

Macroglobulinemia de Waldenstrom

Una guía de las opciones de
tratamiento:

**Terapia biológica: anticuerpos
monoclonales**

Introducción

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un linfoma o cáncer del sistema linfático. MW desarrolla un tipo de glóbulos blancos llamados linfocitos B o células B. Los linfocitos B por lo general se desarrollan en células plasmáticas cuya tarea es producir inmunoglobulinas (anticuerpos) que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones. En la MW, se produce un cambio maligno en las últimas etapas de maduración de las células B que continúan proliferando hasta formar un clon de células idénticas. Este clon principalmente reside en la médula ósea pero también suele presentarse en los ganglios linfáticos o el bazo. Estas células clonales producen en exceso un anticuerpo de una clase específica llamada IgM.

Vistas en el microscopio, las células malignas en la MW tienen características tanto de los linfocitos B como de las células plasmáticas y se las denomina células linfoplasmáticas. Por esta razón, esta enfermedad se considera un tipo de linfoma no Hodgkin, llamado linfoma linfoplasmacítico (LPL). Alrededor del 95 % de los casos de LPL son MW. El 5 % restante no secreta IgM y por lo tanto no se lo clasifica como MW pero suele tener un curso de la enfermedad similar y se manejan prácticamente de la misma manera que la MW. La MW es una enfermedad muy rara; se diagnostican solamente unos 1500 pacientes por año en Estados Unidos. La MW usualmente tiene un avance lento y se puede tratar como enfermedad crónica durante varios años. Lamentablemente, con las terapias disponibles en este momento todavía no es curable.

Como resultado de la proliferación en la médula ósea, las células linfoplasmáticas de la MW interfieren con la producción normal de células sanguíneas ya que las células de MW «desplazan» a las células sanguíneas saludables. Esto lleva a una reducción en el recuento de células sanguíneas normales. Además, en los ganglios linfáticos y otros órganos, las células de MW pueden generar el agrandamientos de los ganglios linfáticos y evitar el funcionamiento normal de otros órganos.

La producción en exceso de IgM también puede causar muchos de los síntomas asociados con la enfermedad. La IgM es un anticuerpo grande que, a diferencia de otro tipo de anticuerpos, puede unirse y formar un pentámero (un grupo de cinco anticuerpos de IgM unidos entre sí). Este pentámero puede espesar la sangre más de lo normal, un trastorno llamado hiperviscosidad. Además, algunas veces, la IgM puede identificar de forma incorrecta los tejidos del cuerpo como “extraños” y adherirse a ellos, causando inflamación y lesiones. Por ejemplo, en algunos pacientes la IgM puede unirse a nervios y ocasionar daños (neuropatía periférica) o unirse a glóbulos rojos y ocasionar la destrucción de los glóbulos rojos a bajas temperaturas (crioglobulinemia).

A pesar de que aún no se conoce una cura para la MW, la investigación continua dio como resultado múltiples opciones de tratamiento para el paciente con MW y es esencial evaluar detenidamente todas las opciones en la consulta de uno o varios médicos expertos antes de adoptar cualquier tratamiento. Las recomendaciones terapéuticas deben adaptarse a cada paciente, en función de las características de su enfermedad, así como lo problemas de salud de base del paciente.

La intención de esta Guía de las opciones de tratamiento no es recomendar ningún protocolo concreto. Esa decisión debe tomarla con su médico teniendo en cuenta las recomendaciones terapéuticas actuales. Su finalidad principal es aportarle la información necesaria para comentar adecuadamente las opciones de tratamiento con su médico y facilitar estas elecciones difíciles.

A diferencia de muchos cánceres para los que la detección y el tratamiento precoces son importantes para la supervivencia, la MW suele, aunque no siempre, ofrecer tiempo, lo que es un lujo: tiempo para buscar médicos expertos y tiempo para buscar una segunda opinión, lo que siempre es una buena idea cuando no se tienen las cosas claras o se está indeciso sobre una actuación futura. El sitio web de la IWMF ofrece un

directorio actualizado de médicos internacionales, expertos en MW, en [Directorio de médicos de MW](#).

Propuestas de tratamiento

El objetivo del tratamiento de la MW es controlar la enfermedad y de esta forma, mejorar la calidad y la duración de la vida. Esta Guía y otras de nuestra serie Opciones de tratamiento se centran en tratamientos farmacéuticos que se usan para controlar la enfermedad. No existe un tratamiento de referencia para tratar la MW; en cambio, los pacientes con MW disponen de muchas opciones, como las siguientes:

- **Quimioterapia** con agentes alquilantes como ciclofosfamida y bendamustina o con análogos de nucleósidos como fludarabina y cladribina;
- **Terapia biológica** con anticuerpos monoclonales como rituximab y ofatumumab;
- **Inhibidores de proteasoma** como bortezomib, carfilzomib e ixazomib;
- **Tratamiento dirigido** a las vías de señalización de las células B, entre otros, inhibidores de BTK como ibrutinib y zanubrutinib.

Los tratamientos dirigidos más nuevos que se están probando (que incluyen el inhibidor de BCL-2 venetoclax, y la segunda generación de inhibidores de BTK acalabrutinib, pirtobrutinib, y tirabrutinib) y combinaciones de estos medicamentos con tratamientos ya existentes se están añadiendo al tratamiento existente.

Algunos de estos fármacos pueden usarse como agentes únicos (monoterapia); sin embargo, es frecuente usar combinaciones de fármacos, y muchos llevaron a mejores respuestas globales al tratamiento, tanto para el tratamiento inicial (también denominado de primera línea, de inducción o primario) como para la terapia posterior al MW antes tratado (recidivante).

Los pacientes con MW suelen necesitar tratamiento cuando presentan síntomas y el tratamiento no debería comenzarse basándose solo en las pruebas sanguíneas. Esto se aplica no solamente al tratamiento de primera línea sino también al tratamiento después de una MW recidivante. Comenzar el tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad en la mayoría de los pacientes asintomáticos no prolonga la supervivencia y puede provocar una gran variedad de efectos secundarios indeseables y graves. Algunos pacientes permanecen estables y siguen asintomáticos durante años durante años.

A continuación se indican síntomas y situaciones que se consideran razones adecuadas para comenzar el tratamiento:

- Síndrome de hiperviscosidad (síntomas relacionados con el exceso de viscosidad de la sangre debido a un aumento de la cantidad de IgM).
- Anemia (recuento bajo de eritrocitos y disminución de la hemoglobina) debida a la infiltración de la médula ósea con células de la MW o destrucción de eritrocitos debido a la IgM anormal. La anemia es el cuadro que con más frecuencia conduce al inicio del tratamiento de la MW. En general, se puede usar un nivel de hemoglobina inferior a 10 g/dl como indicación para comenzar el tratamiento.
- Trombocitopenia (recuento plaquetario inferior a 100 000) debido a la infiltración de la médula ósea.
- Síntomas generales como debilidad, fatiga, sudoración nocturna, fiebre o pérdida de peso.
- Amiloidosis sistémica (AL) de cadena ligera, crioglobulinemia sintomática, enfermedad de las crioglobulinas o neuropatía periférica moderada a grave. (Se pueden encontrar explicaciones sobre estos cuadros en la sección [Síntomas de MW](#) del sitio web de IWMF).

- Síndrome de Bing-Neel (infiltración de células de MW en el cerebro, recubriendo el cerebro o médula espinal, o líquido que rodea el cerebro y la médula espinal).
- Aumento de tamaño progresivo y sintomático de los ganglios linfáticos, hígado o bazo.
- Enfermedad renal (nefropatía) relacionada con la MW.
- Masas de células de la MW fuera de la médula ósea o derrames pleurales (líquido en el pecho); el tratamiento se inicia en base a la ubicación, tamaño, y velocidad de crecimiento celular.

Dado que la MW sigue siendo una enfermedad muy heterogénea y que no hay dos pacientes iguales, los pacientes y los médicos deben decidir el tratamiento en función de la situación y las características de la enfermedad de cada paciente. Puede tratarse de la presencia de una o más citopenias (disminución de la producción de determinadas células sanguíneas); de la necesidad de un control rápido de la enfermedad agresiva; edad; comorbilidades (otros cuadros clínicos crónicos); estado de salud general, o el hecho de ser o no candidato para un posible trasplante autólogo de células madre.

Cuando se necesita una reducción inmediata de IgM (como en el síndrome de hiperviscosidad, crioglobulinemia sintomática, hemólisis grave debido a la enfermedad de las crioaglutininas, etc.) la terapia que actúa más rápido es la plasmaféresis, que es el procedimiento de extraer plasma con exceso de IgM de la sangre. Después de la plasmaféresis, los niveles de IgM se pueden reducir significativamente, pero el efecto es solo transitorio y se necesita una terapia sistémica con medicamentos para controlar la enfermedad. En algunos casos, puede ser necesario un procedimiento quirúrgico para colocar un catéter para plasmaféresis. Puede encontrar más información sobre plasmaféresis en una guía informativa separada del sitio web de la IWMF en [IWMF & Publicaciones afiliadas](#).

Los tratamientos farmacológicos suelen administrarse en un consultorio ambulatorio o en el hogar. El tratamiento se puede administrar vía oral, por medio de inyecciones intramusculares o subcutáneas o por terapia intravenosa. Algunos tratamientos requieren tomar ciertos medicamentos ese día o el día anterior con el fin de minimizar los efectos secundarios de este. Tradicionalmente, el tratamiento puede tardar meses en completarse, dependiendo del proceso de la terapia elegida. Los tratamientos dirigidos más novedosos, como ibrutinib, se administran por vía oral y requieren una dosis diaria habitual hasta que se produce la recaída o aparece una toxicidad importante.

Fuera de los ensayos clínicos, la elección del tratamiento tras una recaída depende del uso del tratamiento de primera línea, la calidad y la duración de la respuesta lograda con ese tratamiento y otras variables como la edad, la tolerancia al tratamiento inicial, la elegibilidad para un trasplante de células madre, etc. Es razonable reutilizar un agente único o un tratamiento de combinación si el paciente consiguió una respuesta duradera o a largo plazo; en caso de pacientes que obtuvieron respuestas cortas o resistencia al tratamiento de primera línea, el tratamiento de recidiva puede consistir en agentes de una clase distinta, tanto de forma aislada como combinados con otros fármacos.

En los Talleres internacionales sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWMF) que se realizan cada dos años, se da cita a un panel de consenso formado por expertos internacionales en MW para actualizar las recomendaciones tanto para el tratamiento de primera línea como para el tratamiento de rescate en pacientes con MW. Estas recomendaciones se elaboran tras una exhaustiva revisión de los ensayos clínicos publicados y en curso sobre la MW. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN®), una alianza sin ánimo de lucro de los principales centros estadounidenses especializados en cáncer, actualiza también de forma regular un conjunto similar de directrices de práctica clínica para el tratamiento de la MW/LLP. Las recomendaciones indicadas en esta Guía de tratamiento se basan en ambos conjuntos de directrices.

A continuación se presenta una revisión de los **tratamientos que afectan las vías de señalización de las células B**. El resto de opciones de tratamientos farmacológicos mencionados anteriormente se tratan en las Guías de opciones de tratamiento, disponibles en el sitio web de la IWMF en la sección [IWMF & Publicaciones afiliadas](#).

Anticuerpos monoclonales usados en la MW

Una terapia de anticuerpo monoclonal está basada en una molécula biológica producida en el laboratorio para que se una a un receptor específico de la superficie de las células, por ejemplo, células cancerosas. Los anticuerpos monoclonales imitan a los anticuerpos que el organismo produce de forma natural como parte de la respuesta del sistema inmunitario contra las infecciones por bacterias, virus y parásitos y a la vacunación.

Cuando un anticuerpo monoclonal se une a una célula, la célula es más «visible» para el sistema inmunitario del organismo y este puede matarla mejor. Los anticuerpos monoclonales también pueden combinarse con partículas radioactivas, moléculas de quimioterapia o toxinas para administrar estas sustancias que matan células directamente a las células cancerosas, y al mismo tiempo disminuye el daño de las células sanas que no son el objetivo de los anticuerpos monoclonales.

Los primeros anticuerpos monoclonales se desarrollaron a partir de ratones, pero tenían una vida corta y no eran demasiado compatibles con el sistema inmunitario humano. Los anticuerpos monoclonales que se usan actualmente son quiméricos (una combinación de anticuerpos de ratón y de humano, donde la parte humana es aproximadamente del 65 %), humanizados (una combinación que es humana en un 95 %) o completamente humanos. Todos los tratamientos con anticuerpos monoclonales son del tipo IgG.

La mayoría de los anticuerpos monoclonales se administran por vía intravenosa, aunque algunos se administran ahora por vía subcutánea (debajo de la piel). En general, los anticuerpos monoclonales causan menores efectos secundarios que los fármacos quimioterapéuticos tradicionales porque están más dirigidos. Los efectos secundarios más frecuentes suelen producirse con la primera infusión intravenosa del anticuerpo monoclonal, puesto que las posteriores se toleran normalmente mejor. Los síntomas de la reacción a la infusión pueden incluir cefalea, fiebre, escalofríos, enrojecimiento, náuseas y mareo. Los síntomas alérgicos más graves incluyen urticaria, presión en el pecho, dificultad respiratoria e inflamación de la cara, labios, lengua o garganta. Para minimizar estas reacciones, suele ser habitual administrar previamente paracetamol, antihistamínicos y en ocasiones, un corticosteroide. Si se observa una reacción durante la infusión, puede ajustarse la velocidad de administración e incluso administrarse más fármacos de premedicación para aliviar los síntomas.

Rituximab (Rituxan o Mabthera)

El rituximab fue el primer anticuerpo monoclonal en recibir la aprobación de la FDA, y la consiguió para el tratamiento de la recaída del linfoma no Hodgkin en 1998. Se prescribe como alternativa para la MW y ahora es frecuente su uso como monoterapia así como en tratamientos de combinación y como tratamiento de mantenimiento tanto para el tratamiento de primera línea como para los casos de recaída o de resistencia al tratamiento. El objetivo del rituximab es el antígeno CD20 de la superficie de las células B.

Se estudiaron dos pautas para la monoterapia de rituximab: la estándar, en la que se administra una infusión semanal de 375 mg/m² durante cuatro semanas; y la ampliada, en la que los pacientes que responden reciben cuatro infusiones semanales adicionales durante las semanas 12-16. Las tasas de respuesta informadas varían

entre el 25 y el 45 %.

Recientemente, la FDA aprobó la administración subcutánea de rituximab para varios cánceres de sangre y también se puede prescribir como alternativa para la MW, aunque no se estudió específicamente en pacientes con MW. La formulación subcutánea se llama Rituxan Hycela y se administra por inyección en 5-7 minutos en lugar de las típicas varias horas necesarias para la infusión intravenosa. La aprobación estipula que la opción subcutánea solo puede utilizarse después de que los pacientes recibieran al menos un tratamiento con rituximab por vía intravenosa. En los ensayos clínicos, la efectividad de la formulación subcutánea fue equivalente a la del rituximab intravenoso, y los efectos secundarios de la administración subcutánea, además de los vistos en la administración intravenosa, incluyen problemas de piel como sarpullido, ampollas o descamación.

Cerca del 50 % de los pacientes con MW tratados con rituximab experimentan un aumento transitorio (más del 25 %) en los niveles séricos de IgM, conocido como el fenómeno de «llamarada» de IgM. Esta «llamarada» puede causar hiperviscosidad sintomática, así como empeorar otras afecciones relacionadas a la IgM. La «llamarada» se produce normalmente durante los primeros 2 a 4 meses de tratamiento, no se asocia con un mayor riesgo de fallo del tratamiento, y se debe evitar confundir este fenómeno con una falta de respuesta o incluso una progresión de la enfermedad.

Para evitar complicaciones por la «llamarada», los pacientes con hiperviscosidad sintomática o con concentraciones de IgM en suero mayores a 4000 mg/dL deben evitar la monoterapia de rituximab cuando sea posible. Si una «llamarada» de IgM durante la monoterapia o la terapia combinada es una posibilidad, se debe considerar la plasmaféresis antes del tratamiento para reducir el nivel de IgM, o se debe evitar el rituximab durante el primero o los dos primeros ciclos de terapia combinada hasta que la IgM baje a un nivel más seguro.

En raras ocasiones, los pacientes pueden ser intolerantes al rituximab, lo que significa que tienen reacciones a la infusión que empeoran, lo que hace que la terapia no sea segura. Para esos pacientes, se deben intentar tasas de infusión más lentas o considerar otros medicamentos.

Se observó neutropenia (recuento bajo de neutrófilos) de inicio tardío con el uso de rituximab, sobre todo cuando se combina con quimioterapia. No se conoce del todo el mecanismo subyacente. También se observó la reactivación del virus de la hepatitis B, y se recomienda descartar una exposición previa a la hepatitis B. Los portadores del virus de la hepatitis B deben ser controlados de cerca para detectar signos y síntomas clínicos y de laboratorio de infección activa durante el tratamiento y durante varios meses después de este.

El rituximab se combinó con agentes alquilantes, análogos de los nucleósidos, inhibidores del proteasoma y terapias dirigidas a las vías de señalización de las células B. Es una parte de casi todos los regímenes combinados tanto para el tratamiento de primera línea como para los casos de recaída o de resistencia al tratamiento de la MW.

En Europa y los EE. UU. se aprobaron biosimilares para el rituximab. Un biosimilar es un producto biológico que es muy similar y no tiene diferencias clínicamente significativas con un producto de referencia aprobado ya existente. A medida que vencen las protecciones de patentes del rituximab y fármacos similares, se están desarrollando biosimilares para ofrecer más opciones de tratamiento, aumentar el acceso a los fármacos y reducir potencialmente los costes de la atención médica mediante la competencia. Aunque los biosimilares del rituximab se consideran equivalentes al producto original y se pueden prescribir como alternativa para la MW, se estudiaron específicamente en pacientes con MW.

Si bien el tratamiento de mantenimiento con rituximab se estudió en profundidad en otros cánceres de sangre, se discutió su papel en la MW. El tratamiento de mantenimiento es un tratamientos prolongado posterior al curso de tratamiento inicial (por lo general una terapia combinada que incluye rituximab) tuvo respuesta. El motivo para su uso fue prolongar la cantidad de tiempo antes de que ocurra la progresión de la enfermedad.

No hay un régimen típico del tratamiento de mantenimiento con rituximab estandarizado para la MW, en la práctica clínica varía desde una infusión semanal a casa dos o tres meses a cuatro infusiones semanales cada dos o tres meses a cuatro infusiones semanales cada seis meses. La duración del mantenimiento es por lo general de dos años.

Un ensayo de fase 3 aleatorizado del rituximab de mantenimiento en 218 pacientes con MW utilizó bendamustina y rituximab como terapia de primera línea. Los participantes que alcanzaron al menos una respuesta parcial al tratamiento se asignaron aleatoriamente a dos años de rituximab de mantenimiento cada dos meses o a observación (sin mantenimiento). La supervivencia libre de enfermedad promedio del grupo de mantenimiento del estudio fue de 101 meses y en el grupo de observación fue de 83 meses, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La supervivencia global promedio no se alcanzó aún en ninguno de los dos grupos. La opinión actual del Panel de consenso de la IWWM es que el rituximab de mantenimiento no se debe recomendar a pacientes con MW que alcanzaron una respuesta parcial o mejor después de la quimioinmunoterapia. Esto se basa en el riesgo contra el beneficio a largo plazo del uso de rituximab, que puede ocasionar un mayor riesgo de infección por disminución continua de células B debido al mantenimiento.

Ofatumumab (Arzerra)

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se dirige a una región diferente en el antígeno CD20 de superficie que el rituximab. Se sugiere el uso en pacientes intolerantes al rituximab, aunque ocurrieron reacciones a la infusión similares a las del rituximab. Debería considerarse una dosis de prueba de ofatumumab con una premedicación adecuada en los pacientes que tienen intolerancia al rituximab. Existe un riesgo mayor de fenómeno de «llamarada» de IgM con el ofatumumab y deben tomarse las mismas precauciones que con el rituximab en pacientes que tienen niveles muy altos de IgM.

Obinutuzumab (Gazyva)

Obinutuzumab es un anticuerpo anti-CD20 monoclonal humanizado aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma folicular. No se estudió en profundidad en pacientes con MW.

Agradecimientos

La IWMF agradece las aportaciones que conjeturaron las directrices terapéuticas publicadas por los Talleres internacionales sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWWM) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). La IWMF también agradece al Dr. Jorge J. Castillo del Dana-Farber Cancer Institute de Boston, MA, por la revisión médica de esta publicación.

Acerca de la IWMF

The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) es una organización sin fines de lucro 501(c)(3), dirigida por voluntarios y fundada por pacientes con una visión importante: "Un mundo sin MW", y la

misión de “Apoyar y educar a todos los afectados por la MW mientras se avanza en la búsqueda de una cura”.

Se puede encontrar más información acerca de la macroglobulinemia de Waldenström y los servicios y apoyo de la

IWMF y sus organizaciones afiliadas se pueden encontrar en nuestro sitio web www.iwmf.com.

La IWMF depende de donaciones para continuar su misión y apreciamos su apoyo. La Fundación posee una oficina comercial en 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238, los EE. UU. Puede ponerse en contacto por teléfono al +1 941-927-4963, por fax al +1 941-927-4467 o por correo electrónico a través de info@iwmf.com.

Financiación proporcionada por una subvención educativa irrestricta de Pharmacyclics LLC, una compañía de AbbVie, y Janssen Biotech, Inc.



La información presentada solo tiene una finalidad educativa. No pretende reemplazar el asesoramiento profesional de un médico. Antes de usar la información, los pacientes deben consultar con un especialista médico con experiencia en el tratamiento de la MW, que es quien debe tratarlos. Les pedimos a los pacientes que no utilicen la información del presente sin comentárselo a su especialista médico.

Copyright The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

Actualizado en agosto de 2021