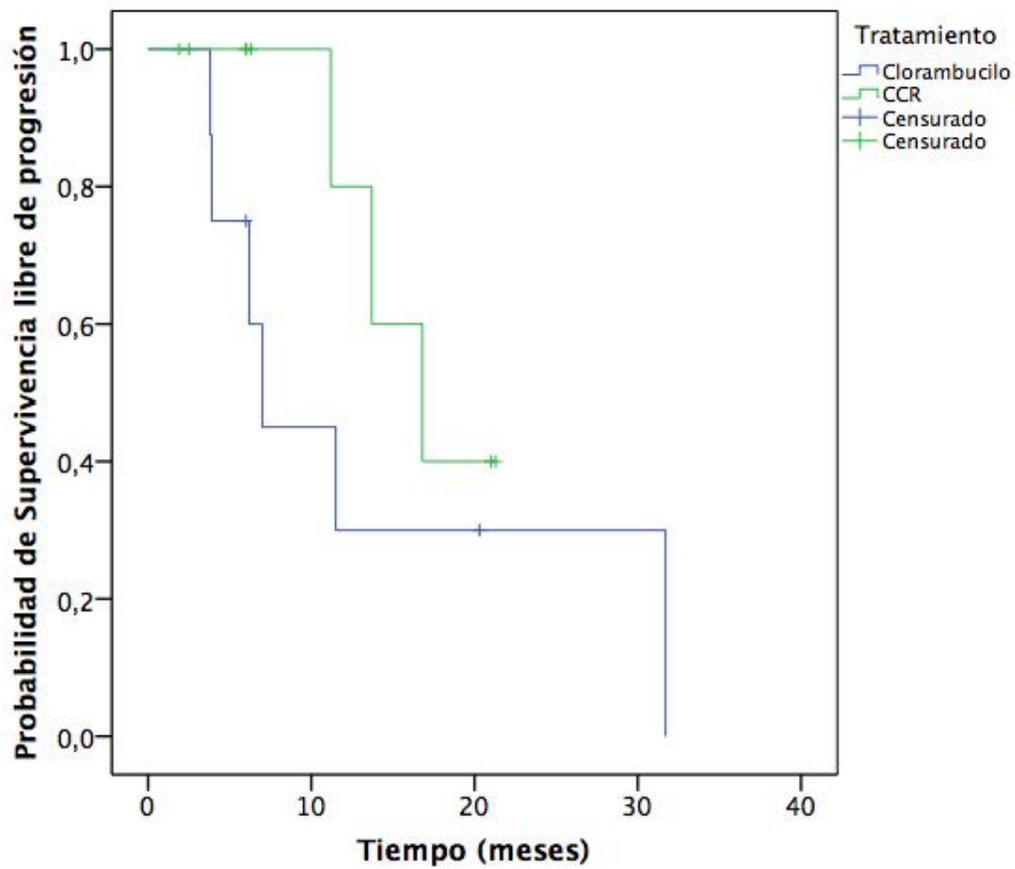


Gráfico 15 Sobrevida Libre de Progresión Según Esquema de Quimioterapia Utilizado en Pacientes con LLC HSJD

4.2 Análisis

En el presente trabajo se analizará las variables epidemiológicas de los pacientes que padecen de Leucemia Linfocítica Crónica en el Hospital San Juan de Dios, específicamente aquellos que se diagnosticaron mediante Citometría de Flujo.

Este es el segundo estudio de este tipo que se realiza tanto en el país como en hospital.

En el estudio previo se da información de un periodo de 20 años (de 1967 a 1988), y en el mismo sólo se reportó la aparición de 20 casos de pacientes diagnosticados con LLC, en su mayoría, pacientes con enfermedad muy avanzada (RAI 3 ó 4), definiendo que la frecuencia de LLC en el país era similar a la de los países orientales, esto quiere decir que era extremadamente baja. Sin embargo, es altamente probable que debido a que en aquel momento no existía la Citometría de Flujo y además que la realización de hemogramas en la población en general era extremadamente rara, el sub registro, el escaso diagnóstico de estadios tempranos y la falta de consulta de la población, fueron factores muy importantes que impidieron permitir conocer la LLC en forma completa.

En este trabajo se intenta comprender de una manera más exacta el comportamiento de la LLC en el Hospital San Juan de Dios, por lo cual se busca analizar las variables epidemiológicas de los pacientes, pero además también ver las características de la LLC a la hora del diagnóstico, los factores de mal pronóstico, la evolución y las respuestas a la primera línea de tratamiento quimioterapéutico empleado, así como sobrevida y efectos secundarios.

Es importante destacar que de la lista inicial de pacientes que fue suministrada por el centro de Citometría de Flujo, hubo al menos 28 pacientes que no tenían el diagnóstico clínico o morfológico de LLC, por lo que no fueron contemplados para el estudio, además hubo 3 pacientes que fueron diagnosticados con LLC con mucho tiempo de anterioridad, a quienes se les envió la Citometría de Flujo para corroborar el diagnóstico únicamente. Por lo cual de la lista inicial de 70 personas, sólo se analizó 38 individuos.

De los datos encontrados, se determinó que la incidencia se podría definir con los últimos tres años del estudio, debido a que en 2010 y 2011 el uso de la CMF no era nada frecuente y apenas estaba iniciando su uso, por lo que era poco utilizada, debido a olvido, poca confianza o falta de costumbre. Esto se puede ver, debido a que conforme fueron pasando los años, fue aumentando la cantidad de casos diagnosticados.

Si llama poderosamente la atención, que según el Centro Nacional de Tumores, perteneciente al Ministerio de Salud de nuestro país, en el 2010 se diagnosticaron a nivel nacional 11 casos, en el 2011 fueron 10, en el 2012 fueron 17 casos. En el año 2013 aumento a 24, y por último en el 2014 solamente 13 casos. Esta información no se encuentra de forma pública, debido a que en el Ministerio de Salud se lleva la estadísticas de Leucemias, agudas y crónicas todas por igual.

Este dato del Ministerio de Salud no es confiable o fidedigno, debido a que en el 2012, en el HSJD se diagnosticaron la mitad de los casos a nivel nacional, en el 2013 fue cerca de un 45% de todos los casos, y lo que es verdaderamente inverosímil, es que el 2014 se diagnosticó en el HSJD el

107% de todos los casos de los pacientes diagnosticados a nivel nacional. Esto se debe a que el reporte de los casos nuevos lo realiza patología, y no a todos los pacientes se les realiza biopsia.

Con estos datos es sumamente difícil establecer una incidencia y prevalencia, debido a que los datos son incompletos a nivel nacional y a nivel hospitalario los datos también son incompletos, el único de todos los años que podría ser confiable es el del 2014.

Se puede analizar que la incidencia es discretamente mayor en hombres que en mujeres, para una relación de 1,37 : 1, siendo esto inferior a lo que se describe en la literatura mundial, en donde la relación es de 1,7 : 1, por lo cual se podría asegurar que en el Hospital San Juan de Dios es más frecuente el diagnóstico de LLC en mujeres en comparación al resto del mundo. Esto se puede observar en el gráfico #1.

Respecto a la edad promedio a la hora en que se realizó el diagnóstico, se observa que en el Hospital San Juan de Dios se dio a más temprana edad, en comparación al resto del mundo, ya que mientras en la literatura internacional (8), el diagnóstico en promedio se produce a los 72 años, en el Hospital San Juan de Dios el promedio fue de 66,5 años, se da entonces en promedio 6 años antes de lo usual, lo cual tiene un alto impacto en la población, dado que estos pacientes se encuentran aún en edad económicamente productiva para la sociedad, y esta enfermedad les podría influir negativamente en este punto. Además que va a disminuir la calidad de vida y la sobrevivencia de estas personas.

También por otro lado se aumentarían los costos para el sistema de salud, debido a que al hacer el diagnóstico más tempranamente de una

patología que se comporta de forma crónica, traducirá que el número de consultas de cada paciente aumentará, así como es probable que se requieran tratamientos más caros y/o por un período de tiempo mayor. Por otro lado, al tener edades menores, es altamente probable que los pacientes puedan tolerar esquemas de tratamiento más complejos y de mayor intensidad, e incluso hasta la realización de un Trasplante de Médula Ósea.

En referencia al gráfico #3, se esperaría que los pacientes al tener una menor edad en promedio para realizar el diagnóstico, los pacientes deberían tener un menor número de comorbilidades, sin embargo, de los 38 pacientes estudiados únicamente 10 no presentan ningún tipo de enfermedad asociada, el resto presentan desde una hasta incluso 7 comorbilidades, en promedio estos 28 pacientes padecen de al menos 2 comorbilidades.

Otro dato del cual no se tenía ningún tipo de conocimiento, es de la distribución geográfica según el cantón de procedencia del paciente. Se esperaría que fuera mayor el número de pacientes provenientes de la zona sur del país, debido a que en esa zona es más frecuente el uso de agentes hematotóxicos, como lo son los herbicidas, fungicidas, y demás sustancias para la agricultura, sin embargo, se observó que los cantones afectados con mayor frecuencia son los cantones urbanos y más centrales, como lo son San José, Alajuelita y Desamparados, que juntos suman el 50% de pacientes. Mientras que los cantones de la zona sur juntos suman sólo 9 pacientes (23,6%). Esto probablemente sea explicado por dos factores, el primero es que la población de estas zonas (San José, Alajuelita y Desamparados) es extremadamente grande, en comparación con la zona sur y lo segundo es que es más accesible para la población urbana la

realización de un hemograma o el acudir a una cita médica que a los pobladores de la zona sur. Y esto se ve reflejado en la tabla #4, en donde la mayoría de los pacientes al ser referidos a la consulta externa de hematología no tenían ningún síntoma de la enfermedad, sino que el 52,7% de los mismos tenían una alteración en el hemograma, este realizado al azar o de rutina para el control de sus otras enfermedades crónicas.

En referencia a las características propiamente de la enfermedad, en una aplastante mayoría la misma se presentó en estadios tempranos, el 89,5% de los pacientes se catalogaron como en un estadio RAI 0 a 2, y tan sólo 4 pacientes se encontraban en un estadio avanzado de la enfermedad. Esto va de la mano con que la mayoría de los pacientes al ser referidos estaban sin ningún síntoma de la enfermedad, y como se mencionó anteriormente, esto se da en relación a la mayor accesibilidad que se tenga para la realización de un hemograma y con ello poder encontrar a los pacientes de forma más temprana. Esto asociado al hecho que la mayoría de pacientes no tenía una sobreexpresión del CD38 (sólo 9 lo presentaron y 5 de ellos como positivo débil), y a que la mayoría de pacientes a los que se les realizó citogenética esta estaba normal, sólo 2 con trisomías 12, que no traducen ninguna alteración en cuanto al pronóstico. Todo lo anterior se debería traducir en un comportamiento menos agresivo de la enfermedad, por lo menos en el hospital analizado.

La mayoría de pacientes requirió inicio de tratamiento debido a la duplicación linfocitaria, síntomas B no controlables o adenopatías no controlables mediante otros mecanismos, siendo muy raro la transformación a un tumor más agresivo, que solamente se observó en único paciente. En esto el comportamiento es muy similar al resto de la literatura mundial reportada.

Referente a los esquemas de tratamiento utilizados, llama mucho la atención que en todos los 29 expedientes revisados de pacientes que requirieron tratamiento, en ninguno se utilizara el FCR, considerado en la literatura mundial como el gold standart de tratamiento. Por el contrario se utilizó una variante como lo es el CCR (dos agentes alquilantes como lo son clorambucilo y ciclofosfamida asociado a rituximab), y que no ha sido descrito en la literatura. De los 29 pacientes que requirieron tratamiento, a la mayoría (48%) se le dio clorambucilo aislados, de estos 14, sólo 3 eran pacientes menores a 65 años, el resto todos eran pacientes con edades en su mayoría superior a los 75 años. De los otros esquemas utilizados, el segundo con mayor frecuencia fue el CCR, que se utilizó en 12 pacientes, en donde sólo 3 eran pacientes de más de 65 años, el resto tenían edades inferiores.

Analizando las respuestas obtenidas, se alcanzó un ORR del 89,5%, lo cual es bastante bueno tomando en cuenta que en la mayoría de pacientes el fármaco utilizado fue el clorambucilo, solo o en combinación. Respecto a los pacientes que recibieron únicamente clorambucilo, sólo 4 pacientes alcanzaron remisión completa clínica, o sea 28,5%, mientras que 8 (57%) logró una remisión parcial y 2 (14,2%) presentó enfermedad estable. Igual con clorambucilo sólo se logró una ORR de 85,5%, esta remisión completa clínica se logró mantener en promedio por 11,2 meses, lo cual habla de una recaída temprana, y la remisión no es sostenida. En aquellos pacientes a quienes se les dio el esquema de CCR, se observó una alta tasa de remisión completa, ya que 10 de los 12 pacientes la alcanzaron, para un 83%, y los otros 2 alcanzaron una respuesta parcial, para un ORR del 100%, igual la respuesta se mantuvo en promedio por 10,6 meses, con un rango de variabilidad extremadamente amplio, debido a que hubo pacientes con

1,9 meses de respuesta y hasta un máximo de 21,2 meses. Si comparamos ambos grupos, en término de sobrevida libre de progresión, como se observa en la gráfica #15, si existe una diferencia importante entre ambos grupos, de alrededor de 8 meses, sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Si procedemos a realizar la comparación del CCR con el FCR, según los resultados del grupo alemán (GCLLSG), en el estudio que le valió el establecimiento del FCR como el gold standard (12). El FCR obtuvo ORR de 92,8%, y PFS a los 2 años de 76,6%, mientras que el CCR obtuvo ORR del 100%, pero con PFS a los 12 meses de 25%.

Con respecto a la sobrevida general, se puede mencionar que más del 50% de los pacientes se encuentran vivos al corte del presente trabajo, algunos con alrededor de 50 meses de sobrevida. Claro, es muy importante mencionar que en términos de PFS, el 50% de los pacientes a los 11-12 meses ya se encontraban en recaída, y la curva continua disminuyendo, hasta llegar a los 30 meses, en donde sólo el 10% se encuentra aún en remisión (lo anterior se puede observar en las gráficas #10 y #14). Además se logró analizar la Sobrevida General según el estadio clínico de RAI de los pacientes, dividiéndolos en dos grandes grupos, el primero conformado por estadios RAI 0, 1 y 2, considerados estos como temprano y el otro a los RAI 3 y 4, considerados como tardíos. Allí si se logró observar una diferencia estadísticamente significativa en términos de sobrevida , en donde la mediana de sobrevida se alcanza en los estadios tardíos a los 13,3 meses, mientras que a los estadios tempranos, esta mediana aún no se ha alcanzado, por lo que el estadio clínico al diagnóstico si hace una diferencia muy importante.

Además en términos siempre de sobrevida general, se realizó la comparación entre aquellos pacientes que tenían al diagnóstico el CD38 positivo contra aquellos en los cuales estaba ausente (gráfica #12), demostrándose que no hubo una diferencia estadísticamente significativa, en los que tenían el marcador negativo la mediana de supervivencia no se alcanzó, mientras que los que si tenían el marcador se alcanzó a los 10,7 meses, por lo que quizá con un poco más de tiempo de seguimiento si se logre ver una diferencia significativa y se homogenice con la literatura mundial. En comparación de pacientes por grupo etario, al ser tan pocos los pacientes analizados, no era posible hacer subdivisión por decenios de vida, sino que se comparó aquellos pacientes mayores de 65 años contra aquellos menores de 65 años, se evidenció que en términos de sobrevida libre de progresión no hubo una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo en aquellos pacientes mayores a los 65 años, el 50% había recaído al término de los 6,2 meses, mientras que aquellos pacientes con menos de 65 años, el 50% recayó hasta los 11,5 meses, casi el doble de tiempo. En cuanto a términos de sobrevida general, la mediana de sobrevida para aquellos mayores a los 65 años fue de 10,7 meses y para los menores de 65 años, la mediana de sobrevida aún no se ha alcanzado, sin embargo estas diferencias no son estadísticamente significativas, por lo que quizá con un poco más de tiempo se logre que esa diferencia se ensanche y así lograr significancia estadística. Lo que si es importante mencionar, es que nuestra población al ser menor en promedio, en comparación con la literatura mundial, logra tener una sobrevida mayor, sin embargo para poder aseverar esto se requiere de mayor tiempo de seguimiento.

Respecto a los 10 pacientes que fallecieron, en promedio esto se dio a los 23,2 meses, de esos 10 pacientes 7 eran mayores a los 65 años, e incluso 5 mayores a los 75 años solamente 3 menores. Dentro de este grupo se

encontraban 3 con estadios clínicos avanzados, 2 que nunca recibieron tratamiento, 4 del grupo de clorambucilo, los 3 pacientes del R-CVP y solamente uno del grupo CCR. Por lo anterior se puede aseverar que los pacientes mayores de 65 años, tratados con clorambucilo o R-CVP, y de estadios clínicos avanzados fueron los que tuvieron mayor posibilidad de fallecer.

CAPÍTULO V
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

A. Los pacientes que se diagnostican en el Hospital San Juan de Dios, son pacientes mucho más jóvenes, en promedio, que lo está reportado en la literatura mundial, lo cual ocasiona un mayor impacto a nivel económico y familiar, debido a que muchas veces son personas económicamente activas para la sociedad y con familias aún relativamente jóvenes y que dependen del paciente.

B. A pesar de que los pacientes son jóvenes se observó mucha comorbilidad asociada, en donde en promedio se padecía de al menos 2 enfermedades aparte de la LLC, lo que dificulta el tratamiento y la respuesta que se pueda esperar a este, debido a las interacciones farmacológicas y la presencia de mayores efectos adversos y mayor fragilidad.

C. Se demostró que en esta población los marcadores de mal pronóstico son pocos, no se encontró ninguna delección del 17p o del 11q, aunque no hubo disponibilidad de FISH, además no hubo cariotipos complejos, realmente fueron muy pocos los pacientes con sobreexpresión del CD38, además de que los pacientes con enfermedad con estadios clínicos avanzados según RAI fueron pocos, por lo que en nuestra población se presentan LLC de una menor agresividad.

D. El sistema de salud es bueno y accesible, esto basado en que en su mayoría los pacientes con LLC fueron referidos a la consulta externa de hematología por hallazgos anormales e incidentales en cuanto al número de linfocitos, por lo que esto permitió realizar un diagnóstico muy temprano y lo que favorece a un mejor control y una mayor sobrevida.

E. Se demostró que los cantones urbanos son en los que es más frecuente el diagnóstico de la enfermedad, y esto debido probablemente a que una población mucho mayor, con mayor educación y con más accesibilidad al sistema de salud, por lo que se es capaz de realizar mayor número de diagnósticos y de una forma más temprana.

F. Se encontró que son poco frecuentes las complicaciones de la enfermedad que complican la evolución y el pronóstico del paciente, sólo se presentó un único caso con síndrome de Richter, un único caso de anemia hemolítica autoinmune y un único caso de infiltración extra ganglionar, como lo fue la infiltración gástrica.

G. Los esquemas terapéuticos mas comúnmente utilizados en nuestro centro fueron el clorambucilo y el CCR, en ambos casos las respuestas fueron aceptables, pero en su mayoría con progresión temprana de la enfermedad, y con una diferencia moderada pero no estadísticamente significativa a favor del esquema de CCR.

H. El uso del esquema CCR, es una buena alternativa para pacientes con LLC, con ORR del 100%, sin embargo habría que recopilar un mayor número de pacientes tratados con el mismo para saber realmente su eficacia y efectos secundarios y así lograr definir en que parte de la población es en la que se pueda alcanzar mayor beneficio.

I. La mortalidad en esta población es de 1 de cada 4 pacientes, lo cual no es despreciable, y se vio principalmente en pacientes con una enfermedad un poco más avanzada, mayor edad y tratados con

clorambucilo. Y en promedio fallecieron a los 2 años posterior al diagnóstico.

J. En el presente trabajo, y posterior a 5 cinco años, como máximo de seguimiento, la mediana de sobrevida no se ha alcanzado, sin embargo cerca del 90% de los pacientes ha presentado recaída, por lo que valdría la pena evaluar el esquema de tratamiento inicial y realizar cambios hacia otra línea, para lograr alcanzar respuestas más sostenidas en el tiempo.

K. Realmente se demostró una diferencia estadísticamente significativa en pacientes con estadios clínicos tempranos, en comparación con estadios avanzados, esto en cuanto sobrevida general. Además aunque no es estadísticamente significativo, si se logró demostrar diferencias importantes en la población basado en la edad (mayor o menor de 65 años) y en la presencia del CD 38, en donde pacientes con estadios clínicos tempranos, menores a 65 años y CD38 negativos tienen una sobrevida significativamente mayor a aquellos pacientes que no tengan estas variables.

5.2 RECOMENDACIONES

En futuros estudios respecto a este tema, debería de realizarse por un tiempo aún mayor de seguimiento, con el objetivo de poder llegar a una mediana de sobrevida, además de analizar no solamente la primera línea de tratamiento, sino también las subsecuentes terapéuticas que se utilizaron. Además al ampliar el tiempo de seguimiento del estudio se obtendrá un mayor número de pacientes, por lo que los resultados tendrán un mayor peso estadístico.

Además sería muy importante realizar un estudio a nivel de los tres hospitales centrales, para poder obtener los datos a nivel nacional, y poder conocer realmente como se comporta la LLC a nivel nacional y no solo en un único hospital.

Por otro lado, para otros estudios es de vital importancia poder comparar la base de datos del Centro Nacional de Citometría de Flujo con los presentes en el sistema de reportes de Aspirado de Médula Ósea, debido a que los datos del Centro Nacional de Citometría de Flujo no son 100% fidedignos, ya que hubo pacientes con otros diagnósticos, y no fue posible corroborar el diagnóstico hasta que se realizo la revisión de los respectivos expedientes. En el presente trabajo eso significo 30 pacientes con mal diagnóstico.

CAPÍTULO VI
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y ANEXOS

6.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bertilaccio, M, Scielzo, C, Muzio, M, Caligaris-cappio, F. An overview of chronic lymphocytic leukemia biology. *Best Practice and Research Clinical Haematology*. 2010;23(1): 21-32.
2. Binet, J, Auquier, A, Dighiero, G. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival . *Cancer*. 1981;48(2): 198-204.
3. Brown, J et al. The bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2015, Vol 125(19): 2915-2922.
4. Byrd, J.C. et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371(3): 213-223. Danilov, A. Targeted Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia: Past, Present and Future. *Clinical Therapeutics*. 2013;35(9): 1258-1270.
5. Danilov, A. Targeted Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia: Past, Present and Future. *Clinical Therapeutics*. 2013;35(9): 1258-1270.
6. Devereux, S, Cuthill, K. Chronic lymphocytic leukaemia. *Leukaemias*. 2013;41(5): 278-281.
7. Eichhorst, B, Dreyling, M, Robak, T, Montserrat, E, Hallek, M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011;22(Supplement 6): vi50-vi54.
8. Elizondo, J, Salazar, L, Ramón, M, Vásquez, L. Leucemia Linfocítica Crónica experiencia acumulada en el servicio de hematología del hospital San Juan de Dios. *Rev costarric cienc méd*. 1987;8(4): 281-284.
9. Furman, RR et al. CAL-101, An isoform-selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-Kinase P110delta, demonstrates clinical activity

- and pharmacodynamic effects in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2010; 370: 997-1007.
10. Furman, RR et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2014; 370: 997-1007.
 11. García, J, Giraldo, P, López, J, Ríos, E, Sastre, J. Guía de consenso nacionales para el estudio y tratamiento de los pacientes con leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(4): 175.e1-175.e8.
 12. Gribben, J. How i treat CLL up front. *Blood*. 2010;115(2): 187-197.
 13. Hallek, M. Therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *Best Practice and Research Clinical Haematology*. 2010;23(1): 85-96.
 14. Hallek, M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2013 update on diagnosis, risk, stratification and treatment. *American Journal of Hematology*. 2013;88(1): 804-816.
 15. Hallek, M, Cheson, B, Catovsky, D. 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;111(12): 5446-5456.
 16. Hallek, M, Fingerle-rowson, G, Fink, A.-M. Immunochemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) versus fludarabine and cyclophosphamide (FC) improves rates and progression-free survival (PFS) of previously untreated patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia. *ASH annual meeting abstracts*. 2008;112(11): 325.
 17. Jain, N, O'Brien, S. Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. *Blood*. 2015;126(4): 463-470.

18. Lin, T. Chronic Lymphocytic Leukemia. In: et al. (eds.) Hematology: Basic Principles and Practice. UK: Churchill Livingstone; 2009. p. 1170-1191.
19. Lobetti-bodoni, C, Bertoni, F, Stussi, G, Cavalli, F, Zucca, E. The changing paradigm of chronic lymphocytic leukemia management. *European Journal of Internal Medicine*. 2013;24(1): 401-410.
20. Mato, A, Jauhari, S and Schuster, J. Management of chronic lymphocytic leukemia in the era of B-cell receptor signal transduction inhibitors. *American Journal of Hematology*, 2015; vol 90, No 7: 657-664.
21. Matutes, E, Attygalle, A, Wotherspoon, A, Catovsky, D. Diagnostic issues in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Practice and Research Clinical Haematology*. 2010;23(1): 3-20.
22. Nabhan, C, Rosen, S. Chronic Lymphocytic Leukemia a Clinical Review. *JAMA*. 2014;312(21): 2265-2276.
23. Rai, K, Sawitsky, A, Cronkite, E. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2): 219-234.
24. Roberts, A et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016; 374(4): 311-322.
25. Ruchlemer, R, Polliack, A. Geography, ethnicity and roots in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*. 2013;54(6): 1142-1150.
26. Zent, C, et al. Management of patients with chronic lymphocytic leukemia with a high risk of adverse outcome: the Mayo Clinic approach. *Leukemia & Lymphoma*. 2011, 52(8): 1425-1434.

6.2 ANEXOS

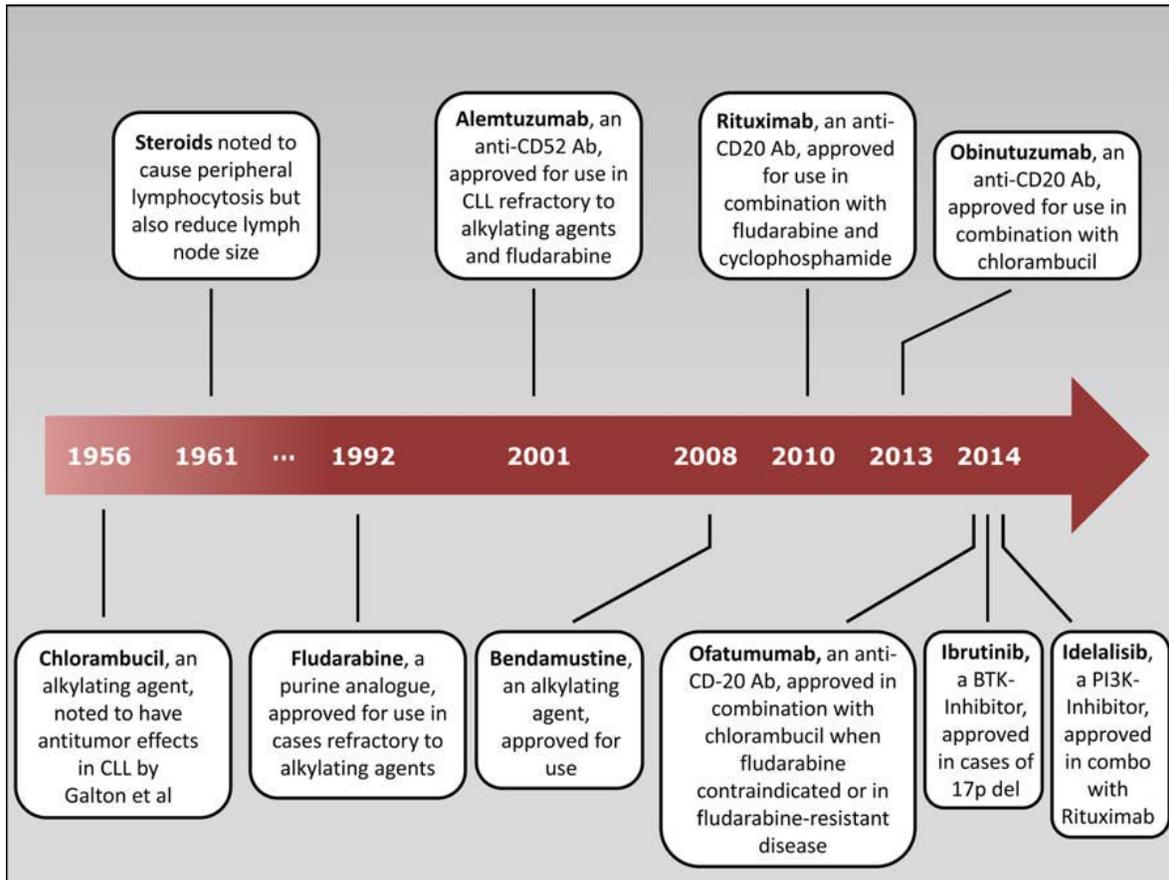


Figura 1 Línea de Tiempo en el Tratamiento de LLC (20)

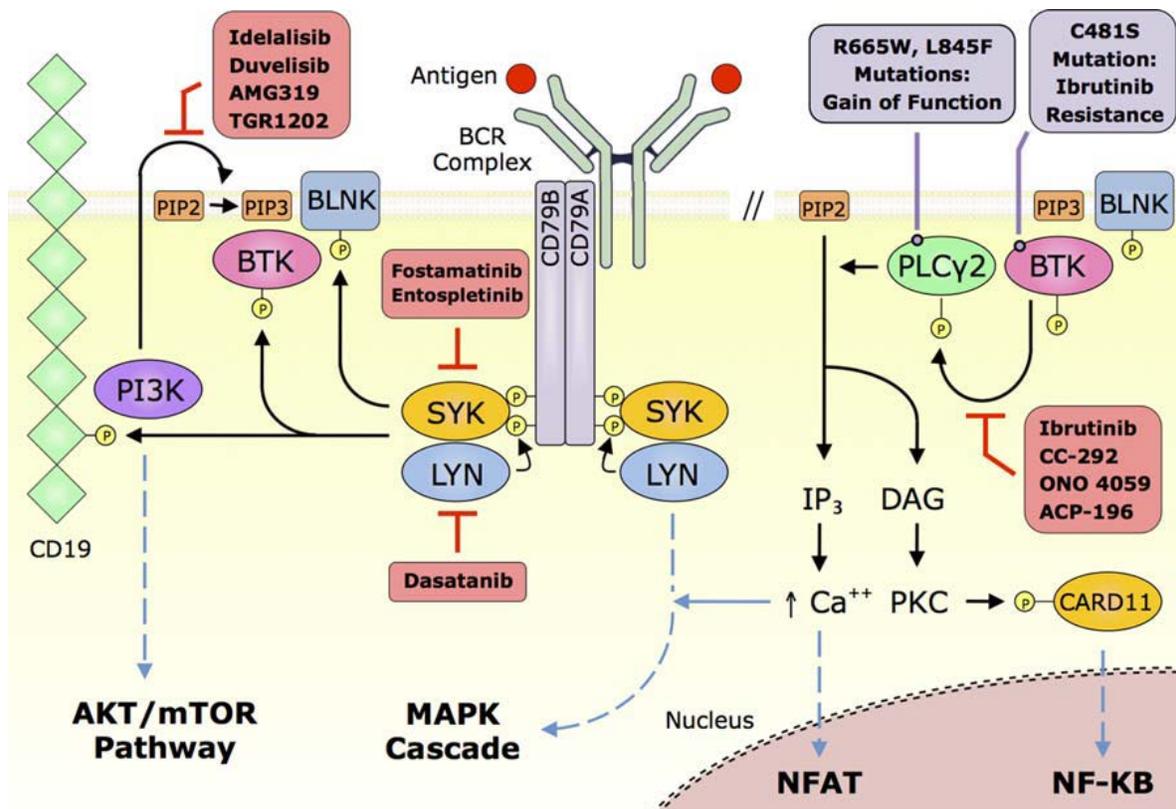


Figura 2 Vía de Señalización del Receptor de la Célula B (20)

Código: _____

Efectos adversos: _____

Edad: _____

Sexo: M F

Cantón: _____

Fecha Remisión: _____

RAI: I II III IV

Remisión Completa: (3 meses)

Fecha Dx: _____

- Sin síntomas B
- EF negativo
- PMN >1500
- Hb >11
- Pks >>100000

CD 38: Si No

Remisión Parcial: (2 meses)

Complicaciones: _____

- ↓50% de linfos Y
- ↓Adenopatias >50%
- PMN >1500 o
- Pks >100000 o
- Hb >11

Indicación de tratamiento:

- Falla medular
- Esplenomegalia
- Adenopatías
- Duplicación de linfocitos
- Autoinmunidad
- Citopenias
- Sxn B severos
- Otra _____

Fecha de Recaída: _____

Tiempo en remisión: _____ meses

Muerte: Si No

Fecha de muerte: _____

Fecha de último contacto _____

Fecha Tx: Inicio: _____

Final: _____

Esquema: _____