

La leucemia linfocítica crónica

LLC

en Atención Primaria

Autores:

Dra. Patricia Baltasar Tello. *H. U. La Paz (Madrid)*

Dra. Fátima de la Cruz Vicente. *H. U. Virgen del Rocío (Sevilla)*

Dra. Sandra Iraheta Reyes. *H. U. Canarias*

Dra. Ana M^a Vale López. *Complejo H. U. A Coruña*



Con el aval de:



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

Con el aval de:



Sociedad
Española
de Médicos
de Atención
Primaria
CNC 2023-00056

abbvie

La leucemia linfocítica crónica

LLC

Es una enfermedad hematológica de curso crónico, lento y progresivo caracterizada por la proliferación de linfocitos B monoclonales (de fenotipo compatible con LLC), maduros e inmunoincompetentes, que se acumulan progresivamente en médula ósea, sangre periférica y/o los órganos linfoides. El recuento absoluto de linfocitos monoclonales en sangre periférica debe ser $\geq 5 \times 10^9/l$.

Un subtipo de la LLC es el **linfoma linfocítico de célula pequeña** que se caracteriza por un recuento de linfocitos monoclonales (de fenotipo compatible con LLC) inferior a $5 \times 10^9/l$, pero donde existe afectación ganglionar y/o medular y/o hepatoesplenomegalia. Tiene igual evolución, pronóstico y tratamiento que la LLC.

También existe la **linfocitosis B monoclonal** que se caracteriza por la presencia de una cifra de linfocitos B monoclonales (de fenotipo compatible con LLC) inferiores a $5 \times 10^9/l$ sin afectación ganglionar, medular ni hepatoesplenomegalia. Se puede considerar una fase previa a la LLC, aunque no necesariamente hay una evolución a ella. El riesgo de evolución a LLC anual se estima entre un 1-2 %.

Epidemiología

La LLC es la **leucemia más frecuente** en nuestro medio.

La incidencia en la población general es baja, situándose en 4,2 casos por cada 100.000 hab/año. Sin embargo, la incidencia se incrementa con la edad, alcanzando hasta 30 casos por cada 100.000 hab/año en la población mayor de 80 años.

Diagnóstico

El **diagnóstico de sospecha suele realizarse en la consulta de Atención Primaria** (AP) ante el hallazgo, generalmente casual, de una linfocitosis en el contexto de la realización de una analítica de rutina.

El **diagnóstico de certeza se realiza en el ámbito hospitalario** tras la realización por parte del Servicio de Hematología de la citometría de flujo de sangre periférica, donde se verifica la monoclonalidad y el fenotipo compatible.





Pronóstico

Depende de una serie de factores pronósticos que afectan a la evolución de la enfermedad y factores predictivos de la respuesta a tratamiento:

- Edad
- Comorbilidades
- Estadio clínico
- Estado mutacional del IGHV
- Presencia o no de la delección del 17p y/o mutación de *TP53*
- Presencia o no de la delección del 11q

La presencia de estos factores condiciona la supervivencia global, que puede verse acortada considerablemente respecto a la población general, tanto por la agresividad de la enfermedad como por las posibilidades terapéuticas.

Tratamiento

Depende de una serie de factores pronósticos que afectan a la evolución de la enfermedad y factores predictivos de la respuesta a tratamiento:

- **Citopenias** progresivas, definidas como la presencia o empeoramiento de anemia y/o trombocitopenia de origen infiltrativo. Generalmente, se utilizan valores de Hb <10 g/dl o plaquetas <100 x 10⁹/l.
- **Esplenomegalia** masiva (>6 cm por debajo del reborde costal) progresiva o sintomática.
- **Adenopatías** de gran tamaño (>10 cm) o de crecimiento progresivo o sintomático.
- **Tiempo de duplicación linfocitario** ≤6 meses o incremento >50 % de la linfocitosis en 2 meses (únicamente aplicable con linfocitosis >30 x 10⁹/l). Primero, se deben excluir otros factores que puedan explicar aumento en la cifra de linfocitos (infecciones, uso de esteroides, etc.).
- **Anemia y/o trombocitopenias** autoinmunes que no responden al tratamiento con corticoides.
- **Afectación sintomática o funcional** de otros órganos o tejidos: piel, riñón, pulmón.
- Presencia de **sintomatología B**: pérdida de peso (>10 % en 6 meses), astenia, (ECOG ≥2), fiebre >38 °C (sin infección durante >2 semanas) o sudoración nocturna (>1 mes).



Se estima que un tercio de los pacientes diagnosticados no desarrolla síntomas y no requerirá tratamiento farmacológico en ningún momento a lo largo de la enfermedad.



No constituyen criterios para iniciar tratamiento la hiperlinfocitosis aislada, ni la hipogammaglobulinemia.

Abordaje terapéutico

El tratamiento de esta enfermedad ha cambiado mucho en los últimos años. Actualmente, existen múltiples opciones que van desde la **quimioinmunoterapia** a las **terapias dirigidas** (inhibidores de BCL-2, inhibidores de BTK y, en algunos casos, inhibidores de PIK3) en monoterapia y/o en combinación con otros agentes. La duración de estos tratamientos puede ser limitada o mantenerse hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable.



Seguimiento

Infecciones y vacunas

El paciente con LLC es un paciente inmunocomprometido de base, independientemente de si ha recibido o no tratamiento en algún momento. Puesto que el riesgo de infección es elevado, se recomienda actualizar el calendario vacunal y se contraindican todas las vacunas de virus vivos y/o atenuados.

En los pacientes en tratamiento, además, podría ser necesario añadir aciclovir o trimetoprima/sulfametoxazol como profilaxis en función del tipo de tratamiento administrado. En pacientes portadores crónicos del VHB podría ser necesario realizar profilaxis con antivirales para evitar reactivaciones.

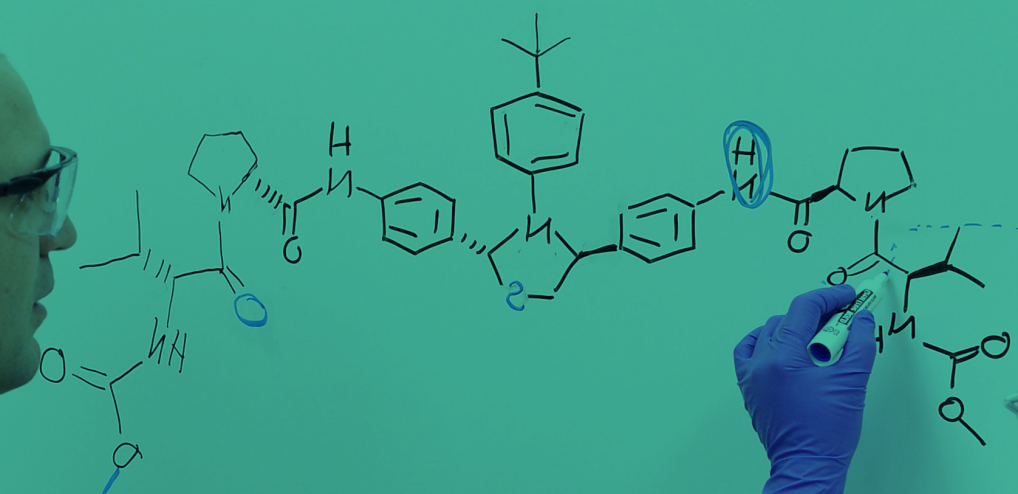
Interacciones farmacológicas

Las nuevas terapias dirigidas son eficaces y tienen un buen perfil de seguridad, pero interaccionan con múltiples fármacos, por lo que antes de instaurar un nuevo tratamiento en AP, se deberá consultar al hematólogo (así como la ficha técnica y/o farmacia hospitalaria) con el objetivo de no comprometer la eficacia ni incrementar toxicidades.

A qué prestar atención

Parte de los pacientes van a tener un curso de la enfermedad estable, pero otros es posible que progresen y requieran tratamiento.

Por ello, es importante destacar aquellos datos clínicos y/o analíticos que se deben evaluar desde AP.



Anamnesis

En AP se debe prestar atención a la **sintomatología B**. Si bien, estos síntomas no son exclusivos de la LLC por lo que se deben tener en cuenta otras opciones diagnósticas ante su aparición, especialmente ante características atípicas.

Un buen interrogatorio en búsqueda de la etiología causal, puede ser de gran ayuda a la hora de conocer si existe otra causa que explique la sintomatología.



Fiebre

Predominio vespertino, no precedida de tiritona y, ha de llevar al menos 2 semanas de evolución. Es imprescindible descartar infecciones que la justifiquen.



Pérdida de peso

Pérdida superior al 10% del peso basal en los últimos 6 meses. Se aconseja siempre interrogar acerca de otros procesos que puedan justificarla, o bien, por sintomatología que sea típica de neoplasias de otra índole* (p. ej. estreñimiento de reciente aparición, sangrado en heces, etc.).



Sudoración nocturna

No va precedida de calor y generalmente es profusa (el paciente suele referir que empapa la cama y la ropa). Debe estar presente, al menos, una vez en semana y llevar, al menos, 1 mes de evolución. Deben excluirse otros cuadros que pueden cursar como sudoración como la insuficiencia cardíaca no controlada, la hipoglucemia en paciente diabético, algunos trastornos hormonales y tiroideos, así como las infecciones.



Astenia

En su valoración, resulta complejo discernir si se debe a la leucemia u otra patología. Por tanto, antes de asumir la relación causal con la leucemia se deben excluir otras posibilidades.

* En pacientes con LLC es frecuente la aparición de otras neoplasias sólidas.

Exploración física

En los pacientes con LLC, es frecuente encontrar **adenopatías**. Generalmente, son de pequeño tamaño, no dolorosas, ni adheridas a planos profundos. En caso de **adenopatías de novo**, se debe descartar la presencia de infecciones locales, registrar el aspecto, el tamaño y realizar un control estrecho de su evolución. Aquellos pacientes con adenopatías previas pueden experimentar una regresión si el incremento era debido a una infección local. Especial atención a las **adenopatías de crecimiento progresivo o atípicas en pacientes con LLC** (duras y/o adheridas a planos profundos) remitir a Hematología con carácter preferente para analizarlas y descartar otros procesos, así como la transformación de la leucemia a linfoma agresivo.

También pueden presentar **esplenomegalia**. Aunque sea palpable, si esta es menor a cinco traveses bajo reborde costal y no presenta un crecimiento rápidamente progresivo, no sobrepasa la línea media y no tiene sintomatología asociada (dolor abdominal sobre todo en hipocondrio izquierdo, o bien, sintomatología de plenitud posprandial), no es preciso tratarla.



Analítica

Es importante en las analíticas solicitadas desde AP a pacientes con LLC, se valore la **cifra linfocitaria** y se identifique cuando estos deben ser evaluados por Hematología.

Independientemente de la cifra linfocitaria que tenga el paciente, ésta no es preocupante si no se ha duplicado en los últimos 6 meses (p. ej. que un paciente que partía de $50 \times 10^9/l$ linfocitos, pase en 6 meses a tener $100 \times 10^9/l$ de linfocitos). Esto es lo que conocemos como **tiempo de duplicación linfocitaria**. Generalmente, la cifra a partir de la cual se tiene en cuenta el concepto de duplicación linfocitaria es a partir de $30 \times 10^9/l$ linfocitos (p. ej. si un paciente tenía en la última visita a hematología $20 \times 10^9/l$ linfocitos, no podríamos tener en cuenta este tiempo dado que no parte del mínimo necesario establecido).

La cifra linfocitaria puede sufrir variaciones secundarias por la presencia de infecciones o por el uso de determinados medicamentos como los esteroides. En estos casos, es recomendable repetir la analítica pasado un tiempo y comprobar si los linfocitos han vuelto a su cifra habitual.

Puede ocurrir que, aunque no se hayan elevado los linfocitos, se objetiven **citopenias** en la analítica. En el caso de la anemia, ha de realizarse como primera medida un estudio completo de anemias, para descartar otras etiologías (p. ej. ferropenia asociada a una segunda neoplasia sincrona).

La **hipogammaglobulinemia** está presente en un cuarto de los pacientes con LLC al diagnóstico. No está indicada la administración profiláctica de inmunoglobulinas de forma rutinaria.

En pacientes con enfermedades como diabetes mellitus, hipertiroidismo, depresión, fibromialgia o ansiedad, es importante descartar en la medida de lo posible que no existe una descompensación de las mismas. Es importante asegurarse cuando el paciente recibe medicación por alguna de estas patologías, que utiliza la medicación de forma correcta y que dicha medicación es efectiva, para no generarle mayor angustia y discomfort.

Cuándo derivar al hematólogo

En cualquier derivación es importante tener un hemograma reciente y una información básica con datos clínicos que justifiquen la derivación. También es importante la exploración física valorando la presencia de adenopatías periféricas palpables (laterocervicales, supraclaviculares, axilares, inguinales) y esplenomegalia. Adicionalmente, es recomendable reflejar las comorbilidades que con frecuencia presentan estos pacientes.

Cuándo derivar al hematólogo

Se debe solicitar adelantar la revisión prevista con el hematólogo de referencia en presencia de:

- **Fiebre** >38 °C durante 2 semanas o más sin evidencia de infección[†].
- **Infecciones de repetición** (que requieran 2 ingresos hospitalarios) sin otra causa que lo justifique.
- **Anemia** (hemoglobina <10 g/dl) y/o **trombopenia** (plaquetas <100 x10⁹/l) sin otra causa que las justifique (p. ej. hepatopatía crónica con hipertensión portal), especialmente si son de aparición brusca y no progresiva (signo de origen inmune).
 - La **anemia** y/o **trombopenia inmune** que no responden al tratamiento con corticoides u otros tratamientos estándar son también motivo de derivación.
- **Adenopatías** y/o **esplenomegalia** de crecimiento progresivo o sintomáticas.
- **Sintomatología B** acompañada de signos de progresión en la analítica o adenopatías[‡].
- **Incremento linfocitario** (>30 x 10⁹/l, con aumento de >50 % en 2 meses o un tiempo de duplicación linfocitario <6 meses), habiendo descartado si se deben a infecciones o al uso de otros tratamientos (p. ej. corticoides) que pueden producir linfocitosis temporal.

Cuando en AP se objetivan datos de posible LLC activa, que requiera nueva cita con hematólogo, es importante trasladar al paciente tranquilidad, comunicarle la disponibilidad de tratamientos altamente eficaces y hacer hincapié en que la necesidad de tratamiento no constituye una urgencia.

A fin de mejorar la información comunicada al paciente, son necesarios sistemas de comunicación directa entre AP y Hematología a fin de gestionar las posibles dudas y reducir la incertidumbre del paciente ante la nueva situación de su enfermedad.

[†] En pacientes en tratamiento y en fases más avanzadas las infecciones son la causa más frecuente de fiebre. No se debe demorar el tratamiento antibiótico o los estudios habituales de infecciones sin criterios de gravedad (p. ej. cistitis e infecciones respiratorias de vías altas). [‡]En caso de presentarse sin signos de progresión, conviene tener en cuenta que en pacientes con LLC hay una mayor incidencia de otras neoplasias (si bien no se recomienda una búsqueda activa de forma rutinaria).

Cuándo no es necesario derivar

En caso de que no se considere necesario derivar, es importante confirmar los siguientes aspectos:

- El paciente se encuentra en seguimiento habitual por un servicio de hematología.
- Revisar los criterios de enfermedad activa según iwCLL y valorar la necesidad de consultar posibles dudas con hematología.

No se recomendaría remitir a Hematología a pacientes que presenten:

- Adenopatías loco-regionales de aparición coincidente con infecciones/ inflamaciones locales, siempre y cuando desaparezcan en las 4-6 semanas siguientes al episodio agudo.
- Linfocitosis <30 x 10⁹/l ni en el caso de linfocitosis agudas con elevación <10 x 10⁹/l.
- Linfocitosis >30 x 10⁹/l con tiempo de duplicación linfocitario > 6 meses o incremento <50% de la linfocitosis en 2 meses, en pacientes con diagnóstico previo de LLC.
- Astenia y pérdida de peso como únicos datos sugestivos de progresión de la LLC.
- Hipogammaglobulinemia aislada, por sí sola no constituye un criterio de tratamiento de la enfermedad.

Otras causas en las que no estaría recomendada la derivación a hematología:

- Leucocitosis neutrofílica de *novo* o con elevación aguda en pacientes con infección/inflamación activa o tratados recientemente con corticoides.
- Anemia ferropénica sin otras alteraciones en el hemograma (descartar primero una causa hemorrágica).
- Trombopenia (plaquetas <100 x10⁹/l) estable en paciente con hepatopatía crónica y sin clínica atribuible a la misma.



Información adicional

Recursos para el médico de AP

- Guía Nacional de LLC
- Guías NCCN de LLC para pacientes

Recursos para pacientes

- Fundación Carreras
- AEAL
- Cancer GOV
- Agrupación Española Entidades contra la Leucemia y las Enfermedades de la Sangre (incluye el proyecto CONCIEN, mapa de asociaciones y recursos)
- GEPAC
- Fundación Leucemia y Linfoma
- Asociación Española contra el Cáncer AECC

Enlaces a recursos públicos para pacientes a nivel Nacional

En nuestro entorno existen distintos recursos que podemos utilizar como apoyo al paciente y al cuidador. Para obtener más información, puede solicitar ayuda al trabajador social del hospital donde recibe atención o de la asociación más cercana. Hay además leyes que avalan este soporte:

Sistema de atención a la dependencia.

Bibliografía

1. AEAL-Asociación Española de Afectados por Linfoma, Leucemia M y Leucemia Linfocítica Crónica España. Areal.es. Disponible en: <http://www.aeal.es/leucemia-linfocitica-cronica-espana/>
2. AECC-Asociación Española Contra el Cáncer. Leucemia. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/leucemias>
3. AELCLES-Agrupación Española Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre. Enfermedades, Leucemia. Disponible en: <https://www.aelcles.org/leucemia/>
4. Cancer.net. J Oncol Pract. 2008;4(4):188-188. Disponible en: <https://www.cancer.net>
5. De La Serna J, Hernández JA. 50 preguntas clave en Leucemia Linfocítica Crónica. Disponible en <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/05/18/50-preguntas-clave-en-LLC.PDF>
6. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: documento de consenso. 2021. Disponible en <https://www.sehh.es/documentos/GuiaPTI>
7. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(1):23-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>
8. Eichhorst B, Hallek M. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):149-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.149>
9. Falchi L, Vitale C, Keating MJ, Lerner S, Wang X, Elhor Gbitto KY, et al. Incidence and prognostic impact of other cancers in a population of long-term survivors of chronic lymphocytic leukemia. Ann Oncol. 2016;27(6):1100-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw072>
10. Fichas Técnicas venetoclax, ibrutinib, acalabrutinib. Disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
11. Fundación Josep Carreras. Leucemia linfática crónica. Disponible en: <https://www.fcarreras.org/es/LLC>
12. Fundación Leucemia y Linfoma. Pacientes/Leucemia. Disponible en: <http://www.leucemiaylinfoma.com/pacientes/leucemia>
13. García-Marco JA, Delgado J, Hernández-Rivas JA, Ramírez Payer Á, Loscertales Pueyo J, Jarque I, et al. Actualización de las guías nacionales de consenso del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica para el tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica crónica. Med Clin (Barc). 2017;148(8):381.e1-381.e9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.030>
14. GELLC-Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica. Guías de tratamiento de la LLC. Dic 2021. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>
15. GEPAC-Grupo Español de Pacientes con Cáncer. Pacientes/Cáncer. 2021. Disponible en: <http://www.gepac.es/>
16. GlobalLLC. Iniciativa estratégica de salud en Leucemia Linfocítica Crónica. 2019. Disponible en: <https://www.semfiyc.es/wp-content/uploads/2019/07/Informe-GlobaLLC-Documento-de-consenso.pdf>
17. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-093906>
18. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>
19. NCCN-National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for patients. Chronic Lymphocytic Leukemia. V2 2022. Disponible en: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/cll-patient.pdf>
20. NIH-National Institutes of Health. Tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (PDQ®)-Versión para pacientes. Actualizado en diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/paciente/tratamiento-llc-pdq>
21. Nørgaard CH, Søgaard NB, Biccler JL, Pilgaard L, Eskesen MH, Kjartansdottir TH, et al. Limited value of routine follow-up visits in chronic lymphocytic leukemia managed initially by watch and wait: A North Denmark population-based study. PLoS One. 2018;13(12):e0208180. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0208180>
22. Parry HM, Damery S, Mudondo NP, Hazlewood P, McSkeane T, Aung S, et al. Primary care management of early stage chronic lymphocytic leukaemia is safe and effective. QJM. 2015;108(10):789-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcv017>
23. Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes: Hypogammaglobulinemia in CLL. Cancer. 2015;121(17):2883-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29438>
24. SAAD-Sistema para la autonomía y atención a la dependencia. Disponible en: https://www.imserso.es/imserso_01/autonomia_personal_dependencia/saad/index.htm
25. Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;104:169-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.003>
26. Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Guía de linfomas. 2020. Disponible en: Guía linfomas CyL 2020.pdf – SEHH disponibles en <https://www.sehh.es/guias-recomendaciones/doc2020>

Con la colaboración de:

Dr. Rafael Andreu Lapiedra. *H. U. La Fe*

Dra. Mónica Ballesteros Andrés. *H. U. Gregorio Marañón*

Dra. Eva Donato Martín. *H. U. Doctor Peset*

Dra. Eukene Gainza González. *H. U. Galdakao-Usansolo*

Dra. Carmen Martínez Chamorro. *H. Quirónsalud Madrid*

Dra. Anna Muntañola Prat. *H. U. Mútua Terrassa*

Dr. José Puerta Puerta. *H. U. Virgen de las Nieves (Granada)*

Dra. Teresa Villaescusa de la Rosa. *H. Zamora*

Con el aval de:



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



Con el aval de:

SEMERGEN
Sociedad Española
de Médicos
de Atención
Primaria
CNC 2023-00056

abbvie