



Universidad Médica Pinareña
ISSN: 1990-7990
galeno@infomed.sld.cu
Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río Dr.
Ernesto Ché Guevara de la Serna
Cuba

Caracterización de pacientes con leucemia linfocítica crónica en el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro”

Ramírez García, Karla; Bueno Rodríguez, Chaveli de la Caridad; Roque Pérez, Lázaro; López Sacerio, Agneris

Caracterización de pacientes con leucemia linfocítica crónica en el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro”

Universidad Médica Pinareña, vol. 15, núm. 3, 2019

Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río Dr. Ernesto Ché Guevara de la Serna, Cuba

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=638268500008>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

Caracterización de pacientes con leucemia linfocítica crónica en el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro”

Characterization of patients with chronic lymphocytic leukemia at Arnaldo Milián Castro Provincial University Hospital

Karla Ramírez García
Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina, Cuba

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=638268500008>

Chaveli de la Caridad Bueno Rodríguez
Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina, Cuba

Lázaro Roque Pérez
Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Filial de Ciencias Médicas “Lidia Doce Sánchez”, Cuba

Agneris López Sacerio
Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Cuba

Recepción: 09 Junio 2019

Aprobación: 05 Octubre 2019

Publicación: 15 Octubre 2021

RESUMEN:

Introducción: la leucemia linfocítica crónica es un trastorno proliferativo maligno de linfocitos de aspecto maduro e incompetentes que se acumulan masivamente en sangre periférica, médula ósea y tejidos linfoides.

Objetivo: caracterizar clínico y epidemiológicamente los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica en el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro” de Santa Clara, Villa Clara entre 2015 y 2017.

Método: se realizó un estudio observacional descriptivo transversal. El universo quedó constituido por 23 pacientes, estudiándose la totalidad. Fueron revisadas las historias clínicas individuales para obtener la información necesaria; respetándose los principios de la ética médica.

Resultados: se encontró predominio del grupo de edad de más de 65 años (87,0 %) y del sexo masculino (65,2 %). Al diagnóstico, los pacientes con estadios clínicos I y II de Rai representaron el 39,1 % para cada grupo, y según la clasificación de Binet, los pacientes en estadio B representaron el 78,3 %. Hubo una remisión completa en el 58,0 % de los pacientes, siendo el tratamiento más empleado la combinación Leukeran – Prednisona (42,1 %). Las complicaciones infecciosas estuvieron presentes en el 65,2 % de los casos.

Conclusiones: la leucemia linfocítica crónica es más frecuente después de los 65 años de edad en el sexo masculino, diagnosticándose generalmente en estadios de riesgo intermedio. La respuesta clínica al tratamiento es favorable en la mayoría de los casos, presentándose comúnmente complicaciones infecciosas, como causa fundamental de morbilidad en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Leucemia Linfocítica, Leucemia, Enfermedades Hematológicas y Linfáticas, Quimioterapia.

ABSTRACT:

Introduction: *chronic lymphocytic leukemia* is a malignant proliferative disorder of mature, incompetent lymphocytes that accumulate massively in peripheral blood, bone marrow, and lymphoid tissues.

Objective: to characterize patients having the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia clinically and epidemiologically at Arnaldo Milián Castro Provincial University Hospital in Santa Clara, Villa Clara between 2015 and 2017.

Methods: a cross-sectional, descriptive and observational study was conducted. The target group consisted of 23 patients who were included in the study. Individual medical records were reviewed to obtain the necessary information, with respect to the principles of medical ethics.

Results: the age group over 65 years (87.0 %) and male sex (65.2 %) predominated. At diagnosis, patients with clinical stages I and II of Rai represented 39.1% for each group, and according to Binet's classification, stage B patients represented 78.3%. There was complete remission in 58.0% of the patients, with the Leukeran - Prednisone combination is the most common treatment applied (42.1%). Infectious complications were present in 65.2% of cases.

Conclusions: chronic lymphocytic leukemia is more frequent after 65 years of age in male gender, generally diagnosed at intermediate risk stages. The clinical response to treatment is favorable in most cases, commonly presenting infectious complications, which is a fundamental cause of morbidity in these patients.

KEYWORDS: Leukemia, Lymphoid; Leukemia; Hemic and Lymphatic Disease; Drug Therapy.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad que se enmarca dentro de los síndromes linfoproliferativos crónicos, caracterizada como un trastorno proliferativo maligno de linfocitos de aspecto maduro e incompetentes que se acumulan masivamente en sangre periférica, médula ósea y tejidos linfoides(1).

Las primeras descripciones de esta enfermedad fueron hechas en el siglo XIX(1), y actualmente, gracias al avance alcanzado en las técnicas de inmunofenotipaje para la detección de antígenos celulares, es posible clasificarla en dos grandes grupos: la LLC de fenotipo B, encontrada en más del 95 % de los pacientes y la de fenotipo T, presente en el dos al cinco por ciento de los casos(2). El acúmulo de estas células no es secundario a un aumento de su producción, como ocurre en muchas neoplasias, sino a que estos linfocitos atípicos tienen una vida media más larga(3).

La LLC representa el 30 % de todas las leucemias en la raza caucásica, siendo la más frecuente en esta población. Por otro lado, solo abarca del tres al cinco por ciento de las leucemias en asiáticos, poniendo esto en evidencia su importante factor racial(1). Su incidencia es de 4 nuevos casos por 100 000 habitantes al año(4). En los EEUU, durante el año 2010, se diagnosticaron un total de 14 990 pacientes, de los cuales fallecieron 4 390(1). En Cuba, durante el año 2018, fallecieron 631 pacientes debido a leucemia, para una tasa de 5,6 por 100 000 habitantes(5).

Se presenta generalmente en las personas de edad avanzada(6), con una edad promedio al diagnóstico de 65 años. Su frecuencia es mayor en hombres que en mujeres con una relación de 2:1(2).

Este tipo de cáncer no ha sido posible relacionarlo en su patogénesis con algún tipo de factor ambiental; no así con otros factores como inmunodeficiencias, la exposición a tóxicos, la edad avanzada y los factores hereditarios. Debido a esto último, los familiares de primera línea de un enfermo con LLC tienen tres veces más riesgo de presentarla(1, 3).

Por otro lado, también se han identificado anomalías genéticas que tienen importancia clínica y pronóstica. La eliminación del cromosoma 13q14 es la aberración cromosómica adquirida más frecuente, la cual se observa en el 50-60 % de los casos(7). Morfológicamente las células neoplásicas son pequeños linfocitos con cromatina condensada, núcleos redondos y citoplasma escaso, presentes en sangre periférica, médula ósea y ganglios linfáticos. En estos últimos se pueden llegar a observar junto con prolinfocitos, células que típicamente forman agregados llamados centros de proliferación. Debido a su fragilidad durante la preparación del frotis, los linfocitos anormales sufren alteraciones morfológicas dando lugar a las llamadas células difuminadas bajo el microscopio(1).

Los pacientes con LLC presentan una amplia gama de síntomas y signos al momento del diagnóstico; sin embargo, el 70 % de ellos son diagnosticados en forma incidental durante un recuento hematológico de rutina. Las manifestaciones clínicas de la LLC incluyen linfadenopatías pequeñas y simétricas (50 - 90 % de los casos), fundamentalmente cervicales, supraclaviculares y axilares, esplenomegalia (moderada, no dolorosa), hepatomegalia (moderada, no dolorosa), hipogammaglobulinemia, predisposición a las infecciones recurrentes, tales como: neumonía, herpes simple labial y herpes zóster. Estos enfermos

presentan, además, astenia, fatiga, fiebre, escalofríos, sudores nocturnos, pérdida de peso, anemia hemolítica y trombocitopenia(3).

El criterio para el establecimiento del diagnóstico de la LLC recomendado por el Grupo de Trabajo Internacional en LLC es la identificación de linfocitosis de más de $5 \times 10^9/L$ en sangre periférica, que contengan prolinfocitos en menos de 55 %, persistente durante más de tres meses(8). Una vez realizado el diagnóstico, se procede al estadiaje clínico del paciente mediante los sistemas de Rai y Binet para clasificar la extensión de la enfermedad, lo que permite orientar el tratamiento y estimar la supervivencia del paciente(4,9).

El tratamiento de la LLC ha mejorado dramáticamente en los últimos diez años debido al uso combinado de quimioterapia(1,10). En la actualidad, los tratamientos se enfocan a controlar la enfermedad más que a obtener su curación. A diferencia de otras leucemias, la indicación de iniciar tratamiento al establecimiento del diagnóstico de LLC no es necesaria en algunos casos, como los subgrupos con enfermedad indolente, no activa o con comorbilidades importantes. Para la selección del tratamiento, debe considerarse el estado de salud general del paciente, la actividad, las comorbilidades y la etapa clínica de la enfermedad y los biomarcadores celulares y moleculares asociados con el pronóstico; el cual se basa en usar modernos algoritmos terapéuticos aprobados, que produzcan mayores respuestas y menores eventos secundarios, y en lograr la remisión clínica completa y mejorar la calidad de vida de estos pacientes(3,11).

En las dos últimas décadas se han producido importantes avances en el conocimiento de este tipo de leucemia, tanto desde el punto de vista biológico como de su génesis. La identificación de numerosos factores pronóstico, así como el resultado de diversos ensayos terapéuticos, permiten formular toda una serie de recomendaciones útiles en la práctica. Sin embargo, aunque el riesgo de que una persona durante su vida desarrolle LLC es bajo, como se ha visto, Hernández Ramírez y colaboradores(9) plantean que, en los últimos 50 años, se ha apreciado un aumento en la incidencia de esta entidad, por lo que se hace necesario que continúen las investigaciones sobre este tema puesto que es una enfermedad que afecta, sobre todo, a la tercera edad, un sector vulnerable de la población por las comorbilidades asociadas.

Teniendo en cuenta lo anterior, los autores del presente estudio se proponen la realización del mismo con el objetivo de caracterizar clínico y epidemiológicamente los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica en el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milian Castro” de Santa Clara, Villa Clara entre 2015 y 2017.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica en el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milian Castro” de Santa Clara, Villa Clara entre 2015 y 2017. El universo quedó constituido por 23 pacientes, estudiándose la totalidad.

Las variables estudiadas fueron: grupo de edades, sexo, estadio clínico de Rai(4), estadio clínico de Binet(4), tratamiento de primera línea empleado, respuesta al tratamiento(1) y complicaciones presentadas.

Las variables se obtuvieron de las historias clínicas individuales de los pacientes, a través de un modelo de recolección de datos confeccionado al efecto. Con los datos obtenidos se elaboró una base de datos, la cual fue procesada mediante el paquete estadístico SPSS, versión 21.0. Para describir el comportamiento de las variables se realizó procedimiento descriptivo mediante las frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Se cumplió con la ética médica y los cuatro principios éticos básicos: el respeto a la autonomía, la beneficencia, la no maleficencia y el de justicia.

RESULTADOS

El grupo de edad de mayor frecuencia fue el de más de 65 años, con 20 pacientes para un 87,0 %; y fue el sexo masculino el más común, en 15 pacientes, que representan el 65,2 % (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes con LLC según grupo de edades y sexo

Predominaron los pacientes en los estadios clínicos I y II según la clasificación de Rai, con 39,1 % de los pacientes en cada estadio (figura 1).

Fuente: Historia clínica individual

Figura 1. Distribución de los pacientes con LLC según estadios clínicos de Rai

Predominaron los pacientes en el estadio clínico B según la clasificación de Binet, con 18 casos, para un 78,3 %, seguido del estadio A, con 3 casos, que representan el 13,0 % (figura 2).

Fuente: Historia clínica individual

Figura 2. Distribución de los pacientes con LLC según estadios clínicos de Binet

Fueron más frecuentes los pacientes que presentaron una remisión completa de la enfermedad ante el tratamiento impuesto en un 58,0 %. El tratamiento de primera línea más empleado fue el Leukeran + Prednisona, reportado en un 42,1 % de los pacientes, el cual a su vez fue el más eficiente, puesto que con este se obtuvo mayor remisión completa de la enfermedad, en un 62,5 % de los pacientes. Es necesario precisar que 4 pacientes no fueron tratados (figura 3).

Fuente: Historia clínica individual

Figura 3. Distribución de los pacientes con LLC según el tratamiento de primera línea empleado y la respuesta al mismo.

El 65,2 % de los pacientes presentaron complicaciones infecciosas, mientras que el 17,4 % no presentó ninguna (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de pacientes con LLC según complicaciones presentadas.

DISCUSIÓN

La LLC es la leucemia más frecuente en el mundo occidental, caracterizada por la formación de linfocitos neoplásicos maduros con aspecto alterado, con un ciclo de vida anormalmente largo, donde usualmente la sangre periférica, la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos presentan infiltración leucémica(12).

En un estudio cubano realizado por Rodríguez Brunet y colaboradores(13), fue reportado que predominaron en un 73,2 % los pacientes diagnosticados con LLC con más de 65 años de edad, a lo que se asemeja lo hallado en el presente estudio y lo planteado por otros investigadores(8, 14, 15) acerca de que la LLC aumenta su frecuencia con la edad, siendo poco común en individuos menores de 55 años, aún más en aquellos menores de 35 años, como sucedió en la presente investigación, que ningún paciente estuvo en este rango de edad.

Varias investigaciones(1,8,13) plantean que la LLC es más frecuente en hombres, lo cual también se vio reflejado en el presente estudio. Hernández Ramírez(8) además plantea que en los hombres con LLC mantienen peor pronóstico que las mujeres, aún después de la exclusión de otros factores como la edad y el estadio clínico, comportamiento este cuya causa no está bien esclarecida.

Existen dos sistemas de estadificación clínica mediante los cuales los pacientes con LLC son clasificados en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo según la presencia o ausencia de ciertas características clínicas (linfadenopatía, organomegalias, anemia y trombocitopenia). En Europa, el sistema de Binet es el más usado; mientras que, en Estados Unidos, el sistema de Rai es el que comúnmente se aplica. Los sistemas de Rai y Binet pueden definir diferentes estadios de la LLC: precoz (Rai 0, Binet A), intermedio (Rai I y II, Binet B) y avanzado (Rai III y IV, Binet C)(11), con una supervivencia promedio de 10; 7 y 2 años, respectivamente(8).

A pesar de que estos sistemas de estadificación clínica de más de 30 años de historia presentan varias limitaciones: a) son incapaces de predecir qué pacientes pertenecientes a los estadios iniciales progresarán; b) no consideran la carga tumoral de la enfermedad; c) no tienen en cuenta el mecanismo de generación de las citopenias y d) no predicen la respuesta al tratamiento(11); siguen manteniendo su vigencia como buenos factores pronósticos de inicio de tratamiento y supervivencia(1, 9, 14, 16), por lo que son muy empleados en el manejo de los pacientes con LLC, dado esto además porque resultan métodos simples, baratos, que solo se basan en hallazgos clínicos y de laboratorio sencillos y no requieren de estudios por imágenes.

En el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro”, centro donde se realizó el estudio, se utilizan ambos sistemas de estadificación clínica para los pacientes con LLC, por lo que así quedó reflejado. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en estadios de riesgo intermedio (Rai I y II, Binet B), lo que coincide con lo hallado en un estudio argentino(17), no así con la investigación de Rodríguez Brunet y colaboradores(13), donde más de la mitad de los pacientes fueron diagnosticados en estadios de alto riesgo.

Los resultados del presente estudio demuestran que, si bien la mayoría de los pacientes diagnosticados no presentaron etapas avanzadas de la enfermedad, tampoco se realizó un diagnóstico frecuente en estadios incipientes; lo que manifiesta cierta falla en el diagnóstico precoz de la LLC, que resulta un pilar fundamental para lograr mayor supervivencia de los pacientes, a partir del seguimiento adecuado que se debe realizar para indicar el tratamiento oportuno cuando sea necesario.

Aunque la LLC sigue definiéndose como una hemopatía incurable excepto con un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, opción aún en estudio y valorada para casos muy seleccionados, en la última década se han producido grandes avances en la comprensión de la fisiopatología y tratamiento de esta enfermedad. En la actualidad se mantiene vigente la estrategia de “esperar y ver” en pacientes asintomáticos y en estadios iniciales de la enfermedad(4), los cuales no deben ser manejados con quimioterapia ya que no hay evidencias que indiquen que el tratamiento en esta etapa aumente la supervivencia(1), al contrario, aumenta el riesgo de desarrollar tumores sólidos(13). Estas son las razones que explican que en el estudio hubo 4 pacientes que no recibieron tratamiento.

Se ha planteado que las indicaciones para iniciar el tratamiento en la LLC son: anemia, trombocitopenia, síntomas asociados a la enfermedad (fiebre sin infección, sudoración profusa nocturna, pérdida de ≥ 10 % peso corporal en los últimos 6 meses), esplenomegalia marcada o bazo doloroso, adenopatías sintomáticas, tiempo de duplicación de linfocitos menor a 6 meses, transformación prolinfocítica, transformación Richter (transformación de LLC a un linfoma difuso de células grandes)(1).

Cuando se ha decidido iniciar la terapia se tienen que establecer los objetivos que se desean obtener de la misma, una vez que el problema se resuelve, el tratamiento debe detenerse ya que no hay evidencia de que la terapia de mantenimiento aumente la supervivencia(1).

Existen diversos tratamientos de primera línea para la LLC, en el presente estudio el más empleado fue Leukeran (Clorambucil) + Prednisona, coincidiendo esto con los resultados de la investigación cubana de Rodríguez Brunet y colaboradores(13) donde dicha combinación también resultó ser la más empleada, en el 47,5 % de los pacientes, debido a que en Cuba está concebida esta terapia combinada como el tratamiento de elección en pacientes con LLC, con resultados muy positivos; no así en otros países como se demuestra en el estudio español de Sicras-Mainar y colaboradores(18), donde el tratamiento más utilizado fue el Rituximab + Fludarabina + Ciclofosfamida en el 50 % de los enfermos, combinación esta no empleada en los pacientes de la presente investigación.

En cuanto a la respuesta clínica al tratamiento, en el estudio predominaron los pacientes con una respuesta adecuada, manifestando remisión completa o parcial de la enfermedad, semejante esto a los resultados de Rodríguez Brunet y colaboradores(13), donde de igual forma, la combinación formada por Leukeran + Prednisona fue con la que se obtuvo mejor respuesta clínica. En la investigación de Sicras-Mainar y colaboradores(18), también la mayoría de los pacientes tuvieron una respuesta adecuada a los tratamientos indicados.

En los últimos 20 años, el tratamiento de la LLC con diferentes esquemas de quimioinmunoterapia ha logrado mejorar significativamente la supervivencia global de todos los pacientes y mejorar parcialmente la supervivencia de los subgrupos de pacientes que cursan con enfermedad con pronóstico adverso. En pacientes menores de 70 años la supervivencia a 10 años, que en el decenio de 1980 era de 43 - 53 %, se ha incrementado a partir del año 2000 a 59 - 63 %; igualmente, en los pacientes con LLC mayores de 70 años la supervivencia a 10 años era de 22 - 42 % en el decenio de 1980 y se ha incrementado a partir del año 2000 a 46 - 55 %(8).

Esto se debe a la conjunción de estudios básicos y clínicos en la identificación de nuevos componentes fisiopatológicos de la enfermedad, de la validación de algunos de ellos como factores pronóstico y predictivos y que algunos de ellos se han usado como blancos terapéuticos en ensayos traslacionales; introduciéndose así esquemas terapéuticos más efectivos en los grupos de pronóstico adverso(8). Todo esto es lo que justifica los buenos resultados terapéuticos en el manejo de la LLC mostrados en el presente estudio y en las otras investigaciones consultadas(13,18).

En cuanto a las complicaciones presentadas por los pacientes, fueron las infecciosas las más comunes, lo que coincide con lo hallado por otros autores(13), y guarda relación con las anormalidades inmunológicas que se producen a causa de la propia enfermedad y de los tratamientos aplicados: hipogammaglobulinemia, deterioro en el cambio de clase de Ig y disminución en la formación de centros germinales(19).

Las infecciones bacterianas en el curso de la LLC se localizan, sobre todo, en los pulmones o el tracto genitourinario, y las virales, presentes en alrededor del 21 % de los pacientes, generalmente son producidas por herpesvirus; específicamente incrementadas en quienes se utiliza fludarabina. Con menor frecuencia se detectan infecciones micóticas, entre ellas la meningitis criptocócica e histoplasmosis diseminada; recientemente se ha planteado la posibilidad de que se instalen micosis sistémicas, sobre todo las producidas por *Candida albicans* o *Aspergillus*. Se ha señalado, además, que las infecciones constituyen la principal causa de mortalidad (comprendida entre 30 y 50 %) y de morbilidad en la LLC, pues llegan a producirse aproximadamente en 80 % de los pacientes(13).

Las citopenias autoinmunes fueron otras complicaciones frecuentes en los pacientes estudiados, entre estas se encuentra la anemia autoinmune, la cual se ha considerado un factor pronóstico desfavorable para la supervivencia(15), por lo que debe ser diagnosticada precozmente ante cualquier manifestación clínica sugerente de la misma (anemia, ictericia y esplenomegalia), y manejada de forma adecuada.

El estado de inmunodeficiencia predispone a la aparición de segundas neoplasias, por ello cuando un paciente con LLC presente nuevos síntomas o toma del estado general, sin que exista una explicación adecuada, debe pensarse en la posibilidad de una neoplasia asociada que, generalmente, puede ser cutánea, del tubo digestivo o de pulmón. También se ha comunicado la asociación de algunas hemopatías mieloides, entre ellas: leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mieloblástica y síndromes mielodisplásicos, pero sin que se haya establecido una relación causal entre los procesos(1, 13).

Se concluye que la leucemia linfocítica crónica es más frecuente después de los 65 años de edad en el sexo masculino, diagnosticándose generalmente en estadios de riesgo intermedio. La respuesta clínica al tratamiento es favorable en la mayoría de los casos, presentándose comúnmente complicaciones infecciosas, que son la causa fundamental de morbilidad en estos pacientes.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses. Aunque LRP pertenece al equipo editorial del artículo, este no estuvo relacionado con el proceso editorial.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

KRG y ALS participaron en la concepción y diseño del artículo. CCB y LRP participaron en el análisis e interpretación de los datos. Todos los autores participaron en la redacción, revisión y aprobación del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arias-Segura JO, Valero-González JM. Leucemia linfocítica crónica. LUX MÉDICA [Internet]. 2013 [citado 02 May 2019]; 8(25): 29-38. Disponible en: <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/article/view/868/>
2. Pino Blanco D, Sánchez Segura M, Marsán Suárez V, Casado Hernández I, Macías Abraham C. Aspectos generales de algunas entidades dentro de los síndromes linfoproliferativos crónicos: la leucemia linfocítica crónica. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 12 May 2019]; 33(4): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/544>
3. Triana Marrero Y, Marsán Suárez V, Sánchez Ballester A, Díaz Domínguez G. Leucemia linfocítica crónica de células B: revisión de sus aspectos etiopatogénicos, moleculares y pronósticos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2019 [citado 12 May 2019]; 35(1): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/927>
4. García Martín P, Puerta Puerta JM, Jurado Chacón M. Leucemia linfocítica crónica B. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Actual Med [Internet] 2017 [citado 02 May 2019]; 100(800): 52-3. Disponible en: <https://www.actualidadmedica.es/images/800/pdf/ao01.pdf>
5. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018 [Internet]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. 2019 [consultado 12 May 2019]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>
6. Mozas P, Delgado J. Avances en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Med Clin (Barc) [Internet] 2016 [citado 02 May 2019]; 147(10): 447-454. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/journal/1-s2.0-S0025775316302160>
7. Valdespino-Gómez VM, Valdespino-Castillo PM. Alteraciones genómicas y epigenómicas de las clonas de leucemia linfocítica crónica relacionadas con sus funciones básicas celulares. Rev Hematol Mex [Internet] 2015 [citado 02 May 2019]; 16(1): 53-69. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=56918>
8. Valdespino-Gómez VM. Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B: un modelo personalizado de valoración clínica y molecular. Rev Hematol Mex [Internet] 2014 [citado 02 May 2019]; 15(3): 103-121. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52622>
9. Hernández Ramírez P. Leucemia linfocítica crónica. Diagnóstico y factores pronósticos. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2003 [citado 12 May 2019]; 19(2-3): [aprox. 0 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-02892003000200003&script=sci_arttext&tlng=en
10. Best-Aguilera C, Guzmán-Hernández AE. El tratamiento moderno de la leucemia linfocítica crónica: una aproximación a la terapia personalizada. Rev Hematol Mex [Internet]. 2018 [citado 12 May 2019]; 19(2): 77-82. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83371>
11. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. 2015 [citado 2019 May 14]; 26(5): v78-v84. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/26314781>
12. Duque Estrada L, Betancourt Reyes GL, Betancourt Betancourt GJ, Junco Bonet MD. Leucemia linfocítica crónica con infiltración ocular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 2019 May 14]; 33(4): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/587>
13. Rodríguez Brunet M, Hernández Galano GP, Suárez Beyrís LC, de la Uz Ruesga BO, Duverger Magdaleón E. Aspectos clínicoepidemiológicos de la leucemia linfocítica crónica. MEDISAN [Internet]. 2011 [citado 2019 May 14]; 15(3): 330. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000300009
14. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2014 [citado 2019 May 14]; 370: 997-1007. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1315226>

15. González González JL, Menéndez Núñez J. Esplenomegalia gigante en la leucemia linfocítica crónica. *Rev Cubana Cir* [Internet]. 2014 [citado 2019 May 02];53(4):408-414. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932014000400010&lng=es.
16. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *BLOOD* [Internet]. 2016 [citado 2019 May 06] 127(2): 208-215. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/127/2/208/34815/Long-term-remissions-after-FCR-chemoimmunotherapy>
17. Sarmiento MA, Palacios MF, Scolnik MP, Ramirez FR, Stanganelli C, Cabrera J, et al. Evolución de la leucemia linfática crónica. Valor predictivo del inmunofenotipo, el CD23 soluble y la morfología. *MEDICINA* (Buenos Aires) [Internet]. 2002 [citado 2019 May 06]; 62: 305-312. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/demo/revistas/vol62-02/4/leucemia.htm>
18. Sicras-Mainar A, Castro A, Navarro-Artieda R. Características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) y linfoma no Hodgkin (LNH). *Gac Med Mex* [Internet]. 2016 [citado 2019 May 06]; 152(1): 59-69. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=64273>
19. Rodríguez Preciado SY, Barros-Núñez P. El estado mutacional de las inmunoglobulinas en pacientes con leucemia linfocítica crónica: significado y pronóstico [Internet]. 2016 [citado 2019 May 06]; 15(2): 86-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116300062>