



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Título del trabajo

**Características clínicas de los pacientes con leucemia linfocítica crónica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

**Graduación oportuna mediante tesis para obtener el grado de especialista en Medicina Interna**

PRESENTA:

José Jiram Torres Ruiz

TUTOR DE TESIS:

Dr. Álvaro Aguayo González

Jefe del departamento de Hemato-Oncología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

MÉXICO D.F.

NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>Marco teórico.....</b>	<b>3</b>
<b>II.</b>	<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>28</b>
<b>III.</b>	<b>Justificación.....</b>	<b>29</b>
<b>IV.</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>30</b>
<b>V.</b>	<b>Material y métodos.....</b>	<b>31</b>
<b>VI.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>32</b>
<b>VII.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>39</b>
<b>VIII.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>41</b>
<b>IX.</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>42</b>

## Marco teórico.

### Definición.

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia de estirpe B CD5+ que involucra sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides. Predomina en ancianos y tiene un curso clínico variado (16)

### Epidemiología.

Es la forma más común de leucemia en el mundo occidental y cuenta para aproximadamente el 25% de todas las leucemias. La media de edad al diagnóstico es 65-70 años. Ochenta y un por ciento de los sujetos son mayores de 60 años (10); pero 20-30% de los pacientes tiene 60 años o menos y 5-10% tienen 50 años o menos al diagnóstico (8)

Aunque la edad avanzada, raza blanca e historia familiar de neoplasia hematológica se consideran factores de riesgo, la etiología de la enfermedad se desconoce. La LLC muestra una variación geográfica importante con incidencia marcadamente mayor en Estados Unidos y Europa y menor en Asia. Los caucásicos tienen la frecuencia más elevada (4.14%), negros (3.03%), hispanos (1.94%), nativos americanos (1.44%) y asiáticos (0.84%). El riesgo no aumenta al mudarse a un país con alta frecuencia, por lo que el papel de los factores genéticos parece ser más importante (4)

Originalmente se pensaba que La LLC era el único subtipo de leucemia no asociado a radiación ionizante, drogas o químicos. En la actualidad, estudios epidemiológicos han relacionado diversas industrias y ocupaciones con el riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin, entre ellas agricultura, metalurgia, industria de alimentos, aplicadores de pesticidas, pintores, impresores, directores de funerarias, embalsamadores, plomeros, trabajadores de tintorerías, ingenieros, mecánicos, trabajadores de cuero, constructores, trabajadores eclesiásticos y de ventas (4)

Las asociaciones más fuertes con LLC se han visto en agricultores y granjeros, especialmente por su exposición a pesticidas, particularmente herbicidas; no obstante, los granjeros también podrían estar expuestos a fertilizantes, combustibles, polvos orgánicos e inorgánicos como factor contribuyente. También se encontró aumento de la frecuencia en electricistas que han trabajado por más de 10 años y telefonistas (4)

Aproximadamente 5-10% de los pacientes con LLC tienen historia familiar clara de neoplasias hematológicas de estirpe B; entre las que se incluyen leucemia, linfoma de Hodgkin y macroglobulinemia de Waldenström (11) El aumento del riesgo de padecer LLC en familiares con LLC u otros trastornos linfoproliferativos está bien establecido. Di Bernardo et al identificaron 6 loci de riesgo para LLC en 2q13, 11q24.1, 15q23 y 19q13.32. De igual forma; Liang et al demostraron que se encuentran prolimorfismos en el gen de IL-10 y TNFSF10 en pacientes con LLC y macroglobulinemia de Waldenström (16)

Dado que la LLC es una neoplasia poco común, los pacientes que tienen al menos un familiar de primer grado con LLC se consideran con la forma familiar del padecimiento (11) Los hijos y hermanos de los pacientes con LLC sin historia familiar no tienen aumento del riesgo de padecerla, mientras que los familiares de primer grado de pacientes con historia familiar tienen cierto riesgo del cual se desconoce su magnitud (8) Algunos estudios han demostrado que la edad al diagnóstico de los pacientes con familiares con LLC ocurre 10-20 años antes (10) y el pronóstico es similar a las formas esporádicas (4)

### **Manifestaciones clínicas.**

Aproximadamente 50% de los pacientes son asintomáticos al diagnóstico y se encuentra linfocitosis incidental, con presencia de síntomas constitucionales en aproximadamente 15% de los sujetos (10) Otras manifestaciones de LLC incluyen linfadenopatía y organomegalia. De manera menos frecuente puede haber anemia hemolítica e infecciones de repetición. Las alteraciones de laboratorio comunes en pacientes con LLC incluyen leucocitosis, anemia y trombocitopenia (18)

Se ha demostrado infiltración subclínica a SNC en series de autopsias, inclusive en 41-50% de los enfermos con LLC, así como invasión de nervios periféricos, craneales y espacio peridural (1) Dichas alteraciones se relacionan con neuropatías periféricas, eventos hemorrágicos y mielopatías compresivas (2)

### **Diagnóstico e inmunofenotipo.**

Se diagnostica LLC cuando hay linfocitosis con más de 5000 linfocitos totales de estirpe B monoclonales con el inmunofenotipo característico de coexpresión de CD19, CD20, CD23 y CD5 (8)

Se conoce como linfocitosis B monoclonal a la existencia en sangre periférica de menos de 5000 linfocitos totales con inmunofenotipo de LLC. Se encuentra en 5-12% de la población general y en 7-12% de los familiares de primer grado de sujetos con LLC. Aproximadamente 1% de los sujetos con linfocitosis B monoclonal evolucionan a LLC al año por lo que algunos autores sugieren que se considere a la linfocitosis B monoclonal como una LLC de bajo riesgo. Dagklis et al analizaron rearrreglos de IGHV-D-J en 55 pacientes con linfocitosis B monoclonal. El gen más frecuente fue IGHV4-59/61 que raramente se observa en LLC, lo que demuestra que el repertorio de inmunoglobulinas de la linfocitosis B monoclonal difiere de la encontrada en LLC (16)

Algunos casos de linfocitosis B monoclonal se asocian a VHC, lo que refuerza la teoría de que la estimulación persistente por antígenos infecciosos o autoantígenos es un elemento clave en el desarrollo de linfocitosis B monoclonal y LLC (21) Se recomienda que los pacientes con linfocitosis B monoclonal sean evaluados cada año para verificar síntomas, exploración física y BH completa para monitorizar el desarrollo de neoplasias hematológicas (8)

### **Diagnóstico diferencial**

La linfocitosis asintomática no siempre se debe a LLC. En una serie de casos de 280 pacientes que presentaron más de 5000 linfocitos totales en al menos 2 ocasiones, 51.4% tuvo una resolución

espontánea, 30.4% tuvo LLC, 7.5% tuvo otra neoplasia maligna hematológica, 1.1% tuvo hepatitis C, 0.4% tuvo una gammopatía monoclonal de significado incierto y 9.3% no tuvo diagnóstico específico. En la actualidad, la citometría de flujo permite distinguir entre linfocitos malignos (clonales) y benignos (no clonales) (8)

Los principales diagnósticos diferenciales de LLC son los siguientes: (10)

**Causas benignas de linfocitosis B.** Postesplenectomía, malaria, linfocitosis B policlonal en fumadores (10)

**Causas benignas de linfocitosis T.** Infecciones bacterianas (tuberculosis, sífilis), infecciones virales (mononucleosis, CMV), enfermedad del suero, tirotoxicosis, enfermedad de Addison, postesplenectomía (10)

**Neoplasias de células B.** Leucemia prolinfocítica, fase leucémica de linfomas no Hodgkin (linfoma de células del manto, folicular, linfoma esplénico con linfocitos vellosos, MALT, linfoma de células grandes), leucemia de células peludas, macroglobulinemia de Waldenström (10)

**Neoplasias de células T.** Leucemia prolinfocítica T, leucemia/linfoma T del adulto, síndrome de Sézary, leucemia de linfocitos grandes granulares, linfoma T periférico (10)

#### Estadíaaje.

Dos sistemas de estadíaaje para LLC fueron desarrollados por Rai y Binet. Ambos clasifican a los pacientes en estadios basados en el grado de linfocitosis, linfadenopatía, organomegalia y falla medular (18) A continuación se muestra la clasificación de Rai y Binet y su correlación con la sobrevida

Estadio de Rai	Características	Sobrevida media en meses
<b>0</b>	Linfocitosis	150
<b>I</b>	Linfadenopatía	101
<b>II</b>	Hepato o esplenomegalia	71
<b>III</b>	Anemia (Hb <11g/dL)	19
<b>IV</b>	Trombocitopenia <100000	19

Estadio de Binet	Características	Equivalente de Rai	Sobrevida media en años
<b>A</b>	Linfocitosis (en sangre periférica y MO) con <3 áreas de involucro de nodos linfáticos	0-II	12
<b>B</b>	Linfocitosis con $\geq 3$ de involucro de nodos linfáticos con o sin hepato-esplenomegalia	I-II	7
<b>C</b>	Linfocitosis con anemia (Hb <11g/dL en hombres y <10g/dL en mujeres o trombocitopenia <100000	III-IV	2-4

El estadiaje de Rai y Binet no es suficiente para predecir el desenlace de los pacientes con LLC (18) De acuerdo con la clasificación clínica, al diagnóstico 55% se encuentran en Binet A, 30% en Binet B y 15% en Binet C. Los grupos de riesgo bajo son Rai 0; intermedio Rai/Binet I-II A y B y alto riesgo III y IVC (7)

Históricamente, menos del 50% de los pacientes se encontraban en estadio temprano al diagnóstico (Rai 0 ó Binet A) y era difícil distinguirla de la fase leucémica de otros linfomas no Hodgkin. En la actualidad, más de 75% de los pacientes se detectan en Rai 0 ó I y Binet A; es decir, como hallazgo incidental. El 30-50% de los pacientes que se encuentran en etapa avanzada de LLC tienen una variedad agresiva que implica alto riesgo. Esos sujetos habitualmente requieren tratamiento en los primeros 4 años de diagnóstico y tienen una sobrevida de 7-8 años (8)

### **Factores de pronóstico por laboratorio**

Previamente, el tiempo de duplicación de linfocitos fue uno de los principales factores de pronóstico en LLC. Se observó que los pacientes que duplicaban linfocitos en menos de 12 meses tenían menor sobrevida. El problema principal con esta medida es su carácter retrospectivo y el hecho de que muchas otras causas pueden producir linfocitosis, por lo que se han estudiado múltiples factores de pronóstico por laboratorio (8)

La timidina cinasa es una enzima que se encuentra involucrada en la vía de salvamento de síntesis de DNA y que correlaciona con la actividad proliferativa de células neoplásicas. Niveles elevados de esta enzima se relacionan con alto riesgo de progresión temprana en ciertos pacientes con LLC. En contraste, la  $\beta$ 2 microglobulina es una proteína extracelular componente del complejo HLA clase 1 que correlaciona con la carga tumoral y con el riesgo de progresión temprana. Se observan niveles elevados de  $\beta$ 2 microglobulina en pacientes con alta carga tumoral e infiltración extensa a médula ósea. En análisis multivariados se ha visto que la edad, funcionalidad, fosfatasa alcalina,  $\beta$ 2 microglobulina, DHL y conteo de leucocitos fueron los factores que más influyeron en la sobrevida de pacientes con LLC (7)

### **Factores de pronóstico citogenéticos.**

Inicialmente, se había considerado que las células de LLC derivaban de células B vírgenes del centro germinal; no obstante, estudios recientes han demostrado que 50% de las células clonales de LLC tienen mutaciones somáticas; lo que sugiere que provienen de células B más maduras. En 1999 se demostró que los pacientes con IgV<sub>H</sub> no mutada ( $\leq$ 2% de mutaciones con respecto a la secuencia germinal) tenían una sobrevida menor que los pacientes con IgV<sub>H</sub> mutada (8 vs 25 años) (8) El descubrimiento de los genes de IGVH en LLC ha sido importante en la determinación del pronóstico de la enfermedad, ya que los pacientes que tienen IGVH mutada tienen mucho mejor pronóstico que los que no. Una excepción a la regla es IGVH3.21 que es un factor de mal pronóstico independiente del status de mutación de IGVH (16)

Debido a que la determinación del status mutacional de IGVH no se encuentra ampliamente disponible se han encontrado diversos subrogados de este factor pronóstico. La expresión de

marcadores de superficie celular como ZAP-70 y CD38 es mayor en pacientes con IgV<sub>H</sub> no mutada. En el caso de la expresión de CD38, existe una discordancia de 30-40% e inclusive se piensa que la expresión de CD38 puede cambiar durante el seguimiento de la enfermedad en 25% de los pacientes lo cual limita su utilidad. Aun así, CD38 permanece como un marcador de alto riesgo en pacientes con LLC (8) Quienes tienen expresión de CD38 en más del 30% de los linfocitos son considerados como positivos y tienen menor supervivencia global y libre de progresión. Los pacientes con CD38 positivo tienen 75% de posibilidad de progresión de la enfermedad a 90 meses en comparación con 13% en quienes son negativos. Estos enfermos también responden en menor medida a la fludarabina (18)

Aunque hay buena correlación entre las mutaciones de IGVH y la expresión de ZAP-70 existe discrepancia en 10-20% de los casos. Rassenti et al evaluaron la importancia relativa de las mutaciones de IGVH, CD38 y ZAP-70. Se encontró que el factor pronóstico más importante era la expresión de ZAP-70 y que más aún los pacientes con expresión de ZAP-70 pueden dividirse en dos grupos de riesgo bajo e intermedio de acuerdo con el status mutacional de IGVH (16) Oppezzo et al también demostraron que el índice lipoproteína lipasa/mRNA de ADAM29 es un buen marcador del status mutacional de IGVH, aunque es necesario corroborarlo con más estudios (6)

Se encuentran anomalías citogenéticas en 80% de los individuos con LLC. Las más frecuentemente encontradas incluyen delección del 13q (65%), trisomía 12 (20%), delección de 11q (10%), y delección de 17p (5%) (8) La evolución a anomalías de cariotipo y complejidad genómica se asocian con mal pronóstico (16)

Se ha demostrado que la delección de 17p o mutaciones de p53 se relacionan con resistencia al tratamiento con agentes alquilantes, análogos de purinas y rituximab. Las alteraciones en la maquinaria de TP53 en ausencia de delección de 17p brindan el mismo mal pronóstico. Zen et al demostraron que existen mutaciones de TP53 en 4.5% de los pacientes que no tienen delección de 17p y esto tiene el mismo impacto en la supervivencia. En otros estudios se observó que el porcentaje de pacientes con alteraciones en TP53 en ausencia de delecciones de 17p es de hasta 22.7% (16)

En un estudio retrospectivo por Tam et al de 99 sujetos con delección de 17p se determinó que de 67 pacientes asintomáticos, 53% desarrolló LLC sintomática con requerimiento de tratamiento a los 3 años. Los factores de riesgo para progresión de la enfermedad fueron Rai de I o más, IgV<sub>H</sub> no mutada y delección de 17p en 25% de los núcleos o más; lo cual demuestra que no todos los pacientes con delección del 17p tienen un curso agresivo de la enfermedad, y enfatiza que el tratamiento solo debe iniciarse cuando la enfermedad se encuentra activa y sintomática (16)

Los pacientes con delección del 13q14 tienen características más favorables entre las que se encuentran Binet A (72%), IgV<sub>H</sub> mutada y progresión lenta de la enfermedad. En contraste, los que tienen delección de 17p y 11q tienen enfermedad avanzada con rápida duplicación de linfocitos, esplenomegalia y adenopatías generalizadas; esta última característica es especialmente frecuente en pacientes con delección de 11q. La delección de 11q y 17p se asocia a IgV<sub>H</sub> no mutada. Otros genes predisponentes incluyen el de ataxia telangiectasia (7)



Estudios experimentales con células de LLC *in vitro* revelaron la presencia de translocaciones cromosómicas en 34% de los casos; las cuales fueron balanceadas y no balanceadas. Ocurrieron en 13q14, 11(q21q25), 14q32 o en regiones vistas en linfomas como 1(p32p36), 1(q21q25), 2(p11p13), 6(p11p12), 6(p21p25) y 18q21. En aquéllos pacientes con estas alteraciones cromosómicas se observó menor tiempo para el inicio del tratamiento y menor sobrevida (7)

El impacto sobre el pronóstico de los diversos marcadores citogenéticos de pacientes con LLC es el siguiente: (15)

**Cariotipo:**

Normal (28%), tiempo de inicio del tratamiento (49 meses), sobrevida global (111 meses)

Del 13p (55%), tiempo de inicio del tratamiento (92 meses), sobrevida global (133 meses)

Trisomía 12 (16%), tiempo de inicio del tratamiento (33 meses), sobrevida global (114 meses)

Del 11q (13%), tiempo de inicio del tratamiento (13 meses)

Del 17p (9%), tiempo de inicio del tratamiento (9 meses)

**Status mutacional de IGVH y subrogados:**

IGVH mutada (47%) tiempo de inicio del tratamiento (47 meses), sobrevida global (300 meses)

IGVH no mutada (53%), tiempo de inicio del tratamiento (42 meses), sobrevida global (115 meses)

ZAP-70 positivo (46%), tiempo de inicio del tratamiento (35 meses)

ZAP-70 negativo (54%), tiempo de inicio del tratamiento (110 meses)

CD38 negativo (67%), tiempo de inicio del tratamiento (94 meses), sobrevida global (193 meses)

CD38 positivo (33%), tiempo de inicio del tratamiento (40 meses), sobrevida global (109 meses).

La respuesta a la terapia es el principal factor pronóstico ya que correlaciona con la sobrevida. El principal marcador que brinda resistencia al tratamiento es la deleción de 17p. Los enfermos que tienen deleción de 11q también responden mal a fludarabina (16)

Hay evidencia de que los pacientes con LLC no mutada, expresión de ZAP-70 y CD38 tienen menor duración de la respuesta al tratamiento. En un reporte reciente de pacientes tratados con quimioinmunoterapia, el status de mutación de IGVH no correlacionó con la tasa de respuestas completas; sin embargo, la duración de la remisión completa fue significativamente más corta en pacientes con IgV<sub>H</sub> no mutada. En el análisis multivariado, la IgV<sub>H</sub> no mutada fue el único determinante de la duración de la remisión, independientemente del tipo de régimen utilizado (16)

### **Factores pronóstico moleculares.**

La familia de proteínas Bcl-2 juega un papel crítico en la regulación de la apoptosis en células de LLC. Pepper et al analizaron la expresión de Bcl-2, Bax y Mcl-1 en 185 pacientes con LLC. La expresión de Mcl-1 correlacionó significativamente con el estadio de la enfermedad, tiempo de duplicación de linfocitos, status de mutación de IGVH, expresión de CD38 y ZAP-70. Adicionalmente, Mcl-1 y la relación Mcl-1/Bax correlacionaron fuertemente con la resistencia *in vitro* a fludarabina y con la disminución de tiempo para iniciar tratamiento. Los niveles de Mcl-1 también correlacionaron con la respuesta a la combinación pentostatina, CFM y rituximab (16)

Las moléculas similares al receptor Fc tienen propiedades inmunoregulatoras basadas en tirosín cinasas y se expresan en células B. Li et al compararon la expresión de estas moléculas con el status de mutación de IGVH, CD38 y ZAP-70. Las moléculas similares al receptor Fc tipo 1, 2, 3 y 5 se encontraron más frecuentemente en LLC mutada que en LLC no mutada, células CD19+ y linfocitos B policlonales. En el análisis multivariado se demostró que la expresión de moléculas similares al receptor Fc correlaciona fuertemente con el status de mutación IGVH; sin embargo, solo la tipo 2 mantuvo un valor pronóstico independiente y esta molécula mostró una concordancia de 94.4% con las mutaciones de IGVH (16)

Los microarreglos de RNA son RNA pequeños no codificantes que frecuentemente se encuentran desregulados en tumores. En muchas LLC la expresión del microarreglo de RNA 15a/16-1 localizado en 13q14 se encuentra abolida o reducida y la expresión de este microarreglo correlaciona de manera inversa con la expresión de BCL2 (19) Los microarreglos de RNA, especialmente miR-223 y miR-29 se encuentran regulados a la baja y correlacionan con mal pronóstico en pacientes con LLC (16)

### **Alteraciones hematológicas y autoinmunes.**

Dentro de las complicaciones de la leucemia linfocítica crónica se incluyen impedimento de la función de células T, NK, neutrófilos, monocitos y macrófagos. La producción de Ig por células B y respuesta a antígenos se encuentra disminuida. Las células T aumentan y pueden ser oligoclonales. Algunas células T CD8+ presentan especificidad para CMV. Existe inversión de la relación CD4/CD8 con predominio de la respuesta Th2 (14)

La clasificación de Rai-Binet pone en estadios avanzados a los pacientes que tienen anemia o trombocitopenia independientemente de la causa (infiltrativa vs autoinmune). La anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia que no responde a terapia inmunosupresora es indicación de terapia citoreductora (21)

La mayoría de las manifestaciones autoinmunes de la LLC son hematológicas: anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia inmune, aplasia pura de serie roja, granulocitopenia autoinmune; las dos primeras son las más frecuentes. A pesar de que estas complicaciones son bien reconocidas, su incidencia difiere de acuerdo con diferentes series. En la serie publicada por Zent et al durante 10 años se observaron citopenias autoinmunes en 4.3% de los pacientes,

independientemente del estadio de la enfermedad. Ocurrió anemia hemolítica en 2.3% de los casos, trombocitopenia inmune en 2% de los casos y aplasia pura de serie roja en 0.5% de los casos. En un periodo de seguimiento de 28 años, el diagnóstico de citopenias autoinmunes fue confirmado en 7% de los pacientes en otra serie, 5.1% fueron anemia hemolítica autoinmune, 2.1% trombocitopenia inmune y 0.1% síndrome de Evans. De manera interesante, algunas citopenias autoinmunes pueden ocurrir antes del diagnóstico de la enfermedad y otras posterior al tratamiento (5% después de fludarabina) y 5% después de clorambucil como monoterapia (21)

Muy raramente, lesiones autoinmunes no hematológicas ocurren en pacientes con LLC. Solo se ha encontrado relación con tres entidades que incluyen pénfigo paraneoplásico, glomerulonefritis y angioedema adquirido. La asociación con desórdenes neurológicos, coagulopatías adquiridas y glomerulonefritis asociada a ANCA se encuentra en duda (21)

La autoinmunidad en LLC puede ser desencadenada por células B no malignas y malignas, el primer fenómeno es mucho más común y cuenta para el 90% de los casos. Las células B no malignas producen IgG policlonal de alta afinidad por mecanismos inducidos por células T y tienen como blanco RhD, RhCcEe y B3 en anemia hemolítica autoinmune y GpIIb/IIIa en trombocitopenia inmune. Las células opsonizadas son destruidas a través de citotoxicidad mediada por anticuerpos, probablemente por estímulo de los linfocitos neoplásicos (21)

Tanto las células T como las células NK se encuentran aumentadas en sangre periférica de pacientes con LLC con aumento significativo de células T CD4+ en zonas de infiltración. El número de células T y NK en sangre periférica es de valor pronóstico. De igual forma, los linfocitos T reguladores se ven incrementados probablemente en relación a estimulación por células neoplásicas a través de la vía CD70. Otra posibilidad para los fenómenos autoinmunes es que las células neoplásicas funcionan como células presentadoras de antígeno que interactúan con células T cooperadoras autoreactivas. La sobreexpresión del factor activador de células B y del ligando inductor de proliferación, dos miembros de la familia del factor de necrosis tumoral, también juega un papel en el microambiente celular para el desarrollo de autoinmunidad (21)

Menos del 10% de las citopenias autoinmunes son causadas por anticuerpos monoclonales producidos por células B neoplásicas, estos anticuerpos son IgM habitualmente dirigidos contra el antígeno I de los eritrocitos y la gp IIb/IIIa que pueden causar anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune respectivamente mediante activación del complemento o por citotoxicidad mediada por anticuerpos (21)

El hecho de que las células B neoplásicas raramente producen autoanticuerpos capaces de causar enfermedades autoinmunes contrasta con el hecho de que frecuentemente se encuentran anticuerpos monoclonales polireactivos que reaccionan contra diferentes proteínas del citoesqueleto, estructuras que contienen fosforilcolina y LDL oxidadas. Se ha sugerido un papel de la estimulación por autoantígenos en la progresión de la enfermedad cuando las moléculas citoplásmicas blanco son expuestas en la superficie de linfocitos apoptóticos a las células de LLC (21)

Vanura et al reportaron anemia hemolítica autoinmune o infección crónica en 186 pacientes con LLC. Los pacientes con historia de infecciones crónicas tuvieron IGVH mutadas más frecuentemente, citogenética de riesgo intermedio o alto (deleciones de 11q y 17 p, trisomía 12) y mayor expresión de CD38. Los fenómenos autoinmunes tuvieron predominio en mujeres y en pacientes con IgV<sub>H</sub> no mutada (16)

En estudios retrospectivos se ha observado que los pacientes con LLC que se presentan con citopenias autoinmunes tienen una alta prevalencia de linfocitosis B monoclonal y que la presencia de anemia hemolítica autoinmune refractaria es un indicador de progresión de linfocitosis B monoclonal a LLC (21)

El análisis realizado por Moreno et al, demostró una asociación significativa entre fenómenos autoinmunes, mayor linfocitosis, menor tiempo de duplicación de linfocitos y estadio más avanzado de acuerdo con Rai y Binet. No se ha demostrado una diferencia en la supervivencia global entre pacientes con y sin fenómenos autoinmunes aunque Moreno et al observó un aumento en el número de muertes en pacientes con fenómenos autoinmunes (85 vs 58%) (21)

El estudio de Zen et al, mostró una asociación significativa entre citopenias autoinmunes y conteo de linfocitos. El riesgo de fenómenos autoinmunes también aumentó con la edad. Recientemente un estudio retrospectivo que evaluó 270 pacientes con ZAP-70 disponible por inmunohistoquímica se encontró este marcador positivo en 80.4% de los pacientes pero solo en 43% de los que no tenían citopenias autoinmunes. Visco et al analizaron 473 casos de LLC y encontraron 66% de casos de anemia hemolítica autoinmune, pero solo 28% de los pacientes sin anemia hemolítica autoinmune tenían IgV<sub>H</sub> no mutada. (21)

Cuando se desarrolla anemia y trombocitopenia en un paciente con LLC de riesgo bajo a intermedio, es importante investigar otras causas de dichas alteraciones antes de atribuirlo a progresión de la enfermedad. Los pacientes que tienen anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes generalmente presentan respuesta a ciclosporina, esteroides y rituximab; mientras que los que presentan anticuerpos fríos habitualmente necesitan quimioterapia. La aplasia pura de serie roja usualmente se encuentra mediada por supresión de precursores eritroides por células T o anticuerpos; su tratamiento es a base de ciclosporina (8)

Ocurre trombocitopenia inmune en aproximadamente 5% de los pacientes con LLC. Puede tratarse inicialmente con esteroides, rituximab y otros inmunosupresores y aquellos que no responden deben tratarse con quimioterapia (8)

Se ha propuesto que los fenómenos autoinmunes en pacientes con LLC sean clasificados en dos grupos; autoinmunidad simple (que ocurre en pacientes con enfermedad estable) y compleja (si hay enfermedad progresiva concomitante). El tratamiento puede llevarse a cabo mediante agentes alquilantes, análogos de purinas y alemtuzumab. Algunos fenómenos autoinmunes ocurren después del inicio del tratamiento probablemente debido a la pérdida de tolerancia inmunológica por toxicidad de células T reguladoras. En un estudio de D'Arena et al, rituximab fue efectivo en la trombocitopenia inmune simple refractaria, con respuesta completa y parcial de 57

y 29% respectivamente. Kaufman et al han mostrado resultados similares con la combinación de rituximab, CFM y dexametasona para la anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia inmune simple refractaria y compleja. El mismo régimen ha sido usado para el síndrome de Evans y la aplasia pura de serie roja (21)

### **Estratificación de riesgo en pacientes asintomáticos**

De acuerdo con los factores de pronóstico mencionados en la sección anterior, los pacientes se clasifican en grupos de riesgo y la estrategia de tratamiento en pacientes con enfermedad en estadio temprano es administrar quimioterapia de acuerdo con este (13)

**Bajo riesgo.** Esta categoría incluye a los pacientes con LLC en estadio temprano que tienen IgV<sub>H</sub> mutada y ausencia de delección de 17p u 11q con delección de 13q o cariotipo normal (13)

**Riesgo intermedio.** Engloba a los pacientes con trisomía 12 (13)

**Riesgo alto.** Aquellos enfermos que presentan delección de 17p u 11q o IgV<sub>H</sub> no mutada (13)

Las diferencias en la sobrevida media esperada y en la sobrevida libre de tratamiento entre los grupos de riesgo son dramáticas. Por ejemplo los pacientes en los grupos de riesgo bajo e intermedio tienen una sobrevida de >15 y 10 años respectivamente. El intervalo sin tratamiento es de >5 años y 3-4 años respectivamente. En contraste, los pacientes de alto riesgo tienen una expectativa de sobrevida de 3-8 años y por lo tanto tienen menos tiempo de intervalo libre de tratamiento (1-4 años). Aunque el tratamiento inmediato podría sugerirse en estos pacientes, en la actualidad solo se recomienda en estudios clínicos. La quimioterapia temprana en los pacientes de riesgo bajo o intermedio no mejora la sobrevida (13). Los pacientes con síntomas, tienen la menor expectativa de vida y por lo tanto, son tratados desde el inicio de las molestias (18)

### **Manejo de pacientes asintomáticos de bajo riesgo**

Diversos metaanálisis con 2048 pacientes han demostrado un ligero aumento en la mortalidad en sujetos asintomáticos que reciben quimioterapia inmediata (42.6% vs 41.6%) sin que esta diferencia sea significativa. A 10 años no existe diferencia significativa en la sobrevida. Por otra parte, se ha comprobado que el tratamiento inmediato con clorambucil con o sin esteroides no resulta en mejoría de la sobrevida con respecto a observación (44 vs 47%) en pacientes con estadios tempranos de la enfermedad (10). Casi la mitad del total de las causas de muerte en estos pacientes son por razones diferentes de la LLC y muchas de ellas fueron por otras neoplasias, aparentemente no relacionadas con el tratamiento (3)

Dependiendo de la edad, la mayoría de los pacientes en esta categoría nunca requerirán tratamiento y deben tener un seguimiento cada 6-12 meses para revisión de síntomas, exploración física y BH completa. En un estudio observacional de 300 pacientes con LLC, 24% murieron de progresión de la enfermedad y 38% murió de complicaciones relacionadas con la enfermedad (neoplasia secundaria o infección) (8)

**Manejo de pacientes asintomáticos de alto riesgo.** Los pacientes en esta categoría tienen una sobrevida de menos de 8 años. Aquellos con delección de 17p tienen una sobrevida de 2-4 años. Se requiere dar seguimiento cada 3-6 meses para iniciar tratamiento al momento de la aparición de los síntomas.

### **Indicaciones y elección del tipo de tratamiento**

La leucemia linfocítica crónica es un trastorno indolente incurable con quimioterapia convencional, incluyendo trasplante autólogo de médula ósea (9)

Las principales indicaciones de tratamiento incluyen la presencia de fenómenos autoinmunes sin respuesta a terapia inmunosupresores, citopenias, duplicación de linfocitos en menos de 6 meses y enfermedad sintomática. Los síntomas importantes en esta categoría incluyen síntomas B, fatiga extrema, linfadenopatía y esplenomegalia progresivas (8)

La elección del tipo de tratamiento debe tomar en cuenta los siguientes aspectos (13):

**Características del paciente.** Incluyen edad, comorbilidades, función orgánica, funcionalidad y preferencias. Estas son las primeras características que determinan si el tratamiento es paliativo o tendrá el objetivo de promover una sobrevida libre de progresión prolongada. No se deben dar análogos de purinas en pacientes con insuficiencia renal ni en quienes presenten fenómenos autoinmunes por el riesgo de exacerbarlos y aumentar la toxicidad por la disminución de la función renal. Para los pacientes con expectativa de vida menor o igual a dos años se recomienda rituximab, clorambucil o fludarabina (13)

**Características de la enfermedad.** La enfermedad avanzada y una carga tumoral importante son factores de riesgo para que no haya respuesta completa. Aproximadamente 10% de los pacientes con LLC presentan delección de 17p; en ellos se recomienda referencia para participación en ensayos clínicos (13)

### **Respuesta al tratamiento.**

A continuación se muestran los criterios de respuesta al tratamiento de LLC:

<b>Criterio</b>	<b>Respuesta completa</b>	<b>Respuesta nodular parcial</b>	<b>Respuesta parcial</b>	<b>Enfermedad progresiva</b>
<b>Síntomas</b>	Ausente	Ausente	Presentes o no	No especificado
<b>Linfadenopatía</b>	Ausente	Ausente	≥50% de reducción	≥50% de aumento o nuevas adenopatías
<b>Hepato-esplenomegalia</b>	Ausente	Ausente	≥50% de reducción	≥50% de aumento o nueva hepato-esplenomegalia
<b>Neutrófilos totales</b>	≥1500	≥1500	≥1500 o mejoría ≥50%	No especificado
<b>Linfocitos totales</b>	<4000	<4000	≥50% de reducción	≥50% de aumento o al menos 5000 linfocitos

				totales
<b>Plaquetas</b>	>100000	>100000	>100000 ≥50% mejoría	ó No especificado de
<b>Hb</b>	>11 g/dL	>11 g/dL	>11 o ≥50% de mejoría	No especificado
<b>Médula ósea</b>	Normocelular <30% de linfocitos, sin infiltrado nodular o intersticial	Normocelular <30% de linfocitos, con infiltrado nodular	Normal o con enfermedad persistente	No especificado
<b>Otros</b>	NA	NA	NA	Transformación a leucemia prolinfocítica o síndrome de Richter

Muchos parámetros son evaluados para medir la respuesta al tratamiento. Típicamente se reportan el tiempo hasta el inicio del tratamiento y las respuestas globales; en LLC las respuestas completas son poco frecuentes. La sobrevida libre de progresión es crítica ya que habla de la respuesta desde el inicio del tratamiento. Un parámetro importante reciente es el de la enfermedad mínima residual que se refiere al pequeño número de células leucémicas que permanecen durante y después del tratamiento en sangre periférica y MO con desaparición de todos los signos y síntomas de la enfermedad. La enfermedad mínima residual se considera el principal riesgo de recaída de la enfermedad y aun se encuentra en debate como tratarla. De igual forma la evaluación de la toxicidad es fundamental en estudios clínicos (18)

### Tratamiento de primera línea

#### Agentes alquilantes.

**Clorambucil.** Por aproximadamente 40 años, el clorambucil ha sido el tratamiento de elección para LLC. La respuesta global con clorambucil es 30-40% con 5% o menos de respuestas completas. A pesar de que no se encuentran diferencias en la sobrevida con respecto al uso de análogos de purinas, la calidad de vida es mayor en pacientes que son tratados con fludarabina (8)

**Terapia combinada con esteroide vs terapia con clorambucil.** En metaanálisis de 424 pacientes se sugiere que la adición de esteroides a clorambucil no afectó la sobrevida de los enfermos, aunque el número de la muestra fue pequeño. En estudios similares de 10 ensayos clínicos se evaluó la respuesta al tratamiento con CHOP y COP en comparación con clorambucil; no se observó diferencia en la sobrevida a 5 años. La mayoría de las muertes fueron atribuidas a LLC (3) En el mismo estudio se demostró que no había diferencia en la sobrevida global a 5 años en pacientes con LLC Binet B o C sin tratamiento previo que recibieron COP, CHOP, clorambucil y epirubicina comparado con aquellos que recibieron clorambucil con o sin esteroides (48% vs 48%). La inclusión de un antraciclino de manera temprana no mejoró la sobrevida a 5 años (8)

## **Análogos de purina.**

**Fludarabina.** En un estudio aleatorizado, el uso de fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup> de SC IV por 5 días cada 28 días en comparación con clorambucil 40 mg/m<sup>2</sup> SC cada 28 días en pacientes vírgenes a tratamiento se observó una respuesta global de 63% y 20% de respuesta completa en el brazo de fludarabina en comparación con 37% y 4% respectivamente en el brazo de clorambucil. La media de tiempo de progresión fue significativamente mayor en pacientes que recibieron fludarabina (20 meses vs 14 meses) no se observó diferencia significativa en la sobrevida global. El tratamiento con fludarabina fue bien tolerado aunque se asoció a infecciones grado 3 y 4; por lo tanto, la fludarabina parece ser superior a clorambucil como monoterapia. Habitualmente no debe usarse en combinación con clorambucil por el aumento en la toxicidad. El tratamiento con fludarabina y otros análogos de purinas aumenta el riesgo de fenómenos autoinmunes especialmente anemia hemolítica autoinmune (18)

Se han llevado a cabo estudios de la combinación de fludarabina por 5 días y CFM por 3 días. Este tratamiento ha demostrado respuestas globales de hasta 94% y respuestas completas de 38%. La toxicidad en todos los estudios incluyó infecciones severas y la adición de CFM no parece haber contribuido a estas de manera importante (18)

Cuatro estudios aleatorizados que compararon la monoterapia con fludarabina contra clorambucil, mini-CHOP y CAP en pacientes sin tratamiento previo demostraron mayores tasas de respuesta global, remisiones completas y de sobrevida libre de progresión en los pacientes que recibieron fludarabina sin diferencias en la sobrevida global. Hubo mayor mielosupresión y los efectos adversos fueron mayores especialmente en ancianos (10)

De los pacientes que se tratan con fludarabina 8.6% desarrollan síntomas como fiebre, hipoxemia e infiltrados pulmonares no atribuidos a infección. Este tipo de toxicidad es más frecuente en pacientes con LLC y habitualmente responde a un curso corto de esteroides y a la suspensión del fármaco. Se ha determinado que 0.5% de los pacientes que reciben fludarabina y 0% de los que reciben clorambucil desarrollan síndromes mielodisplásicos o leucemia aguda mieloide; mientras que 3.5% pueden desarrollar estos padecimientos cuando se utiliza la combinación de ambos fármacos (5)

**Cladribina.** Este fármaco con o sin esteroides ha sido evaluado en pacientes con LLC con respuestas globales de 49%-86% (respuestas completas de 10%-47%). Recientemente se ha comparado cladribina con prednisona vs clorambucil con prednisona. Las respuestas globales y remisiones completas fueron superiores en el brazo de cladribina con prednisona (87% y 47% vs 57% y 12% respectivamente). A dos años, la sobrevida libre de progresión fue mejor en el brazo de cladribina (46% vs 33% respectivamente). No hubo diferencia en la sobrevida y no se mejoró el tiempo de duración de la respuesta. En otro estudio comparando cladribina vs cladribina/CFM vs cladribina/CFM/mitoxantrona hubo mayor remisión completa y eliminación de enfermedad mínima residual en el último grupo, sin diferencia en respuesta global, sobrevida libre de progresión y sobrevida global (10)



En un ensayo aleatorizado de cladribina 5mg/m<sup>2</sup> IV por 5 días cada 28 días, vs fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> IV por 5 días cada 28 días vs altas dosis de clorambucil (10 mg/m<sup>2</sup> VO por 10 días cada 28 días por al menos tres ciclos las respuestas globales para el grupo de cladribina, fludarabina y clorambucil fue de 75%, 70% y 62% respectivamente. La cladribina prolongó el tiempo de uso de terapia de segunda línea en 50 meses, fludarabina 24 meses y clorambucil 21 meses. Aunque el tiempo de respuesta fue mayor con cladribina, hubo mayor neutropenia e infecciones (18)

Robak et al demostraron que el uso de cladribina en combinación con CFM en pacientes con deleción de 17p13.1 resultó en mejores respuestas. El protocolo utilizado fue cladribina (0.12 mg/kg IV por tres días y CFM 250 mg/m<sup>2</sup> IV por tres días cada 28 días por 6 ciclos. De los 16 pacientes que respondieron (80%), 50% tuvieron respuesta completa y 30% parcial. El tiempo libre de progresión fue de 23 meses (18)

**Pentostatina.** Este análogo de purina que inhibe la adenosin deaminasa ha dado respuestas completas de 3% y parciales de 23% con enfermedad estable de 38%. Algunos estudios han demostrado que la combinación de fármacos mejora las respuestas por ejemplo el uso de pentostatina (2 mg/m<sup>2</sup> IV por un día), CFM (600 mg/m<sup>2</sup> IV por un día) y rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> IV por un día) cada 21 días por 6 ciclos produjo respuesta completa en 41%; 22% de respuesta nodular parcial y 28% de respuesta parcial con una respuesta global de 91% (18)

#### **Inmunomoduladores.**

**Bendamustina.** Estructuralmente, este fármaco tiene un residuo de mostaza nitrogenada similar a la CFM y clorambucil y anillo benzimidazol como los análogos de purina. La dosis recomendada es de 100 mg/m<sup>2</sup> IV en dos días cada 28 días por 6 ciclos. En comparación con clorambucil (0.8 mg/kg VO diario en días 1 y 15 cada 4 semanas por 5 ciclos), el brazo de bendamustina tuvo respuesta global de 68% vs 31% en pacientes que recibieron clorambucil con respuestas completas de 31% y 2% respectivamente. La sobrevida media libre de progresión fue de 21.6 meses vs 8.3 meses en el grupo de clorambucil sin diferencias en la sobrevida global. Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron fiebre, náusea y vómito, así como mielosupresión que tiene su nadir a las tres semanas de la administración (18)

#### **Inmunoterapia.**

**Rituximab.** Este anticuerpo anti CD20 ha demostrado actividad modesta en LLC. En un estudio con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> IV cada semana por 4 semanas a intervalos de 6 meses por 4 ciclos) resultó en respuestas globales de 58% y una sobrevida libre de progresión de 49% a 2 años con un seguimiento medio de 20 meses. No obstante, la respuesta completa fue solo de 9%. Se observaron respuestas mayores (90% de respuestas globales, 19% de respuestas completas en pacientes que recibieron terapia por 8 semanas en lugar de aquellos que recibieron 4, especialmente en pacientes con Rai 0-II (10) En contraste, los regímenes que combinan rituximab con CFM y análogos de purinas han demostrado excelentes respuestas. Por ejemplo, en un estudio con LLC no previamente tratada, la combinación de fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup> IV diario por 3 días), CFM (250 mg/m<sup>2</sup> IV diario por tres días) y rituximab (375-500 mg/m<sup>2</sup> IV por un día) cada 28 días

por 6 ciclos resultó en respuestas globales de 95% (respuestas completas de 70%, respuesta nodular parcial 10% y respuesta parcial de 15%) (10) De igual forma, la combinación de fludarabina/rituximab alcanzó respuestas globales de 90% y 47% de respuestas completas (18) Los pacientes que reciben rituximab se encuentran en riesgo de reactivación de VHB (18)

**Alemtuzumab.** Es un anticuerpo monoclonal contra CD52. En un estudio aleatorizado con alemtuzumab 30 mg IV 3 veces semanal por 12 semanas comparado con clorambucil 40 mg/m<sup>2</sup> VO cada 28 días se alcanzó una respuesta global con alemtuzumab de 83% y respuesta completa de 24% comparado con 55% y 2% con clorambucil respectivamente. Se observó un mayor tiempo de sobrevida libre y de progresión con alemtuzumab (16.6 vs 11.7 meses) sin diferencia en la sobrevida global. Hubo mayores efectos secundarios relacionados con alemtuzumab e infecciones por CMV. La combinación de alemtuzumab (30 mg IV tres veces semanal por 4 semanas) y rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> IV semanal por 4 semanas) en pacientes de alto riesgo alcanzó una respuesta de 90% con 37% de respuestas completas. La duración de la respuesta fue de 14.4 meses y 9 pacientes requirieron tratamiento por enfermedad progresiva. También se ha investigado la combinación de fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup> IV por 4 días cada 28 días por 4 meses) y rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> IV cada semana por 4 semanas) seguido de alemtuzumab (30 mg IV tres veces semanal por 4 semanas 5 semanas después de la última dosis de fludarabina) no obstante, este tratamiento no fue bien tolerado. El grupo alemán de investigación en LLC demostró que la consolidación con alemtuzumab provoca un aumento en la sobrevida libre de progresión de la enfermedad (18)

#### **Enfermedad mínima residual y tratamiento de consolidación.**

Dos grupos han evaluado la eficacia de rituximab para el tratamiento de enfermedad mínima residual después de quimioterapia con clorambucil y prednisona o fludarabina seguido de altas dosis de CFM. Grandes mejorías en respuesta fueron observadas después de cada fase de la terapia con respuestas globales de 86-100% (respuestas completas de 57-68%).El estudio CALGB evaluó el uso de fludarabina con terapia concurrente vs secuencial con rituximab. Las respuestas globales y remisiones completas fueron de 90% y 33% vs 77% y 15% respectivamente. Estas respuestas aumentaron a 90% y 47% vs 77% y 28% después de la consolidación con rituximab. La administración de alemtuzumab como consolidación obtuvo respuestas globales de 53% y 47% de los pacientes en respuesta nodular parcial lograron remisión completa (10)

La duración óptima del tratamiento de primera línea no se encuentra bien definida, habitualmente se da hasta que existe un cambio en el status del paciente (respuesta completa, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable) o si el paciente alcanza un estado en el que ya no alcanza mejoría (enfermedad estable) (18)

#### **Tratamiento de segunda línea.**

Una vez que recurrió la enfermedad, el tratamiento depende principalmente de la efectividad y seguridad de tratamientos previos. Las respuestas con análogos de purinas son mayores en pacientes que recibieron agentes alquilantes previos. En caso de que la respuesta se haya

sostenido por 6-12 meses habitualmente se puede volver a tratar con el mismo agente; sin embargo, cuando el paciente se vuelve refractario a agentes alquilantes y análogos de purinas el desenlace es adverso ya que las opciones de tratamiento son limitadas y la duración de la respuesta menor de 12 meses (18)

**Agentes alquilantes.** Aunque el re tratamiento con agentes alquilantes puede producir respuesta de 21-62%, las respuestas completas son bajas (0-31%) y de corta duración (2-18 meses). En pacientes con recaídas posteriores al uso de fludarabina la terapia a base de agentes alquilantes induce respuestas globales de 7-44% con respuestas completas de 6-22% (10)

**Fludarabina.** Se obtienen respuestas de 12-58% con respuestas completas de 0-26%. La combinación de la terapia con fludarabina y CFM brindó una respuesta global de 60-94% (respuestas completas de 10-29%) (10)

**Cladribina.** Este fármaco con o sin esteroides puede inducir respuestas globales de 31-68% con respuestas completas de 0-31% y duración de la respuesta de 4-20 meses. La combinación de cladribina y CFM brinda respuestas globales de 45-62% (respuestas completas de 8-15%) (10)

**Rituximab.** Se ha relacionado con respuestas globales y completas de 36%-52% y 0%-4% respectivamente. La combinación de fludarabina, CFM y rituximab obtuvo respuesta global de 73% (respuestas completa de 25%, respuesta nodular parcial de 16%, respuestas parcial de 32%) (10)

**Alemtuzumab.** La monoterapia con alemtuzumab ha demostrado 40% de respuestas en pacientes refractarios a fludarabina; sin embargo, las respuestas no son sostenidas con sobrevida media de 1-2 años (18)

**Lumiliximab.** Es un anticuerpo monoclonal contra CD23 con pocos efectos adversos aunque no se ha demostrado que logre respuesta parcial o completa, en 91% de los pacientes tratados se observó una disminución de 32% en la linfocitosis y 52% demostraron disminución de las adenopatías. Al combinarlo con fludarabina, ciclofosfamida, rituximab no se observó toxicidad adicional y hubo respuesta global de 65% con respuesta completa de 53% y parcial de 13%. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, náusea y tos (18)

**Ofatumumab.** Es un anticuerpo completamente humanizado anti CD20. En 138 pacientes refractarios a fludarabina-alemtuzumab y con enfermedad voluminosa refractaria a fludarabina no candidatos a alemtuzumab se obtuvo una respuesta global de 58% y 47% con sobrevida libre de progresión de 5.7 meses y 5.9 meses y sobrevida media de 13.7 meses y 15.4 meses respectivamente (17)

**Obinutuzumab.** Es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado contra CD20. Los efectos adversos más frecuentes son relacionados con la infusión y 69% desarrollaron neutropenia grado 3/4. La respuesta global fue de 62% (17)

**Lenalidomida.** Es un inmunomodulador con efectos antiangiogénicos, inhibición de TNF- $\alpha$ , modulación de respuestas inmunológicas de células T y NK e inducción de apoptosis. El efecto de

la lenalidomida *in vivo* parece depender de factores microambientales. Ha sido activa en LLC refractaria y en recaída en dos estudios previos con respuesta parcial en 56% de los pacientes (20)

En un estudio fase II de pacientes con LLC en recaída se administró lenalidomida a dosis de 25 mg en días 1-21 de ciclos de 28 días. Ocurrió neutropenia y trombocitopenia en 78% de los pacientes, 5% desarrollaron síndrome de lisis tumoral. Hubo respuesta completa en 9%, respuesta parcial en 38% y 81% tuvieron una sobrevida libre de progresión de 12 meses. Se han observado respuestas alentadoras de hasta 31-47% en pacientes de alto riesgo como los que tienen delección de 17p y 11q. La administración del medicamento en dosis progresivamente mayores mejora su tolerancia (17)

**Pacientes refractarios a fludarabina.** Se considera que un paciente es refractario a fludarabina cuando hay falla para obtener respuesta parcial o completa mientras se administra al menos un régimen que contenga fludarabina o cuando hay progresión de la enfermedad con dicho tratamiento. Ocurre en 37% de los sujetos no tratados previamente con este fármaco y en 76% de los pacientes que lo recibieron como tratamiento inicial. El 7-14% de los pacientes que tuvieron respuesta inicial a fludarabina tendrán recaída en 6 meses. La quimioterapia en estos pacientes tiene éxito limitado, históricamente había respuestas globales de 22% y respuestas completas de 1% con sobrevida media de 10 meses. Se han obtenido respuestas globales con alemtuzumab de 31-46% con respuestas completas de 0-29% (10)

La aplicación de quimioinmunoterapia en pacientes con enfermedad refractaria se relaciona con las siguientes tasas de respuesta: (13)

Alemtuzumab con rituximab (respuesta global 52%, respuesta completa 8%)

Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab (respuesta global 73%, respuesta completa 25%)

Ciclofosfamida, fludarabina, alemtuzumab, rituximab (respuesta global 65%, respuesta completa 24%)

Lenalidomida (respuesta global 32-47%, respuesta completa 5-9%)

Altas dosis de metilprednisolona con o sin rituximab respuesta global 55-100%, respuesta completa 40%)

### **Trasplante de médula ósea.**

Es una opción de tratamiento para pacientes menores de 50 años con alto riesgo de progresión de la enfermedad. Otras indicaciones incluyen falla al tratamiento con fludarabina como primera línea, recaída en los primeros 12 meses del tratamiento inicial y la presencia de delección de 17p. En un estudio con TMO como tratamiento en LLC refractaria a fludarabina se encontró una remisión completa en 55% y remisión parcial en 15%, los pacientes que recibieron trasplante de donadores no relacionados alcanzaron mayor respuesta completa. Después de un periodo de seguimiento de 5 años la tasa de mortalidad no relacionada con recaída, progresión o recaída,

sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad fue de 23%, 38%, 50% y 39% respectivamente (18)

En un estudio retrospectivo de 50 pacientes con LLC avanzada que comparó una preparación de baja intensidad contra terapia mieloablativa completa se demostró que la sobrevida global a 5 años fue mayor en el primer grupo (63 vs 18%) con una mortalidad del doble relacionada con el trasplante en el segundo grupo (18)

El trasplante autólogo de MO se relaciona con una menor mortalidad asociada al trasplante. Los predictores de éxito en el trasplante incluyen un intervalo corto entre el diagnóstico y el trasplante, remisión completa al trasplante, IgV<sub>H</sub> mutada, tumor quimiosensible y radiación de todo el cuerpo. El trasplante alogénico se relaciona con mayor mortalidad y morbilidad (muerte relacionada con el trasplante de 50%) (10)

Estudios recientes han demostrado que con trasplante autólogo y alogénico posterior al tratamiento primario con fludarabina se alcanzan respuestas completas de 74% con sobrevida libre de enfermedad de 52.5% y mortalidad relacionada con el trasplante de 1.5% (6)

En un estudio retrospectivo reciente que comparó el trasplante autólogo con el alotrasplante no mieloablativo en pacientes con LLC e IgV<sub>H</sub> mutada y no mutada la respuesta fue igual en ambos grupos independiente del status mutacional de IGVH; no obstante el trasplante no mieloablativo tuvo un control superior de la enfermedad; lo que sugiere que el efecto del injerto contra el tumor puede vencer el efecto negativo de la IgV<sub>H</sub> no mutada (7). El trasplante no mieloablativo debe hacerse solo en el contexto de ensayos clínicos (10)

### **Otros tratamientos.**

Diversos estudios apoyan el uso de eritropoyetina en el tratamiento de anemia que ocurre en el contexto de la administración de quimioterapia para LLC (5) Otras terapias experimentales incluyen la adición de factor estimulante de macrófagos y granulocitos (18)

### **Tratamiento experimental.**

El tratamiento de la LLC ha evolucionado rápidamente en la última década, muchas terapias modernas combinan terapia citotóxica con anticuerpos monoclonales que han mejorado la calidad y duración de la respuesta, así como la sobrevida; sin embargo, la toxicidad sistémica de la quimio-inmunoterapia frecuentemente limita su uso en la mayoría de los pacientes ancianos que padecen la enfermedad y comorbilidades. Adicionalmente los subgrupos de alto riesgo poseen resistencia inherente a la quimioterapia citotóxica por lo que el pronóstico permanece sombrío. Por otra parte, en muchos pacientes la enfermedad recidiva y desarrolla resistencia al tratamiento convencional, por lo que la creación de terapias nuevas es deseable, especialmente aquellas que son terapias blanco, con menos toxicidad y con la habilidad de vencer la resistencia celular. Recientemente, con el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad se han desarrollado nuevas terapias blanco en donde se interfiere directamente con las señales transduccionales que

controlan el crecimiento y supervivencia celular y vencen los mecanismos de resistencia como los siguientes (20):

**Mecanismos que afectan la señalización del receptor de células B.** El receptor de células B es fundamental para el crecimiento y supervivencia de las células B y ocurre a través de la activación de tirosín cinasas, habitualmente se requieren tres de ellas que incluyen la Lyn, Syk y Btk. Estas proteínas cinasas activan múltiples transductores de señal y vías que incluyen la del fosfatidilinositol-3 cinasa y mTOR, así como proteína cinasa Ras/Raf/activada por mitógeno, la cinasa regulada por señales extracelulares y su cascada, fosfolipasa  $Cy2$  y la proteína cinasa C con la subsecuente activación de factores de transcripción que promueven el crecimiento celular. La activación aberrante del receptor de células B juega un rol esencial en la promoción de la supervivencia de células leucémicas tanto por señales dependientes de ligando como no dependientes de ligando (20)

**Bloqueo de las tirosín cinasas proximales al receptor de células B.** Las tres proteínas cinasas proximales al receptor de células B (Lyn, Syk y Btk) se encuentran sobre expresadas y expresadas constitutivamente en células de LLC. Algunos inhibidores de estas tirosín cinasas se han probado como el fostamatinib que es el primer inhibidor de Syk clínicamente disponible y en ratones ha demostrado disminución de la supervivencia de células de LLC. El inhibidor de Btk, ha mostrado la única capacidad de disminuir las adenopatías y la leucocitosis probablemente por su capacidad para inhibir la migración de ganglios y médula ósea de las células de LLC (la mayoría de los pacientes experimentan rápida disminución de las adenopatías con aumento de leucocitos de manera convencional); por lo tanto los inhibidores de Btk pueden hacer a las células leucémicas más susceptibles a la apoptosis al momento del tratamiento con citotóxicos (20)

Los estudios clínicos con ibrutinib, un inhibidor potente, específico e irreversible de Btk, iniciaron en mayo de 2010. Los reportes incluyen su uso en casos refractarios y como terapias de primera línea en ancianos. En un estudio fase I como monoterapia se incluyeron 56 pacientes con neoplasias hematológicas refractarias. Los enfermos recibieron 6 niveles de dosis, empezando 1.25 mg/kg y se administraron en ciclos de 35 días (28 días de tratamiento, 7 días libres). Hubo una respuesta global de 60%. En los 14 pacientes con LLC la respuesta global fue de 70% con dos respuestas completas. La mayoría de los efectos adversos fueron grado 1-2 y hubo pocos grado 3-4 (incluyeron neutropenia y trombocitopenia). (22)

A partir de esto fueron realizados ensayos fase Ib/II y se han presentado en diversos congresos, el último de los cuales incluyó 116 pacientes con LLC que se dividieron en 5 cohortes: enfermos mayores de 65 años vírgenes a tratamiento; pacientes con enfermedad refractaria o en recaída que recibieron ibrutinib 420 mg y 480 mg y otra con LLC de alto riesgo (definida como recaída en dos años después de quimioinmunoterapia y/o la presencia de delección de 17p) que recibieron ibrutinib 420 mg/d. El fármaco fue administrado en ciclos de 28 días hasta que hubiera progresión de la enfermedad o toxicidad severa (esto ocurrió en 7 de los 116 sujetos). La cohorte de enfermedad refractaria/en recaída incluyó 27 pacientes que recibieron 420 mg y 34 que recibieron 840 mg. Se observó enfermedad voluminosa en 54% y 46% fueron refractarios a fludarabina. Se

detectó cadena pesada de Ig no mutada, delección de 17p y 11q en 86%, 37% y 40% de los casos respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 17.5 meses para el grupo de 420 mg y 10.3 meses para el de 840 mg la respuesta global fue de 67%, respuesta parcial de 64% y completa de 3%. Más del 50% de los pacientes mostraron al menos 50% de reducción de las adenopatías (respuesta parcial) con linfocitosis residual (22)

Treinta y un casos eran vírgenes al tratamiento; 26 de los cuales recibieron 420 mg/d y 5 840 mg/d. Se observó cadena pesada de Ig no mutada, delección de 11q y delección de 17p en 55%, 3% y 7% respectivamente. Las respuesta global fue de 71% (10% con respuesta completa, 61% respuesta parcial) (22)

La cohorte de alto riesgo incluyó 24 pacientes que recibieron ibrutinib 420 mg/d. se encontró delección de 17p y cadena pesada de Ig no mutada en 30% y 83% respectivamente. La respuesta global fue de 50%, todos los sujetos tuvieron respuesta parcial (22).

Debido al entusiasmo como monoterapia se ha propuesto la combinación de ibrutinib con otros fármacos entre los que se incluyen rituximab. En un estudio en el que se incluyeron 40 pacientes con LLC con o sin tratamiento previo de alto riesgo que se definió como delección de 17p/mutación de TP53, LLC en recaída con delección de 11q y/o sobrevida libre de progresión menor de 36 meses después de quimioinmunoterapia. Los enfermos recibieron ibrutinib 420 mg/d en combinación con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanal durante 1-4 semanas (ciclo 1), después rituximab mensual hasta el ciclo 6, seguido de la administración de ibrutinib hasta la progresión de la enfermedad. La respuesta global fue de 85% con tres casos de respuesta parcial con linfocitosis persistente. El tratamiento fue bien tolerado (22)

El ibrutinib también ha sido probado en combinación con Ofatumumab a dosis de 300 mg en día 1 en el ciclo 2, luego 2000 mg en días 8,15 y 22 del ciclo 2, en días 1, 8 y 15 del ciclo 3 y en el día 1 de los ciclos 4-8 en combinación con ibrutinib 420 mg/d en ciclos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad. Hubo respuesta global de 100%, una de las cuales fue respuesta completa (22)

La posibilidad de usar ibrutinib con quimioinmunoterapia ha sido evaluada en estudios fase Ib/II en pacientes con LLC refractaria o en recaída. Este estudio incluyó 30 pacientes que habían recibido 1-3 regímenes previos. El esquema de tratamiento consistió en ibrutinib 420 mg/d en combinación con BR (bendamustina 70 mg/m<sup>2</sup> en días 1-2 con rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> en el ciclo 1 escalando la dosis a 500 mg/m<sup>2</sup> en ciclos 2-6. La respuesta global fue de 93% con respuesta completa de 13% (22)

**Bloqueo de la Fosfatidilinositol 3 cinasa y mTOR.** La fosfatidilinositol 3 cinasa juega un rol esencial en el control de la apoptosis y supervivencia de las células de LLC. Esta enzima se encuentra constitutivamente activada en pacientes con LLC y su inhibición produce apoptosis en dichas células neoplásicas; no obstante, muchos de los estudios clínicos han sido limitados por la toxicidad, especialmente hiperglucemia. El inhibidor de la PI-3K isoforma p110δ que se expresa exclusivamente en células hematopoyéticas ha demostrado en estudios clínicos de LLC refractaria

a 5 terapias, respuestas parciales de 33% y reducción de adenopatías en 100% de los pacientes (20)

**Inhibidores de Akt.** Existe controversia con respecto a si Akt directamente media la acción pro supervivencia de la fosfatidil inositol 3 cinasa; algunos inhibidores inducen apoptosis in vitro; mientras que otros inducen apoptosis preferentemente en células de LLC con IgV<sub>H</sub> no mutada (20)

#### **Inhibidores de proteín-cinasa.**

**Flavopiridol.** Es un pan-inhibidor de proteín cinasas, incluyendo CDK9. De 64 pacientes en quienes se utilizó, 53% tuvieron respuesta, 1.6% respuesta completa y 5% respuesta parcial nodular, con 47% de respuesta parcial y sobrevida libre de progresión de 10-12 meses. Cuarenta y dos por ciento desarrollaron síndrome de lisis tumoral por laboratorio y 5% requirieron diálisis (17)

**Alvocidib.** Es una flavona sintética que inhibe múltiples cinasas dependientes de ciclina y tiene efectos antiproliferativos e inductores de apoptosis en células de LLC. A dosis de 30-40 mg/m<sup>2</sup> de carga y posteriormente 30-50 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana por 4-6 semanas resultó en respuestas parciales de 45%, de las cuales, 42% ocurrieron en pacientes con citogenética de alto riesgo. La duración de la respuesta fue de 12 meses (18)

**Fostamitinib.** Es el primer inhibidor de la proteín cinasa Syk. De los 11 pacientes en quienes se usó este fármaco, 6 tuvieron una respuesta objetiva y presentaron una sobrevida libre de progresión de 6.4 meses (17)

**CAL-101.** Es un inhibidor de PI3K. En un estudio de 17 pacientes con LLC, 4 tuvieron respuesta parcial (17)

**Inhibidores de mTOR.** Los estudios clínicos han demostrado respuestas parciales y con alta toxicidad (20) La administración de everolimus a dosis de 5 mg/d solo logró respuesta parcial en 3 pacientes (17)

**Inhibidores multicinasa.** El dasatinib es un inhibidor de tirosín cinasa con blanco en la cinasa Abl y en las cinasas de la familia Src. Este fármaco provoca apoptosis en células de LLC in vitro preferentemente en aquellas con IgV<sub>H</sub> no mutada. El sorafenib es otro inhibidor multicinasa con blanco en la cinasa serina/treonina Raf, receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular y en el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas β (20)

Otros inhibidores incluyen los de las cinasas dependientes de ciclina como el Flavopiridol que induce apoptosis y se encuentra en estudio en combinación con fludarabina/rituximab y con CFM/rituximab. A continuación se muestran los fármacos experimentales que intervienen en estas vías (20):

**Inmunofármacos de moléculas pequeñas.** Son péptidos diseñados para contener las regiones variables de un anticuerpo y una región constante que codifique dominios de IgG-1. TRU-016



contiene la región variable contra CD37. Seis pacientes tratados demostraron disminución de linfadenopatía, leucemia cutis y mejoría de la función hematopoyética (17)

### **Inhibidores de BCL-2**

**Oblimersen.** Es un oligonucleótido de DNA antisentido que puede unirse a los primeros 6 codones de BCL-2 e inhibir su transcripción. En un estudio con 241 pacientes con LLC refractaria y en recaída en la que se combinó oblimersen a dosis de 3 mg/kg/día en infusión continua por 7 días con fludarabina y CFM hubo mayor respuesta completa y respuesta parcial nodular (17% vs 7%) con respuesta completa de 2-9%. Se observó mayor trombocitopenia, síndrome de lisis tumoral pero no diferencia en el número de infecciones, aun no ha sido aprobado por la FDA (18)

**Obatoclax.** Es una molécula análoga del dominio peptídico BH3 que actúa como paninhibidor de la familia de proteínas BCL-2 que resulta en apoptosis. En un grupo de 26 pacientes tratados con dosis de 28 mg/m<sup>2</sup> IV por tres horas cada 3 semanas por 8 ciclos solo un paciente obtuvo respuesta parcial; sin embargo, se observó reducción de linfocitosis en 18 de 26 pacientes (17)

**Navitoclax.** Es una molécula pequeña que se une a BCL-XL, BCL-2 y BCL-W pero no MCL-1 o A1. En un estudio con 29 pacientes se encontró que los principales efectos adversos fueron gastrointestinales, seguidos de fatiga, trombocitopenia (20%) y neutropenia (12%) (17)

**AT-101.** Es una molécula que inhibe las propiedades antiapoptóticas de BCL-2, BCL-XL y MCL-1. Administrado a dosis de 30 mg diariamente por 21-28 días por tres ciclos en combinación con rituximab hubo respuesta global de 38%, así como disminución significativa de linfocitosis periférica y esplenomegalia (17)

**Inhibición de la señal CXCR4.** El bloqueo de esta señal antagoniza la protección proveniente de células estromales y restaura la quimiosensibilidad. El plerixafor se encuentra en estudio en combinación rituximab (20)

### **Complicaciones.**

#### **Efectos sobre la calidad de vida.**

El diagnóstico de LLC tiene un impacto importante en la calidad de vida. En un estudio realizado por Holzner y colaboradores de 76 pacientes con LLC, la calidad de vida fue significativamente menor que el grupo control de 152 sujetos sobretodo en el aspecto social y de funcionalidad; aunque en este estudio no se dividió a los pacientes por estadios y se excluyó a los pacientes que recibían tratamiento. Otros análisis como el de Levin et al, no demostraron diferencia en depresión y ansiedad en 107 pacientes con LLC, 58 de los cuales estaban recibiendo tratamiento. Finalmente en un estudio internacional de 1500 pacientes con LLC se observó un importante efecto negativo en la calidad de vida emocional en todos los estadios (13)

### **Complicaciones infecciosas.**

Los pacientes con LLC son susceptibles a un gran número de infecciones debido a defectos en la inmunidad humoral y celular (10) La patogénesis de las infecciones en pacientes con LLC es multifactorial. Los defectos de la inmunidad relacionados con la enfermedad incluyen hipogammaglobulinemia, alteraciones en la inmunidad celular, activación del complemento y función de neutrófilos (12)

La hipogammaglobulinemia que ocurre en virtualmente todos los pacientes con LLC puede ser profunda y correlaciona con la duración de la enfermedad. Este defecto puede estar relacionado con anomalías funcionales de linfocitos T y de células B no clonales y principalmente afecta IgG3 e IgG4. El aumento en la frecuencia de enfermedades respiratorias en pacientes con LLC puede deberse a deficiencias en IgA e IgG4 así como a defectos en la inmunidad innata de las mucosas. En pacientes con LLC e hipogammaglobulinemia los niveles de IgM salival se encuentran disminuidos (12)

El impacto del status mutacional de IGVH sobre la inmunidad humoral y complicaciones infecciosas ha sido recientemente analizado. Los pacientes con IgV<sub>H</sub> no mutada tienen menor tiempo en aparición de la primera infección y mayor mortalidad relacionada con la misma, a pesar de que los niveles de inmunoglobulinas fueron similares. Los pacientes con mutaciones en p53 y expresión de CD38 tuvieron el mismo comportamiento (12)

Las infecciones oportunistas son raras en pacientes con LLC previo al tratamiento; pero son relativamente frecuentes en pacientes que se tratan con clorambucil, fludarabina y alemtuzumab (8) A continuación se muestra el espectro de infecciones de acuerdo con el tratamiento: (12)

**Clorambucil.** La mayoría de las infecciones fueron bacterianas (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*). El principal sitio de infección fue el tracto respiratorio (12)

**Fludarabina.** Predispone a infecciones oportunistas que incluyen *Lysteria*, *Mycobacterias*, *Nocardia*, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis* y virus herpes. La patogénesis de estas infecciones se relaciona con defectos cuantitativos y cualitativos de la inmunidad celular. El impacto es mayor en células CD4 que en CD8 o NK y puede persistir por 1-2 años después de finalizar el tratamiento. Los factores de riesgo para infecciones graves incluyen enfermedad avanzada, terapia previa para LLC y falla renal. En análisis multivariados de series de casos los factores de riesgo más importantes fueron el número de regímenes previos y hemoglobina menor de 12 g/dL (12)

**Fludarabina y alemtuzumab.** Infecciones por *Pneumocystis*, CMV, *Aspergillus* y *Cryptococcus* como consecuencia de la depleción de células T. Estos pacientes también tienen una mayor frecuencia de reactivación de VHZ particularmente después del tratamiento con fludarabina (8)

Los pacientes con infecciones bacterianas de repetición deben ser evaluados para hipogammaglobulinemia y ser suplementados con Ig en caso de que se requiera. Un estudio

aleatorizado con Ig IV (400 mg/kg cada 3 semanas) resultó en una disminución de casi 50% en la incidencia anual de infecciones bacterianas en pacientes con LLC e hipogammaglobulinemia, historia de infección o ambas (8)

### **Predisposición a otras neoplasias.**

Los pacientes con LLC tienen aumento de riesgo en el desarrollo de neoplasias secundarias. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con LLC tienen un aumento de 3 veces el riesgo de cáncer cutáneo no melanoma; se desconoce si esta predisposición es secundaria a alteraciones genéticas comunes o disminución de la vigilancia inmune. Estos datos enfatizan la necesidad de llevar a cabo un adecuado escrutinio de neoplasias de acuerdo con la edad en los grupos de riesgo bajo e intermedio. Algunas de las segundas malignidades en pacientes con LLC incluyen sarcoma de Kaposi, melanoma, cáncer de laringe, pulmón, SNC, vejiga y estómago. Estos tumores se han encontrado en 11% de los enfermos (10)

### **Transformación.**

La transformación de la enfermedad a una neoplasia hematológica más agresiva es un fenómeno bien conocido en pacientes con LLC. En algunas ocasiones, existe transformación a leucemia prolinfocítica (>55% de prolinfocitos circulantes). Los parámetros de transformación a leucemia prolinfocítica incluyen leucocitosis mayor de 100 000 hepatoesplenomegalia, ascitis o derrame pleural y edema periorbitario. La media de edad de transformación es de 76 años con rango de 64-82 años (10)

También se ha descrito la transformación a LH, MM y LAL (10). El síndrome de Richter que consiste en la transformación de la LLC en un linfoma de alto grado ocurre en aproximadamente 5-10% de los pacientes. La transformación es anunciada por el desarrollo de fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, o aumento importante de tamaño de un solo ganglio linfático; así como aumento de la DHL que no es un hallazgo común en pacientes con LLC en ausencia de hemólisis (8)

La nueva neoplasia puede estar clonalmente relacionada con la LLC o no y en algunos casos la infección por VEB juega un papel importante (16) Estudios recientes sugieren que la LLC se encuentra clonalmente relacionada con los LBDCG en aproximadamente 60% de los pacientes que sufren transformación (13) Debido a que este fenómeno representa un muy mal pronóstico, sería importante identificar las características de los pacientes que tienen riesgo de transformarse; no obstante, los estudios de riesgo de transformación se encuentran sometidos a varios sesgos, siendo el principal, la razón y el momento en el que se toma la biopsia. Aun así, la translocación 14q32, polimorfismos en CD38, presencia de IGVH 4.39, receptores B estereotipados y tamaño de los telómeros son algunas de las características relacionadas con aumento en el riesgo de transformación de la enfermedad (16)

El tratamiento es el de la neoplasia hematológica secundaria. Se han observado respuestas globales de 25-41%, respuestas parciales de 6-15%, respuestas completas de 10-34% y sobrevida global de 6 meses (10)

### **Desenlace**

Es bien sabido que la mayoría de los pacientes con LLC incluyendo 50% de los que se encuentran en etapa temprana morirán por la enfermedad o complicaciones de la misma (infección o transformación a otra neoplasia más agresiva) (8)

**Planteamiento del problema.**

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con LLC en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

### **Justificación.**

El INCMNSZ es un centro de referencia de diagnóstico y tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos incluyendo LLC, por lo que es importante describir las características particulares de esta población incluyendo sus principales comorbilidades; el tipo de abordaje por laboratorio, histológico, por citogenética e inmunofenotipo que se lleva a cabo en el Instituto; así como el tipo de tratamiento recibido, su efectividad, efectos adversos, complicaciones y pronóstico

### **Objetivo primario.**

Describir las características clínicas de los pacientes con LLC en el INCMNSZ

### **Objetivos secundarios.**

Identificar factores predisponentes y características citogenéticas y de inmunofenotipo que confieran alto riesgo de progresión y transformación de la enfermedad.

Mencionar los tratamientos más frecuentemente utilizados y determinar la respuesta global, completa, parcial así como sus complicaciones infecciosas y no infecciosas.

Estudiar el tiempo de supervivencia global y libre enfermedad y principales causas de muerte en pacientes con LLC.

Mencionar los factores involucrados en la pérdida de seguimiento.

Identificar las áreas de mejora en el abordaje y tratamiento de pacientes con LLC

## Material y métodos.

Se revisaron de manera retrospectiva los expedientes de los pacientes diagnosticados con LLC en el INCMNSZ de 1993 a 2012 y se incluyeron aquellos con diagnóstico previo. De ellos se obtuvieron los siguientes datos:

**Ficha de identificación** (Nombre, fecha de nacimiento, género, registro, fecha de diagnóstico de LLC y ocupación); **comorbilidades** (ninguna, cardiopatía, hiperglucemia, hepatopatías, nefropatías, HAS, enfermedad del tejido conectivo, VIH, otras infecciones, trastornos hematológicos, psiquiátricos y otras); **BH** (Hb, leucocitos totales, linfocitos totales, plaquetas, %blastos y %prolinfocitos); **QS** (Glucosa, creatinina, ácido úrico, VSG, ALT, AST, BT, BD, BI, proteínas totales, albúmina, globulinas, sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio)

**Factores pronóstico** (Historia familiar de LLC, síntomas B, historia familiar de neoplasia hematológica, linfadenopatías, organomegalias, Rai-Binet, FA, DHL, timidina cinasa,  $\beta$ 2 microglobulina, ZAP70, CD38, IgVH, hallazgo incidental); **Histopatología** (AMO, biopsia de hueso, biopsia de ganglio); **Cariotipo e inmunofenotipo al diagnóstico** (CD5, CD23, CD19, CD18, Del17)

**Indicación, tipo de tratamiento, inicio y término del mismo** (Citopenias, autoinmunidad, duplicación de linfocitos o síntomas B); **Toxicidad** (no hematológica, hematológica, infecciones); **Respuesta** (respuesta completa, parcial, recaída y transformación); **Sobrevida** (SG, SLE, tiempo de seguimiento, muerte y causa)

Se analizaron los datos en el programa SPSS versión 20. La sobrevida global y libre de enfermedad se obtuvieron con el método de Kaplan-Meier.



## Resultados

En el periodo de tiempo estudiado, se encontraron 114 pacientes con LLC. Un caso fue eliminado debido a que no tenía información suficiente para llevar a cabo el análisis. En la siguiente tabla se resumen las características demográficas de los pacientes estudiados.

Característica	
<b>Género, n (%)</b>	
Femenino (%)	54/113 (47.8%)
Masculino (%)	59/113 (52.2%)
Mediana de edad en años (intervalo)	66 (22-91)
<b>Ocupación, n (%)</b>	
Hogar	38/113 (33.6)
Desempleado	17/113 (15)
Campesino	6/113 (5.3)
Otros	52/113 (46)

La ocupación más frecuentemente encontrada fue hogar (33.3%). Seis pacientes fueron campesinos (1 floricultor, 1 agricultor y 4 campesinos). Se reportaron antecedentes familiares de LLC en 3 pacientes (2.6%) e historia familiar de neoplasia hematológica en 8 enfermos (7%)

Casi todos los pacientes presentaron múltiples comorbilidades, las cuales se resumen en la siguiente tabla:

Comorbilidad	No de pacientes	Porcentaje
Cardiopatía	<b>22</b>	<b>19.4</b>
Hipertensión arterial pulmonar	5	4.4
Cardiopatía dilatada	1	0.9
Valvulopatías	2	1.8
Fibrilación auricular	3	2.6
Cardiopatía isquémica	7	6.1
Insuficiencia cardíaca	4	3.5
Hiperglucemia	<b>41</b>	<b>36.28</b>
Intolerancia a carbohidratos	14	12.4
Diabetes mellitus	27	23.9
Hepatopatías	<b>13</b>	<b>11.5</b>
Cirrosis	7	6.1
Hepatitis	5	4.4
Esteatosis	1	0.9
Nefropatías	<b>18</b>	<b>15.92</b>
Enfermedad renal crónica	17	14.9
Glomérulonefritis	1	0.9

Enfermedades del tejido conectivo	<b>19</b>	<b>16.81</b>
<b>Artritis reumatoide</b>	4	3.5
<b>Osteoartrosis degenerativa</b>	12	10.5
<b>Policondritis recidivante</b>	1	0.9
<b>Artritis reumatoide/síndrome de Sjögren/osteoartrosis degenerativa</b>	1	0.9
<b>Síndrome de Sjögren</b>	1	0.9
<b>Infecciones</b>	<b>14</b>	<b>12.38</b>
<b>Virus de hepatitis B</b>	1	0.9
<b>Virus de hepatitis C</b>	4	3.5
<b>Tuberculosis</b>	4	3.5
<b>H. Pylori</b>	2	1.8
<b>Sprue tropical</b>	1	0.9
<b>Absceso renal</b>	1	0.9
<b>Neurocisticercosis</b>	1	0.9
<b>Psiquiátricas</b>	<b>8</b>	<b>7.07</b>
<b>Trastorno depresivo mayor</b>	6	5.3
<b>Trastorno de ansiedad generalizada</b>	1	0.9
<b>Trastorno depresivo mayor/esquizofrenia</b>	1	0.9
<b>Hematológicos</b>	<b>10</b>	<b>8.84</b>
<b>Anemia aplásica</b>	1	0.9
<b>Síndrome mielodisplásico</b>	1	0.9
<b>Mielofibrosis</b>	1	0.9
<b>Anemia ferropénica</b>	2	1.8
<b>Anemia por enfermedad crónica</b>	3	2.6
<b>Anemia macrocítica</b>	2	1.8
<b>Estómago y esófago</b>	<b>16</b>	<b>14.15</b>
<b>Enfermedad ácido péptica</b>	7	6.1
<b>Úlcera péptica</b>	1	0.9
<b>Enfermedad por reflujo gastroesofágico</b>	7	6.1
<b>Esófago de Barrett</b>	1	0.9
<b>Colon</b>	<b>9</b>	<b>7.96</b>
<b>Diverticulosis</b>	3	2.6
<b>Trastorno funcional digestivo</b>	2	1.8
<b>Hemorroides</b>	2	1.8
<b>Pólipos</b>	1	0.9
<b>Colitis ulcerativa crónica inespecífica</b>	1	0.9
<b>Neumopatías</b>	<b>14</b>	<b>12.38</b>
<b>Asma</b>	2	1.8
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>	6	5.3
<b>Neumopatía intersticial</b>	1	0.9
<b>Síndrome de apnea obstructiva del sueño</b>	3	2.6

<b>Bronquiectasias y fibrosis pulmonar</b>	2	1.8
<b>Dermatopatías</b>	<b>9</b>	<b>7.96</b>
<b>Mucinosis folicular</b>	1	0.9
<b>Queratosis seborreica</b>	1	0.9
<b>Queratosis actínica</b>	4	3.5
<b>Acantosis glucogénica</b>	1	0.9
<b>Pénfigo buloso</b>	1	0.9
<b>Lupus cutáneo</b>	1	0.9
<b>Neoplasias</b>	<b>20</b>	<b>17.69</b>
<b>Próstata</b>	1	0.9
<b>Mama</b>	2	1.8
<b>Ovario</b>	1	0.9
<b>Hepatocelular</b>	2	1.8
<b>Angiolipoma</b>	1	0.9
<b>Nasofaríngeo</b>	1	0.9
<b>Fibrolipoma</b>	1	0.9
<b>Carcinoma papilar de tiroides</b>	1	0.9
<b>Carcinoma basocelular</b>	6	5.3
<b>Carcinoma epidermoide</b>	2	1.8
<b>Glomus</b>	1	0.9
<b>Colon</b>	1	0.9
<b>Tiroides</b>	<b>8</b>	<b>7.07</b>
<b>Hipotiroidismo</b>	7	6.1
<b>Hipertiroidismo</b>	1	0.9
<b>Hueso</b>	<b>14</b>	<b>12.4</b>
<b>Osteopenia</b>	5	4.4
<b>Osteoporosis</b>	9	7.9
<b>Neuro-Otorrinolaringología</b>	<b>9</b>	<b>7.96</b>
<b>Neuropatía</b>	3	2.6
<b>Hipoacusia</b>	1	0.9
<b>Enfermedad vascular cerebral</b>	1	0.9
<b>Meniere</b>	1	0.9
<b>Vértigo postural paroxístico benigno</b>	1	0.9
<b>Demencia</b>	2	1.8

La comorbilidad más frecuente fue hiperglucemia (intolerancia a carbohidratos y diabetes), que se diagnosticó en 36.28% de los pacientes (41/113). Treinta y cinco pacientes (30.9%) tuvieron HAS, 15 (13.2%) presentaron dislipidemia y 5 (4.4%) refirieron el antecedente de tabaquismo. En solo dos sujetos (1.8%) se reportó obesidad y en 2 (1.8%) se diagnosticó TEP. Once pacientes (9.6%) no tuvieron comorbilidades. No se observaron casos de infección por VIH y 17.69% de los enfermos presentaron segundas neoplasias de las cuales, las más frecuentes fueron las cutáneas

(40%). El 16.8% de los pacientes presentó enfermedades del tejido conectivo y uno de ellos inclusive presentó policondritis recidivante.

La minoría de los pacientes estaban asintomáticos al diagnóstico (28%), la presencia de síntomas B ocurrió en 49.5% de pacientes, mientras que se observaron adenopatías en 58 sujetos (51.3%) y hepato-esplenomegalia en 21 (18.5%).

Las alteraciones de laboratorio más frecuentemente encontradas fueron ácido úrico mayor de 6 mg/dL en 37 pacientes (32.7%). Diecinueve pacientes (16.81%) presentaron más de 40 U/L de ALT y 21 pacientes (18.58%) tuvieron más de 40 U/L de AST. Quince pacientes (13.27%) tuvieron más de 1.5 mg/dL de BT. La mediana de globulinas séricas fue 2.7 g/dL, con rango de 1.12-5.9 gr/dL. Nueve enfermos (7.96%) tuvieron menos de 2 gr/dL de globulinas. Un paciente presentó hipercalcemia y 11 enfermos (9.73%) tuvieron hiperfosfatasa. Diez pacientes (10.5%) de 95 tuvieron DHL 2/3 arriba del valor superior normal. En 53 pacientes se midió  $\beta$ 2 microglobulina y 30 sujetos (56.6%) tuvieron más de 2.5 mg/L. Solo en 12 pacientes se determinó ZAP 70 y este fue positivo en 3. En ninguno se evaluó el status mutacional de IGVH ni timidina cinasa.

En la siguiente tabla se resumen las alteraciones hematológicas de los pacientes estudiados:

<b>Parámetro de laboratorio</b>	<b>Mediana (intervalo)</b>
<b>Leucocitos</b>	56.4 (x 10 <sup>9</sup> /L) (2.1-679)
<b>Linfocitos totales</b>	47.5 (x 10 <sup>9</sup> /L) (0.04-65.2)
<b>Hemoglobina</b>	12.88 g/dL (3.6-15.5)
<b>Plaquetas</b>	170 (x 10 <sup>9</sup> /L) (4-430)

El porcentaje de blastos osciló entre 1-8% y se detectaron en 6 enfermos (5.4%). Se vieron prolinfocitos en 5 pacientes (4.42%), ninguno tuvo más de 55%.

Del total de los casos, 64% tenían AMO, 54.4% biopsia de hueso y 15.8% biopsia de ganglio. Se llevó a cabo determinación de cariotipo en 22.12% de los pacientes. La mayoría de los enfermos tuvieron cariotipo normal (86.36%), solo dos casos tuvieron cariotipo complejo y otro, translocación 9:22. Se observó positividad para CD38 en 18 pacientes de un total de 64 en los que se midió dicho marcador de superficie celular.

En la siguiente tabla se muestran la clasificación de los pacientes de acuerdo con Rai y Binet (tabla 2)

Rai	No pacientes	Porcentaje	Binet	No de pacientes	Porcentaje
<b>0</b>	31	28%	A	69	61%
<b>I</b>	23	20%	B	10	9%
<b>II</b>	22	19%	C	34	30.01%
<b>III</b>	9	8%			
<b>IV</b>	28	25%			

Las dos indicaciones de tratamiento más frecuentes fueron citopenias (27.4%) y síntomas B (27.4%) seguida de duplicación de linfocitos en 21.1% y autoinmunidad en 8.84%. En 15% de los casos no hubo indicación de tratamiento. No se observaron casos de aplasia pura de serie roja y solo se observó un caso de glomerulonefritis y otro de pénfigo paraneoplásico.

A continuación se muestran las respuestas al tratamiento, la media en meses e intervalo de sobrevida libre de enfermedad y global así como mortalidad y pérdida de seguimiento de acuerdo al estadio de Rai y Binet.

Rai (n)	RG	RP	RC	EP	Riesgo	SLE Mediana (intervalo)	SG Mediana (intervalo)	Muerte	Pérdida de seguimiento
<b>0 (23/31)</b>	91.3%	43.5%	47.8%	8.7%	Bajo	120 (23-193)	108 (23-192)	38.7%	48.4%
<b>I (17/23)</b>	100%	41.2%	58.8%	0%	Intermedio	24 (15-33)	120 (41-199)	8.7%	60.9%
<b>II (19/22)</b>	84.5%	36.8%	47.7%	15.8%				36.4%	50%
<b>III (8/9)</b>	75%	50%	25%	25%	Alto	24 (0-92)	12 (3-21)	44.4%	55.5%
<b>IV (23/28)</b>	91.3%	56.5%	34.8%	7.1%				39.9%	57.1%

Abreviaturas: RG = Respuesta global, RP = Respuesta parcial, RC = Respuesta completa, EP = Enfermedad progresiva SG = Sobrevida global, SLE = Sobrevida libre de enfermedad

Binet (n)	RG	RP	RC	EP	SLE Mediana (intervalo)	SG Mediana (intervalo)	Muerte	Pérdida de seguimiento
<b>A (50/69)</b>	94%	36%	58%	4.3%	60 (18-102)	120 (77-163)	17.4%	52.2%
<b>B (9/10)</b>	66.6%	44.4%	22.2%	33.3%	24 (0-70)	96 (0-203)	30%	60%
<b>C (31/34)</b>	90.4%	58.1%	32.3%	9.7%	24 (0-50)	12 (4-20)	44.4%	55.8%

Abreviaturas: RG = Respuesta global, RP = Respuesta parcial, RC = Respuesta completa, EP = Enfermedad progresiva SG = Sobrevida global, SLE = Sobrevida libre de enfermedad

En las siguiente tabla se muestran las respuestas al tratamiento, media en meses e intervalo de sobrevida libre de enfermedad y global así como la mortalidad y pérdida de seguimiento de

acuerdo con el tipo de tratamiento basado en clorambucil (C), cualquier esquema con Fludarabina (F) y Rituximab (R), fludarabina con rituximab (FR) otros (O) y ninguno (N)

Tx (n)	RG	RP	RC	NE	EP	SLE Mediana (intervalo)	SG Mediana (intervalo)	Muerte	Pérdida de seguimiento
<b>N (23)</b>	0%	0%	0%	100%	0%	0	30 (12-49)	8.7%	78.34%
<b>C (68)</b>	88.4%	49.3%	39.1%	0%	11.6%	24 (16-32)	84 (18-150)	31.9%	43.5%
<b>F (7)</b>	99.3%	14.3%	85%	0%	0%	120	120 (62-178)	28.57%	57.14%
<b>R (4)</b>	75%	25%	50%	0%	25%	8 (1-14)	NE	NE	100%
<b>FR (5)</b>	100%	14.3	85.7%	0%	0%	46 (22-70)	108 (101-139)	40%	40%
<b>O (6)</b>	75%	66.7%	33.3%	0%	0%	14	48 (0-123)	50%	50%

Abreviaturas: RG = Respuesta global, RP = Respuesta parcial, RC = Respuesta completa, NE = No evaluable  
EP = Enfermedad progresiva, SG = Sobrevida global, SLE = Sobrevida libre de enfermedad

En la siguiente tabla se resumen las complicaciones infecciosas en los pacientes estudiados:

Infección (n)	Porcentaje
<b>Neumonía (11/113)</b>	<b>9.7%</b>
<b>Virus de herpes zoster (7/113)</b>	<b>6.1%</b>
<b>Infección de vías aéreas superiores (6/113)</b>	<b>5.3%</b>
<b>Infección de vías urinarias (2/113)</b>	1.7%
<b>Absceso perianal (1/113)</b>	0.9%
<b>Bacteremia (1/113)</b>	0.9%
<b>Endocarditis (1/113)</b>	0.9%
<b>Fascitis necrosante (1/113)</b>	0.9%
<b>Meningitis bacteriana (1/113)</b>	0.9%
<b>Otitis externa (1/113)</b>	0.9%
<b>Peritonitis bacteriana espontánea (1/113)</b>	0.9%
<b>Retinitis por CMV (1/113)</b>	0.9%

<b>Toxoplasmosis cerebral (1/113)</b>	0.9%
<b>Tuberculosis cutánea (1/113)</b>	0.9%

---

De los pacientes que alcanzaron remisión completa, el 24.4% recayó. Ocurrió transformación en 4.4% de pacientes a linfoma difuso de células grandes. No se observaron casos de leucemia prolinfocítica.

El tipo de tratamiento de segunda línea usado en los pacientes en recaída fue el siguiente: fludarabina (5.3%), CHOP (0.9%), COP (2.6%), COP+CHOP con clorambucil (0.9%), clorambucil con prednisona (21.9%), fludarabina con rituximab (1.8%), CEP con rituximab (0.9%), R-CHOP (0.9%), CFM con prednisona (0.9%), CEP con CFM VO (0.9%) y fludarabina con alemtuzumab (0.9%)

Del total de enfermos, falleció el 26.6%. Las principales causas de muerte en pacientes con LLC fueron las siguientes: LLC (10%), neumonía (46.6%), meningitis (3.3%), insuficiencia hepática (3.3%), IAM (6.6%), TEP masiva (3.3%), ICA (10%), IRCA (3.3%), CID (3.3%), hemorragia alveolar (6.6%), EVC hemorrágico (3.3%).

## Discusión.

Claramente los pacientes de nuestra serie mostraron peculiaridades en comparación con estudios internacionales. En cuanto a las características demográficas; poco más de la mitad de los pacientes fueron hombres y hubo enfermos inclusive de 22 años de edad. No hubo predominio de ninguna ocupación de las previamente reportadas como factor de riesgo de LLC y se mencionaron antecedentes familiares de neoplasias hematológicas en 7%, consistente con estudios previos.

La minoría de los pacientes estaban sintomáticos, lo cual contrasta con la literatura internacional aunque efectivamente la mayoría de ellos se clasificaron en los grupos de bajo riesgo Rai 0 (27.2%) o moderado Rai I-II (45%) Binet A y B (79%) al diagnóstico. La media de sobrevida global en meses fue menor en los estadios tempranos y mayor en los avanzados en comparación con la literatura internacional. Las complicaciones autoinmunes también fueron especialmente frecuentes ya que la mayoría de las series habían reportado menos de 8.8%.

La determinación de los factores de pronóstico en el instituto también es reflejo de la implementación paulatina de estos marcadores. En la siguiente tabla se muestran los porcentajes de pacientes que cumplieron con el abordaje de LLC de acuerdo con la década.

Década (n)	Glob	$\beta$ 2	ZAP70	AMO	Bx hueso	Cariotipo	Inmuno fenotipo	CD38
<b>1980-1989 (4)</b>	100%	25%	0%	75%	75%	0%	25%	25%
<b>1990-1999 (35)</b>	97.1%	37%	0%	80%	60%	17.1%	31.4%	31.4%
<b>2000-2012 (74)</b>	94.5%	52.7%	16.2%	56.8%	51.4%	54%	90.5%	71.6%

Se puede observar el aumento en la frecuencia de diagnóstico de la enfermedad y en el porcentaje de pacientes en quienes se utilizaron recursos como ZAP-70,  $\beta$ 2 microglobulina y CD38 a lo largo de los años.

Las respuestas globales, parciales y enfermedad progresiva fueron similares para todas las categorías de Rai y Binet. Inclusive la mortalidad fue similar para los pacientes con Rai 0 y IV con una pérdida de seguimiento de más de 50% para todas las categorías excepto para Rai 0.

En este análisis retrospectivo, el tratamiento con clorambucil tuvo la menor respuesta global y el mayor porcentaje de respuestas parciales. La tasa de respuesta completa más alta fue lograda con los esquemas basados en rituximab y la mejor respuesta global y sobrevida libre de enfermedad fueron con los esquemas que incluyeron fludarabina y rituximab. De manera general, las respuestas globales y completas fueron mayores con clorambucil, fludarabina y rituximab en nuestra población comparada con la literatura internacional.

Un aspecto importante observado en este estudio es el enorme porcentaje de pacientes que pierden seguimiento a lo largo del diagnóstico y tratamiento de esta neoplasia hematológica. En realidad; solo los grupos que tuvieron LLC diagnosticada incidentalmente (Rai 0) y los que



recibieron tratamiento con clorambucil tuvieron un porcentaje de pérdida de seguimiento menor de 50%. No hubo predominio de pérdida de seguimiento en ningún grupo.

## **Conclusiones.**

Los pacientes con LLC dentro del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán no presentaron los factores de riesgo convencionales para LLC y la mayoría de ellos fueron diagnosticados por la presencia de sintomatología, aunque en etapas tempranas de la enfermedad. Este fenómeno ha sido observado en otros pacientes con neoplasias hematológicas indolentes en México, lo cual sugiere que muchos pacientes solicitan atención médica hasta el inicio de las molestias independientemente de la presencia de adenopatías u organomegalias. Se encontraron en ellos múltiples comorbilidades con una elevada frecuencia de fenómenos autoinmunes y enfermedades del tejido conectivo.

El porcentaje de pacientes que tienen el abordaje completo de la enfermedad ha aumentado paulatinamente conforme a la disponibilidad de los recursos; no obstante, aun existe la necesidad de homogeneizarlo. La importancia de esto radica en el hecho de que de manera general; se observaron mejores respuestas al tratamiento con todos los fármacos de primera línea en comparación con la literatura internacional, lo cual abre nuevas preguntas de investigación con respecto a las características citogenéticas que determinaron estas diferencias.

Finalmente, es importante indagar en los factores que determinan la pérdida de seguimiento de pacientes con neoplasias hematológicas indolentes como LLC, ya que se observó que más de 50% de enfermos no concluyeron el seguimiento completo.

## Bibliografía

1. Cramer SC, Glaspy JA, Efrid JT, et al. NEUROLOGY 1996; 46: 19-25.
2. Bower JH, Hammack JE, McDonnell SK, et al. NEUROLOGY 1997; 48: 407-12.
3. CLL Trialists' Collaborative Group. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 861-8.
4. Zheng T, Blair A, Zhang Y, et al. J Occup Environ Med 2002; 44: 469-74.
5. Johnson AJ, Mone AP, Abhyankar V, et al. Curr Opin Hematol 2003; 10: 297-305.
6. Gentile M, Mauro FR, Guarini A. Curr Opin Oncol 2005; 17: 597-604.
7. Gowda A, Byrd JC. Curr Opin Hematol 2006; 13: 266-72.
8. Shanafelt TD, Byrd JC, Call TG, et al. Ann Intern Med 2006; 145: 435-447.
9. Thomson KJ, Mackinnon S. Curr Opin Hematol 2006; 13: 273-9.
10. Yee KWL, O'Brien SM. Mayo Clin Proc 2006; 81(8): 105-112.
11. Goldin LR, Slager SL. Hematology 2007; 1: 339-45.
12. Morrison VA. Hematology 2007; 1: 332-38.
13. Shanafelt TD, Kay NE. Hematology 2007; 2: 324-331.
14. Dearden C. Hematology 2008; 1: 450-6.
15. Gribben JG. Hematology 2008; 2: 444-9.
16. Montserrat E, Moreno C. Curr Opin Oncol 2009; 21: 609-614.
17. Abou-Nassar K, Brown JR. Clin Adv Hematol Oncol 2010; 8(12): 886-895.
18. Hatfield Seung A. Am J Health-Syst Pharm 2010; 67(1): 1813-24.
19. Fabbri M, Bottoni A, Shimizu M, et al. JAMA 2011; 305(1): 59-67.
20. Ma S, Rosen ST. Curr Opin Oncol 2011; 23: 601-8.
21. Strati P, Caligaris-Cappio F. Curr Opin Oncol 2011; 23: 455-60.
22. Chavez JC, Sahakian E, Pinilla-Ibarz J. Core Evid 2013; 8: 37-45.