

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA (LLC)

Codificación CIE10

C91 leucemia linfoide

Problema: Proliferación de linfocitos monoclonales en la mayoría de casos de extirpe B. Cuando se presentan con adenopatías puede tratarse de un linfoma linfocítico a células pequeñas. El diagnóstico se hace cuando hay más de 5000 linfocitos por milímetro cúbico en sangre periférica por más de cuatro semanas con los siguientes marcadores inmunológicos: CD10, CD 19, CD 20 (intensidad de expresión débil); CD23, CD5; Kappa o Lambda (intensidad de expresión débil). El recuento de prolinfocitos debe ser inferior al 55%. El examen de médula ósea no es necesario al diagnóstico pero sí para la estadificación y el seguimiento al tratamiento. La citometría de flujo de sangre periférica o de médula ósea es necesaria para establecer un diagnóstico preciso y caracterizar el inmunofenotipo, excluir patologías de extirpe T. Algunos de los síntomas que pueden llevar al diagnóstico incluyen, fatiga, infecciones frecuentes, y linfadenopatías. Se debe investigar esta patología en un paciente con anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia autoinmune, o aplasia de células rojas.

La edad de presentación es de alrededor de los 65 años, muy rara en niños, afecta más a los hombres que a las mujeres (53%) la mayoría se presenta con un estadio III, IV (91%) de casos.

La estadificación clínica no evalúa el riesgo individual de progresión de la enfermedad y supervivencia de los pacientes en el estadio inicial. Algunos factores asociados con un menor intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento o a una menor supervivencia son: tiempo de duplicación de linfocitos menor de 12 meses, nivel sérico de b2 microglobulina elevado, delección del 17p13.1 o 11q22.3 estudiado en citogenética, ausencia de mutación en los genes de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina estudiado por análisis genético molecular, expresión de CD 38 en más del 30% de las células leucémicas y expresión de ZAP 70 en más de 20% de las células leucémicas por medio de citometría de flujo o inmunohistoquímica.

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN RAI Y BINET

Clasificación RAI

Estadio 0

Linfocitosis absoluta ($>15.000/\text{mm}^3$) sin adenopatía, hepatoesplenomegalia, anemia o trombocitopenia.

Estadio I

Linfocitosis absoluta con linfadenopatía sin hepatoesplenomegalia, anemia o trombocitopenia.

Estadio II

Linfocitosis absoluta ya sea con hepatomegalia o esplenomegalia con linfadenopatía o sin esta.

Estadio III

Linfocitosis absoluta y anemia (hemoglobina <11 g/dl) con linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia o sin éstas.

Estadio IV

LLC en estadio IV se caracteriza por una linfocitosis absoluta y trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) con linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia o sin estas.

Clasificación BINET

Estadio clínico A*

Ausencia de anemia o trombocitopenia y menos de tres áreas de implicación linfoide (estadios Rai 0, I, y II).

Estadio clínico B*

Ausencia de anemia o trombocitopenia con más de tres áreas de implicación linfoide (estadios Rai I y II).

Estadio clínico C

Anemia o trombocitopenia independientemente del número de áreas con aumento de volumen linfoide (estadios Rai III y IV).

* El International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia ha recomendado la integración de la clasificación Rai y Binet de la siguiente manera: A(0), A(I), A(II); B(I), B(II); y C(III), C(IV). El uso de estos sistemas permite la comparación de los resultados clínicos y el establecimiento de normas terapéuticas.

[Nota: las áreas linfoides incluyen la cervical, axilar, inguinal y bazo.]

Clasificación RAI modificado.

Riesgo bajo. Linfocitosis aislada (En sangre periférica de más de 5000 por mm cubico y en medula ósea de más del 30%).

Riesgo intermedio. Linfocitosis y linfadenomegalia y/o esplenomegalia y/o hepatomegalia.

Riesgo alto. Linfocitosis y anemia (hb < 11g/dL) y/o plaquetopenia (plaquetas < 100.000/mm3).

Tratamiento:

Riesgo bajo o intermedio, enfermedad asintomática : Seguimiento clínico.

Riesgo bajo o intermedio con enfermedad sintomática o progresiva y riesgo alto: Iniciar terapia con esquema FCR (Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab) cada 28 días por seis ciclos con profilaxis antiinfecciosa recomendada de trimetropim/sulfametoxazol (160 mg/ 800 mg) vo 12/12, 3 veces semana, y valaciclovir 500 mg vo 12/12, diariamente, evaluar la respuesta al tratamiento luego del sexto ciclo y si la respuesta es completa de acuerdo a los criterios de NCIWG (National Cancer Institute- Sponsored Working Group for CLL) continuar con seguimiento clínico, caso contrario es decir enfermedad refractaria proponer un trasplante alogénico de médula ósea o la introducción en un estudio clínico, los regímenes de segunda línea previos al trasplante son : CFAR (Ciclofosfamida, Fludarabina, Alentuzumab, Rituximab) o FluCam (Fludarabina, Alentuzumab) o BR (Bendamustina, Rituximab).

Los pacientes sin condiciones clínicas para la terapia inicial con FCR podrían ser candidatos a tratarse con Clorambucilo via oral o la asociación de metilprednisolona y rituximab.

Selección de los medicamentos o esquemas de elección:

| | Principios activos | Eficacia | Seguridad | Conveniencia | Niveles |
|----------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|---------------------|----------------|
| 1 | Clorambucilo | + | + | ++ | 3 |
| 2 | CVP Ciclofosfamida + vincristina + prednisona | + | + | ++ | 3 |
| 3 | CHOP Ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + prednisona | + | + | ++ | 3 |
| 4 | CHOP MODIFICADO. Ciclofosfamida + vincristina + doxorubicina + prednisona | + | + | ++ | 3 |
| 5 | Fludarabina | + | + | ++ | 3 |
| 6 | Rituximab | + | + | ++ | 3 |
| 7 | Inmunoglobulina humana normal | ++ | ++ | ++ | 3 |

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EN LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA:

- Tratamiento continuo con clorambucilo:

Clorambucilo 3 a 6 mg/m², vía oral (usualmente 4 a 10 mg una vez al día), durante 3 a 8 semanas, vía oral.

- Tratamiento intermitente con clorambucilo:

Clorambucilo 20 a 30 mg/m², vía oral, cada 2 a 4 semanas

ó

Clorambucilo 75 mg/m²/día

+ Prednisona 75 mg, vía oral, por 7 días, cada 28 días.

Quimioterapia combinada:

Ciclofosfamida

- **Presentaciones:** tabletas 50 mg, polvo para inyección 500 mg.

CVP

Ciclofosfamida 400 mg/m²/día, vía oral, días 1 - 5

+ Vincristina 1.4 mg/m², IV, día 1 (no pasar de 2 mg)

+ Prednisona 100 mg/m², vía oral, días 1 -5

Repetir cada 3 a 4 semanas.

CHOP

Ciclofosfamida 750 mg/m²/día, IV, día 1

+ Vincristina 2 mg/m², IV día 1 (no pasar de 2 mg).

Doxorrubicina 50 mg/ m²/día, IV día 1

Prednisona 100 mg/ m², vía oral, días 1 -5

Repetir cada 3 a 4 semanas.

CHOP MODIFICADO.

Ciclofosfamida 300 mg/ m²/día, vía oral, días 1 - 5

+ Vincristina 2 mg/ m² IV, día 1 (no pasar de 2 mg).

+ Doxorrubicina 25 mg/ m²/día, IV, día 1

+ Prednisona 40 mg/ m², vía oral, días 1 -5

Repetir cada 3 a 4 semanas.

FCR

Fludarabine 25 mg/m² dia IV días 1-3

+Ciclofosfamida 250 mg/m²/dia IV días 1-3

+Rituximab 375 mg/m²/dia IV dia 1 en ciclo 1 y

500 mg/m²/dia IV dia 1 en los ciclos 2 al 6 .

Cada 28 días por seis ciclos.

CFAR

Ciclofosfamida 250 mg/m²/dia IV días 3- 5

+ Fludarabine 25 mg/m²/dia IV días 3-5

+ Alentuzumab 30 mg IV dia 1-3

+ Rituximab 375 mg/m² dia 2

Cada 28 días por seis ciclos.

BR

Bendamustina 70 mg/m² IV dia 1 y 2,

+Rituximab 375 mg/m²/dia IV dia 1 en el

Primer ciclo y luego 500 mg/m²/dia IV dia 1 en los

Ciclos 2 a 6,
Cada 28 días por seis ciclos.

MR

Metilprednisolona 1g/m² IV día 1-3
+ Rituximab 375 mg/m² IV día 1,8,15,22,
Cada 28 días por 3 ciclos.

PCR

Pentostatin 4 mg/m² IV día 1,
Ciclofosfamida 600 mg/m² día 1,
Rituximab 375 mg/m² iv día 1 ciclos 2 -6..

OFAR

Oxaliplatino 25 mg/m² IV día 1-4
+ Fludarabina 30 mg/m² IV día 2 y 3.
+ Aracitina 1000 mg/m² IV perfusión de dos horas días 2 y 3,
+ Rituximab 375 mg/ m² IV día 3.

OFATUMUMAB

REGISTRO DE MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN QUIMIOTERAPIA

- **Clorambucilo** tabletas 2 mg.
- **Fludarabina** polvo para inyección 50 mg.
- **Ciclofosfamida** (Ver descripción en Tumor Maligno de mama)
- **Doxorubicina** (Ver descripción en Tumor Maligno de mama)
- **Rituximab** solución para infusión 10 mg/mL.
- **Prednisona** tabletas de 5 y 20 mg.
- **Bendamustina** amp de 100 mg
- **Alentuzumab** amp de 30 mg/ml
- **Pentostatin** amp de 10 mg

Clorambucilo

Presentación: tabletas 2 mg.

Indicaciones:

Clorambucilo se emplea en aquellas condiciones asociadas con la proliferación de globulos blancos, especialmente linfocitos y en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica y linfomas, incluyendo la enfermedad de Hodgkin. Clorambucilo es un derivado de clormetina. Actúa sobre los linfocitos y en menor extensión sobre neutrófilos y plaquetas.

Posología:

Clorambucilo se emplea como agente único para leucemia linfocítica crónica y linfomas, por vía oral en dosis inicial de 100 a 200 µg/kg, diariamente (usualmente 4 a 10 mg una vez al día), durante 3 a 8 semanas. Una dosis de 100 mcg/kg, diariamente, puede ser adecuada para el tratamiento del linfoma no Hodgkin; 150 µg/kg diariamente, hasta que la cuenta total de leucocitos caiga bajo las 10 000 células/mm³. Puede ser usado en leucemia linfocítica crónica, y en la enfermedad de Hodgkin, 200 µg/kg, diariamente. Dosis más bajas pueden ser administradas en combinaciones. Cuando ocurre infiltración linfocítica de la medula ósea o si ésta es hipoplásica, la dosis diaria no debe exceder 100 µg/kg. Alternativamente, clorambucilo se puede administrar en forma intermitente. Por ejemplo en la leucemia linfocítica crónica se puede dar una dosis inicial única de 400 µg/kg, aumentando 100 µg/kg, con intervalos de 2 a 4 semanas, hasta controlar la linfocitosis. Una vez producida la remisión, el paciente puede recibir mantenimiento continuo con 30 a 100 µg/kg, diariamente. Sin embargo, los ciclos cortos, intermitentes, parecen ser más seguros y generalmente son preferidos para mantenimiento.

Precauciones:

Alteraciones de la función hepática o renal. Leucopenia, trombocitopenia. Uso reciente de citotóxicos o radioterapia. Lesiones craneales. Ancianos. Determinación de leucocitos, Hb y plaquetas se recomiendan cada semana, durante el tratamiento con clorambucilo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes. Depresión medular. Embarazo (1er trimestre), lactancia. Vacunas vivas (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus).

Efectos indeseables:

Linfocitopenia progresiva, reversible, puede presentarse durante el tratamiento con clorambucilo. La neutropenia puede continuar en desarrollo hasta 10 días después de la última dosis. Puede ocurrir la depresión irreversible de la medula ósea, cuando la dosis total se acerca a 6.5 mg/kg. Otros efectos nocivos reportados incluyen disturbios gastrointestinales, hepatotoxicidad, neuropatía periférica, erupciones de piel y neurotoxicidad central, neumonía intersticial y fibrosis pulmonar, ésta última generalmente reversible. Clorambucilo en altas dosis puede producir azoospermia y amenorrea; esterilidad particularmente cuando se administra a muchachos, durante o antes de la pubertad. La sobredosificación puede dar lugar a pancitopenia y a neurotoxicidad, incluyendo agitación, ataxia, y convulsiones tipo gran mal. Como otros agentes alquilantes, clorambucilo es potencialmente mutágeno, teratogénico y carcinogénico y una incidencia elevada de leucemias agudas y otras malignidades, se ha reportado en pacientes que han recibido la droga.

Fludarabina

Presentación: polvo para inyección 50 mg.

Indicaciones:

Fludarabina se emplea en quimioterapia antineoplásica para leucemia linfocítica crónica. Fludarabina es un nucleótido fluorinado análogo del antiviral vidarabina; actúa como antimetabolito, antagonista de la purina.

Posología:

Fludarabina fosfato se administra por bolos o por infusión IV, durante 30 minutos. Leucemia linfocítica crónica, adultos 25 mg/m², IV, diariamente por 5 días. Repetir cada 28 días. Continuar con 3 ciclos adicionales después de la respuesta máxima. Alternativamente, se puede administrar por vía oral en dosis de 40 mg/m², durante 5 días seguidos. Los ciclos pueden ser repetidos cada 28 días, usualmente hasta 6 ciclos.

Precauciones:

La dosis debe ser reducida en la insuficiencia renal. No se administra a pacientes con anemia hemolítica descompensada. Mielosupresión. Ancianos. Varicela, herpes zoster. Gota. Historia de cálculos renales. Vacunas vivas (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus). Uso reciente de citotóxicos o radioterapia. Infección. Disminuir dosis y prolongar intervalos en insuficiencia renal.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes. Embarazo.

Efectos indeseables:

La supresión de la médula ósea es dosis limitante, se manifiesta con neutropenia, trombocitopenia, y anemia; el nadir del conteo leucocitario y de plaquetas ocurre generalmente después de 13 a 16 días. La mielosupresión puede ser severa; linfopenia prolongada con el riesgo concomitante de infecciones oportunistas. La hipoplasia o aplasia de la médula produce pancitopenia, a veces fatal. Otros efectos nocivos comunes incluyen fiebre, fatiga, frialdad, tos, debilidad, malestar, anorexia, disturbios gastrointestinales, mucositis, estomatitis, edema y erupciones en la piel. Puede ocurrir toxicidad pulmonar, incluyendo fibrosis, neumonitis. Otros efectos nocivos incluyen disuria, hematuria, epistaxis y anomalías en enzimas hepáticas o pancreáticas. Se ha reportado el síndrome de lisis del tumor y desórdenes autoinmunes, incluyendo anemia hemolítica autoinmune. Efectos raramente reportados incluyen paro cardíaco, arritmias y cistitis hemorrágica. Los disturbios neurológicos incluyen neuropatía periférica, agitación, confusión, disturbios visuales, pérdida de oído, dolor de cabeza, desórdenes del sueño y convulsiones; las altas dosis se han asociado a encefalopatía, ceguera, coma y muerte.

Rituximab

Presentaciones: solución para infusión 10 mg/mL.

Indicaciones:

Rituximab se emplea en la quimioterapia antineoplásica para linfomas no Hodgkin, sus recaídas o casos resistentes; linfoma no Hodgkin difuso de células grandes B. Se emplea en monoterapia en linfoma folicular recidivante, o como terapia de primera línea en combinación con ciclofosfamida, vincristina y prednisona. Rituximab es un anticuerpo monoclonal que tiene como blanco el antígeno CD20.

Posología:

Existen diversos protocolos de acuerdo con el tipo y estadio de la neoplasia.

Precauciones:

Cardiopatías, arritmias o angina de pecho. Uso simultáneo de cisplatino. Infecciones crónicas o latentes. Si se produce extravasación suspender administración IV. No administrar por vía IM o SC. Discontinuar tratamiento si hay incremento de la creatinina u oliguria. Se debe suspender la administración de rituximab si se presenta hepatitis. Los exámenes de sangre y de plaquetas se deben realizar regularmente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes. Embarazo y lactancia.

Efectos indeseables:

La infusión del rituximab se ha asociado con un síndrome de liberación de citoquina, fiebre, escalofríos, en el plazo de 2 horas de la terapia inicial. Otros síntomas reportados incluyen prurito, urticaria, erupciones cutáneas, disnea, broncoespasmo, angioedema, hipotensión transitoria. Astenia, dolor de cabeza, rinitis, mialgia, vértigos. Los casos severos se pueden asociar al síndrome de lisis tumoral, a falla renal aguda, a falla respiratoria, y muerte. También han ocurrido reacciones mucocutáneas, algunas fatales, como el síndrome de Stevens-Johnson. Los pacientes con infiltración pulmonar del tumor o un déficit funcional pulmonar, pueden tener el riesgo creciente de reacciones severas y deben ser tratados con precaución y posiblemente con una disminuida infusión inicial. La terapia se debe interrumpir en los pacientes que desarrollan síntomas severos y reanuda solamente en la mitad de la dosis anterior, una vez que todos los síntomas se hayan resuelto. La reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) ha ocurrido en algunos pacientes; se ha reportado casos de hepatitis fulminante, falla hepática. Los efectos nocivos hematológicos, inclusive linfopenia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia han ocurrido en algunos pacientes; estos efectos se consideran como leves y reversibles. Paro cardíaco, angina de pecho y otros acontecimientos cardíacos incluyendo arritmias y taquicardia. Disturbios gastrointestinales.

Bendamustina

Presentación: Amp de 100 mg

Indicaciones:

Leucemia Linfocítica Crónica y en el tratamiento de el linfoma no Hodgkin indolente que ha progresado durante o dentro de los seis meses del tratamiento con Rituximab o regímenes que contengan Rituximab.

Posología:

En pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica no previamente tratados 100 mg/m² IV en los días 1 y 2 cada 28 días, se puede dar más de seis ciclos.

En el Linfoma no Hodgkin 120 mg/m² IV los días 1 y 2 cada 21 días, se puede administrar sobre los ocho ciclos.

Precauciones:

Usar con cuidado en pacientes con insuficiencia renal media o moderada, aso como en pacientes con insuficiencia hepática, tener precaución con el síndrome de lisis tumoral sobre todo en el primer ciclo de tarapia, monitorear de forma periódica el nivel de globulos blancos,, debe descontinuarse cuando hay reacciones cutáneas severas .

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes. Embarazo.

Efectos indeseables:

Mielosupresión, nausea y vomito moderados, fiebre,escalofrio,prurito, erupción cutánea, reacciones anafilácticas,, pirosis,fatiga,astenia,

Alentuzumab

Presentacion: amp de 30 mg/ml

Indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica recidivante indicada en pacientes que han sido tratadas previamente con agentes alquilantes y en quienes han fallado altratamiento con fludarabina. En la leucemia prolinfocitica, actividad clínica en pacientes que fallaron a la primera terapia.

Posología:

La dosis recomendada es de 30 mg/día IV tres veces a la semana por un máximo de 12 semanas.

Precauciones:

En pacientes con infecciones sistémicas activas, SIDA, se debe monitorizar temperatura pulso y presión arterial durante la administración, se debe dar una profilaxis anti infecciosa a los pacientes en terapia con alentuzumab con Trimetropim/Sulfametoxazol un comprimido tres veces a la semana y famaciclovir 250 mg VO dos veces al día o su equivalente . El fluconaxole debe añadirse a este régimen, en caso de infección aguda se debe suspender el alentuzumab., se debe practicar una biometría plaquetas cada semana durante la terapia.

El Alentuzumab debe iniciarse a una dosis de 3 mg administrado en dos horas aldia via IV, si se tolera la dosis aumentar a 10 mg, cuando esta dosis sea tolerada se debe aumentar a 30 mg día como mantenimeiento tres veces a la semana por un máximo de 12 semanas, el incremento de dosis a 30 mg se debe hacerlo en 7 días, nunca administrar como IV en bolo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes. Embarazo.

Efectos indeseables:

Fiebre, escalofrios,, nausea, vomito, urticaria, rash cutaneo, fatiga, cefalea diarrea, disnea,hipotensión arterial,, agente inmunosupresivo con la aparición de infecciones oportunistas, la recuperación del contaje de linfocitos CD4 y CD8 es lento y puede llevar mas de un año en llegar a la normal,, se puede observar mielosupresión con neutropenia,,anemia,y trombocitopenia y raramente hipoplasia medular que puede ser fatal.

Pentostatín

Presentación: amp de 10 mg

Indicaciones:

Tricoleucemia, Leucemia linfocítica crónica, Linfoma cutáneo T, Leucemia linfoblástica aguda.

Posología:

La dosis recomendada es 4 mg/m² IV en semanas alternas.

Precauciones:

Uso con cuidado en pacientes con insuficiencia renal, se requiere abundante hidratación via IV de al menos dos litros de D5% en SS 0.9% antes de la administración de Pentostatin para asegurar un buen flujo renal, usar con cuidado en pacientes que son tratados con sedantes o hipnóticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o sus componentes. Embarazo.

Efectos indeseables:

Mielosupresión, inmunosupresión con supresión de linfocitos T y B con riesgo aumentado de infecciones virales, bacterianas, hongos y parásitos. Nausea, vómito, elevación de transaminasas y bilirrubinas. Cefalea, letargo, fatiga, hipersensibilidad, mialgias, artralgias, conjuntivitis, fotofobia, diplopía, laberintitis, tinnitus.