

Puntos clave

- La macroglobulinemia de Waldenström (WM, por sus siglas en inglés) es un subtipo de linfoma no Hodgkin de baja malignidad (de progresión lenta) que afecta los linfocitos (glóbulos blancos) pequeños. La enfermedad es poco común, con una tasa de incidencia de aproximadamente 6 casos por millón de personas por año en los Estados Unidos.
- La macroglobulinemia de Waldenström comienza con uno o más cambios adquiridos (mutaciones) del ADN de un solo linfocito B. El cáncer causa la superproducción de una proteína monoclonal llamada “inmunoglobulina M” (IgM), lo que puede provocar un espesamiento de la sangre denominado “hiperviscosidad”. Esta proteína monoclonal IgM puede provocar muchos síntomas, entre ellos fatiga, pérdida de peso sin explicación, agrandamiento de los ganglios linfáticos o el bazo, debilidad y sangrado sin explicación.
- Más del 90 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström tienen una mutación del gen *MYD88* en sus células del linfoma. La mutación activa las vías que apoyan el crecimiento y la supervivencia de las células de la macroglobulinemia de Waldenström.
- Más del 30 por ciento de los pacientes afectados por la macroglobulinemia de Waldenström tienen una mutación del gen *CXCR4*, que propulsa a las células de la macroglobulinemia de Waldenström a que regresen a la médula ósea.
- Se desconoce la causa exacta de la macroglobulinemia de Waldenström, aunque se cree que la genética puede contribuir al desarrollo de la enfermedad. Muchos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström tienen un familiar que también padece de la enfermedad o un linfoma estrechamente relacionado, o que tiene leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) o mieloma múltiple. El cáncer se presenta

más comúnmente en personas mayores de 60 años de edad, es más frecuente en hombres que en mujeres, y se encuentra más en personas de raza blanca que en las personas de raza negra. También existe una alta incidencia de la enfermedad en personas de ascendencia judía.

- Algunos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström no tienen síntomas en el momento del diagnóstico y tal vez no requieran tratamiento hasta años después. En estos casos, los pacientes se observan atentamente en busca de síntomas con un enfoque de tratamiento conocido como “espera cautelosa” u “observar y esperar”. El tratamiento activo se inicia solamente cuando aparecen los síntomas.
- No hay una cura para la macroglobulinemia de Waldenström, pero la enfermedad es tratable. Se han obtenido resultados prometedores con regímenes de terapia que incluyen una combinación de medicamentos biológicos (un tratamiento que estimula el sistema inmunitario para luchar contra el cáncer), inhibidores de la señalización (medicamentos que bloquean las señales que apoyan el crecimiento y la supervivencia de las células de la enfermedad) y quimioterapia. En ensayos clínicos actuales se están investigando la seguridad y la eficacia de nuevas terapias para los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, incluyendo el uso de nuevos medicamentos y combinaciones de medicamentos. Recientemente, el ibrutinib (Imbruvica®) se transformó en el primer medicamento aprobado para el tratamiento de pacientes con síntomas de macroglobulinemia de Waldenström.

Introducción

“Linfoma” es el nombre de muchos tipos distintos de cáncer que se presentan en los linfocitos (glóbulos blancos). Existen tres tipos de linfocitos: linfocitos B (células B), linfocitos T (células T) y células citolíticas naturales (NK, por sus siglas en inglés). Los linfocitos B forman 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 citolíticas naturales atacan a las células del cáncer y a los virus.

Los linfocitos pasan por varias etapas de desarrollo. La etapa final del desarrollo del linfocito B es una célula plasmática madura, productora de inmunoglobulina. El linfoma se puede presentar en cualquiera de estos tipos de linfocitos. En general, los linfomas de las células B son más comunes que los linfomas de las células T.

El linfoma se divide en dos categorías principales: linfoma de Hodgkin (HL, por sus siglas en inglés) y linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés). La macroglobulinemia de Waldenström (WM, por sus siglas en inglés) es un tipo de cáncer poco común de las células B que la Organización Mundial de la Salud ha clasificado como un subtipo de linfoma no Hodgkin. La macroglobulinemia de Waldenström también se conoce como “enfermedad linfoproliferativa de las células B” y representa aproximadamente del 1 al 2 por ciento de los tipos de cáncer hematológico (de la sangre).

Esta hoja informativa ofrece información específica sobre el diagnóstico, el tratamiento y los resultados previstos de la macroglobulinemia de Waldenström, así como información sobre nuevos tratamientos en fase de estudio en ensayos clínicos y recursos de apoyo para los pacientes. Para obtener más información sobre la macroglobulinemia de Waldenström, consulte el librito gratuito titulado *Linfoma no Hodgkin* de La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés).

Acerca de la macroglobulinemia de Waldenström

La macroglobulinemia de Waldenström, que también se llama “linfoma linfoplasmácítico” (o LPL), es un cáncer de la sangre muy poco común y de baja malignidad (de progresión lenta). Es tratable con los tratamientos disponibles, pero no es curable. Se producen grandes cantidades de una proteína monoclonal anormal llamada “inmunoglobulina M” (IgM o “macroglobulina”). Las inmunoglobulinas, llamadas a veces “gammaglobulinas”, son

proteínas que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones. Las principales clases de inmunoglobulinas (Ig) son IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Un nivel bajo de inmunoglobulinas puede causar infecciones recurrentes en algunos pacientes.

La macroglobulinemia de Waldenström probablemente comience con uno o más cambios (mutaciones) en el ADN de un linfocito B (célula B), que luego se multiplica en forma descontrolada. Estas mutaciones tienen lugar durante la etapa de maduración de la célula, de modo que continúa reproduciendo más células malignas (cancerosas). El resultado es la superproducción del anticuerpo IgM por parte de las células B malignas.

Las células anormales de la macroglobulinemia de Waldenström proliferan principalmente en la médula ósea. Como resultado, los glóbulos rojos sanos (que transportan el oxígeno), los glóbulos blancos (que combaten las infecciones) y las plaquetas (que ayudan a coagular la sangre) son desplazados y la producción de sangre normal se ve trastornada. Un nivel bajo de glóbulos rojos puede provocar la anemia, que produce cansancio y debilidad; un conteo bajo de glóbulos blancos hace que le resulte difícil al cuerpo combatir las infecciones; y un conteo bajo de plaquetas puede provocar un aumento de sangrado y moretones.

Al momento del diagnóstico, la macroglobulinemia de Waldenström afecta más comúnmente a la sangre y a la médula ósea; sin embargo, la macroglobulinemia de Waldenström puede comenzar prácticamente en cualquier lugar y diseminarse prácticamente a cualquier parte del cuerpo, afectando así los ganglios linfáticos, el hígado o el bazo, así como el estómago, los intestinos o los pulmones. La macroglobulinemia de Waldenström rara vez afecta la piel o la glándula tiroides.

Linfoma linfoplasmácítico

El linfoma linfoplasmácítico y la macroglobulinemia de Waldenström son tipos de linfoma de progresión lenta que se originan en un precursor de linfocito B, y están estrechamente relacionados.

En el linfoma linfoplasmácítico, los ganglios linfáticos generalmente se ven más afectados que en la macroglobulinemia de Waldenström. En ambos trastornos se observan células linfoplasmáticas malignas. El linfoma linfoplasmácítico generalmente se diagnostica mediante una biopsia de ganglio linfático y a menudo no hay un nivel medible de la proteína monoclonal IgM en el suero del paciente; si la proteína está presente, se encuentra en bajas cantidades. La macroglobulinemia de Waldenström se diagnostica mediante un examen de la médula ósea y casi siempre está presente una proteína IgM, generalmente en niveles más altos.

Incidencia, causas y factores de riesgo

La macroglobulinemia de Waldenström es poco común, con una tasa de incidencia de aproximadamente 6 casos por millón de personas por año en los Estados Unidos. Cada año, cerca de 1,000 a 1,500 personas en los Estados Unidos reciben un diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström. La enfermedad es el resultado de la acumulación, especialmente en la médula ósea, de linfocitos clonales, células linfoplasmáticas y células plasmáticas que secretan la proteína IgM monoclonal. La mayoría de los casos de linfoma linfoplasmático son de macroglobulinemia de Waldenström, y menos del 5 por ciento de los demás casos son del tipo secretor de IgA, del tipo secretor de IgG o del tipo no secretor de la enfermedad. La macroglobulinemia de Waldenström representa aproximadamente del 1 al 2 por ciento de todos los casos de cáncer hematológico (de la sangre).

Ciertos factores de riesgo pueden tener un papel en el desarrollo de la macroglobulinemia de Waldenström. Un factor de riesgo es cualquier factor que aumenta las probabilidades de que una enfermedad se presente en una persona. Actualmente, no existe una forma conocida de prevenir este cáncer, ni tampoco se conocen las causas exactas.

Los siguientes factores pueden aumentar el riesgo de que la macroglobulinemia de Waldenström se presente en una persona, aunque la mayoría de las personas con estos factores de riesgo nunca tendrán la enfermedad:

- **Edad:** El riesgo de presentar macroglobulinemia de Waldenström aumenta con la edad. El promedio de edad al momento del diagnóstico es de 63 años.
- **Sexo:** Los hombres tienen más probabilidades que las mujeres de presentar el cáncer.
- **Raza:** La incidencia de macroglobulinemia de Waldenström es más alta entre los caucásicos y es muy poco común en otros grupos de la población.
- **Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, por sus siglas en inglés):** Esta anomalía de las células productoras de anticuerpos está relacionada con la macroglobulinemia de Waldenström y otro cáncer de las células B de la sangre llamado “mieloma”. En la mayoría de los casos, la gammapatía monoclonal de significado indeterminado no causa problemas de salud, pero la macroglobulinemia de Waldenström, otro tipo de linfoma no Hodgkin o el mieloma se presentará en hasta un 25 por ciento de las personas que tienen esta afección. Consulte las publicaciones gratuitas de LLS tituladas *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) Facts* (en inglés) y *Mieloma* en www.LLS.org materiales.
- **Herencia:** Los factores genéticos parecen tener un papel en la macroglobulinemia de Waldenström; los estudios muestran una tendencia de que la macroglobulinemia de Waldenström u otro tipo de linfoma se presente en varios miembros de una familia, en aproximadamente el 20 por ciento de los casos examinados.
- **Factores ambientales:** Se desconoce el papel del medioambiente en la presentación de la macroglobulinemia de Waldenström. Sin embargo, el Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos ha incluido al linfoma no Hodgkin en la lista de tipos de cáncer asociados con el agente naranja. Para obtener más información, vea la sección *Estamos aquí para ayudar* en la página 12.

Factores de riesgo adicionales en fase de estudio:

- Recientemente, los científicos han logrado avances en sus esfuerzos para entender cómo determinados cambios en el ADN pueden causar que los linfocitos normales se conviertan en células de linfoma. Los científicos también están empezando a entender el modo en que los cambios en el ADN de algunas células de linfoma hacen que las células produzcan niveles altos de IgM, un motivo clave de muchos de los síntomas de la macroglobulinemia de Waldenström.
- En la macroglobulinemia de Waldenström, la mutación más común se presenta en el gen *MYD88*. Más del 90 por ciento de los pacientes tiene esta mutación en las células de la macroglobulinemia de Waldenström. La mutación del gen *MYD88 L265P* activa las vías que apoyan el crecimiento y la supervivencia de las células, incluida la actividad de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), que es el objetivo de ataque del ibrutinib.
- Cerca de un tercio de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström también tienen una mutación del gen *CXCR4* que activa las vías que apoyan el crecimiento y la supervivencia de las células de la enfermedad. Los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström presentan más de treinta tipos diferentes de mutaciones, y el tipo especial de mutación del gen *CXCR4* puede afectar la presentación de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Los pacientes con mutaciones sin sentido del gen *CXCR4* pueden presentar niveles más altos de IgM en el suero y afectación de la médula ósea. (Las “mutaciones sin sentido” son mutaciones que causan que parte de la proteína del gen *CXCR4* esté truncada, de modo que hay una proteína más corta, a la que le falta el segmento necesario para desactivarse). Las células de la macroglobulinemia de Waldenström con mutaciones del gen *CXCR4* también son resistentes al ibrutinib.

Síntomas y complicaciones

Por lo menos el 25 por ciento de las personas con macroglobulinemia de Waldenström son asintomáticas (no tienen síntomas) y el cáncer se diagnostica debido a resultados anormales de las pruebas de sangre que se ordenan, generalmente durante un examen físico de rutina.

Algunos pacientes son sintomáticos (tienen signos y síntomas). Los signos y síntomas pueden ser similares a los de las personas con otros tipos de linfoma no Hodgkin. Los síntomas de la macroglobulinemia de Waldenström se asocian principalmente con los efectos de:

- Las células de la macroglobulinemia de Waldenström en la médula ósea
- La presencia de IgM monoclonal en la sangre

Los síntomas más comunes en las primeras etapas de la macroglobulinemia de Waldenström son fatiga y debilidad debido a la anemia. Otros síntomas comunes incluyen:

- Fiebre
- Sudoración nocturna
- Pérdida de peso
- Agrandamiento de los ganglios linfáticos
- Aumento del tamaño del bazo e hígado
- Neuropatía periférica (adormecimiento o sensación dolorosa de “hormigueo” en los pies, las piernas y las manos)

Una reducción lenta y progresiva de la función renal puede presentarse a causa de la macroglobulinemia de Waldenström. Sin embargo, la insuficiencia renal aguda es poco común.

Las siguientes son algunas de las características distintivas de la macroglobulinemia de Waldenström que se encuentran en algunos pero no en todos los pacientes.

El *síndrome de hiperviscosidad* es una gran acumulación de proteínas IgM en la sangre. Estas proteínas hacen que la sangre se vuelva más espesa y se impida el flujo sanguíneo. Cuando la sangre se vuelve demasiado espesa, tiene problemas para circular a través de los vasos sanguíneos más pequeños. Esto provoca una mala circulación en el cerebro, lo que puede provocar problemas similares a un ataque o derrame cerebral, entre ellos, hablar arrastrando las palabras y tener debilidad en un lado del cuerpo. También puede dificultar el funcionamiento del corazón y así 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 pacientes con niveles de IgM en el suero mayores de 50 gramos por litro (g/L) se consideran en mayor riesgo de tener el síndrome de hiperviscosidad. Un caso no tratado y de larga duración del síndrome de hiperviscosidad puede causar complicaciones posiblemente mortales. Los síntomas del síndrome de hiperviscosidad generalmente no se producen a menos que la viscosidad del suero del paciente esté especialmente elevada. Por lo tanto, es necesario hacerles pruebas a los pacientes periódicamente para detectar los indicios de la progresión del síndrome de hiperviscosidad.

Los problemas asociados con el síndrome de hiperviscosidad incluyen:

- Anomalías de coagulación y sangrado que pueden ser el resultado de la interacción de la IgM con los factores de coagulación de la sangre
- Sangrado que puede producirse cuando la IgM monoclonal recubre las plaquetas, interfiriendo con su función

Algunos de los síntomas más comunes asociados con el síndrome de hiperviscosidad son:

- Sangrados anormales, especialmente de la nariz, las encías y la membrana del tubo gastrointestinal
- Fatiga
- Dolor de cabeza
- Infecciones
- Vértigo
- Discapacidad visual (visión borrosa)
- Cambios en el estado mental (que van desde el deterioro del pensamiento hasta la demencia)
- Falta de aliento

El síndrome de hiperviscosidad sintomática se considera una emergencia médica y requiere tratamiento con plasmáferesis, el cual reduce de forma rápida la concentración de proteínas de IgM en la sangre. También es posible que se necesite un tratamiento adecuado para la macroglobulinemia de Waldenström a fin de reducir la cantidad de células que producen estas proteínas anormales. Si el síndrome no se trata, las proteínas se volverán a acumular en niveles altos y los síntomas reaparecerán.

El *síndrome de aglutininas frías* es una afección en la que la IgM monoclonal destruye los glóbulos rojos cuando un paciente está en un ambiente a baja temperatura. Alrededor del 10 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström presentan este tipo de anemia hemolítica adquirida.

La *crioglobulinemia* es una afección en la que la IgM monoclonal en la sangre se vuelve espesa y semejante a un gel cuando se expone a temperaturas frías, lo que provoca problemas circulatorios en las áreas expuestas directamente al frío, tales como la yema de los dedos, las orejas y la nariz; dolor en las articulaciones; problemas renales; lesiones en la piel; y púrpura (decoloración púrpura o marrón rojiza de la piel). Esta afección puede presentarse en hasta un 20 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, aunque menos del 5 por ciento de los pacientes presentan los síntomas.

El *síndrome de Raynaud* (también llamado “fenómeno de Raynaud”) está asociado con el síndrome de aglutininas frías y la crioglobulinemia. Este síndrome 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 temperaturas frías. Las características del síndrome de Raynaud incluyen sensación de frío, adormecimiento, cosquilleo, decoloración de las áreas afectadas y dolor en las manos y los pies con temperaturas frías.

Las siguientes terapias de apoyo sirven para manejar la macroglobulinemia de Waldenström:

La *plasmaféresis* se usa cuando los niveles de IgM llegan a ser muy altos y la sangre se vuelve muy espesa. La plasmaféresis reduce la viscosidad (espesor) de la sangre usando una máquina que separa el plasma (la parte líquida de la sangre) que contiene la proteína anormal de las células sanguíneas. Las células se le devuelven a la persona que recibe el tratamiento, mientras que el plasma que contiene los anticuerpos se descarta y reemplaza con otros fluidos. Durante el procedimiento, un medicamento para prevenir la coagulación de la sangre (un anticoagulante) se administra por vía intravenosa. El tratamiento con plasmaféresis sola tal vez se indique si el único síntoma del paciente es la hiperviscosidad. Los problemas de función renal generalmente pueden revertirse y se pueden aliviar los síntomas de hiperviscosidad mediante la extracción de la proteína anormal mediante la plasmaféresis. En algunos casos, la plasmaféresis se utiliza cuando la macroglobulinemia de Waldenström de un paciente no se puede controlar con quimioterapia, terapia biológica u otros tratamientos.

Las *transfusiones de glóbulos rojos* para tratar la anemia tal vez resulten beneficiosas para los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström. Sin embargo, los pacientes también pueden tener un flujo reducido de la sangre capilar después de las transfusiones debido a la hiperviscosidad. Por lo tanto, los pacientes no deberían recibir una transfusión a menos que se haya implementado primero el tratamiento para la hiperviscosidad para reducir los niveles de IgM en el suero.

La *esplenectomía*, la extirpación quirúrgica del bazo, puede ser necesaria en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, pero es poco común. Sin embargo, este procedimiento está indicado en algunos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que presentan un agrandamiento doloroso del bazo y para quienes la farmacoterapia no les resultó útil. Además, la esplenectomía también puede beneficiar a personas con agrandamiento del bazo que tienen disminuciones graves de la cantidad de células sanguíneas.

Diagnóstico

Un diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström tal vez se sospeche si los resultados de las pruebas de sangre muestran bajos conteos sanguíneos o niveles de proteína inusualmente altos. Para determinar la presencia y la cantidad de proteínas monoclonales IgM, se realizará una prueba adicional llamada “electroforesis de proteína en suero” (SPEP, por sus siglas en inglés). La electroforesis de proteína en suero se utiliza para identificar la presencia de proteínas anormales, a fin de identificar la ausencia de proteínas normales y para determinar los aumentos y las disminuciones de los diferentes grupos de proteínas en el suero. Esta prueba suele realizarse para detectar e identificar la producción excesiva de proteínas específicas (inmunoglobulinas). Esta prueba mide los cinco tipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE o IgD). La producción excesiva de inmunoglobulina monoclonal puede mostrarse en los resultados de laboratorio como un pico en una gráfica. Por lo general, los niveles de proteína IgM superiores a 3 gramos por decilitro (g/dL) son una indicación de la macroglobulinemia de Waldenström.

Otros resultados típicos de las pruebas de sangre pueden incluir:

- Glóbulos rojos
 - La mayoría de los pacientes tiene anemia (niveles bajos de glóbulos rojos) en el momento del diagnóstico.
 - Los niveles de hemoglobina y hematocrito (mediciones de la concentración de glóbulos rojos en la sangre) a menudo son bajos, aunque las cantidades absolutas pueden ser normales o casi normales, debido a que existe un aumento del plasma (la porción líquida de la sangre).
- Glóbulos blancos
 - Es posible que el conteo total de glóbulos blancos se vea reducido (leucopenia) en el momento del diagnóstico. Sin embargo, la cantidad de linfocitos (un tipo de glóbulo blanco) está generalmente elevada.
- Beta₂-microglobulina (B₂M)
 - Muchos pacientes tienen un nivel elevado de beta₂-microglobulina en suero en el momento del diagnóstico.

La beta₂-microglobulina es una proteína que se encuentra en la superficie de muchas células, incluidos los linfocitos, y es un marcador de carga tumoral. Su nivel también aumenta en los pacientes con función renal anormal.

- Inmunoglobulinas
Es posible que haya una disminución de la cantidad de inmunoglobulinas no afectadas (IgG, IgA, IgD e IgE).

Debido a que los síntomas de la macroglobulinemia de Waldenström también pueden ser causados por problemas no relacionados con el cáncer, tales como infecciones, o por otros tipos de cáncer, un diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström sólo se puede confirmar realizando una aspiración y una biopsia de médula ósea, en la que se extrae una pequeña cantidad de hueso y médula ósea. Un patólogo (un médico que se especializa en la evaluación de células, tejidos y órganos para diagnosticar enfermedades) la examina al microscopio para determinar si hay células de linfoma presentes. Una biopsia de médula ósea se puede realizar en el consultorio del médico o en el hospital, y el paciente generalmente regresa pronto a su casa después del procedimiento. Rara vez, se puede utilizar una biopsia de ganglio linfático, en la que se extirpa tejido de un ganglio linfático para diagnosticar la macroglobulinemia de Waldenström, aunque este método es más útil para otros tipos de linfoma.

Otras pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de la macroglobulinemia de Waldenström incluyen:

- Inmunofenotipificación: Este método se utiliza para identificar un tipo específico de célula en una muestra de sangre o de células de la médula ósea, a fin de determinar si los linfocitos anormales son células B o células T. Los linfocitos B anormales se asocian con la macroglobulinemia de Waldenström y se caracterizan por los marcadores de células CD19, CD20, CD22, CD79 y FMC7. Las siglas CD hacen referencia al cúmulo de diferenciación, que se usa para identificar a un antígeno en la superficie celular. Las expresiones de CD5, CD10 y CD23 se pueden encontrar en entre el 10 y el 20 por ciento de los casos de la macroglobulinemia de Waldenström.
- 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. Con frecuencia la prueba se utiliza para examinar los marcadores en la superficie de las células o 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 en un paciente.
- Análisis de orina recolectada durante un período de 24 horas: Esta prueba se utiliza para detectar niveles elevados de proteína en la orina.

Pruebas de imagenología

Las pruebas de imagenología pueden incluir una tomografía computarizada (CT o CAT scan en inglés), la cual puede usarse para evaluar el tórax, el abdomen y la pelvis a fin de detectar hinchazón de los ganglios linfáticos y agrandamiento del hígado y/o del bazo. Un análisis esquelético (radiografías del esqueleto) puede servir para distinguir entre la macroglobulinemia de Waldenström y un cáncer similar de las células plasmáticas llamado “mieloma”. A diferencia del mieloma, en la macroglobulinemia de Waldenström no se observan lesiones osteolíticas. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) y/o la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) pueden ser útiles para determinar dónde se encuentra el linfoma en el cuerpo.

Para obtener más información, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Información sobre las pruebas de laboratorio y de imágenes*.

Planificación del tratamiento

La situación médica de cada paciente es diferente y debe ser evaluada individualmente por un hematólogo-oncólogo especializado en el tratamiento del linfoma no Hodgkin. Es importante que usted hable con los miembros de su equipo de profesionales médicos sobre todas las opciones de tratamiento, incluidos los tratamientos en fase de estudio en ensayos clínicos.

Los planes de tratamiento para la macroglobulinemia de Waldenström se desarrollan para cada paciente individual con base en varios factores, que incluyen:

- Las características y la extensión de los síntomas
- La necesidad de lograr un control más rápido de la enfermedad
- La edad del paciente y si cumple los criterios para recibir un trasplante de células madre (generalmente un trasplante de células madre se reserva para los pacientes menores de 70 años de edad)
- El estado de salud general y la calidad de vida del paciente
- La necesidad potencial de un trasplante de células madre en el futuro

Para obtener más información sobre cómo escoger un médico o centro de tratamiento, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Selección de un especialista en cáncer de la sangre o de un centro de tratamiento*.

Tratamiento

Hay varias opciones de tratamiento 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 recién diagnosticados con macroglobulinemia de Waldenström necesitarán tratamiento inmediato. El 25 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström son asintomáticos (no tienen síntomas) en el momento del diagnóstico, y el 50 por ciento de esos pacientes no requerirá terapia dentro de tres años a partir del diagnóstico.

En el caso de los pacientes asintomáticos, se realiza un seguimiento médico según un enfoque llamado “espera cautelosa” u “observar y esperar”. El tratamiento activo para estos pacientes comienza únicamente si se producen síntomas. En el pasado, los aumentos en los niveles de IgM se utilizaban como punto de referencia para comenzar el tratamiento. Sin embargo, se determinó que el nivel de IgM por sí solo no refleja con precisión la carga tumoral ni el pronóstico en la macroglobulinemia de Waldenström. A la fecha, no existe evidencia que sugiera que el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström asintomático proporcione un beneficio más importante para la supervivencia que el tratamiento que comienza una vez que aparecen los síntomas.

Para identificar a los pacientes sintomáticos que necesitan recibir tratamiento de inmediato, el Segundo Foro Internacional sobre la Macroglobulinemia de Waldenström determinó que es apropiado comenzar el tratamiento cuando los pacientes tienen los siguientes síntomas:

- Fiebre recurrente
- Sudoración nocturna
- Fatiga debido a la anemia con un valor de hemoglobina de 10 gramos por decilitro (g/dL) o menor; o un conteo de plaquetas menor de 100 gramos por litro (g/L) debido a la infiltración de la médula ósea; o fatiga debido a la pérdida de peso
- Neuropatía periférica grave debido a la proteína IgM
- Problemas de función renal debido a la proteína IgM anormal
- Amiloidosis sistémica con daño a los órganos relacionado con la proteína IgM

Las siguientes complicaciones también pueden ser indicaciones para comenzar el tratamiento:

- Síndrome de hiperviscosidad
- Crioglobulinemia sintomática
- Enfermedad sintomática de aglutininas frías

- Adenopatía sintomática (agrandamiento de los ganglios linfáticos) y/o hepatosplenomegalia (agrandamiento simultáneo del hígado y el bazo)

Hay varias terapias que son eficaces para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström, pero hay pocos estudios en los que se han comparado diferentes tratamientos para determinar si uno es mejor que otro. Actualmente, no hay ningún tratamiento estándar que se usa para todos los pacientes, ni solo ni en combinación con otros tratamientos. Se recomienda que los pacientes hablen con sus médicos sobre el tratamiento más adecuado para su situación.

El tratamiento para los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que no han recibido un tratamiento previo incluye agentes alquilantes y otros agentes quimioterapéuticos, análogos de los nucleósidos de purina, anticuerpos monoclonales, corticoesteroides, agentes inmunomoduladores e inhibidores del proteasoma. Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos aprobó el ibrutinib (Imbruvica®), un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton, para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström sintomática.

Los tratamientos específicos incluyen:

Farmacoterapia

- **Agentes alquilantes:** Esta clase de medicamentos quimioterapéuticos incluye el clorambucil (Leukeran®), la ciclofosfamida (Cytoxan®), el melfalán (Alkeran®) y la bendamustina (Treanda®). La Treanda está aprobada por la FDA para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) y el linfoma no Hodgkin de baja malignidad que haya progresado durante o dentro de un plazo de seis meses de tratamiento con rituximab (Rituxan®) o un régimen que contiene rituximab, y este medicamento es activo en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström. Un ensayo en el que se comparó la eficacia del tratamiento con Treanda combinado con Rituxan frente al tratamiento con R-CHOP (rituximab [Rituxan] más ciclofosfamida, doxorubicina [hidroxidoxorubicina], Oncovin® [vincristina] y prednisona) demostró una mejor tasa de supervivencia sin progresión en los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström tratados con Treanda y Rituxan. Estos medicamentos dañan directamente el ADN de las células. Las personas que son candidatos al trasplante de células madre no deberían tratarse con agentes alquilantes, con la excepción de la ciclofosfamida, porque es probable que estos medicamentos disminuyan la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas que funcionan correctamente.

- Terapia biológica (anticuerpos monoclonales):** Las terapias biológicas son un tipo de terapia dirigida a proteínas específicas. El rituximab (Rituxan) se dirige a una proteína llamada “CD20” que se encuentra en la superficie de las células B, incluidas las células de la macroglobulinemia de Waldenström; está aprobado por la FDA para administrarse solo o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de ciertos tipos de linfoma no Hodgkin. El Rituxan también se considera una opción muy eficaz para el tratamiento de pacientes con neuropatías relacionadas con la IgM. El alemtuzumab (Campath®) se dirige a una proteína diferente, llamada “CD52”, en la membrana de las células de linfoma. El Campath está aprobado por la FDA para tratar la leucemia linfocítica crónica, pero también se descubrió que ayuda a algunos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström y se está estudiando actualmente en ensayos clínicos (vea la sección *Tratamientos en fase de investigación clínica* en la página 10).
- Inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés):** Esta clase de medicamentos se dirige a la tirosina quinasa de Bruton, que se activa por la mutación del gen MYD88 L265P. La FDA aprobó el ibrutinib (Imbruvica®), que se toma por vía oral, para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström sintomática. Las mutaciones en el gen *CXCR4* pueden afectar la respuesta al tratamiento con ibrutinib.
- Corticosteroides:** Los esteroides tales como la dexametasona y la prednisona, así como otros glucocorticoides pueden ser útiles en el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström, especialmente en pacientes con conteos de células sanguíneas extremadamente bajos que no son candidatos a tratamientos con medicamentos que afectan la producción de células sanguíneas normales. Los corticosteroides también sirven para disminuir las náuseas y los vómitos que son posibles con otros medicamentos quimioterapéuticos.
- Agentes inmunomoduladores:** La talidomida (Thalomid®) es un medicamento aprobado en el tratamiento del mieloma y su eficacia se ha demostrado en algunos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, aunque aún está en fase de investigación en ensayos clínicos. Los mejores resultados con talidomida en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström han tenido lugar cuando se utilizó en combinación con otros medicamentos, como por ejemplo el Rituxan o la dexametasona.
- Inhibidores de mTOR:** Esta clase de medicamentos inhibe la activación de la vía de la proteína diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés), que promueve el crecimiento y la supervivencia de las células. El everolimus (Affinitor®) es un medicamento tomado por vía oral que está aprobado para otros tipos de cáncer que no afectan la sangre, pero se encuentra en fase de ensayos clínicos para evaluar su eficacia en el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström.
- Inhibidores del proteasoma:** Esta clase de medicamentos bloquea la acción de los proteasomas (complejos celulares que descomponen las proteínas). El bortezomib (Velcade®) está aprobado por la FDA para tratar a pacientes con mieloma y pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos un tratamiento previo. El Velcade induce la apoptosis (muerte celular) de las células linfoplasmáticas primarias de la macroglobulinemia de Waldenström. Una de los principales causas de preocupación con el uso del Velcade para el tratamiento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström es la posibilidad de neuropatías, y se ha investigado la administración semanal del medicamento (en lugar de dos veces por semana) para disminuir el riesgo de las mismas. En estudios recientes, se ha observado que el carfilzomib (Kyprolis®), un inhibidor del proteasoma que conlleva un bajo riesgo de neuropatías, es activo en los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en combinación con el rituximab y la dexametasona. El carfilzomib está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con mieloma que han recibido un tratamiento previo.
- Análogos de los nucleósidos de purina:** Esta categoría de medicamentos incluye la pentostatina (Nipent®), la fludarabina (Fludara®) y la cladribina (Leustatin®). Se ha determinado que la pentostatina es eficaz en pacientes que son candidatos a recibir tratamiento con dosis altas de quimioterapia junto con un autotrasplante de células madre. La fludarabina está aprobada por la FDA para tratar la leucemia linfocítica crónica en pacientes que no han respondido a por lo menos un régimen estándar que contiene un agente alquilante, o cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con dicho régimen. Los pacientes que son candidatos a un trasplante de células madre no deberían ser tratados con fludarabina ni cladribina hasta que se ha extraído una cantidad adecuada de células madre. Además, un informe ha indicado que las combinaciones de medicamentos con base de análogos de nucleósidos tal vez se asocien con un mayor riesgo de la transformación de la enfermedad o con un síndrome mielodisplásico (una enfermedad en la que la médula ósea no produce células sanguíneas de forma eficaz).

Terapias de combinación

Con base en los resultados favorables reportados en estudios recientes, el uso de las terapias de combinación (tratamientos con dos o más medicamentos) se prefieren cada vez más para tratar a pacientes que no han recibido un tratamiento previo o para aquellos que presentan una recaída de macroglobulinemia de Waldenström.

Algunos ejemplos de terapias de combinación empleadas actualmente en el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström incluyen:

- BDR: bortezomib (Velcade), dexametasona y rituximab (Rituxan)
- VR: bortezomib (Velcade) y rituximab (Rituxan)
- CaRD: carfilzomib (Kyprolis), rituximab (Rituxan) y dexametasona
- RCD: rituximab (Rituxan), ciclofosfamida (Cytosan) y dexametasona
- Benda-R: bendamustina (Treanda) y rituximab (Rituxan)
- FR: fludarabina (Fludara) y rituximab (Rituxan)

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

Se han asociado ciertos efectos tardíos o a largo plazo con el uso de los agentes alquilantes y análogos de nucleósidos de purina, entre ellos su transformación en un tipo más agresivo de macroglobulinemia de Waldenström y el desarrollo de un síndrome mielodisplásico o la leucemia mieloide aguda. Los pacientes deberían hablar con sus médicos acerca de los beneficios y riesgos de cualquier tratamiento. Consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento en adultos* para obtener más información sobre los posibles efectos a largo plazo de estos y otros tratamientos con medicamentos.

Radioterapia

La radioterapia no se usa con frecuencia para tratar a pacientes con macroglobulinemia de Waldenström debido a los efectos tóxicos de este tratamiento en pacientes de mayor edad. Puede usarse en casos poco comunes de lesiones óseas.

Trasplante de células madre

El trasplante de células madre se está estudiando en ensayos clínicos para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström. Esta terapia se usa rara vez en pacientes recién diagnosticados a menos que tienen varias características de alto riesgo, pero el tratamiento con dosis altas de quimioterapia junto con un trasplante de células madre es una opción para algunos pacientes que sufren una recaída de la enfermedad y/o tienen una enfermedad resistente al tratamiento, especialmente para pacientes más jóvenes que han sufrido varias recaídas o que tienen una enfermedad primaria resistente al tratamiento. Existen dos tipos principales de trasplante de células madre: el autotrasplante y el alotrasplante.

El autotrasplante de células madre es el tipo que se usa con más frecuencia en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström. Este procedimiento utiliza las células madre del paciente mismo para restaurar la producción de células sanguíneas después de una quimioterapia intensiva. Según los datos obtenidos de varios ensayos clínicos, se ven altas tasas de respuesta al tratamiento con el autotrasplante de células madre, incluso en pacientes cuya enfermedad se volvió resistente al tratamiento con varios regímenes de quimioterapia estándar. El alotrasplante de células madre (infusión de las células de un donante en el paciente) conlleva más riesgos y efectos secundarios que el autotrasplante de células madre y generalmente se reserva para pacientes más jóvenes con una enfermedad avanzada que no han respondido, o ya no responden, a otras opciones de tratamiento.

Un enfoque más reciente para el alotrasplante de células madre, llamado “trasplante de intensidad reducida” o “trasplante no mieloablativo”, utiliza dosis menores de quimioterapia o radioterapia. Este tipo de trasplante puede ser una opción para pacientes mayores y para pacientes muy enfermos que no responden a otros tratamientos.

Hable con el médico para determinar si el trasplante de células madre es una opción de tratamiento en su caso. Para obtener más información sobre el trasplante de células madre, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Efectos secundarios del tratamiento para pacientes con macroglobulinemia de Waldenström

Los efectos secundarios del tratamiento dependerán de varios factores, entre ellos, el tipo y la dosis del tratamiento, la edad del paciente y los problemas médicos coexistentes. La terapia puede inducir fatiga, náuseas, fiebre, escalofríos, mareos, falta de aliento, confusión, caída temporal de cabello y otros efectos secundarios. Es importante manejar los efectos secundarios. Si tiene alguna preocupación 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. Para obtener más información, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Efectos secundarios de la farmacoterapia*.

Tratamiento para pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en recaída o resistente al tratamiento

Debido a que la macroglobulinemia de Waldenström no es curable y la enfermedad progresa lentamente, casi todos los pacientes sufrirán una recaída (regreso del cáncer) y/o tendrán una enfermedad resistente al tratamiento (el cáncer resiste el tratamiento) después de la terapia inicial, y por eso necesitarán tratamiento adicional. Se han probado muchas combinaciones de tratamientos para la macroglobulinemia de Waldenström en recaída y/o resistente al tratamiento, pero no se han realizado ensayos clínicos comparativos para identificar el enfoque de tratamiento más eficaz.

La selección de tratamiento para un paciente con macroglobulinemia de Waldenström en recaída y/o resistente al tratamiento depende de varios factores, entre ellos:

- El tratamiento inicial utilizado
- La calidad y la duración de la respuesta al tratamiento inicial
- La tolerancia de la terapia inicial
- Si el paciente cumple los criterios para recibir un trasplante de células madre

Las recomendaciones del Cuarto Foro Internacional sobre la Macroglobulinemia de Waldenström en cuanto al tratamiento en casos de recaída y/o enfermedad resistente al tratamiento incluyen la opción de volver a administrar una terapia anterior, si el paciente logró una respuesta de al menos 12 meses de duración con esa terapia. Para pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que lograron una breve remisión o presentaron una resistencia al tratamiento inicial, la recomendación es usar diferentes clases de medicamentos, ya sea solos o en combinación.

Algunas terapias que se pueden administrar solas o en combinación incluyen:

- Ibrutinib (Imbruvica)
- Fludarabina (Fludara)
- Bortezomib (Velcade)
- Alemtuzumab (Campath)
- Bendamustina (Treanda), ya sea sola o en combinación con rituximab (Rituxan)
- Everolimus (Affinitor)

Tratamientos en fase de investigación clínica

Los pacientes deberían considerar la opción de participar en un ensayo clínico. Los ensayos clínicos prueban medicamentos y tratamientos nuevos antes de que la FDA los apruebe como tratamientos estándar, y muchos de ellos están apoyados por los programas de investigación de LLS.

Los ensayos clínicos son estudios de investigación médica cuidadosamente controlados y realizados según rigurosas pautas para que los investigadores determinen los efectos beneficiosos y los posibles efectos secundarios adversos de los nuevos tratamientos. Los ensayos clínicos están diseñados para ser muy precisos y seguros. La participación de pacientes en ensayos clínicos es importante para el desarrollo de tratamientos nuevos y más efectivos para la macroglobulinemia de Waldenström, y puede contribuir a que los pacientes tengan más opciones de tratamiento. Se recomienda que los pacientes interesados en participar en ensayos clínicos hablen con sus médicos para determinar si un ensayo clínico sería una opción adecuada de tratamiento en su caso. Para obtener más información sobre los ensayos clínicos, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre*, o visite www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés).

A continuación se describen algunas clases de terapias y medicamentos novedosos que están actualmente en fase de investigación clínica.

- Hay varias terapias novedosas en fase de estudio que parecen ser prometedoras en la macroglobulinemia de Waldenström, las cuales están dirigidas a la vía de señalización en la enfermedad, tanto dependiente de MYD88 como no dependiente de MYD88. Como ejemplo, hay un ensayo clínico pendiente para evaluar la eficacia del ibrutinib en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström sintomática que no han recibido un tratamiento previo. Este estudio aclarará el papel de la vía dependiente de MYD88 en el tratamiento de primera línea de la macroglobulinemia de Waldenström.

- En un estudio prospectivo de la eficacia del idelalisib, que incluyó a pacientes afectados por neoplasias de células B de baja malignidad que habían recibido un tratamiento previo, se observó una tasa de respuesta general al tratamiento del 70 por ciento entre los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström incluidos en esta serie. El idelalisib está aprobado por la FDA para el tratamiento de otras neoplasias malignas de células B, y en el futuro se realizará un estudio prospectivo para definir con mayor claridad la función que desempeña este medicamento en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido un tratamiento previo.
- El ABT-199, el inhibidor del linfoma de células B (BCL-2, por sus siglas en inglés), induce la muerte celular en las células de la macroglobulinemia de Waldenström en pacientes tratados con ibrutinib o idelalisib. En un estudio clínico prospectivo que incluía a pacientes con varios tipos de neoplasias de células B de baja malignidad quienes ya habían recibido un tratamiento previo, se demostró una respuesta al tratamiento en tres de cuatro pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, y uno de estos pacientes tuvo una respuesta completa. Se está considerando la posibilidad de realizar un estudio prospectivo para evaluar la eficacia del ABT-199 en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido un tratamiento previo, y también será de interés realizar estudios futuros para evaluar la eficacia del ABT-199 en combinación con otros medicamentos activos en la macroglobulinemia de Waldenström, incluidos el ibrutinib o el idelalisib.
- Existe una mutación del gen *CXCR4* en el 30 al 35 por ciento de los pacientes, y el gen puede ser resistente a muchos tratamientos, entre ellos, el ibrutinib y el idelalisib. El uso de agentes bloqueadores del *CXCR4* (plerixafor, BMS536964) eliminó esa resistencia a los medicamentos. Se está planeando un ensayo clínico para evaluar la combinación de ibrutinib con un producto bloqueador del *CXCR4* en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que tienen una mutación del gen *CXCR4*.
- Debido a la alta prevalencia de neuropatía relacionada con el tratamiento con bortezomib en la macroglobulinemia de Waldenström, se están planeando diferentes estudios para desarrollar un medicamento que no cause neuropatía. El oprozomib, que se toma por vía oral, es un inhibidor del proteasoma de la clase de las epoxicetonas, similar al carfilzomib. En un estudio de fase II de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que habían recibido un tratamiento previo, se observó una tasa de respuesta general del 59 por ciento. Algunos estudios de fase I y fase II han demostrado que el oprozomib no causa neuropatía, aunque la intolerancia gastrointestinal se presentó comúnmente. El ixazomib es un novedoso inhibidor del proteasoma de administración oral, el cual ha mostrado actividad en pacientes con mieloma resistente al tratamiento o en recaída, sin generar ninguna neuropatía importante, aunque los sarpullidos se presentan comúnmente. Se ha dado inicio a algunos ensayos clínicos para evaluar la combinación de ixazomib, dexametasona y rituximab (IDR) en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström sintomática sin tratamiento previo (en los Estados Unidos) y con tratamiento previo (en Europa).
- La terapia de células T modificadas con receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés) ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento de neoplasias malignas de células B. Un receptor de antígenos quiméricos de segunda generación ha mostrado una sólida actividad preclínica contra las células de la macroglobulinemia de Waldenström, y se encuentra en curso un ensayo clínico para pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en recaída o resistente al tratamiento en el que la quimioterapia de acondicionamiento es seguida de una dosis única de células T autólogas modificadas con receptor de antígeno quimérico 19-28z.

Complicaciones de la enfermedad

Transformación. Rara vez, los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström tienen una enfermedad que se transforma en linfoma no Hodgkin agresivo. Esta complicación generalmente está asociada con un marcado agrandamiento de los ganglios linfáticos y/o el bazo, un aumento en el nivel de la deshidrogenasa láctica en suero (LDH, por sus siglas en inglés) y la pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna. En el momento de la transformación, a menudo se encuentran anomalías citogenéticas en los tejidos afectados, por ejemplo en los ganglios linfáticos y/o la médula ósea. Se ha informado que el uso previo de medicamentos análogos de los nucleósidos, como la fludarabina o la cladribina, está asociado con la transformación.

Otras complicaciones poco comunes. Algunas de las posibles complicaciones son lesiones en la piel (incluidas ronchas, úlceras y bultos del color de la piel llamadas “pápulas”), complicaciones renales, afectación de los huesos, así como el desarrollo de masas de células de la macroglobulinemia de Waldenström fuera de la médula ósea. Grandes cantidades de una proteína monoclonal anormal insoluble (amiloides) pueden acumularse en los tejidos y los órganos y causar daño. Si se acumulan amiloides en los músculos cardíacos (un trastorno llamado “amiloidosis primaria”), esto puede debilitar al corazón. Además, la investigación clínica muestra un riesgo potencial de cáncer secundario en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström.

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. Algunos pacientes pueden tener una enfermedad estable o de progresión lenta y pueden vivir por muchos años con una buena calidad de vida si reciben atención médica para manejar la macroglobulinemia de Waldenström. Otros pacientes pueden tener una forma de macroglobulinemia de Waldenström de progresión rápida.

El Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico para la Macroglobulinemia de Waldenström (IPSSWM, por sus siglas en inglés) se acepta internacionalmente como un modelo predictivo de los resultados a largo plazo en los pacientes recién diagnosticados.

Según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico para la Macroglobulinemia de Waldenström, los factores que se tienen en cuenta para estimar la supervivencia incluyen:

- Edad mayor de 65 años
- Nivel de hemoglobina menor de 11.5 gramos por decilitro (g/dL)
- Conteo de plaquetas menor de 100×10^9 por litro (L)
- Beta₂-microglobulina mayor de 3 miligramos por litro (mg/L)
- Concentración de proteína monoclonal en suero mayor de 70 g/L (7 g/dL)
- Nivel elevado de deshidrogenasa láctica en suero; un rango normal típico es de 10⁴ a 333 unidades internacionales por litro (UI/L)

Según a la mayoría de los estudios, los niveles de IgM tienen muy poco valor para predecir los resultados del paciente.

Excepto por la edad, cada uno de estos factores vale un solo punto. Los puntos se suman para obtener un puntaje. El puntaje se usa para agrupar a los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en uno de los siguientes grupos de riesgo:

- Bajo: pacientes menores de 65 años que no tienen más que un punto
- Intermedio: pacientes que tienen al menos 65 años de edad y/o tienen dos puntos
- Alto: pacientes que tienen al menos tres puntos

Las categorías de riesgo de este sistema sirven para estimar la “mediana de supervivencia”. La mediana de supervivencia 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. Tenga en cuenta que las estadísticas de supervivencia más recientes para la macroglobulinemia de Waldenström¹ tal vez subestimen la supervivencia, porque estos datos no incorporan los resultados de las opciones de tratamiento actuales. Asimismo, es importante saber que los datos sobre los resultados pueden mostrar cómo han respondido al tratamiento los 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 para obtener información sobre la supervivencia.

¹La mediana de supervivencia estimada para la macroglobulinemia de Waldenström es de 5 años (mayor riesgo) a 12 años (menor riesgo) después de comenzado el tratamiento.

Agradecimiento

Por su revisión de la versión en inglés de esta hoja informativa, titulada *Waldenström Macroglobulinemia Facts*, y sus importantes aportes al material presentado en esta publicación, LLS agradece a:

Steven P. Treon, MD, PhD

Director del Centro Bing para la Macroglobulinemia de Waldenström
Jefe Médico del Dana-Farber Cancer Institute
Profesor Adjunto de Medicina
Facultad Médica de Harvard, Boston, MA

Estamos aquí para ayudar

LLS es la organización voluntaria de salud más grande del mundo dedicada a financiar la investigación médica, la educación y los servicios para pacientes con cáncer de la sangre. LLS tiene oficinas comunitarias por todos los Estados Unidos y en Canadá. Para localizar la oficina comunitaria en su área, visite nuestro sitio web en www.LLS.org/espanol o comuníquese con:

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (The Leukemia & Lymphoma Society)

1311 Mamaroneck Avenue
Suite 310
White Plains, NY 10605

Llame a un **Especialista en Información al (800) 955-4572**
Correo electrónico: infocenter@LLS.org
(se habla español)

Las secciones a continuación enumeran varios recursos que están a su disposición. LLS ofrece información y servicios sin costo a los pacientes y las familias afectados por el cáncer de la sangre. Use esta información para:

- Informarse sobre los recursos que están disponibles para usted y sus familiares y cuidadores
- Hacer preguntas y obtener la información que necesita de los profesionales médicos a cargo de su atención médica y tratamiento
- Aprovechar al máximo el conocimiento y las habilidades de su equipo de profesionales médicos

Consulte con un Especialista en Información. Los Especialistas en Información de LLS son enfermeros, educadores en salud y trabajadores sociales titulados a nivel de maestría y especializados en oncología. Ellos ofrecen información actualizada sobre las enfermedades y las opciones de tratamiento. Para obtener más información:

- Llame al: (800) 955-4572 (Lun-Vie, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
Algunos Especialistas en Información hablan español y se ofrecen servicios de interpretación.
- Correo electrónico: infocenter@LLS.org
Puede enviar correos electrónicos y recibir respuestas en español.
- Visite: www.LLS.org/especialistas
Esta página web incluye un resumen de los servicios de los Especialistas en Información y un enlace para iniciar una sesión de conversación (chat) en directo por Internet. Mediante este enlace puede conversar con un Especialista en Información por Internet en español.

Materiales informativos gratuitos. LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español con fines de educación y apoyo. Puede acceder a estas publicaciones por Internet o solicitar copias impresas y recibirlas por correo de forma gratuita. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/materiales.

Programas educativos por teléfono y por Internet.

LLS ofrece programas educativos sin costo para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Los participantes pueden ver las presentaciones por Internet y escucharlas por Internet o por teléfono. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/programas.

Programa de Asistencia para Copagos. LLS ofrece asistencia a ciertos pacientes que reúnen los requisitos del programa para ayudarlos a cubrir los costos de las primas de seguros médicos y los copagos de medicamentos recetados. Para obtener más información, llame al (877) 557-2672 o visite www.LLS.org/copagos.

Sesiones de conversación (chats) con moderadores y foros de comunicación por Internet sobre el cáncer de la sangre. Mediante estos chats y foros de comunicación, los pacientes pueden comunicarse con otros pacientes por Internet para compartir información y brindarse apoyo mutuo. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/chat o www.LLS.discussionboard (los chats y los foros de comunicación están en inglés).

Oficinas comunitarias de LLS. LLS ofrece apoyo y servicios comunitarios a través de su red de oficinas locales en los Estados Unidos y Canadá. Estos servicios incluyen:

- *El Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann*
A través de este programa, LLS puede ponerlo en contacto con otro paciente que tiene su enfermedad. Muchas personas se benefician de la oportunidad única de compartir experiencias y conocimientos.
- Grupos de apoyo
Los grupos de apoyo les ofrecen oportunidades a los pacientes y cuidadores de reunirse y compartir experiencias e información sobre las enfermedades y los tratamientos, así como beneficiarse del apoyo mutuo.

Para obtener más información sobre estos programas, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/servicios. También puede comunicarse directamente con una oficina comunitaria de LLS para enterarse de las opciones en su comunidad. Si necesita ayuda para encontrar la oficina de LLS en su área, visite www.LLS.org/chapterfind (en inglés) o llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información (en inglés o en español).

Ensayos clínicos (estudios de investigación

médica). Se están investigando nuevos tratamientos para los pacientes. LLS ofrece recursos que ayudan a los pacientes a obtener información sobre los ensayos clínicos y sobre cómo acceder a los nuevos tratamientos disponibles a través de los mismos. Para obtener más información:

- Llame al: (800) 955-4572
Un Especialista en Información de LLS puede ayudarlo a realizar una búsqueda de ensayos clínicos según su enfermedad y sus necesidades de tratamiento (en inglés o en español).
- Visite: www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés)

Defensa de los derechos del paciente. Con la ayuda de voluntarios, LLS aboga por las políticas y leyes que aceleren el proceso de aprobación de tratamientos que salvan vidas y mejoren el acceso a una atención médica de calidad. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 o visite www.LLS.org/abogar.

Otros recursos

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

(941) 927-4963

www.iwmf.com (el sitio web está en inglés; algunas de sus publicaciones están disponibles en español)

Ofrece apoyo, información, recursos y una red comunitaria para las personas con macroglobulinemia de Waldenström.

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

(800) 422-6237

www.cancer.gov/espanol

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, incluida la macroglobulinemia de Waldenström. El NCI también ofrece un sistema de búsqueda de ensayos clínicos por Internet, el Registro PDQ® de Ensayos Clínicos sobre el Cáncer, en www.cancer.gov/clinicaltrials (en inglés). Por medio de este sistema, los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström pueden buscar ensayos clínicos según su diagnóstico y sus necesidades de tratamiento.

Información para veteranos. Los excombatientes con macroglobulinemia de Waldenström que estuvieron expuestos al “agente naranja” mientras prestaban servicio en Vietnam tal vez puedan recibir ayuda del Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos. Para obtener más información:

- Llame al: (800) 749-8387
- Visite: www.publichealth.va.gov/exposures/agentorange (en inglés)

Referencias

Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractor B-cell malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:88-94.

American Cancer Society. What are the key statistics about Waldenström macroglobulinemia? Disponible en www.cancer.org/Cancer/WaldenstromMacroglobulinemia/DetailedGuide/waldenstrom-macroglobulinemia-key-statistics-w-m. Consultado el 13 de mayo de 2015.

Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma, version 2.2013. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012;10(10):1211-1219.

Cao Y, Hunter ZR, Liu X, et al. The WHIM-like CXCR4(S338X) somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia*. 2015;29(1):169-176. doi: 10.1038/leu.2014.187.

Cao Y, Hunter ZR, Liu X, et al. CXCR4 WHIM-like frameshift and nonsense mutations promote ibrutinib resistance but do not supplant MYD88(L265P)-directed signaling in Waldenström macroglobulinaemia cells. *British Journal of Haematology*. 2015;168(5):701-707.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, basado en la presentación de datos SEER de noviembre de 2013, publicado en el sitio web de SEER en abril de 2014.

Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123(11):1637-1646.

Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*. 2003;30(2):116-120.

Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*. 2003;30:110-115.

Rocarro AM, Saco A, Jimenez C, et al. C1013G/CXCR4 acts as a driver mutation of tumor progression and modulator of drug resistance in lymphoplasmacytic lymphoma. *Blood*. 2014;123:4120-4131.

Staudt LM, Dunleavy K, Buggy JJ, et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 modulates chronic active BCR signaling and induces tumor regression in relapsed/refractory ABC DLBCL. *Blood*. 2011;118:Resumen 2716.

Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;114(12):2375-2385.

Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia patients. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(15):1430-1440.

Treon SP, Merlini G. Chapter 111. Macroglobulinemia. Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, et al, eds. *Williams Hematology*. 8va. ed. Disponible en Access Medicine. Consultado el 1 de abril de 2015.

Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P Somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:826-833.

Treon SP, Cao Y, Xu L. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123(18):2791-2796.

Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *New England Journal Medicine*. 2014;370(24):2286-2294.

Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2013;122(7):1222-1232.

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.