

No. 20-S de una serie que ofrece la información más reciente para pacientes, sus cuidadores y los profesionales médicos

## Puntos clave

- La macroglobulinemia de Waldenström es un subtipo de linfoma no Hodgkin poco frecuente, y generalmente de progresión lenta, que afecta los glóbulos blancos. (Estas enfermedades se conocen como WM y NHL, por sus siglas en inglés).
- Una de las principales características de la macroglobulinemia de Waldenström es la producción excesiva de una proteína monoclonal denominada “inmunoglobulina M” (IgM). Esto puede ocasionar el espesamiento de la sangre y provocar muchos otros síntomas.
- Más del 90 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström tienen una mutación del gen *MYD88* en las células malignas (cancerosas) del linfoma. La mutación activa las vías de señalización que apoyan la proliferación y supervivencia de dichas células. Alrededor del 30 al 40 por ciento de los pacientes con esta enfermedad tienen una mutación del gen *CXCR4*. Las células malignas de la macroglobulinemia de Waldenström con mutaciones del gen *CXCR4* pueden ser resistentes al tratamiento, lo que a su vez puede afectar la decisión sobre el enfoque de tratamiento.
- Algunos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström no tienen síntomas al momento del diagnóstico y tal vez no necesiten recibir tratamiento hasta años después. En estos casos, se hace un seguimiento estrecho de los pacientes en busca de síntomas, mediante un enfoque denominado “espera vigilante”. El tratamiento activo se inicia solo cuando aparecen los síntomas.
- No hay una cura para la macroglobulinemia de Waldenström, pero la enfermedad es tratable. Los tratamientos con combinaciones de quimioterapia, terapias dirigidas y agentes inmunomoduladores han dado resultados prometedores. Los pacientes con esta enfermedad suelen vivir por muchos años tras el diagnóstico.
- En el caso de los pacientes que presentan una recaída de la macroglobulinemia de Waldenström, el régimen de tratamiento podría consistir en uno o varios fármacos, y puede o no incluir los mismos fármacos que se emplearon durante el tratamiento de primera línea. La selección de los fármacos dependerá de cuánto tiempo duró la primera respuesta al tratamiento.

## Introducción

“Linfoma” es el nombre de los tipos de cáncer que se originan en el sistema linfático, la red corporal que combate las infecciones. Hay dos categorías principales de linfoma: el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin (HL y NHL, por sus siglas en inglés).

Los glóbulos blancos denominados “linfocitos” constituyen una parte fundamental del sistema linfático. Hay tres tipos: linfocitos B, linfocitos T y células asesinas naturales (NK, en inglés). Los linfocitos B producen anticuerpos para combatir las infecciones; los linfocitos T tienen muchas funciones, entre ellas, ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos para combatir las infecciones; y las células NK atacan a las células cancerosas y a los virus. Los linfocitos se forman en la médula ósea y luego se desplazan hasta los órganos y tejidos del sistema linfático a través de la sangre.

Un linfoma puede presentarse a partir de cualquiera de los tres tipos de linfocitos, pero en general, los linfomas se originan más comúnmente en los linfocitos B que en los linfocitos T o las células asesinas naturales. Los linfocitos pasan por varias etapas de desarrollo. La etapa final del desarrollo de un linfocito B es una célula plasmática madura, productora de inmunoglobulinas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la macroglobulinemia de Waldenström como un subtipo de linfoma no Hodgkin. La enfermedad representa aproximadamente del 1 al 2 por ciento de todos los casos de los distintos tipos de cáncer de la sangre (hematológicos).

Esta hoja informativa ofrece información específica sobre el diagnóstico, el tratamiento y los desenlaces clínicos previstos de la macroglobulinemia de Waldenström, así como información sobre nuevos tratamientos en fase de estudio en ensayos clínicos y recursos de apoyo para pacientes con esta enfermedad.

**Para obtener más información sobre la macroglobulinemia de Waldenström y otras enfermedades relacionadas, consulte la publicación gratuita de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) titulada *Linfoma no Hodgkin*.**

**Visite [www.LLS.org/materiales](http://www.LLS.org/materiales) para consultar, descargar o pedir de forma gratuita todas las publicaciones de LLS.**

## Información sobre la macroglobulinemia de Waldenström

La macroglobulinemia de Waldenström (WM, por sus siglas en inglés) es un cáncer que se origina en los linfocitos B de la médula ósea. Estos son un tipo de glóbulo blanco cuya función normal en el sistema inmunitario es combatir las infecciones.

Estas células B y sus formas más maduras (las células plasmáticas y las células B de memoria) producen cinco clases distintas de anticuerpos, también denominados inmunoglobulinas, que se abrevian así: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. El sistema inmunitario utiliza estos anticuerpos para identificar y combatir a “intrusos” en el organismo, tales como bacterias y virus. En condiciones normales, hay muchos tipos distintos de linfocitos B, cada uno de los cuales es responsable de producir su propia clase de anticuerpos. Sin embargo, en la macroglobulinemia de Waldenström, se produce un clon de un linfocito B específico —responsable de la producción de anticuerpos IgM— que prolifera y se multiplica de forma anormal a causa de ciertas mutaciones. Al igual que todas las células cancerosas, estos clones del linfocito B empiezan a desplazar a muchos otros tipos distintos de células sanguíneas sanas.

En consecuencia, hay una cantidad excesiva de un mismo tipo de linfocito B (junto con el mismo tipo de inmunoglobulina IgM, o macroglobulina, producida por estas células), y no hay una cantidad suficiente de los otros tipos de células sanas.

El desplazamiento de las células sanas en la médula ósea provoca una insuficiencia de glóbulos rojos (una afección denominada anemia), lo que a su vez puede causar cansancio y debilidad. Además, puede provocar una deficiencia de glóbulos blancos, lo que dificulta al organismo combatir las infecciones. También puede disminuir la cantidad de plaquetas en la sangre, lo que provoca más sangrados y moretones. (Las plaquetas son el componente de la sangre que ayuda a su coagulación).

Las células de la macroglobulinemia de Waldenström solo producen un tipo de anticuerpo (IgM), que se denomina proteína monoclonal, o simplemente “proteína M”. La acumulación de esta proteína M en el cuerpo puede provocar muchos de los síntomas de la enfermedad, entre ellos, sangrados excesivos, problemas de la vista y problemas del sistema nervioso.

### Linfoma linfoplasmacítico

El linfoma linfoplasmacítico (LPL, por sus siglas en inglés) es un subtipo de linfoma no Hodgkin de progresión

lenta. Normalmente se presenta en la médula ósea, pero también puede afectar los ganglios linfáticos o el bazo. Las células malignas del linfoma linfoplasmacítico pueden secretar inmunoglobulinas. La enfermedad se clasifica como macroglobulinemia de Waldenström cuando se detecta una proteína IgM monoclonal en la sangre, junto con la afectación de la médula ósea.

## Incidencia, causas y factores de riesgo

La macroglobulinemia de Waldenström es un subtipo poco frecuente de linfoma no Hodgkin que tiene una tasa de incidencia de aproximadamente 3 casos por millón de personas por año en los Estados Unidos. (Estas enfermedades se conocen como WM y NHL, por sus siglas en inglés). Cada año, de 1,000 a 1,500 personas reciben un diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström, lo que constituye alrededor del 1 al 2 por ciento de todos los casos de linfomas de células B.

No se han determinado de forma exacta las causas de la macroglobulinemia de Waldenström, y no se conoce una forma de prevenirla. No obstante, ciertos factores de riesgo pueden tener una función en su evolución. Un factor de riesgo es cualquier factor que aumente las probabilidades que tiene una persona de presentar una enfermedad.

Los siguientes factores pueden aumentar el riesgo de presentar macroglobulinemia de Waldenström (aunque la mayoría de las personas con estos factores de riesgo nunca presentarán la enfermedad):

- **Edad.** El riesgo de presentar la enfermedad aumenta con la edad. La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 71 años.
- **Sexo.** La incidencia de la enfermedad parece ser más alta en hombres que en mujeres.
- **Raza.** La incidencia más alta de la enfermedad se observa entre los caucásicos, y es poco frecuente en otros grupos de la población. La incidencia también puede ser más alta en las personas de ascendencia judía asquenazí.
- **Antecedentes de otras enfermedades.** La gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, por sus siglas en inglés) es una anomalía de las células productoras de anticuerpos que está relacionada con la macroglobulinemia de Waldenström y con otro tipo de cáncer de la sangre que se presenta en las células B, denominado mieloma. En la mayoría de los casos, esta afección no causa problemas de salud, pero hasta un 25 por ciento de las personas con gammapatía monoclonal de significado indeterminado tipo IgM presentan macroglobulinemia de Waldenström, otro

tipo de linfoma no Hodgkin o mieloma. **Consulte las publicaciones gratuitas de LLS tituladas *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)* y *Mieloma* para obtener más información.**

- Herencia. Hay factores genéticos que parecen tener una función en la aparición de la enfermedad. Los estudios han mostrado que un pequeño porcentaje de los pacientes (el 4.3 por ciento) tienen un pariente de primer o segundo grado con macroglobulinemia de Waldenström u otro tipo de trastorno que se origina en las células B.
- Factores ambientales. Se desconoce la función que tiene el medioambiente en la aparición de la macroglobulinemia de Waldenström. Sin embargo, el Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos ha incluido al linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés) en una lista de tipos de cáncer asociados a la exposición al agente naranja. Para obtener más información, vea la sección titulada *Estamos aquí para ayudar* a partir de la página 17.

### Signos, síntomas y complicaciones

Por lo menos el 25 por ciento de las personas con macroglobulinemia de Waldenström son “asintomáticas” (no tienen síntomas) al momento del diagnóstico. En estos pacientes, la enfermedad se diagnostica con base en los resultados de las pruebas de sangre habituales que se realizan como parte de un examen físico de rutina. No obstante, con el tiempo, es probable que estos pacientes presenten complicaciones debido a la enfermedad.

En algunas personas, la enfermedad provoca signos y síntomas que se parecen a los de otros tipos de linfoma no Hodgkin. (Un signo es un cambio en el cuerpo que el médico observa en un examen o en el resultado de una prueba médica; un síntoma es un cambio en el cuerpo que el paciente puede ver o sentir). Los síntomas de la macroglobulinemia de Waldenström suelen asociarse a los efectos de la presencia de:

- Células malignas en la médula ósea
- Inmunoglobulina monoclonal M (IgM) en la sangre

Los síntomas más comunes en la etapa inicial de la macroglobulinemia de Waldenström son:

- Fatiga
- Debilidad debido a la anemia

Entre los otros signos y síntomas comunes se incluyen:

- Fiebre
- Sudores nocturnos
- Pérdida de peso

- Agrandamiento de los ganglios linfáticos
- Agrandamiento del bazo e hígado
- Dolores de cabeza
- Sangrados nasales
- Disminución lenta y progresiva del funcionamiento renal (pero la insuficiencia renal aguda es poco frecuente)

**Trastornos causados por la IgM monoclonal.** Algunos pacientes, pero no todos, tienen IgM monoclonal en la sangre, lo que puede causar trastornos como los que se citan a continuación.

**Síndrome de hiperviscosidad.** Este síndrome es causado por la acumulación de grandes cantidades de proteínas IgM en la sangre. La palabra “viscosidad” se refiere a la consistencia espesa de un líquido; la hiperviscosidad es una afección en la cual la sangre no puede circular libremente a través de las arterias. La acumulación de las proteínas IgM espesa la sangre, lo que con el tiempo afecta el flujo sanguíneo, especialmente en los vasos sanguíneos más pequeños. La mala circulación sanguínea resultante en el cerebro puede provocar problemas parecidos a los de un ataque cerebral, entre ellos, falta de articulación al hablar y/o debilidad en un lado del cuerpo. La disminución del flujo sanguíneo también puede producir cambios en la vista (debido al sangrado de la retina), dolor de cabeza y sangrados sin explicación de la nariz y las encías; también puede someter al corazón a esfuerzos y causar insuficiencia cardíaca congestiva. El síndrome de hiperviscosidad se presenta en alrededor del 10 al 30 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström.

Los síntomas de la hiperviscosidad son poco frecuentes en los pacientes que tienen una concentración de IgM menor que 4,000 mg/dL. Si el síndrome de hiperviscosidad no se trata y persiste durante mucho tiempo, puede causar complicaciones potencialmente mortales. La evaluación del síndrome de hiperviscosidad consiste en hacer mediciones de la viscosidad del suero y/o del plasma. La unidad de medida estándar es el centipoise (cP), y la viscosidad normal del suero se encuentra entre 1.4 y 1.8 cP. Generalmente, los síntomas del síndrome de hiperviscosidad se presentan cuando el nivel de viscosidad del suero del paciente está elevado, por arriba de 4 cP. Es necesario hacerles a los pacientes pruebas periódicas en busca de indicios de progresión del síndrome de hiperviscosidad. El tratamiento incluye la realización de plasmaféresis (vea la página 4).

**Amiloidosis.** Una proteína insoluble, denominada amiloide, puede acumularse en órganos, tales como el corazón o los riñones, y causar daño. La acumulación de amiloide en el músculo cardíaco puede debilitar al corazón. En

la macroglobulinemia de Waldenström, esta afección, denominada “amiloidosis”, suele deberse a los fragmentos de cadenas ligeras producidas por las células malignas del linfoma linfoplasmácito.

**Enfermedad por crioaglutininas.** La IgM monoclonal destruye los glóbulos rojos cuando el paciente se expone a temperaturas bajas (“crio” significa frío). Las crioaglutininas, o aglutininas frías, provocan la descomposición de los glóbulos rojos, un tipo de anemia hemolítica. Menos del 10 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström presentan esta afección.

**Crioglobulinemia.** En algunas personas con macroglobulinemia de Waldenström, se observa el desarrollo de anticuerpos denominados crioglobulinas que son sensibles a temperaturas bajas. La sangre se vuelve espesa y gelatinosa cuando la persona se expone a temperaturas bajas, lo cual provoca problemas circulatorios en las áreas del cuerpo que están expuestas directamente al frío, tales como las yemas de los dedos, las orejas, la nariz o los dedos del pie. Las áreas expuestas pueden adquirir un color azul o negro y doler. Hasta un 20 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström pueden presentar esta afección, aunque menos del 5 por ciento de ellos manifiestan los síntomas. La presencia de crioglobulinas en la sangre puede interferir con las mediciones del nivel sanguíneo de IgM haciendo que dicho nivel parezca más bajo de lo que es en realidad. Puede que sea necesario repetir la prueba cuando se detecta un nivel bajo de IgM en el paciente; se recomienda que las mediciones futuras se realicen a temperaturas más altas.

**Síndrome de Raynaud (también denominado “fenómeno de Raynaud”).** Este síndrome está asociado tanto a la enfermedad por crioaglutininas como a la crioglobulinemia. Se caracteriza por signos de mala circulación de los glóbulos rojos en los vasos sanguíneos próximos a la nariz, las orejas, los dedos de las manos y de los pies en respuesta a las temperaturas bajas. Las características del síndrome de Raynaud incluyen sensación de frío, adormecimiento, hormigueo, cambio de color de las áreas afectadas y dolor en las manos y los pies ante la exposición a temperaturas bajas.

**Neuropatía periférica.** En algunos casos, el sistema inmunitario de una persona produce anticuerpos que atacan sus propios nervios y de esta manera provocan neuropatía. Los anticuerpos que atacan al propio organismo de la persona se denominan “autoanticuerpos”. Dos ejemplos de autoanticuerpos asociados a la neuropatía en la macroglobulinemia de Waldenström son los denominados “anti-MAG” y “anti-GM1”. Los autoanticuerpos

pueden dañar los nervios periféricos, lo cual ocasiona dolor y hormigueo, así como adormecimiento en los pies, piernas y manos. Los niveles de autoanticuerpos pueden medirse con una prueba de sangre.

**Síndrome de Bing-Neel (BNS, por sus siglas en inglés).** Esta complicación poco frecuente de la macroglobulinemia de Waldenström se presenta cuando las células cancerosas acceden al sistema nervioso central (SNC). La acumulación de células malignas en el SNC puede causar dolores de cabeza, debilidad, náuseas, vómitos y deficiencias neurológicas, tales como pérdida de la memoria y convulsiones. El síndrome de Bing-Neel se observa en alrededor del 1 por ciento de los pacientes. El tratamiento de dicho síndrome exige la administración de medicamentos que pueden llegar al SNC, tales como la **fludarabina**, el **metotrexato** y la  **citarabina**. El inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés) llamado **ibrutinib (Imbruvica®)** es otra opción que podría resultar eficaz para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström y síndrome de Bing-Neel (vea la página 8).

**Opciones de terapia de apoyo (paliativa).** Los tratamientos que se enumeran a continuación pueden ayudar a aliviar algunos de los síntomas, complicaciones y problemas asociados a la macroglobulinemia de Waldenström.

**Plasmaféresis.** La plasmaféresis es un procedimiento que reduce la viscosidad de la sangre. Para ello se emplea una máquina que separa la parte líquida de la sangre, denominada “plasma” (que contiene la proteína IgM anormal), de las células sanguíneas. Luego, se devuelven las células sanguíneas al torrente sanguíneo del paciente, mientras que el plasma, que contiene los anticuerpos, se descarta y reemplaza con otros líquidos. Durante el procedimiento, se administra por vía intravenosa un medicamento para prevenir la coagulación de la sangre (denominado “anticoagulante”). Si la hiperviscosidad es el único síntoma que tiene el paciente, la plasmaféresis podría ser el único tratamiento que se le indique. En algunos casos, la plasmaféresis se utiliza cuando la macroglobulinemia de Waldenström del paciente no puede controlarse con quimioterapia, una terapia biológica ni otros tratamientos. Los pacientes sin síntomas de hiperviscosidad, pero con un nivel muy alto de IgM (4,000 mg/dL o más), pueden beneficiarse del tratamiento con plasmaféresis antes de recibir farmacoterapia, especialmente si está prevista una terapia sistémica que incluye al **rituximab (Rituxan®)**. El rituximab puede causar un aumento repentino y temporal del nivel de IgM, denominado “llamarada” de IgM, lo que provoca hiperviscosidad y efectos secundarios posiblemente serios.

La plasmaféresis también puede estar indicada para pacientes que presentan síntomas de neuropatía periférica cuya causa se relaciona con el nivel elevado de IgM. Puede que sea necesario administrar plasmaféresis cada semana durante 2 a 3 meses antes de observar una mejoría de los síntomas.

**Transfusiones de glóbulos rojos.** Se realizan transfusiones de células sanguíneas donadas por voluntarios sanos con el fin de reemplazar los glóbulos rojos, plaquetas y otros componentes de la sangre del paciente. Las transfusiones de glóbulos rojos pueden ser de ayuda en el caso de los pacientes con anemia. Sin embargo, en el caso de los pacientes que tienen síndrome de hiperviscosidad, también podría haber un flujo sanguíneo reducido en los capilares tras las transfusiones. Estos pacientes no deberían recibir transfusiones de sangre antes de que se haya iniciado el tratamiento para la hiperviscosidad con el objetivo de reducir el nivel sérico de IgM.

**Esplenectomía.** Raras veces es necesario que los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström se sometan a la extirpación quirúrgica del bazo (“esplenectomía”). La esplenectomía está indicada en algunos pacientes que presentan un agrandamiento doloroso del bazo y para quienes la farmacoterapia no resulta útil. Este procedimiento también puede beneficiar a los pacientes que tienen agrandamiento del bazo y/o que presentan una deficiencia grave de células sanguíneas.

### Mutaciones genéticas frecuentes

Recientemente, los científicos han logrado avances en la comprensión de cómo determinados cambios en el ADN (ácido desoxirribonucleico) pueden hacer que los linfocitos normales se conviertan en células malignas (cancerosas) de un linfoma. Los científicos también están empezando a entender el modo en que los cambios en el ADN de algunas células del linfoma hacen que las mismas produzcan niveles altos de IgM, un motivo clave de muchos síntomas de la macroglobulinemia de Waldenström. Las siguientes mutaciones de genes están asociadas a la macroglobulinemia de Waldenström y pueden afectar la planificación del tratamiento:

- **MYD88 L265P.** En la macroglobulinemia de Waldenström, la mutación más común se presenta en el gen *MYD88 L265P*. Más del 90 por ciento de los pacientes tienen esta mutación en las células malignas de la enfermedad. La mutación de *MYD88 L265P* activa (estimula) las vías de señalización que apoyan la proliferación y supervivencia del cáncer, incluida la actividad de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus

siglas en inglés; vea la página 8), la enzima que es el objetivo del **ibrutinib (Imbruvica®)**.

- **CXCR4.** Alrededor del 30 al 40 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström tienen una mutación en el gen denominado *CXCR4*, que activa (estimula) las vías de señalización que apoyan la proliferación y supervivencia del cáncer. Existen más de 40 tipos de mutaciones de *CXCR4* que pueden encontrarse en los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström. Los pacientes con mutaciones “sin sentido” del gen *CXCR4* pueden tener niveles más altos de IgM en el suero y una mayor afectación de la médula ósea. (Este tipo de mutaciones causan el truncamiento de la estructura de la proteína, lo cual da como resultado una proteína *CXCR4* más corta a la que le falta el segmento necesario para desactivarse). Las células malignas de la macroglobulinemia de Waldenström con mutaciones del gen *CXCR4* son resistentes al **ibrutinib**.

En varios ensayos clínicos se ha estudiado la repercusión de las mutaciones de *MYD88* y *CXCR4* en el resultado del tratamiento. Los pacientes que tienen una mutación de *MYD88*, pero no de *CXCR4*, presentan los mejores resultados con la terapia con ibrutinib. Las personas con mutaciones tanto de *MYD88* como de *CXCR4* pueden presentar un retraso de 4 a 5 meses en el logro de una respuesta mayor al tratamiento con el **ibrutinib**.

- **ARID1A.** Esta es la tercera mutación más frecuente en los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström; se presenta en el 17 por ciento de los casos. Los pacientes que tienen mutaciones tanto del gen *ARID1A* como del *MYD88 L265P* tienen una mayor afectación de la médula ósea y una menor concentración de hemoglobina y plaquetas, en comparación con los pacientes que no tienen una mutación del gen *ARID1A*.

Entre los nuevos enfoques terapéuticos en fase de investigación para la macroglobulinemia de Waldenström se incluyen medicamentos dirigidos a estos genes y mutaciones.

### Diagnóstico

Tal vez se sospeche la presencia de macroglobulinemia de Waldenström si los resultados de las pruebas de sangre del paciente muestran deficiencias de células sanguíneas o niveles inusualmente altos de proteínas. Para establecer el diagnóstico, el médico del paciente ordenará la realización de pruebas de sangre, de médula ósea y de otros tipos a fin de evaluar:

- La presencia y la cantidad de la proteína monoclonal IgM
- La presencia de células linfoplasmáticas en la médula ósea

Entre las pruebas que los médicos emplean para diagnosticar la macroglobulinemia de Waldenström se incluyen:

**Electroforesis de proteínas en suero (SPEP, por sus siglas en inglés).** Esta prueba sirve para detectar la presencia de proteínas anormales, identificar la ausencia de proteínas normales y determinar los aumentos y las disminuciones de las cantidades de distintos grupos de proteínas en la sangre. Se ordena la realización de esta prueba para identificar la producción excesiva de inmunoglobulinas.

Esta prueba sirve para medir la cantidad de cada uno de los cinco tipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE e IgD). La producción excesiva de inmunoglobulina monoclonal se puede mostrar en los resultados de las pruebas de laboratorio como un pico en una gráfica. Por lo general, un nivel de proteína IgM mayor que 3 gramos por decilitro (g/dL) es un indicador de la macroglobulinemia de Waldenström.

**Viscosidad del suero.** Se realiza una prueba de sangre para medir la viscosidad de la sangre. El exceso de IgM hace que la sangre se vuelva espesa, lo que provoca un flujo sanguíneo anormal. La mayoría de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström tienen una viscosidad elevada del suero, mayor que 1.8 cP (centipoise). Generalmente, los pacientes presentan síntomas cuando el nivel es mayor que 4.0 cP. En el caso de algunos pacientes, incluso una viscosidad de 3.0 cP puede producir cambios en la retina de uno o ambos ojos y sangrados que exigen tratamiento médico.

**Otras pruebas de sangre.** Entre estas pruebas pueden incluirse evaluaciones de las cantidades de células sanguíneas y de los niveles de microglobulina e inmunoglobulinas, las cuales pueden dar lugar a los siguientes hallazgos:

- **Hemoglobina/hematocrito.** La mayoría de los pacientes tienen anemia (una disminución de la cantidad de glóbulos rojos) al momento del diagnóstico de la macroglobulinemia de Waldenström. Los niveles de hemoglobina y de hematocrito (que corresponden a mediciones de la concentración de glóbulos rojos en la sangre) a menudo son bajos; no obstante, las cantidades absolutas pueden ser normales o casi normales, debido a que hay un aumento de la cantidad de plasma (la porción líquida de la sangre).
- **Glóbulos blancos.** Puede haber un nivel reducido de glóbulos blancos (una afección denominada “leucopenia”) al momento del diagnóstico. Sin embargo, la cantidad de linfocitos (un tipo de glóbulo blanco) generalmente está elevada.

- **Microglobulina beta-2 (B2M, por su abreviatura en inglés).** Muchos pacientes tienen un nivel elevado de microglobulina beta-2 en el suero al momento del diagnóstico. Esta proteína se encuentra en la superficie de muchos tipos de células, entre ellos, los linfocitos. El nivel de microglobulina beta-2 es un marcador de la cantidad de células cancerosas presentes en el cuerpo, lo que se denomina “carga tumoral”. Dicho nivel también está elevado en los pacientes que tienen un funcionamiento renal anormal.
- **Deshidrogenasa láctica (LD o LDH, por sus siglas en inglés).** Esta es una enzima que se encuentra en la sangre y otros tejidos del cuerpo. El aumento de la cantidad de deshidrogenasa láctica en la sangre puede ser un signo de daño de los tejidos y de la presencia de ciertos tipos de cáncer. Algunos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström tienen un nivel elevado de esta enzima en el suero.
- **Inmunoglobulinas.** Puede que haya una disminución de la cantidad de las inmunoglobulinas que no se ven afectadas por la enfermedad (IgG, IgA, IgD e IgE), así como un aumento de la cantidad de IgM.

**Aspiración y biopsia de médula ósea.** Los síntomas de la macroglobulinemia de Waldenström también pueden ser causados por problemas que no están relacionados con el cáncer, tales como infecciones, o por otros tipos de cáncer. Así que, el diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström solo puede confirmarse mediante la realización de pruebas de médula ósea. En una aspiración y biopsia de médula ósea, se extrae de la médula ósea del paciente una pequeña cantidad de líquido (por aspiración) y un pequeño fragmento de hueso (para la biopsia). Un patólogo examina estas muestras al microscopio para averiguar si hay células del linfoma, cuantificar la cantidad de estas células malignas y realizar pruebas especiales, tales como pruebas citogenéticas o moleculares. El procedimiento de extracción de muestras puede realizarse en el consultorio del médico o en el hospital, y el paciente puede regresar pronto a casa después de haberlo completado.

**Biopsia de ganglio linfático.** Rara vez, podría emplearse una biopsia de ganglio linfático (en la que se extirpa tejido de un ganglio linfático) para diagnosticar la macroglobulinemia de Waldenström. Sin embargo, la biopsia de ganglio linfático resulta más útil en el proceso del diagnóstico de otros tipos de linfoma.

**Otras pruebas de laboratorio.** También se emplean las siguientes pruebas en el proceso del diagnóstico de la macroglobulinemia de Waldenström:

- **Inmunofenotipificación.** Este método se utiliza para identificar un tipo específico de célula en una muestra de sangre o de médula ósea, a fin de determinar si los linfocitos anormales son células B o células T. Los linfocitos B anormales, que se caracterizan por los marcadores celulares CD19, CD20, CD22, CD79 y el anticuerpo FMC7, se asocian a la macroglobulinemia de Waldenström. El término “cúmulo de diferenciación” (CD) se usa para denominar el tipo de antígeno que se encuentra en la superficie celular. En el 10 al 20 por ciento de los casos de macroglobulinemia de Waldenström, se observa la expresión de CD5, CD10 y CD23.
- **Citometría de flujo.** En esta prueba, se miden las propiedades de la célula utilizando un colorante fotosensible y un rayo láser u otro tipo de luz especial. La prueba suele emplearse para examinar marcadores que se encuentran en la superficie de una gran cantidad de células, o que se encuentran dentro de los linfocitos. La citometría de flujo se ha vuelto cada vez más importante para ayudar a los médicos a determinar el tipo exacto de linfoma que tiene el paciente.
- **Reacción en cadena de la polimerasa aleloespecífica (AS-PCR, por sus siglas en inglés).** Este tipo de prueba de PCR sirve para detectar variaciones en una parte específica de un gen. Las guías de práctica clínica de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) recomiendan la realización de la AS-PCR para evaluar la presencia de la mutación *MYD88 L265P*. Según la NCCN, esta prueba es fundamental para diferenciar la macroglobulinemia de Waldenström del linfoma linfoplasmácito (LPL, por sus siglas en inglés) y de otros linfomas de células B.
- **Pruebas de orina.** La IgM puede acumularse tanto en la orina como en la sangre. El médico del paciente puede ordenar la realización de:
  - o Un análisis de orina recolectada durante un período de 24 horas para detectar niveles elevados de proteínas en la orina
  - o Una electroforesis de proteínas en orina (UPEP, por sus siglas en inglés) para detectar e identificar la producción en exceso de inmunoglobulinas en una muestra de orina
  - o Una electroforesis con inmunofijación en orina (UIFE, por sus siglas en inglés) para identificar qué tipo de proteína M producen las células malignas
- **Pruebas funcionales hepáticas.** Los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, especialmente los que se ven afectados por crioglobulinemia, podrían tener una hepatitis C subyacente. Además, si el paciente ha recibido **rituximab (Rituxan®)**, este medicamento

puede activar al virus de la hepatitis B. Por eso, antes de iniciar el tratamiento, se recomienda la realización de pruebas funcionales hepáticas y análisis de sangre para evaluar la presencia del virus de la hepatitis B o C.

- **Examen ocular.** La hiperviscosidad causada por la macroglobulinemia de Waldenström puede provocar problemas de la vista, tales como visión doble o borrosa. Si el nivel de IgM en la sangre es 3.0 g/dL o más, o si hay algún otro síntoma de hiperviscosidad, puede que se recomiende la realización de un examen de la retina para evaluar la presencia de cualquier anomalía o sangrado.

**Pruebas de imagenología.** Es posible que se realicen algunas pruebas de imagenología, entre ellas, uno o más estudios de tomografía computarizada (CT o CAT scans, en inglés). Los resultados permiten al médico evaluar el pecho, el abdomen y la pelvis a fin de detectar la hinchazón de los ganglios linfáticos y el agrandamiento del hígado y/o del bazo. Un estudio radiográfico del esqueleto (que consta de la toma de radiografías del mismo) puede servir para distinguir entre la macroglobulinemia de Waldenström y el mieloma, un cáncer similar de las células plasmáticas. A diferencia del mieloma, en la macroglobulinemia de Waldenström generalmente no se observan lesiones osteolíticas (que son agujeros en los huesos en lugares donde el tejido óseo fue destruido). Normalmente se realiza un estudio CT antes del tratamiento en busca de agrandamiento de los ganglios linfáticos (lo que se denomina “adenopatía”). Además, este estudio puede ser útil más adelante para fines de comparación.

**Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Pruebas de laboratorio y de imagenología para obtener más información.***

### Planificación del tratamiento

La situación médica de cada paciente es diferente y debería ser evaluada individualmente por un hematólogo-oncólogo. Los especialistas que tratan el linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés) suelen tratar también la macroglobulinemia de Waldenström, ya que esta enfermedad es un subtipo de linfoma no Hodgkin de progresión lenta. Antes de que empiece el tratamiento, el paciente hablará con el médico sobre sus opciones de tratamiento. Una opción puede ser la de participar en un ensayo clínico. Como todas las opciones de tratamiento, los ensayos clínicos tienen posibles riesgos y beneficios. Los pacientes pueden participar activamente en esta decisión al tomar en consideración todas las opciones de tratamiento disponibles.

Los planes de tratamiento para la macroglobulinemia de Waldenström se desarrollan para cada paciente de forma individualizada con base en varios factores, entre ellos:

- La índole y gravedad de los síntomas
- La necesidad de lograr un control más rápido de la enfermedad
- La edad, el estado de salud general y la calidad de vida del paciente
- La posible necesidad de un trasplante de células madre en el futuro
- El perfil de mutación génica del paciente

**Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Selección de un especialista en cáncer de la sangre o de un centro de tratamiento para obtener más información sobre cómo elegir un médico o centro de tratamiento.***

### Tratamiento

Varias opciones de tratamiento están disponibles para prevenir o controlar los síntomas de la macroglobulinemia de Waldenström y mejorar la calidad de vida de los pacientes. No todos los pacientes con diagnóstico reciente necesitan empezar el tratamiento de inmediato. Del total de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que buscan recibir tratamiento, el 25 por ciento son asintomáticos (no tienen síntomas) al momento del diagnóstico. Además, hasta el 50 por ciento de esos pacientes tal vez no requieran terapia por muchos años tras el diagnóstico.

A los pacientes que son asintomáticos se los observa mediante un enfoque denominado “espera vigilante”. El tratamiento activo para estos pacientes comienza solo cuando se presentan los síntomas. A la fecha, no existe ninguna evidencia que sugiera que el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström en pacientes asintomáticos produzca beneficio alguno en cuanto a una mayor supervivencia, en comparación con esperar hasta que aparezcan los síntomas y entonces comenzar el tratamiento. Durante los primeros cinco años, la macroglobulinemia de Waldenström latente (es decir, asintomática y de progresión lenta) está asociada a un índice del 12 por ciento por año de progresión a enfermedad sintomática, amiloidosis (vea la página 3) o linfoma. A partir de ahí, el índice de progresión a enfermedad sintomática es del 2 por ciento por año.

**Consulte el librito gratuito de LLS titulado *Espera vigilante (observar y esperar)* para obtener más información.**

Según las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) para la macroglobulinemia de Waldenström, el tratamiento debe iniciarse cuando el paciente presenta los siguientes síntomas y/o los resultados de ciertas pruebas de laboratorio indican que es necesario administrar tratamiento sin demora:

- Deficiencias de células sanguíneas (nivel de hemoglobina de 10g/dL o menos; plaquetas  $< 100 \times 10^9/L$ )
- Agrandamiento sintomático de los ganglios linfáticos y ciertos órganos, tales como el hígado y el bazo
- Neuropatía periférica grave debida a la proteína IgM
- Amiloidosis sistémica con daño en los órganos relacionado con la proteína IgM
- Síndrome de hiperviscosidad
- Crioglobulinemia sintomática
- Enfermedad por crioaglutininas sintomática
- Insuficiencia renal
- Afectación del sistema nervioso central (SNC)
- Fiebre recurrente, sudores nocturnos, pérdida de peso y/o fatiga

**Farmacoterapia.** Varios tratamientos distintos son eficaces contra la macroglobulinemia de Waldenström, pero no hay ninguna monoterapia ni terapia de combinación que se emplee como tratamiento estándar para todos los pacientes. Se recomienda que los pacientes hablen con sus médicos sobre la opción de tratamiento que sea más adecuada para su situación. Entre las opciones específicas se incluyen farmacoterapias (ya sea con uno o varios medicamentos), trasplantes de células madre y tratamientos en ensayos clínicos.

**Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés):** los medicamentos de esta clase se dirigen a la tirosina quinasa de Bruton, una proteína que es activada por la mutación del gen *MYD88 L265P*. La tirosina quinasa de Bruton envía señales que ayudan a las células B cancerosas a mantenerse vivas y proliferar. El **ibrutinib (Imbruvica®)**, que se administra por vía oral, está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström sintomática. También está aprobado para su uso en combinación con **rituximab (Rituxan®)** para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström. El ibrutinib es más eficaz en las personas que tienen la mutación del gen *MYD88*. Se han observado tasas más bajas de respuesta, así como respuestas retrasadas al ibrutinib en personas con mutaciones del gen *CXCR4*.

El ibrutinib debe tomarse de manera continua para controlar la macroglobulinemia de Waldenström. La interrupción repentina de dicho medicamento puede hacer que la enfermedad reaparezca y avance rápidamente. Entre los efectos secundarios de la interrupción del ibrutinib se incluyen fiebre, dolor corporal, sudores nocturnos, dolor de cabeza, escalofríos y aumento de la concentración sanguínea de IgM. Estos síntomas y efectos secundarios mejoran rápidamente después de que se reanuda el uso del ibrutinib.

Otro inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton, que está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström, es el **zanubrutinib (Brukinsa®)**. Dicho medicamento se administra por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos.

**Anticuerpos monoclonales:** las terapias biológicas con anticuerpos monoclonales son terapias dirigidas que actúan contra proteínas específicas.

- El **rituximab (Rituxan®)** se dirige a CD20, una proteína que se encuentra en la superficie de las células B, incluidas las células malignas de la macroglobulinemia de Waldenström. Está aprobado por la FDA para su uso, solo o en combinación con otros medicamentos (entre ellos, el ibrutinib), para el tratamiento de ciertos tipos de linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés). También se ha determinado que el rituximab es una opción eficaz para el tratamiento de pacientes que tienen neuropatías relacionadas con un nivel elevado de IgM. El rituximab se administra por vía intravenosa (IV) o subcutánea. Antes de su administración, los pacientes podrían recibir medicamentos para prevenir una reacción alérgica.

El uso de rituximab, ya sea solo o en combinación con otras terapias, está asociado al riesgo de una llamarada o “pico” del nivel de IgM en muchos pacientes. Esto significa que, cuando se inicia el tratamiento con rituximab, el nivel sérico de IgM aumenta temporalmente en un 25 por ciento o más, lo cual puede causar una hiperviscosidad de la sangre y exigir tratamiento urgente con plasmaféresis. Algunos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström pueden necesitar plasmaféresis antes de iniciar el tratamiento con rituximab para disminuir el riesgo de hiperviscosidad sintomática.

- El **ofatumumab (Arzerra®)**, de administración por vía intravenosa (IV), se dirige a la proteína CD20. Se recomienda su uso como una alternativa para pacientes que presentan intolerancia al rituximab. El ofatumumab también puede causar un aumento repentino del nivel de IgM, por lo que es necesario que se les haga un seguimiento a los pacientes para detectar síntomas de hiperviscosidad. Si el nivel de IgM sigue siendo

alto mientras que el paciente toma este medicamento, tal vez sea necesario realizar plasmaféresis para contrarrestar los efectos correspondientes y prevenir o disminuir la hiperviscosidad. El uso del ofatumumab se encuentra en fase de estudio en ensayos clínicos.

**Agentes alquilantes:** estos medicamentos dañan directamente el ADN (ácido desoxirribonucleico) de las células. Los candidatos a un trasplante de células madre no deberían recibir tratamiento con agentes alquilantes, a excepción de la ciclofosfamida, porque es probable que los mismos disminuyan la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas funcionales. Además, en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, puede que estos medicamentos aumenten la incidencia de la transformación de la enfermedad y la aparición de síndromes mielodisplásicos (en los cuales la médula ósea no produce eficazmente células sanguíneas), y que también aumenten la incidencia de leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés). Entre los agentes alquilantes empleados en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström se incluyen:

- El **clorambucilo (Leukeran®)**, que se administra por vía oral
- La **ciclofosfamida (Cytoxan®)**, que puede administrarse por vía oral o intravenosa (IV)
- El **clorhidrato de bendamustina (BendeKa®)**, administrado por vía intravenosa, que está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B de baja malignidad (de progresión lenta) que ha progresado durante el tratamiento con rituximab (Rituxan®) o con un régimen que contiene rituximab, o en un plazo de 6 meses a partir del mismo (la macroglobulinemia de Waldenström es un subtipo de linfoma no Hodgkin)

**Antimetabolitos o análogos de nucleósidos:** esta categoría de medicamentos incluye a la **pentostatina (Nipent®)**, **fludarabina (Fludara®)** y **cladribina (Leustatin®)**. Estos medicamentos se administran por inyección o infusión intravenosa. Se ha demostrado que la pentostatina es eficaz en el caso de pacientes que son candidatos a tratamiento con dosis altas de quimioterapia junto con un autotrasplante de células madre. Estos pacientes no deberían ser tratados con fludarabina ni cladribina hasta que se haya extraído una cantidad adecuada de células madre para el trasplante. Además, según los resultados de un estudio, se determinó que las combinaciones de análogos de nucleósidos podrían estar asociadas a un riesgo mayor de transformación de la enfermedad o aparición de síndromes mielodisplásicos. Por eso, estos fármacos se emplean rara vez hoy en día.

**Corticoesteroides:** estos medicamentos suelen emplearse para aliviar la inflamación, pero también son tóxicos para las células del linfoma. A menudo forman parte de los regímenes de quimioterapia. La **dexametasona** puede administrarse por vía oral o intravenosa (IV), y la **prednisona** se administra por vía oral. Ambos medicamentos pueden ser útiles en el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström, especialmente en pacientes que tienen deficiencias sumamente graves de células sanguíneas, pero que no son candidatos a tratamiento con medicamentos que afectan la producción de células sanguíneas normales. Los corticoesteroides también ayudan a disminuir los efectos secundarios, tales como las náuseas y los vómitos, producidos por varios agentes quimioterapéuticos.

**Inmunomoduladores:** estos fármacos modifican distintas partes del sistema inmunitario. La **lenalidomida (Revlimid®)** y la **talidomida (Thalomid®)** son ejemplos de medicamentos inmunomoduladores de administración oral que muestran eficacia en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, cuando se combinan con el rituximab. Debido a su toxicidad, los inmunomoduladores no son una opción de preferencia.

**Inhibidores de mTOR:** estos medicamentos inhiben la vía de señalización de la proteína diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés), la cual promueve la proliferación y supervivencia celular. El **everolimus (Affinitor®)** es un medicamento de administración oral que está aprobado por la FDA para el tratamiento de otros tipos de cáncer que no se originan en la sangre; también se ha demostrado que produce respuestas en algunos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido tratamiento previo.

**Inhibidores del proteasoma:** estos medicamentos bloquean la acción de los proteasomas (complejos celulares responsables de la descomposición de las proteínas).

- El **bortezomib (Velcade®)**, administrado por vía intravenosa (IV) o por inyección subcutánea, está aprobado por la FDA para tratar a pacientes con mieloma y a pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa. El bortezomib induce la apoptosis (muerte celular) de las células linfoplasmáticas primarias de la macroglobulinemia de Waldenström. Sin embargo, la neuropatía periférica es una preocupación importante en relación con este medicamento y, en las personas que ya tienen neuropatía, el bortezomib puede empeorarla.
- El **carfilzomib (Kyprolis®)**, que conlleva un bajo riesgo de causar neuropatía, ha mostrado eficacia para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de

Waldenström cuando se usa en combinación con el rituximab y la dexametasona. El carfilzomib se administra por vía intravenosa (IV) y está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con mieloma que han recibido tratamiento previo. Tanto el bortezomib como el carfilzomib pueden reactivar al virus del herpes zóster (culebrilla). Para reducir este riesgo, podría ser necesario que los pacientes se vacunen contra la culebrilla y tomen un medicamento antiviral denominado aciclovir. El carfilzomib también puede causar daño cardíaco y pulmonar, especialmente en pacientes de edad avanzada.

- El **ixazomib (Ninlaro®)**, que se administra por vía oral, está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con mieloma que han recibido tratamiento previo. En algunos estudios, este medicamento ha mostrado resultados prometedores y actualmente está en fase de investigación para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström.

**Terapias de combinación.** Con base en los desenlaces clínicos positivos que se han registrado en estudios recientes, se recomienda cada vez más el uso de terapias de combinación (tratamientos con dos o más medicamentos) tanto para pacientes sin tratamiento previo como para aquellos con recaída de la enfermedad.

A continuación se citan algunos ejemplos de terapias de combinación empleadas comúnmente en el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström.

- IR: ibrutinib (Imbruvica®) y rituximab (Rituxan®)
- BDR: bortezomib (Velcade®), dexametasona y rituximab
- Benda-R: clorhidrato de bendamustina (Bendeka®) y rituximab
- RCD: rituximab, ciclofosfamida (Cytoxan®) y dexametasona
- VR: bortezomib (Velcade®) y rituximab
- CaRD: carfilzomib (Kyprolis®), rituximab y dexametasona
- RCP: rituximab, ciclofosfamida y prednisona

Hay ensayos clínicos en curso para determinar los resultados a largo plazo y los efectos secundarios asociados a las estrategias que emplean terapias de combinación en el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström.

Los pacientes deberían hablar con sus médicos sobre los riesgos y beneficios de cualquier tratamiento. El uso de agentes alquilantes y antimetabolitos se ha asociado a ciertos efectos a largo plazo o tardíos, tales como la transformación a una forma más agresiva de linfoma y/o la aparición de un síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda.

## Macroglobulinemia de Waldenström

Consulte la publicación gratuita de LLS titulada **Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento en adultos para obtener más información.**

### Respuesta al tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

Una vez terminado el tratamiento inicial, el médico ordenará la realización de pruebas para evaluar los resultados del mismo. Entre ellas pueden incluirse un examen físico, así como pruebas de sangre e imagenología, tales como estudios de tomografía computarizada (CT, en inglés) del pecho y del abdomen/pelvis.

La respuesta al tratamiento se evalúa, en parte, en función del nivel de IgM en la sangre después de terminado el tratamiento. Sin embargo, no es el único factor que se emplea para determinar si el tratamiento fue exitoso. Vea la **Tabla 1**, en esta página, para leer una descripción de los diferentes tipos de respuesta al tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström. Según las recomendaciones del panel de expertos en macroglobulinemia de Waldenström de la NCCN, incluidas en sus pautas de práctica clínica, si el tratamiento de primera línea es exitoso, se debería seguir midiendo el nivel de IgM:

- Cada 3 meses por 2 años
- Luego, cada 4 a 6 meses por 3 años más
- A partir de ahí, cada 6 a 12 meses

**Fluctuaciones de la IgM.** Algunos medicamentos para la macroglobulinemia de Waldenström pueden hacer que el nivel de IgM fluctúe, lo cual dificulta la medición con precisión de la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, el rituximab (Rituxan®) puede hacer que el nivel de IgM aumente durante semanas o meses. Algunos medicamentos pueden necesitar más tiempo que otros para reducir el nivel de IgM.

Un aumento del nivel de IgM no necesariamente significa que se deba reiniciar el tratamiento. Además de hacer un seguimiento del nivel de IgM, el equipo de profesionales encargados del tratamiento evaluará también si hay algún síntoma nuevo o que ha empeorado. Se debe administrar más tratamiento solamente si los síntomas reaparecen.

**Tabla 1. Tipos de respuesta tras el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström**

Tipo de respuesta	Descripción	Indicaciones
<b>Respuesta completa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivel de IgM en el intervalo normal</li> <li>• Ningún signo de cáncer en la médula ósea</li> <li>• Los ganglios linfáticos y órganos recuperan su tamaño normal</li> <li>• Ningún signo ni síntoma de la enfermedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espera vigilante</li> <li>• Seguimiento del nivel de IgM</li> <li>• Opcional: terapia de mantenimiento con rituximab (Rituxan®)</li> </ul>
<b>Respuesta parcial muy buena</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Queda una pequeña cantidad de IgM</li> <li>• Los ganglios linfáticos y/u órganos se han reducido de tamaño</li> <li>• Ningún signo ni síntoma nuevo de la enfermedad</li> </ul>	<p><b>Si no hay síntomas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Espera vigilante</li> <li>• Seguimiento del nivel de IgM</li> <li>• Opcional: terapia de mantenimiento con rituximab (Rituxan®)</li> </ul> <p><b>Si hay síntomas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambiar a un régimen de tratamiento distinto</li> </ul>
<b>Respuesta parcial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El nivel de IgM ha disminuido más del 50 por ciento</li> <li>• Los ganglios linfáticos u órganos se han reducido de tamaño</li> <li>• Ningún signo ni síntoma nuevo de la enfermedad</li> </ul>	
<b>Respuesta menor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El nivel de IgM ha disminuido menos del 50 por ciento</li> <li>• Ningún signo ni síntoma nuevo de la enfermedad</li> </ul>	
<b>Enfermedad estable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El nivel de la IgM permanece estable (no aumenta ni disminuye)</li> <li>• Los signos y síntomas de la enfermedad no han cambiado</li> </ul>	Cambiar a un régimen de tratamiento distinto
<b>Enfermedad progresiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El nivel de IgM aumentó un 25% o más</li> <li>○ BIEN</li> <li>• Los signos y síntomas de la enfermedad han empeorado</li> </ul>	

**Tabla 1.** Abreviatura: IgM = inmunoglobulina M (proteína IgM monoclonal). Adaptada a partir de la publicación de la National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Guidelines for Patients 2020.* (Vea la sección titulada *Referencias bibliográficas*).

**Trasplantes de células madre.** Esta es una opción para los pacientes que presentan una recaída y/o cuya enfermedad es refractaria, especialmente pacientes más jóvenes que han tenido una o más recaídas. Existen dos tipos principales de trasplante de células madre: el autotrasplante y el alotrasplante.

El autotrasplante de células madre se usa más a menudo para tratar la macroglobulinemia de Waldenström. En este procedimiento se utilizan las células madre del propio paciente para restaurar la producción de células sanguíneas después de una quimioterapia intensiva. Según los datos obtenidos de numerosos ensayos clínicos, los autotrasplantes de células madre producen altas tasas de respuesta favorable, incluso en pacientes cuya enfermedad resultó refractaria a varios regímenes de quimioterapia estándar.

La diferencia con el alotrasplante es que en este último, se emplean las células madre de un donante, en lugar de las del propio paciente. Por eso, el alotrasplante conlleva más riesgos y efectos secundarios que el autotrasplante. Según las recomendaciones del panel de expertos en macroglobulinemia de Waldenström de la NCCN, incluidas en sus pautas de práctica clínica, este tipo de trasplante solo debería considerarse como opción si forma parte del tratamiento en un ensayo clínico.

Hable con el médico para determinar si el trasplante de células madre es una opción de tratamiento que debe considerarse en su caso. **Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplantes de células madre sanguíneas y de médula ósea para obtener más información.***

### Efectos secundarios del tratamiento

Los efectos secundarios del tratamiento dependen de varios factores, entre ellos, el tipo y la dosis del tratamiento, y la edad y las afecciones médicas coexistentes del paciente.

Entre los efectos secundarios del tratamiento pueden incluirse fatiga, náuseas, vómitos, úlceras bucales, fiebre, escalofríos, mareos, falta de aliento, confusión, estreñimiento, caída temporal del cabello, mayor riesgo de contraer infecciones y otros efectos secundarios.

Cada persona reacciona de una manera distinta ante el tratamiento. Los efectos secundarios dependen del tipo de medicamento que se administra, la dosis del mismo y la duración del tratamiento. Es importante manejar los efectos secundarios. Si tiene alguna inquietud en cuanto a los efectos secundarios, hable con el médico para obtener ayuda. La mayoría de los efectos secundarios son temporales y se resuelven una vez completado el tratamiento.

**Consulte la serie de publicaciones gratuitas de LLS titulada *Manejo de los efectos secundarios* en [www.LLS.org/materiales](http://www.LLS.org/materiales); haga clic en “Side Effect Management” en el menú desplegable, donde dice “Filter by Topic”.**

### Tratamiento para los casos de recaída y/o refractarios

Debido a que la macroglobulinemia de Waldenström no es curable y la enfermedad progresa lentamente, casi todos los pacientes presentan una recaída (reaparición) de la enfermedad y/o la misma se vuelve refractaria (resistente) al tratamiento tras la terapia inicial y, por eso, necesitan tratamiento adicional. Se han probado muchas combinaciones de tratamientos para la macroglobulinemia de Waldenström en casos de recaída y/o refractarios, pero no se han realizado ensayos clínicos comparativos para identificar el enfoque de tratamiento más eficaz en estos casos.

La selección del tratamiento para pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en recaída y/o refractario depende de varios factores, entre ellos:

- El tratamiento inicial utilizado
- La calidad y la duración de la respuesta al tratamiento inicial
- La tolerancia a la terapia inicial
- Si el paciente es un candidato a un trasplante de células madre

Según las recomendaciones del panel de expertos en macroglobulinemia de Waldenström de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), incluidas en sus pautas de práctica clínica del 2021, en los casos de recaída es adecuado administrar el mismo régimen que se empleó para el tratamiento de primera línea, si el paciente logró una respuesta que duró al menos 24 meses o más con dicho régimen. En el caso de los pacientes que lograron una breve remisión o presentaron resistencia al tratamiento inicial, se recomienda el uso de medicamentos provenientes de clases distintas de las que se emplearon en dicho tratamiento, ya sea solos o en combinación. Es importante evitar el uso de fármacos que dañan las células madre, tales como agentes alquilantes o antimetabolitos, en los pacientes que son candidatos a un autotrasplante de células madre. Hay que ofrecer opciones de terapias que no sean tóxicas para las células madre, especialmente si no se efectuó una extracción de células madre del paciente antes del tratamiento.

Vea las secciones tituladas *Farmacoterapia y Terapias de combinación*, en las páginas 8 y 10, para informarse sobre algunos tratamientos que están disponibles para estos pacientes.

En varios estudios, se ha demostrado que el ibrutinib es una opción de tratamiento eficaz para los pacientes cuya enfermedad no respondió a la terapia con rituximab. El autotrasplante de células madre también es una opción para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström en recaída, en pacientes selectos.

### Transformación histológica de la enfermedad

Aunque ocurre rara vez, en algunos pacientes la macroglobulinemia de Waldenström se transforma a linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés), que también es un subtipo de linfoma no Hodgkin. Esta complicación generalmente está asociada a un agrandamiento considerable de los ganglios linfáticos y/o del bazo, un aumento del nivel sérico de deshidrogenasa láctica (LDH, por sus siglas en inglés), pérdida de peso, fiebre y sudores nocturnos. Suelen detectarse anomalías citogenéticas en los tejidos afectados (por ejemplo, en los ganglios linfáticos y/o la médula ósea) al momento de la transformación de la enfermedad.

La incidencia de esta transformación en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, a los 10 años después del diagnóstico, es de aproximadamente el 2 por ciento de los casos. La transformación puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de la enfermedad: al momento del diagnóstico, antes de iniciar el tratamiento, durante la respuesta al tratamiento e incluso 20 años después del diagnóstico. En los casos de macroglobulinemia de Waldenström con transformación histológica, la enfermedad puede tratarse.

Se ha informado que el uso previo de análogos de nucleósidos, tales como la **fludarabina (Fludara®)** o la **cladribina (Leustatin®)**, está asociado a la transformación de la enfermedad, así como a la aparición de síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloide aguda.

### Tratamientos en fase de investigación

Cada medicamento o régimen de tratamiento nuevo pasa por una serie de estudios, denominados “ensayos clínicos”, antes de llegar a formar parte del tratamiento estándar de una enfermedad. Los ensayos clínicos son concebidos y evaluados cuidadosamente por profesionales clínicos e investigadores expertos, así como

por defensores de pacientes, para garantizar su seguridad y exactitud científica. La participación en un ensayo clínico que se realiza con cuidado tal vez ofrezca la mejor opción de tratamiento disponible y debería considerarse cada vez que se hable sobre el tratamiento con el médico. La participación de pacientes en ensayos clínicos previos ha permitido el desarrollo de las terapias con las que contamos hoy en día. Los pacientes que están interesados en participar en un ensayo clínico para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström deberían hablar con el hematólogo-oncólogo para determinar si esta sería una opción adecuada en su caso.

Cuando los pacientes hablen con el hematólogo-oncólogo sobre un ensayo clínico como posible opción de tratamiento, puede ser útil:

- Tener una lista de preguntas referidas a los riesgos en comparación con los beneficios (visite [www.LLS.org/preguntas](http://www.LLS.org/preguntas) para obtener guías con preguntas que puede hacer)
- Pedir a un familiar, amigo u otra persona que lo acompañe a las citas para prestarle apoyo y tomar notas

Los Especialistas en Información de LLS, disponibles al (800) 955-4572, ofrecen orientación a los pacientes para ayudarlos a consultar con sus médicos a fin de determinar si un ensayo clínico específico es una opción adecuada de tratamiento en su caso. LLS ofrece ayuda a los pacientes y sus cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. Los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores que los ayudarán a hallar un ensayo clínico adecuado a sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo. **Visite [www.LLS.org/ensayos](http://www.LLS.org/ensayos) para obtener más información. Consulte también la publicación gratuita de LLS titulada *Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre para obtener más información.***

Los siguientes son ejemplos de los tipos de terapia que actualmente están en fase de estudio en ensayos clínicos:

- **Anticuerpos monoclonales.** Estos son un tipo de terapia dirigida que actúa contra proteínas específicas.
  - o El ulocuplumab se dirige a *CXCR4*. Se está estudiando su uso, en combinación con el ibrutinib, para los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström sintomática que tienen la mutación del gen *CXCR4*.
  - o Hay ensayos clínicos en curso para evaluar varios anticuerpos monoclonales que se emplearán en combinación con otros fármacos, como el ibrutinib (Imbruvica®).

- **Inhibidores de BTK.** Estos medicamentos se dirigen a la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), una proteína que es activada por la mutación del gen *MYD88 L265P*. El clorhidrato de tirabrutinib (Velembro®) ha recibido aprobación complementaria en Japón para su uso en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström y linfoma linfoplasmacítico. Hay ensayos clínicos en curso en los Estados Unidos para estudiar su uso como monofármaco para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido tratamiento previo. El acalabrutinib (Calquence®) y el zanubrutinib (Brukinsa®) son otros inhibidores de BTK que se están estudiando, en combinación con muchos otros fármacos, para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en casos de recaída y refractarios.
- **Inhibidores del proteasoma.** Estos medicamentos bloquean la acción de los proteasomas (complejos celulares responsables de la descomposición de las proteínas). El ixazomib (Ninlaro®), que se administra por vía oral, ha mostrado actividad en pacientes con mieloma en recaída/refractario sin producir ninguna neuropatía importante; su uso se está evaluando en el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström. La combinación de ixazomib, dexametasona y rituximab (Rituxan®), denominada IDR, se está evaluando actualmente en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström sintomática sin tratamiento previo. El ixazomib también se está evaluando en combinación con el ibrutinib (Imbruvica®) para el tratamiento de la enfermedad en casos de recaída y refractarios.
- **Inhibidores de PI3K.** Estos son medicamentos que bloquean a una enzima responsable de transmitir señales en las células y que ayudan a controlar la proliferación celular. El idelalisib (Zydelig®) se encuentra actualmente en fase de estudio, como monofármaco y en combinación con el obinutuzumab (Gazyva®), para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en casos de recaída y/o refractarios.
- **Inhibidores de BCL-2.** Estos son medicamentos que se dirigen a BCL-2, una proteína que ayuda a controlar si una célula vive o muere. El venetoclax (Venclexta®) provoca la muerte de las células malignas de la macroglobulinemia de Waldenström en pacientes tratados con ibrutinib o idelalisib. En un estudio en curso se está evaluando la seguridad y eficacia del venetoclax en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström con tratamiento previo.
- **Antagonistas de CXCR4.** Estos son medicamentos que se dirigen a mutaciones del gen *CXCR4* presentes en algunas células de la macroglobulinemia de Waldenström. El mavoxixafor, administrado por vía oral, está actualmente en fase de estudio para su uso en combinación con el ibrutinib (Imbruvica®) en el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström en recaída.
- **Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés).** Este tratamiento emplea las células T del paciente, tras su modificación en el laboratorio de modo que ataquen las células cancerosas. Esta terapia ha dado resultados prometedores en varios tipos de neoplasias malignas de células B. La terapia CAR-T que se dirige a CD20 ha mostrado actividad preclínica contra las células de la macroglobulinemia de Waldenström, y se están realizando varios ensayos para pacientes que han sufrido una recaída o que no han respondido a sus terapias previas. **Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos* para obtener más información.**

### Resultados del tratamiento

El pronóstico para los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström depende de varios factores, entre ellos, la edad del paciente, la tasa de progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En algunos pacientes la enfermedad puede tener un curso ya sea estable o de progresión lenta, y estos pacientes pueden vivir por muchos años con una buena calidad de vida si reciben atención médica para manejar la macroglobulinemia de Waldenström.

El Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica para la macroglobulinemia de Waldenström (IPSS-WM, por sus siglas en inglés) del 2019 se acepta internacionalmente como un modelo predictivo de los desenlaces clínicos a largo plazo en pacientes con diagnóstico reciente de la enfermedad. Para estimar la supervivencia, el IPSS-WM emplea varios factores (vea la **Tabla 2** en la página 15). Los cinco criterios que aparecen en la tabla no se ponderan por igual; la edad es el factor que más afecta el pronóstico. Según el IPSS-WM, los pacientes mayores de 65 años no pueden clasificarse en la categoría de riesgo bajo. Además, a pesar de que el nivel de la proteína IgM es importante para hacer un pronóstico, este factor no figura en el sistema de estadificación a menos que exceda los 7,000 mg/dL. A excepción de la edad, cada uno de los factores que ayudan a determinar la supervivencia vale un solo punto. Los puntos se suman para calcular la puntuación, y con

## Macroglobulinemia de Waldenström

base en ella, los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström se clasifican en uno de tres grupos de riesgo.

Los grupos de riesgo del IPSS-WM sirven para determinar la “mediana de la supervivencia”. Esto se define como el tiempo después del cual el 50 por ciento de las personas con una afección específica aún viven y el otro 50 por ciento han muerto. Según el IPSS-WM, la mediana estimada de la supervivencia es de aproximadamente 4 años en el caso de la categoría de riesgo alto, de 8 años en el grupo de riesgo intermedio y de 12 años en el grupo de riesgo bajo. Los años corresponden al tiempo después del inicio del tratamiento.

Tenga en cuenta que lo más probable es que los datos estadísticos más recientes relativos a la supervivencia en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström la subestimen, ya que dichos datos no incorporan por completo los resultados de las opciones actuales de tratamiento. Asimismo, es importante saber que los datos sobre los desenlaces clínicos pueden mostrar cómo han respondido al tratamiento unos grupos de personas con macroglobulinemia de Waldenström, pero no pueden indicar cómo responderá una persona en particular. Por estos motivos, se recomienda que los pacientes consulten con sus médicos con respecto a la información sobre la supervivencia.

**Tabla 2. Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica para la macroglobulinemia de Waldenström (IPSS-WM, por sus siglas en inglés)**

Factores asociados al pronóstico
<ul style="list-style-type: none"><li>• Edad superior a 65 años</li><li>• Nivel de hemoglobina de 11.5 gramos por decilitro (g/dL) o menos</li><li>• Conteo de plaquetas de 100,000 plaquetas por microlitro (mCL) o menos</li><li>• Nivel de microglobulina beta-2 (B2M) mayor que 3 miligramos por litro (mg/L)</li><li>• Concentración sérica de proteína monoclonal (IgM) mayor que 7,000 miligramos por decilitro (mg/dL)</li></ul>
A excepción de la edad, cada uno de estos factores vale un solo punto. Los puntos se suman para obtener una puntuación.
Grupos de riesgo
Según su puntuación, los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström se clasifican en uno de los tres grupos (categorías) de riesgo que se citan a continuación.
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Riesgo bajo:</b> incluye a pacientes menores de 65 años que no tienen más que 1 punto</li><li>• <b>Riesgo intermedio:</b> incluye a pacientes de 65 años de edad en adelante y/o que tienen 2 puntos</li><li>• <b>Riesgo alto:</b> incluye a pacientes que tienen al menos 3 puntos</li></ul>

**Tabla 2.** Adaptada a partir del artículo de Gertz M. *American Journal of Hematology*. 2021. (Vea la sección titulada *Referencias bibliográficas*)

## Agradecimiento

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma agradece la revisión de la versión en inglés de este material realizada por:

### Mary Kwok, MD, FACP

Profesora clínica adjunta, Departamento de hematología, Universidad de Washington  
Médica del servicio de mieloma  
Seattle Cancer Care Alliance  
Seattle, WA

### Edward Libby, MD

Profesor adjunto, Departamento de oncología médica, Facultad de medicina de la Universidad de Washington  
Médico oncólogo especializado en neoplasias hematológicas  
Seattle Cancer Care Alliance  
Seattle, WA

## Glosario

**Antígeno.** Cualquier sustancia que provoca una respuesta inmunitaria en el organismo. Por ejemplo, un antígeno puede ser una bacteria, un virus o una toxina.

**Aspiración de médula ósea.** Procedimiento en el cual se extrae una pequeña muestra líquida de médula ósea, normalmente del hueso de la cadera del paciente. Se adormece con un anestésico un área pequeña de piel y la superficie de hueso subyacente. Luego se introduce una aguja especial en el hueso. Se extrae una muestra líquida de médula ósea, que se envía a un laboratorio para su análisis al microscopio. Por lo general, este procedimiento se realiza al mismo tiempo que la biopsia de médula ósea.

**Biopsia de médula ósea.** Procedimiento en el cual se extrae una pequeña muestra de hueso que contiene médula ósea en su interior, normalmente del hueso de la cadera del paciente. Se adormece con un anestésico un área pequeña de piel y la superficie de hueso subyacente. Luego, se introduce en el hueso una aguja ancha especial que se gira para extraer la muestra de hueso que contiene médula ósea. La muestra se envía a un laboratorio para su análisis al microscopio. Por lo general, este procedimiento se realiza al mismo tiempo que la aspiración de médula ósea.

**Células linfoplasmáticas.** Células que tienen características tanto de los linfocitos como de las células plasmáticas; esta descripción suele corresponder a las células malignas de la macroglobulinemia de Waldenström.

**Centipoise (cP).** Unidad de medida de la viscosidad (lo espeso) de un líquido. La viscosidad del suero sanguíneo puede estar elevada en la macroglobulinemia de Waldenström. La viscosidad normal del suero sanguíneo es de 1.4 a 1.8 cP. La viscosidad del agua es de 1.0 cP. Vea Viscosidad.

**Inmunoglobulina.** Proteína producida por los linfocitos (un tipo de glóbulo blanco) que ayuda al cuerpo a combatir las infecciones. También se conoce como “anticuerpo”.

**Microglobulina beta-2 (B2M, por su abreviatura en inglés).** Proteína pequeña (microproteína) que normalmente se encuentra en la superficie de muchos tipos de células, entre ellas, los linfocitos. También se encuentra, en pequeñas cantidades, en la sangre y en la orina. Un aumento del nivel de microglobulina beta-2 en la sangre o en la orina puede ser un signo de la presencia de ciertas enfermedades, entre ellas, algunos tipos de cáncer, tales como el mieloma múltiple o el linfoma.

**Plasmaféresis.** Proceso de separación de ciertas células del plasma de la sangre mediante un aparato. Después de la separación, solamente las células (y no el plasma) se devuelven al cuerpo del paciente. La plasmaféresis puede emplearse para eliminar el exceso de anticuerpos de la sangre. En el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström, la plasmaféresis elimina el exceso de anticuerpo monoclonal IgM.

**Viscosidad.** Medida de la resistencia a fluir de un líquido (su espesor). Los líquidos menos espesos, como el agua, tienen menor viscosidad. Los líquidos más espesos, como el aceite, tienen mayor viscosidad.

## Preguntas que puede hacerle al médico

Tal vez sea útil preparar algunas preguntas que puede hacerle al equipo de profesionales encargados del tratamiento en su próxima cita médica. Estas son algunas sugerencias de preguntas que puede hacer.

### Preguntas sobre la enfermedad y las pruebas médicas

1. ¿Qué pruebas serán necesarias?
2. ¿Cómo se prepara uno para estas pruebas?
3. ¿Pagará mi seguro médico el costo de las pruebas?
4. ¿Cuándo recibiré los resultados? ¿Quién me explicará los resultados?
5. ¿Cuándo está previsto que se presenten los síntomas de la macroglobulinemia de Waldenström en mi caso?
6. Tengo síntomas actualmente. ¿Qué implica eso en relación con mi tratamiento?

### Preguntas sobre las opciones de tratamiento y los efectos secundarios

1. ¿Necesito recibir tratamiento para la macroglobulinemia de Waldenström?
2. ¿Es el enfoque de “espera vigilante” la opción adecuada en mi caso?
3. ¿Con qué opciones de tratamiento cuento?
4. ¿Existen ensayos clínicos disponibles para el diagnóstico que corresponde en mi caso?
5. ¿Ofrece este hospital/centro médico tratamiento para la enfermedad que tengo?
6. ¿Cuánto tiempo durará el tratamiento?
7. ¿Cuáles son los efectos secundarios de este tratamiento? ¿Cuánto tiempo durarán?
8. ¿Cómo sabré si el tratamiento es eficaz? ¿Qué sucederá si el tratamiento no surte efecto?
9. Luego de que termine el tratamiento inicial, ¿cómo se me hará seguimiento? ¿Con qué frecuencia tendré que consultar con el equipo de profesionales encargados del tratamiento? ¿Qué tipo de pruebas serán necesarias?
10. ¿Causa este tratamiento algún efecto secundario a largo plazo?

### Preguntas sobre los costos

1. ¿Pagaré mi seguro médico el costo de mi tratamiento?
2. Si participo en un ensayo clínico, ¿seré responsable de algún costo asociado al mismo?
3. ¿Qué otros costos debería tener en cuenta (por ejemplo, transporte, estacionamiento, alimentos, etc.)?

### Estamos aquí para ayudar

LLS es la mayor organización voluntaria de salud del mundo dedicada a financiar investigaciones, educación y servicios para pacientes con cáncer de la sangre. LLS tiene oficinas regionales por todo Estados Unidos y en Canadá. Para localizar la oficina más cercana, visite nuestro sitio web en [www.LLS.org/ChapterFind](http://www.LLS.org/ChapterFind) (en inglés) o comuníquese con:

The Leukemia & Lymphoma Society  
3 International Drive, Suite 200  
Rye Brook, NY 10573

Teléfono: (800) 955-4572

Correo electrónico: [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org)

LLS ofrece información y servicios en forma gratuita para los pacientes y familias afectados por los tipos de cáncer de la sangre. Las secciones a continuación resumen varios recursos que están a su disposición. Use esta

información para informarse, preparar y hacer preguntas y para aprovechar al máximo la atención del equipo de profesionales médicos.

**Consulte con un Especialista en Información.** Los Especialistas en Información de LLS son trabajadores sociales, enfermeros y educadores en salud altamente capacitados y especializados en oncología. Ellos ofrecen información actualizada sobre las enfermedades de la sangre, las opciones de tratamiento y los servicios de apoyo al paciente. Se dispone de servicios lingüísticos (interpretación y traducción). Comuníquese con nuestros Especialistas en Información o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 955-4572 (Lun-Vie, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
- Envíe un correo electrónico a: [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org)
- Visite: [www.LLS.org/especialistas](http://www.LLS.org/especialistas)

**Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos (CTSC, por sus siglas en inglés).** Hay investigaciones en curso para desarrollar nuevas opciones de tratamiento para los pacientes. LLS ofrece ayuda a los pacientes y cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. Los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores que los ayudarán a hallar un ensayo clínico adecuado a sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo. Visite [www.LLS.org/ensayos](http://www.LLS.org/ensayos) para obtener más información.

**Materiales informativos gratuitos.** LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español con fines de educación y apoyo. Puede consultar estas publicaciones por Internet en [www.LLS.org/materiales](http://www.LLS.org/materiales) o pedir copias impresas que se envían por correo.

### Aplicaciones móviles gratuitas

- LLS Coloring For Kids™ permite a los niños expresar su creatividad y ofrece actividades para ayudarlos a aprender acerca del cáncer de la sangre y su tratamiento. Visite [www.LLS.org/ColoringApp](http://www.LLS.org/ColoringApp) para descargarla gratuitamente (la página web y la aplicación están en inglés).
- LLS Health Manager™ ayuda a las personas a llevar un registro de los efectos secundarios, medicamentos, alimentos e hidratación, preguntas que quieren hacerle al médico y más. Visite [www.LLS.org/HealthManager](http://www.LLS.org/HealthManager) para descargarla gratuitamente (la página web y la aplicación están en inglés).

**Asistencia económica.** LLS ofrece apoyo económico, que incluye asistencia para las primas del seguro médico y los copagos de medicamentos, así como para los gastos de

viajes relacionados con el tratamiento y otras necesidades a las personas con cáncer de la sangre que reúnen los requisitos de los programas. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (877) 557-2672
- Visite: [www.LLS.org/asuntos-financieros](http://www.LLS.org/asuntos-financieros)

**Programas educativos por teléfono/Internet.** LLS ofrece programas educativos en forma gratuita por teléfono/Internet y video para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Algunos de los materiales de estos programas están disponibles en español. Visite [www.LLS.org/programs](http://www.LLS.org/programs) (en inglés) para obtener más información.

**Comunidad de LLS.** Esta ventanilla única virtual es el sitio para comunicarse con otros pacientes y recibir la información y los recursos más recientes en relación con el cáncer de la sangre. Puede compartir sus experiencias con otros pacientes y cuidadores y obtener apoyo personalizado del personal capacitado de LLS. Visite [www.LLS.org/community](http://www.LLS.org/community) (en inglés) para inscribirse.

**Consultas individuales sobre la nutrición.** Aproveche el servicio gratuito de consultas individuales brindadas por un dietista registrado que cuenta con experiencia en nutrición oncológica. Los dietistas ofrecen asistencia a las personas que llaman con información sobre las estrategias de alimentación saludable, el manejo de los efectos secundarios y la nutrición para la supervivencia. También ofrecen otros recursos de nutrición. Visite [www.LLS.org/nutricion](http://www.LLS.org/nutricion) para programar una consulta u obtener más información.

**Chats semanales por Internet.** Estas sesiones de chat moderadas pueden ofrecer oportunidades para obtener apoyo y ayudar a los pacientes con cáncer a conectarse y compartir información. Visite [www.LLS.org/chat](http://www.LLS.org/chat) (en inglés) para obtener más información.

**Podcast.** La serie de podcasts llamada *The Bloodline* with LLS se ofrece para recordarle que luego del diagnóstico, surge la esperanza. Escuche a pacientes, cuidadores, defensores, médicos y otros profesionales de la salud que hablan sobre los diagnósticos, opciones de tratamiento, asuntos de calidad de vida, efectos secundarios de los tratamientos, comunicación entre pacientes y sus médicos y otros temas importantes relacionados con la supervivencia. Visite [www.LLS.org/TheBloodline](http://www.LLS.org/TheBloodline) (en inglés) para obtener más información y suscribirse.

**Oficinas regionales de LLS.** LLS ofrece apoyo y servicios a través de su red de oficinas regionales en los Estados Unidos y Canadá, entre ellos, el *Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann* (que facilita la comunicación entre pacientes que tienen las mismas

enfermedades), grupos de apoyo en persona y otros recursos valiosos. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información sobre estos programas, o si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana.

- Llame al: (800) 955-4572
- Visite: [www.LLS.org/ChapterFind](http://www.LLS.org/ChapterFind) (en inglés)

**Otras organizaciones útiles.** LLS ofrece una lista extensa de recursos para los pacientes y sus familias. Hay recursos relacionados con la asistencia económica, la orientación psicológica, el transporte y la atención del paciente, entre otras necesidades. Visite [www.LLS.org/ResourceDirectory](http://www.LLS.org/ResourceDirectory) (en inglés) para obtener más información.

**Defensa de derechos.** Con la ayuda de voluntarios, la Oficina de Políticas Públicas de LLS aboga por políticas y leyes que promueven el desarrollo de nuevos tratamientos y mejoran el acceso a una atención médica de calidad. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 955-4572
- Visite: [www.LLS.org/advocacy](http://www.LLS.org/advocacy) (en inglés)

**Información para los veteranos.** Los veteranos que estuvieron expuestos al agente naranja mientras prestaban servicio en Vietnam podrían reunir los requisitos para obtener ayuda del Departamento de Asuntos de los Veteranos (VA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos. Llame o visite su sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 749-8387
- Visite: [www.publichealth.va.gov/exposures/](http://www.publichealth.va.gov/exposures/) AgentOrange (en inglés)

**Sobrevivientes del World Trade Center.** Las personas afectadas directamente por los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001, que posteriormente recibieron un diagnóstico de cáncer de la sangre, podrían reunir los requisitos para obtener ayuda del Programa de Salud World Trade Center. Entre las personas que reúnen los requisitos se incluyen:

- El personal de emergencia que acudió al área del World Trade Center
- Los trabajadores y voluntarios que ayudaron con el rescate, la recuperación y la limpieza de los lugares relacionados con el ataque al World Trade Center en la ciudad de Nueva York
- Los sobrevivientes que estuvieron en el área del desastre en la ciudad de Nueva York, o que vivían, trabajaban o estaban asistiendo a una escuela en el área
- El personal de emergencia en el Pentágono y en Shanksville, PA

Llame al Programa de Salud del World Trade Center o visite la página web para obtener más información.

- Llame al: (888) 982-4748
- Visite: [www.cdc.gov/wtc/faq.html](http://www.cdc.gov/wtc/faq.html) (en inglés; hay información en español sobre los requisitos del programa y el proceso de solicitud, así como una solicitud por Internet, en [www.cdc.gov/wtc/apply\\_es.html](http://www.cdc.gov/wtc/apply_es.html))

**Personas que sufren de depresión.** El tratamiento de la depresión tiene beneficios para los pacientes con cáncer. Busque asesoramiento médico si su estado de ánimo no mejora con el tiempo, por ejemplo, si se siente deprimido todos los días durante un periodo de dos semanas. Llame al Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) o visite su sitio web para obtener más información.

- Llame al: (866) 615-6464
- Visite: [www.nimh.nih.gov](http://www.nimh.nih.gov) (escriba “depresión” en la casilla de búsqueda para obtener enlaces a información en español sobre la depresión y su tratamiento)

## Otros recursos

### Fundación Internacional de Macroglobulinemia de Waldenström (International Waldenström’s Macroglobulinemia Foundation o IWMF)

[www.iwmf.com](http://www.iwmf.com)  
(941) 927-4963

Ofrece apoyo, información, recursos y una red comunitaria de personas que tienen macroglobulinemia de Waldenström. El sitio web está en inglés, con una opción de traducción computarizada mediante un menú desplegable. Algunas de las publicaciones de IWMF están disponibles en español en [www.iwmf.com/publications](http://www.iwmf.com/publications).

### Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute o NCI)

[www.cancer.gov/espanol](http://www.cancer.gov/espanol)  
(800) 422-6237

El Instituto Nacional del Cáncer, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud, es un centro nacional de recursos informativos y educativos sobre todos los tipos de cáncer, incluyendo la macroglobulinemia de Waldenström (WM). El NCI también ofrece una herramienta para la búsqueda de ensayos clínicos, el Registro PDQ® de Ensayos Clínicos sobre el Cáncer, en [www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/estudios-clinicos](http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/estudios-clinicos), que los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström pueden usar para buscar ensayos clínicos (en inglés).

## Referencias bibliográficas

- Advani P, Paulus A, Ailawadhi S. Updates in prognostication and treatment of Waldenström’s macroglobulinemia. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 2019;12(4):179-188. doi:10.1016/j.hemonc.2019.05.002.
- Bennett C. Novel therapies on the horizon for Waldenström macroglobulinemia. *Cancer Therapy Advisor* [disponible por Internet]. 8 de noviembre de 2019. <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/hematologic-cancers/waldenström-macroglobulinemia-novel-therapies-on-the-horizon/>. Consultada el 10 de diciembre de 2020.
- Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth international workshop for Waldenström macroglobulinaemia [revisión]. *The Lancet Haematology*. 2020;7(11):e827-e837. doi:10.1016/S2352-3026(20)30224-6.
- Castillo JJ, Gustine J, Meid K, et al. Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenström macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*. 2016;91(10):1032-1035.
- Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome. *British Journal of Haematology*. 2019;187(3):277-285. doi:10.1111/bjh.16167.
- Castillo JJ, Treon SP. Management of Waldenström macroglobulinemia in 2020. *Hematology, American Society of Hematology Education Program*. 2020(1):372-379. doi:10.1182/hematology.2020000121.
- Castillo JJ, Treon SP. What is new in the treatment of Waldenström macroglobulinemia? [revisión] *Leukemia*. 2019;33(11):2555-2562. doi:10.1038/s41375-019-0592-8.
- Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2019;134(23):2022-2035. doi:10.1182/blood.2019000725.
- DiNapoli E. BTK inhibitors transform Waldenström macroglobulinemia management. *OncLive* [disponible por Internet]. 20 de septiembre de 2020. <https://www.onclive.com/view/btk-inhibitors-transform-waldenstr-m-macroglobulinemia-management>. Consultada el 5 de diciembre de 2020.
- Gertz M. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2021;96:258-269. doi:10.1002/ajh.26082.

## Macroglobulinemia de Waldenström

Grimont CN, Castillo Almeida NE, Gertz MA. Current and emerging treatments for Waldenström macroglobulinemia. *Acta Haematologica*. 2021;144(2):146-157. doi:10.1159/000509286.

Hunter ZR, Yang G, Xu L, Liu X, Castillo JJ, Treon SP. Genomics, signaling and treatment of Waldenström macroglobulinemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(9):994-1001. doi:10.1200/JCO.2016.71.0814.

Imbruvica (Ibrutinib) U.S. prescribing information updated to include long-term data for Waldenström's macroglobulinemia (WM) [comunicado de prensa]. 23 de diciembre de 2020. <https://news.abbvie.com/news/press-releases/imbruvica-ibrutinib-us-prescribing-information-updated-to-include-long-term-data-for-waldenströms-macroglobulinemia-wm.htm>. Consultada el 7 de enero de 2021.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma*. Versión 1, 2021 – 1 de septiembre de 2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/waldenströms.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenströms.pdf). Consultada el 7 de enero de 2021.

National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines for Patients. *Waldenström's Macroglobulinemia*, 2020. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/waldenstrom-patient.pdf>. Consultada el 7 de enero de 2021.

Thomas SK. Waldenström macroglobulinemia – 2020 update on management and future directions. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2020;20(supl. 1):S39-S41. doi:10.1016/S2152-2650(20)30456-0.

Treon SP, Xu L, Guerrero ML, et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(11):1198-1208. doi:10.1200/JCO.19.02314.

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y confiable con respecto al tema en cuestión. Es distribuida por la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) como un servicio público, entendiéndose que LLS no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales. El personal de LLS revisa cuidadosamente el contenido para comprobar su exactitud y confirma que todas las opciones diagnósticas y terapéuticas se presentan de una manera razonable y balanceada, sin tendencia particular a favor de cualquier opción.

Especialistas en Información: **800.955.4572**



La misión de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) es curar la leucemia, el linfoma, la enfermedad de Hodgkin y el mieloma, y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Para obtener más información, visite [www.LLS.org/espanol](http://www.LLS.org/espanol).