

# Macroglobulinemia de Waldenstrom

Una guía de las opciones de tratamiento:

**Inhibidores del proteasoma**

### 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 linfoplasmático (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 agrandamiento 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 crioglobulinas, 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 (IWMW) 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](#).

### Inhibidores del proteasoma usados en la MW

Un proteasoma es un gran complejo proteico presente en el interior de casi todas las células, cuya función principal es degradar químicamente las proteínas dañadas o innecesarias mediante enzimas. La degradación de dichas proteínas es un proceso celular normal, necesario y organizado. La estructura del proteasoma más frecuente se asemeja a un barril con un núcleo de cuatro anillos proteicos alrededor de una abertura central denominada poro central. El núcleo está «tapado» en cada extremo por proteínas adicionales. Cuando las proteínas innecesarias o dañadas entran en el poro central del proteasoma, son degradadas a péptidos y aminoácidos, las unidades estructurales básicas de las proteínas. Estos aminoácidos pueden reciclarse y usarse para hacer nuevas proteínas.

Si nos imaginamos el proteasoma como el «basurero» de la célula, una alteración en este proceso normal con un inhibidor del proteasoma provocará una acumulación de proteínas «basura» innecesarias o dañadas y un «taponamiento» de la célula, hasta el punto en que interfiera en la reproducción celular y otras funciones, y conduzca a la muerte celular. Los estudios mostraron que como las células cancerosas tienden a acumular proteínas más rápidamente, son más susceptibles a la acción de los inhibidores del proteasoma que las células sanas.

#### **Bortezomib (Velcade)**

Bortezomib (Velcade) fue el primer inhibidor del proteasoma, desarrollado en 1995 y aprobado en 2003 por la FDA para el tratamiento del mieloma múltiple resistente. Desde entonces fue aprobado para la recaída del linfoma de células del manto y como tratamiento de primera línea para el mieloma múltiple. Se indica como no habitual para el tratamiento de la MW. Desde ese momento se desarrollaron o están actualmente en desarrollo inhibidores del proteasoma adicionales para mejorar la potencia y la facilidad de administración y para reducir los efectos secundarios.

El protocolo de ensayo clínico más temprano de bortezomib para el tratamiento de MW lo administró por vía intravenosa dos veces a la semana con dexametasona y rituximab (abreviado BDR) en 23 pacientes sin tratamiento previo. La tasa de respuesta global y la tasa de respuesta importante fueron del 96 % y del 83 %, respectivamente. El 60 % de los pacientes dejaron el tratamiento tras 4 ciclos debido a la neuropatía periférica relacionada con el tratamiento. La supervivencia sin progresión promedio fue de 66 meses. (La supervivencia libre de progresión es el tiempo durante y después del tratamiento en el que un paciente tiene la enfermedad, pero no muestra señales ni síntomas de avance de la enfermedad).

Los estudios subsiguientes del tratamiento de combinación de bortezomib para pacientes con MW de primera línea y recidivantes o resistentes administraron bortezomib por vía intravenosa una vez a la semana, con tasas de respuesta comparables con las vistas en la administración de dos veces a la semana. Los regímenes de bortezomib una vez a la semana se asociaron con tasas más bajas de neuropatías periféricas graves.

Según las Directrices NCCN®, la combinación de bortezomib, rituximab y dexametasona es una de las opciones de tratamiento preferidas para MW tanto de primera línea como para los casos de recaída o de resistencia al tratamiento. Sin embargo, los regímenes de bortezomib se deben utilizar con precaución en pacientes con MW que tienen neuropatías preexistentes. Para las personas con intolerancia al rituximab y/o a la dexametasona, puede tenerse en cuenta las siguientes alternativas: tratamiento con bortezomib solo, bortezomib con dexametasona o bortezomib con rituximab.

Como la neuropatía es una preocupación importante en el tratamiento con bortezomib, la administración subcutánea (debajo de la piel) de bortezomib una vez por semana ahora es el método preferido de administración, en base a resultados de estudios en varios pacientes con mieloma múltiple que informaron menos neuropatía con este método. El bortezomib subcutáneo actualmente se está evaluando en ensayos con pacientes con MW como parte de varios regímenes de combinación, incluyendo ciclofosfamida y rituximab o ciclofosfamida, dexametasona y rituximab.

La plasmaféresis seguida de tratamiento con bortezomib puede ser particularmente útil para reducir rápidamente los niveles séricos de IgM en pacientes con hiperviscosidad sintomática, crioglobulinemia sintomática, enfermedad de las crioaglutininas sintomática, amiloidosis y daño renal. Otra ventaja del bortezomib es que no es tóxico para las células madre de la médula ósea y, por lo tanto, puede usarse como tratamiento de pacientes que están pensando en la opción futura del trasplante autólogo de células madre. El seguimiento a largo plazo en los pacientes con mieloma múltiple no sugiere riesgo de tumores malignos secundarios.

El tratamiento con bortezomib se asocia con una tasa alta de herpes zóster (culebrilla), por lo que se recomienda el tratamiento preventivo con un antivírico. El tratamiento con bortezomib puede reducir los niveles normales de IgA e IgG, por lo que estos niveles se deben controlar atentamente durante el tratamiento.

### **Carfilzomib (Kyprolis)**

El carfilzomib es un inhibidor del proteasoma de segunda generación asociado con un riesgo menor de neuropatía en los pacientes con mieloma múltiple. Se evaluó en combinación con rituximab y dexametasona (régimen CARD) en un ensayo de Fase 2 con 31 pacientes con MW sin tratamiento previo. La tasa de respuesta global fue del 87 %, similar a las tasas de respuesta vistas en regímenes basados en bortezomib y no afectado por un estado de mutación MYD88 L265P. Se informó un aumento súbito y transitorio de IgM en el 23 % de los pacientes. No se observó una neuropatía importante.

El carfilzomib se asocia a un mayor riesgo de episodios cardiovasculares en pacientes con mieloma múltiple y se debe utilizar con precaución en pacientes que tienen MW y enfermedades cardiovasculares, especialmente si son mayores de 65 años.

El carfilzomib fue aprobado por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) en 2015 para el tratamiento de mieloma múltiple. Dentro de los EE. UU. el tratamiento con CaRD no se encuentra como régimen preferido para uso en primera línea en las Directrices NCCN®, es una alternativa válida en el marco de primera línea. Se recomienda enfáticamente un tratamiento preventivo con un agente antivírico durante el tratamiento para evitar la culebrilla. El tratamiento basado en carfilzomib puede disminuir los niveles de IgA e IgG, requiriendo el uso de tratamiento con inmunoglobulina o interrupción del tratamiento con CaRD.

### **Ixazomib (Ninlaro)**

Ixazomib es un nuevo inhibidor del proteasoma que se administra por vía oral y que fue aprobado por la FDA (Administración estadounidense de medicamentos y alimentos) para el tratamiento de la recaída del mieloma múltiple y del mieloma múltiple resistente. Se evaluó en un ensayo clínico de Fase 2 de 26 pacientes con MW sin tratamiento previo el uso de ixazomib combinado con dexametasona y rituximab (régimen IDR). Todos los participantes tenían la mutación MYD88 L265P, y el 58 % también tenía la mutación CXCR4. El tiempo promedio de respuesta fue más largo en pacientes con la mutación CXCR4 (12 semanas vs. 8 semanas). La tasa de respuesta global fue del 96 %, que no se vio afectada por el estado de mutación CXCR4. No hubo diferencia estadística importante en la supervivencia libre de progresión basada en el estado de mutación CXCR4. Los efectos adversos más comunes fueron leves síntomas gastrointestinales y reacciones a la infusión de rituximab.

El IDR también se evaluó en un ensayo de fase 2 de 59 pacientes con MW recidivantes o resistentes en los Países Bajos, Bélgica y Grecia. La primera dosis de rituximab fue intravenosa con las dosis subsiguientes administradas por vía subcutánea. La tasa de respuesta global fue del 71 %. 16 pacientes sufrieron efectos adversos y fueron principalmente infecciones. Se observó el inicio o se agravaron las neuropatías periféricas en 16 pacientes, y fue reversible en 10 de ellos. En este estudio, no hubo diferencia estadística importante en la supervivencia libre de progresión basada en el estado de mutación CXCR4, aunque hubo una tendencia a que los pacientes con mutaciones CXCR4 tuvieran una supervivencia libre de progresión más corta.

El ixazomib fue aprobado por la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) en 2016 para el tratamiento de mieloma múltiple. El IDR no se encuentra como régimen preferido para uso en primera línea en las Directrices NCCN®, es una alternativa válida en el marco de primera línea. Como es cierto con otros inhibidores del proteasoma, se recomienda el uso de profilaxis contra el herpes, y puede ocurrir una disminución en los niveles de IgA e IgG.

## 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 Waldenström'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](http://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](mailto: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