



**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**

Dirección de Farmacoepidemiología  
Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica  
Teléfono: 2539-0000 ext. 8601  
Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

---

**GM-CCF-5564-2023**

06 de octubre de 2023

**Para:** Direcciones Médicas, Comités Locales de Farmacoterapia, Servicios de Farmacia, Médicos prescriptores de Hospitales Nacionales, Hospitales Regionales

**De:** Comité Central de Farmacoterapia

**Asunto: Actualización del Lineamiento Institucional para el manejo de Primer Línea para Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)**

Para lo procedente, la secretaría técnica comunica lo siguiente:

El Comité Central de Farmacoterapia, en su sesión 2023-41, celebrada del 29 de setiembre de 2023, acordó realizar la inclusión de Bendamustina 100 mg, a la Lista Oficial de Medicamentos, estableciendo el nivel de usuario 2A, clave HRE, para ser prescrito exclusivamente por especialistas en Hematología, para el tratamiento de primera línea para Leucemia Linfocítica Crónica (según el lineamiento que se incluye a continuación) y Linfoma no Hodgkin indolente y se elimina el requisito de llenar el Formulario No LOM para el medicamento Bendamustina.

Bendamustina 100 mg se incluye en la LOM como medicamento almacenable, la cual se hará efectiva una vez se realice el ingreso al Área de Almacenamiento y Distribución Institucional.

Se deja sin efecto lo comunicado mediante el oficio CCF-3245-06-19

Atentamente,

**COMITÉ CENTRAL DE FARMACOTERAPIA**

Dra. Paola Vásquez Barquero  
**Secretaría Técnica**

OPVB/mjga  
Cc: Gerencia Médica  
Dirección de Farmacoepidemiología  
Archivo



---

## **Protocolo Institucional Para El Manejo De Primera Línea Para Leucemia Linfocítica Crónica.**

### **Introducción**

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es la enfermedad maligna hematológica de comportamiento crónico más frecuente en el mundo occidental. Según la OMS la LLC es solo distinguible del linfoma linfocítico pequeño por su manifestación leucémica.

Afecta principalmente a personas mayores de 55 años de edad, incrementándose hacia la séptima década de la vida, la mediana de edad al diagnóstico es de 72 años, aunque aproximadamente un 10% de los pacientes son menores de 55 años al momento del diagnóstico.

En la clasificación de la OMS la LLC por definición es una neoplasia de linfocitos B, se caracteriza por una proliferación progresiva de linfocitos clonales maduros CD5+, CD23+ en la sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos.

La LLC es una enfermedad con un curso clínico muy heterogéneo. La mitad de los pacientes nunca presentarán progresión de su enfermedad, con una expectativa de vida similar a la de la población general normal, mientras que la otra mitad va a precisar algún tratamiento a lo largo de su enfermedad y su expectativa de vida se ve acortada como consecuencia de la misma.

Aproximadamente un 70% de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico. Los casos sintomáticos asocian linfadenopatías, hepato y/o esplenomegalia, citopenias, enfermedades autoinmunes, (anemias autoinmunes, trombocitopenia autoinmune), síntomas B (fiebre, escalofríos, sudores nocturnos, pérdida de peso) o síntomas constitucionales como astenia o adinamia.

En los últimos años el manejo de los pacientes con LLC ha sufrido importantes avances. Durante varias décadas el tratamiento estándar se basaba en el uso de clorambucilo, sin embargo, los avances en el conocimiento sobre la enfermedad y el incremento en el arsenal terapéutico como la incorporación de anticuerpos monoclonales junto con heterogeneidad de los pacientes hace que sea difícil elegir un tratamiento específico. Por las razones anteriores y con la finalidad que los pacientes mejoren su supervivencia global motivaron la realización de este documento.

Con excepción del trasplante alogénico de células madre hematopoyética, no se ha identificado aún una cura para esta enfermedad, pero la evolución asociada al tratamiento y dependiendo de los factores pronósticos identificados permite lograr una evolución libre de enfermedad de muchos años y este es el objetivo del tratamiento hoy en día.



### **Diagnóstico**

- Presencia de  $\geq 5.000$  linfocitos B /  $\mu\text{L}$  en sangre periférica mantenida durante al menos 3 meses. (características especiales: en frotis de sangre se observan linfocitos maduros característicamente pequeños, con escaso citoplasma, ligeramente basófilo sin gránulos y con un núcleo denso que carece de nucléolos discernibles y cromatina condensada. Es común asociado a la LLC la presencia de sombras de Gumprecht o células en canasta, que se encuentran como desecho celulares).
- Citometría de flujo: prueba confirmatoria del diagnóstico, presencia de linfocitos B clonales con fenotipo característico de LLC. (Expresión de CD19+, CD5+, CD23+ Y CD200+/+++, expresión leve de CD20 y de cadena liviana kappa o lambda, también expresan de forma leve CD22, CD97b, CD43, CD81 E IgM/IgD de superficie).
- Linfoma linfocítico pequeño: adenopatías mayores de 1,5 cm y/o infiltración de médula ósea y la ausencia de citopenias causadas por un infiltrado de médula clonal, se requiere que la cantidad de linfocitos B en sangre periférica sea  $<5.000/\mu\text{L}$ . (Diagnóstico debe confirmarse mediante evaluación histopatológica de una biopsia de ganglio linfático o biopsia de otros tejidos. Inmunohistoquímica CD5, CD3, CD10, CD20, CD23, cadenas livianas kappa o lambda y ciclina D1)

### **Evaluación sistematizada**

Todo paciente candidato a la terapia debe cumplir con una evaluación clínica exhaustiva:

- Evaluación antes del tratamiento:
  - Historia clínica y examen físico, enfocado en el diámetro de adenopatías a nivel cervical, axilar e inguinal. Presencia y tamaño de hepato o esplenomeglia.
  - Estado físico y capacidad vital (Escala ECOG).
  - Conteo completo y diferencial de células sanguíneas.
  - Biopsia o aspirado de médula ósea (si citopenia no aclarada).
  - Bioquímica sanguínea (creatinina, bilirrubina, lactato deshidrogenasa, haptoglobina, transaminasas, fosfatasa alcalina, b2-microglobulina)
  - Cuantificación inmunoglobulinas séricas.
  - Test directo de antiglobulina.
  - Citogenética: del 17p y biología molecular para determinar mutación del tp53.
  - Estudio de imagen torácica y abdominal con el fin de evaluar presencia de visceromegalias abdominales y descartar patología infecciosa pulmonar.
  - Estatus infeccioso. (HIV, CMV, Hepatitis B y C)

### **Clasificación en función de la condición del paciente**

- **Paciente sin comorbilidades (“Go Patient”)**: buena condición física, sin comorbilidades limitantes y con aclaramiento renal de creatinina mayor de 70 ml/min.
- **Paciente con comorbilidades no relevantes (“Slow Go Patient”)**: presencia de comorbilidades que contraindiquen el uso de fludarabina, pero sin delección 17p o mutación p53.



## CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Dirección de Farmacoepidemiología  
Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica  
Teléfono: 2539-0000 ext. 8601  
Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

- **Paciente con comorbilidades relevantes (“No Go patient”):** presencia de comorbilidades que contraindican la quimioterapia intravenosa.
- Paciente con delección 17p (del17p) o mutación TP53.

### **Criterios para comenzar el tratamiento.**

Según el estadiaje y los factores pronósticos, se define el tratamiento de la siguiente manera:

1. Enfermedad temprana:
  - i. Binet A y B o Rai 0, I y II no requieren tratamiento.
2. Enfermedad avanzada:
  - i. Binet A o B o Rai 0, I o II activas.
  - ii. Binet C
  - iii. Rai III-IV

Para inicio de la terapia se debe fomentar una adecuada adherencia al tratamiento, y de ser necesario apoyarse el programa de atención farmacéutica disponible en la institución. Especialmente en los pacientes con pobre comprensión de la enfermedad y las terapias o en los casos con polifarmacia (más de 5 fármacos al día).

También es importante la preparación adecuada del paciente con la puesta al día del esquema de vacunación y la prescripción de antiparasitarios antes de producir inmunosupresión.

### **Definición de enfermedad activa (Adaptado de International Workshop on CLL 2018).**

- Linfocitosis progresiva con un aumento de  $\geq 50\%$  en dos meses o duplicación de los linfocitos en menos de 6 meses (válido para pacientes con mas de 30.000 linfocitos/ $\mu\text{L}$ )
- Sintomatología relacionada con la enfermedad:
  - i. Pérdida de peso no intencional  $\geq 10\%$  en 6 meses.
  - ii. Fatiga, fiebre de más de 2 semanas no relacionadas con otra condición y atribuible a la leucemia.
  - iii. Sudación nocturna  $\geq 1$  mes sin evidencia de infección.
- Presencia de citopenias (anemia y trombocitopenia) no causadas por fenómenos autoinmunes.
- Sintomatología o complicaciones por la presencia de adenopatías, hepato o esplenomegalia.
  - i. Esplenomegalia severa ( $> 6$  cm bajo el borde costal izquierdo) o progresiva o sintomática.
  - ii. Adenopatías  $> 10$  cm o progresiva o sintomática.
- Presencia de fenómenos autoinmunes con mala respuesta al tratamiento convencional.
- Compromiso funcional o sintomático de un órgano extranodal (piel, pulmón, riñón, etc)



## 1. Dosificación para prescripción institucional

**Paciente sin comorbilidades (“Go Patient”):** Esquema FCR: Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab. **4-6 ciclos** según respuesta y tolerancia.

Fludarabina: 25 mg/m<sup>2</sup>/día IV en 30 minutos durante 3 días cada 28 días. (Medicamentos pendiente de ingreso en la LOM)

Ciclofosfamida: 200-250 mg/m<sup>2</sup>/día IV en 250 mL de SF en 30 minutos por 3 días cada 28 días. (Medicamento LOM).

Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal previo a la combinación de fludarabina/ciclofosfamida en 1° ciclo, posteriormente 500 mg/m<sup>2</sup> cada 28 días. (Medicamento LOM).

**Paciente con comorbilidades no relevantes (“Slow Go Patient”):** Esquema Rituximab-Bendamustina, **6 ciclos**.

Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, posteriormente 500 mg/m<sup>2</sup> cada 28 días. Medicamento LOM.

Bendamustina 70-100 mg/m<sup>2</sup> IV los días 1 y 2 del ciclo, cada 28 días. **Medicamento No-LOM, autorizado mediante protocolo institucional de tratamiento para LLC. Requiere solicitud crónica No LOM ante el CLF.**

**Paciente con comorbilidades relevantes (“No Go patient”):** Esquema Rituximab-Clorambucilo, **hasta 12 ciclos o respuesta completa**.

Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, posteriormente 500 mg/m<sup>2</sup> cada 28 días. Medicamento LOM.

Clorambucilo VO administrado mediante alguno de los siguientes esquemas:

- 0.1 mg/kg los días 1-28 de cada ciclo.
- 0.3 mg/kg los días 1-5 de cada ciclo.
- 40 mg/m<sup>2</sup> del día 1 de cada ciclo.

## 2. Evaluación y seguimiento

**Medicamentos que requieren autorización del CLF y tras el inicio del tratamiento, como mínimo:**

- El jefe de servicio debe realizar un informe semestral con los tratamientos aprobados, la evolución de los pacientes y la respuesta obtenida.



## CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Dirección de Farmacoepidemiología  
Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica  
Teléfono: 2539-0000 ext. 8601  
Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

---

- Para definir la respuesta, se necesita evaluar y documentar dos tipos de parámetros. Los del grupo A permiten evaluar la carga del tumor linfóide y el grupo B evalúa el sistema hematopoyético. (ver anexos)
- Para la evolución de la respuesta se empleará la tabla de clasificación de respuesta. (ver anexos)
  - Remisión completa: se requiere cumplir con todos los criterios de la tabla.
  - Progresión de la enfermedad: al menos 1 criterio del grupo A o del grupo B. Los síntomas constitucionales no entran entre los criterios para progresión de la enfermedad.
  - Respuesta parcial: Al menos dos parámetros del grupo A y un parámetro del grupo B deben mejorar con respecto a su basal si este era anormal. En caso de que sólo un parámetro de ambos grupo A y B fuera anormal antes del inicio de la terapia, solamente se requiere que uno mejore.
  - Enfermedad estable: Se deben cumplir todos los criterios.

**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**

Dirección de Farmacoepidemiología  
Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica  
Teléfono: 2539-0000 ext. 8601  
Correo electrónico: coinccss@ccss.sa.cr

**Formulario Llenado Rápido Para Primera Línea De Tratamiento De Leucemia Linfocítica Crónica**

Hospital : \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ N° de expediente: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ años Peso: \_\_\_\_\_ Kg Talla: \_\_\_\_\_

Nombre del prescriptor: \_\_\_\_\_ Código: \_\_\_\_\_

1. Adenopatías No ( ) SI ( ) Localización:  
Número:  
Tamaño:

2. Hepatomegalia No ( ) SI ( ) Dimensiones:

3. Esplenomegalia No ( ) SI ( ) Dimensiones:

4. ECOG: \_\_\_\_\_

5. Hemograma Hb: Hto: Plaquetas:  
Leucocitos: Totales: Neutrófilos: Linfocitos:

6. Bioquímica Creatinina: Bilirrubina: LDH:  
Haptoglobina: AST: ALT:  
FA: B2-microglob:

7. Nivel inmunoglobulinas IgG: IgM: IgA:  
Test directo de antiglobulina:

8. Serologías VIH: CMV: Hepatitis C:  
HBs Ag: Anti HBs: Anti Core HB:

Estudio de imagen toraco-abdominal

9. Clasificación: ( ) Sin comorbilidades  
( ) Con comorbilidades, pero no relevantes  
( ) Con comorbilidades relevantes

A. Medicamento solicitado: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_

B. Tratamiento actual del paciente: \_\_\_\_\_

Los casos de Fludarabina serán analizados y aprobados por el Comité Local de Farmacoterapia.