

N.º FS20-S de una serie que ofrece la información más reciente para pacientes, sus cuidadores y los profesionales médicos

## Puntos clave

- La macroglobulinemia de Waldenström (WM, por sus siglas en inglés) es un subtipo infrecuente de linfoma no Hodgkin de progresión lenta que afecta los glóbulos blancos.
- Una de las principales características de la enfermedad es la producción excesiva de una proteína monoclonal denominada inmunoglobulina M (IgM), lo que puede ocasionar el espesamiento de la sangre y provocar muchos otros síntomas.
- Más del 90 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström tienen una mutación del gen *MYD88* en las células del linfoma. La mutación activa las vías de señalización que sustentan la proliferación y supervivencia de las células de la enfermedad.
- Algunos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström no tienen síntomas al momento del diagnóstico y tal vez no necesiten empezar el tratamiento hasta años después. En estos casos, se hace un seguimiento estrecho de los pacientes en busca de síntomas, mediante un enfoque de tratamiento denominado “espera vigilante”. 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 terapéuticos que incluyen una combinación de quimioterapia, terapias dirigidas y agentes inmunomoduladores. Los pacientes con esta enfermedad a menudo viven por muchos años tras el diagnóstico.
- Los pacientes que presentan una recaída de macroglobulinemia de Waldenström podrían recibir tratamiento con un solo fármaco (tal como el ibrutinib) o con un régimen de combinación que puede o no incluir los mismos fármacos que se emplearon durante el tratamiento de primera línea. La selección de los fármacos dependerá de la duración de la respuesta al tratamiento inicial.

## Introducción

“Linfoma” es el nombre de muchos tipos distintos de cáncer que se originan en los linfocitos (glóbulos blancos). Existen tres tipos de linfocitos: linfocitos B (células B), linfocitos T (células T) y células asesinas naturales (NK, 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 NK atacan las células cancerosas y los virus.

Los linfocitos pasan por varias etapas de desarrollo. Se forman en la médula ósea y luego se desplazan hasta el sistema linfático a través de la sangre, en el sistema circulatorio. La etapa final del desarrollo del linfocito B es una célula plasmática madura, productora de inmunoglobulinas.

El linfoma puede presentarse en cualquiera de estos tipos de linfocitos pero, en general, los linfomas de células B son más comunes que los de células T. El linfoma se divide en dos categorías principales: linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (HL y NHL respectivamente, 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 (OMS) ha clasificado como un subtipo de linfoma no Hodgkin. También se clasifica como una enfermedad linfoproliferativa de 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 desenlaces clínicos previstos de la macroglobulinemia de Waldenström, así como información sobre nuevos tratamientos en fase de estudio en ensayos clínicos y recursos de apoyo para pacientes con esta enfermedad.

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

## Información sobre la macroglobulinemia de Waldenström

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

Las formas más maduras de estas células (las células plasmáticas y las células B de memoria) producen cinco clases distintas de anticuerpos, también denominados inmunoglobulinas, que se abrevian así: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. El sistema inmunitario utiliza estos anticuerpos para identificar y combatir a intrusos en el organismo, tales como bacterias y virus. En condiciones normales, hay muchos tipos distintos de linfocitos B, cada uno de ellos responsable de producir su propia clase de anticuerpos. Sin embargo, en la macroglobulinemia de Waldenström hay una proliferación anormal (causada por ciertas mutaciones) de un linfocito B específico (un "clon"), que es responsable de la producción de anticuerpos IgM. Estos linfocitos B empiezan a desplazar a los distintos tipos de células sanguíneas sanas.

En consecuencia, se encuentra en la sangre una cantidad excesiva de linfocitos B del mismo tipo, originarios del clon, y de la inmunoglobulina M (o macroglobulina) producida por estas células, y no hay una cantidad suficiente de los distintos tipos de células sanas.

El desplazamiento de las células sanas en la médula ósea provoca una insuficiencia de glóbulos rojos (una afección denominada anemia), lo que a su vez puede causar cansancio y debilidad. Además, puede provocar una deficiencia de glóbulos blancos, lo que hace que sea difícil para el organismo combatir las infecciones. La cantidad de plaquetas en la sangre también puede disminuir, lo que provoca más sangrados y moretones.

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

**Linfoma linfoplasmácítico.** La macroglobulinemia de Waldenström es un tipo de linfoma linfoplasmácítico (LPL, por sus siglas en inglés), el cual es un subtipo de linfoma no Hodgkin de progresión lenta. Por lo general, el linfoma linfoplasmácítico se presenta en los ganglios linfáticos. Las células del linfoma linfoplasmácítico se detectan al momento del diagnóstico, y también pueden haber inmunoglobulinas, tales como la IgG o IgA. Hay otra inmunoglobulina, la IgM monoclonal, que puede encontrarse en los pacientes con un linfoma linfoplasmácítico. La enfermedad se denomina macroglobulinemia de Waldenström cuando se detecta la presencia de IgM, junto con una afectación de la médula

ósea en la cual un 10 por ciento o más de sus células muestran las características del linfoma linfoplasmácítico.

## Incidencia, causas y factores de riesgo

La macroglobulinemia de Waldenström (WM, por sus siglas en inglés) es un subtipo infrecuente de linfoma no Hodgkin. Tiene una tasa de incidencia de aproximadamente 3 a 4 casos por millón de personas por año en los Estados Unidos. Cada año, de 1,000 a 1,500 personas reciben un diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström, lo que constituye cerca del 1 al 2 por ciento de todos los casos de linfoma no Hodgkin.

No se sabe cómo prevenir la macroglobulinemia de Waldenström, ni tampoco se conocen las causas exactas. Sin embargo, ciertos factores de riesgo pueden tener una función en su evolución. Un factor de riesgo es cualquier factor que aumenta las probabilidades que tiene una persona de presentar una enfermedad.

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

- **Edad.** El riesgo de presentar la enfermedad aumenta con la edad. La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 73 años.
- **Sexo.** La enfermedad es dos veces más común en hombres que en mujeres.
- **Raza.** La enfermedad tiene la mayor incidencia en caucásicos, y es infrecuente en otros grupos demográficos. Puede haber una mayor incidencia de la enfermedad en las personas de ascendencia judía asquenazí.
- **Antecedentes de otras enfermedades.** La gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, por sus siglas en inglés) es una anomalía de las células productoras de anticuerpos que está relacionada con la macroglobulinemia de Waldenström y con otro tipo de cáncer de la sangre de células B, denominado mieloma. En la mayoría de los casos, la gammapatía monoclonal de significado indeterminado no causa problemas de salud, pero hasta un 25 por ciento de las personas con esta afección, especialmente aquellas que tienen la proteína IgM monoclonal, presentarán macroglobulinemia de Waldenström, otro tipo de linfoma no Hodgkin o mieloma. **Consulte las publicaciones gratuitas de LLS tituladas *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) Facts* (en inglés) y *Mieloma* en [www.LLS.org/materiales](http://www.LLS.org/materiales).**
- **Herencia.** Hay factores genéticos que parecen tener una función en la aparición de la enfermedad. Los estudios muestran que un pequeño porcentaje de los pacientes (4.3 por ciento) tienen un pariente de primer o segundo grado con macroglobulinemia de Waldenström u otro tipo de trastorno que se origina en las células B.

- Factores ambientales. Se desconoce la función que tiene el medioambiente en la aparición de la macroglobulinemia de Waldenström. Sin embargo, el Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos ha incluido al linfoma no Hodgkin en la lista de tipos de cáncer asociados con la exposición al agente naranja. Para obtener más información, vea la sección titulada *Estamos aquí para ayudar* en la página 13.

### Signos, síntomas y complicaciones

Por lo menos el 25 por ciento de las personas con macroglobulinemia de Waldenström (WM, por sus siglas en inglés) son asintomáticas (no tienen síntomas), y en estos casos la enfermedad se diagnostica según los resultados anormales de pruebas de sangre realizadas, generalmente, como parte de un examen físico de rutina. Con el tiempo, es probable que los pacientes presenten complicaciones debido a la enfermedad.

Algunos pacientes tienen signos y síntomas que podrían ser similares a los de las personas con otros tipos de linfoma no Hodgkin. (Un signo es un cambio en el cuerpo que el médico observa en un examen o en el resultado de una prueba médica; un síntoma es un cambio en el cuerpo que el paciente puede ver o sentir). Los síntomas de la macroglobulinemia de Waldenström se asocian principalmente con los efectos de:

- Las células de la enfermedad en la médula ósea
- La presencia de la inmunoglobulina monoclonal M (IgM) en la sangre

Los síntomas más comunes en la etapa inicial de la macroglobulinemia de Waldenström son la fatiga y la debilidad debidas a la anemia. Otros signos y síntomas comunes incluyen:

- Fiebre
- Sudores nocturnos
- Pérdida de peso
- Agrandamiento de los ganglios linfáticos
- Agrandamiento del bazo e hígado
- Neuropatía periférica (un problema de los nervios que puede causar dolor, hormigueo y adormecimiento de los pies, las piernas y las manos)
- Disminución lenta y progresiva del funcionamiento de los riñones (aunque la insuficiencia renal aguda es infrecuente)

**En algunos pacientes, pero no en todos, puede haber IgM monoclonal en la sangre y los tejidos, lo que puede causar los siguientes trastornos:**

**Síndrome de hiperviscosidad.** Este síndrome es causado por la acumulación de las proteínas IgM (moléculas grandes) en la sangre. La acumulación de estas proteínas hace que la sangre se vuelva más espesa, lo que con el tiempo afecta

el flujo sanguíneo. Cuando la sangre se vuelve demasiado espesa, resulta difícil que circule a través de los vasos sanguíneos más pequeños. La mala circulación sanguínea resultante en el cerebro puede provocar problemas similares a los de un ataque (derrame) cerebral, entre ellos, falta de articulación al hablar y/o debilidad en un lado del cuerpo. La disminución del flujo sanguíneo también puede producir cambios en la vista debido al sangrado en la retina, dolor de cabeza y sangrados sin explicación de la nariz y las encías. Además 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.

Se ha determinado que los pacientes con niveles de IgM en suero mayores de 50 gramos por litro (g/L) corren mayor riesgo de presentar el síndrome de hiperviscosidad. Si el síndrome de hiperviscosidad no se trata y persiste durante mucho tiempo, puede causar complicaciones posiblemente mortales. La evaluación del síndrome de hiperviscosidad consiste en hacer mediciones de la viscosidad del suero y/o del plasma. La unidad de medida estándar es el centipoise (cP), y la viscosidad normal del suero se encuentra entre 1.4 y 1.8 cP. Generalmente, los síntomas del síndrome de hiperviscosidad se presentan cuando el nivel de viscosidad del suero del paciente está elevado, por arriba de 4 cP. Es necesario hacerles pruebas periódicas a los pacientes para comprobar la presencia de indicios de progresión del síndrome de hiperviscosidad. El tratamiento incluye la realización de plasmaféresis (vea la página 4).

**Amiloidosis.** Una proteína insoluble (amiloide) puede acumularse en órganos, tales como el corazón o los riñones, y causar daño. Si se acumula la amiloide en los músculos cardíacos, esto puede debilitar al corazón. En la macroglobulinemia de Waldenström, la amiloidosis suele deberse a los fragmentos de cadenas ligeras producidas por la IgM monoclonal.

**Síndrome de aglutininas frías.** La IgM monoclonal destruye los glóbulos rojos cuando el paciente se expone a temperaturas bajas. Esta descomposición de los glóbulos rojos es un tipo de anemia hemolítica. Menos del 10 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström presentan esta afección.

**Crioglobulinemia.** En algunas personas, la IgM monoclonal que hay en la sangre se vuelve espesa y gelatinosa cuando se expone a temperaturas bajas. Esto provoca problemas circulatorios en las áreas expuestas directamente al frío, tales como las yemas de los dedos, las orejas, la nariz o los dedos del pie. Las áreas expuestas pueden adquirir un color azul o negro y causar dolor. 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 en realidad manifiestan los síntomas.

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

**Las siguientes opciones de terapias de apoyo (paliativas) pueden emplearse para manejar los síntomas y complicaciones de la macroglobulinemia de Waldenström:**

**Plasmaféresis.** La plasmaféresis reduce la viscosidad de la sangre por medio de una máquina que separa el plasma (la parte líquida de la sangre), que contiene la proteína IgM anormal, de las células sanguíneas. Luego, se devuelven las células sanguíneas al torrente sanguíneo del paciente, mientras que el plasma, que contiene los anticuerpos, se descarta y reemplaza con otros líquidos. Durante el procedimiento, se administra por vía intravenosa un medicamento para prevenir la coagulación de la sangre (un anticoagulante). Si la hiperviscosidad es el único síntoma que tiene el paciente, puede que se indique un tratamiento con plasmaféresis sola. En algunos casos, la plasmaféresis se utiliza cuando la macroglobulinemia de Waldenström del paciente no puede controlarse con quimioterapia, terapia biológica ni otros tratamientos.

**Transfusiones de glóbulos rojos.** En las transfusiones se emplean células sanguíneas donadas por voluntarios sanos, con el fin de reemplazar los glóbulos rojos, plaquetas y otros componentes de la sangre del paciente. Las transfusiones de glóbulos rojos pueden ser de ayuda en el caso de un paciente con anemia. Sin embargo, si el paciente tiene síndrome de hiperviscosidad, podría haber un flujo sanguíneo reducido en los capilares tras las transfusiones. Los pacientes no deberían recibir una transfusión a menos que se haya implementado primero el tratamiento para la hiperviscosidad a fin de reducir el nivel de la IgM en el suero.

**Esplenectomía.** La extirpación quirúrgica del bazo puede ser necesaria en el caso de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, pero esto 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 resultó útil. Además, la esplenectomía también puede beneficiar a personas con agrandamiento del bazo que presentan disminuciones graves de las cantidades de células sanguíneas.

## Mutaciones genéticas frecuentes

Recientemente, los científicos han logrado avances en la comprensión de cómo determinados cambios en el ADN (ácido desoxirribonucleico) pueden hacer que los linfocitos normales se conviertan en células del linfoma. Los científicos también están empezando a entender el modo en que los cambios en el ADN de algunas células del linfoma hacen que dichas células produzcan un nivel alto de la inmunoglobulina M (IgM), un motivo clave de muchos de los síntomas de la macroglobulinemia de Waldenström. Las siguientes mutaciones genéticas están asociadas a la macroglobulinemia de Waldenström:

- *MYD88 L265P* (mutación somática en el gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88). En la macroglobulinemia de Waldenström, la mutación más común se presenta en el gen *MYD88 L265P*. Más del 90 por ciento de los pacientes tienen esta mutación en las células de la macroglobulinemia de Waldenström. Una mutación en *MYD88 L265P* activa las vías de señalización que apoyan la proliferación y supervivencia de las células, incluida la actividad de la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés), la enzima que es el objetivo del **ibrutinib (Imbruvica®)**.
- *CXCR4* (gen receptor de quimiocinas CXC de tipo 4). Alrededor del 30 al 40 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström también tienen una mutación de *CXCR4*, el gen que activa las vías de señalización que apoyan la proliferación y supervivencia de las células. Existen más de 40 tipos de mutaciones de *CXCR4* que pueden encontrarse en los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström. Los pacientes con mutaciones sin sentido del gen *CXCR4* pueden presentar niveles más altos de IgM en suero y una mayor afectación de la médula ósea. (Las “mutaciones sin sentido” son aquellas que causan el truncamiento de la estructura de la proteína, de modo que hay una proteína *CXCR4* más corta, a la que le falta el segmento necesario para desactivarse). Las células de la macroglobulinemia de Waldenström con mutaciones del gen *CXCR4* son resistentes al ibrutinib.
- *ARID1A* (dominio de interacción rico en AT de la proteína 1A). Esta es la tercera mutación más frecuente en los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström; se presenta en el 17 por ciento de los casos. La proteína 1A es una proteína remodeladora de la cromatina. Los pacientes que tienen mutaciones tanto en el gen *ARID1A* como en el gen *MYD88 L265P* tienen mayor afectación de la médula ósea y una menor concentración de hemoglobina y cantidad de plaquetas, en comparación con los pacientes que no tienen una mutación del gen *ARID1A*.

Entre los enfoques terapéuticos novedosos para la macroglobulinemia de Waldenström se incluyen terapias dirigidas a estos genes.

## Diagnóstico

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

- La presencia y la cantidad de inmunoglobulina M (IgM)
- La presencia de células linfoplasmáticas en la médula ósea

### Las pruebas realizadas para diagnosticar la macroglobulinemia de Waldenström incluyen:

**Electroforesis de proteínas en suero (SPEP, por sus siglas en inglés).** Esta prueba sirve para identificar la presencia de proteínas anormales, identificar la ausencia de proteínas normales y determinar los aumentos y las disminuciones de las cantidades de distintos grupos de proteínas en la sangre. Esta prueba suele realizarse para identificar la producción excesiva de inmunoglobulinas (Ig); mide las cantidades de los cinco tipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE e IgD). La producción excesiva de inmunoglobulina monoclonal puede mostrarse, según los resultados de los análisis de laboratorio, como un pico en una gráfica. Por lo general, un nivel de proteína IgM superior a 3 gramos por decilitro (g/dL) es un indicador de la macroglobulinemia de Waldenström.

**Viscosidad del suero.** Esta prueba mide la viscosidad de la sangre. El exceso de IgM hace que la sangre se vuelva espesa, lo que provoca un flujo sanguíneo anormal. La mayoría de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström tendrán un nivel elevado de viscosidad del suero, mayor que 1.8 cP (centipoise). Generalmente, los pacientes presentan síntomas cuando el nivel es mayor que 4.0 cP. En el caso de algunos pacientes, incluso cuando la viscosidad no pasa del nivel de 3.0 cP se pueden producir cambios en la retina y sangrados que exigen tratamiento médico.

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

- **Glóbulos rojos.** La mayoría de los pacientes tienen anemia (cantidad insuficiente de glóbulos rojos) al momento del diagnóstico. El nivel de hemoglobina y el valor de hematocrito (que corresponden a mediciones de la concentración de glóbulos rojos en la sangre) a menudo son bajos; no obstante, las cantidades absolutas pueden ser normales o casi normales, debido a que hay un aumento de la cantidad de plasma (la porción líquida de la sangre).
- **Glóbulos blancos.** Es posible que el conteo total de glóbulos blancos se vea reducido al momento del diagnóstico, lo que indica la presencia de leucopenia.

Sin embargo, la cantidad de linfocitos (un tipo de glóbulo blanco) generalmente está elevada.

- **Beta<sub>2</sub>-microglobulina (B<sub>2</sub>M).** Muchos pacientes tienen un nivel elevado de B<sub>2</sub>M en suero al momento del diagnóstico. Esta proteína se encuentra en la superficie de muchas células, incluidos los linfocitos, y es un marcador de carga tumoral. El nivel de B<sub>2</sub>M también está elevado en los pacientes que tienen un funcionamiento renal anormal.
- **Inmunoglobulinas.** Puede que hayan cantidades disminuidas de las inmunoglobulinas que no se ven afectadas por la enfermedad (IgG, IgA, IgD e IgE), y que a la vez exista una mayor cantidad de IgM.

**Aspiración y biopsia de médula ósea.** Debido a que los síntomas asociados a la macroglobulinemia de Waldenström también pueden ser causados por problemas que no están relacionados con el cáncer, tales como infecciones, o por otros tipos de cáncer, el diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström solo puede confirmarse mediante pruebas de médula ósea. En dichas pruebas, se extrae una pequeña cantidad de médula ósea, que un patólogo examina al microscopio para comprobar la presencia de células del linfoma. Estas pruebas pueden realizarse en el consultorio del médico o en el hospital, y generalmente el paciente puede regresar pronto a su casa después de haberse completado el procedimiento. Aunque es poco común, podría emplearse una biopsia de ganglio linfático (en la que se extirpa tejido de un ganglio linfático) para diagnosticar la macroglobulinemia de Waldenström. Sin embargo, este método resulta más útil en el proceso del diagnóstico de otros tipos de linfoma.

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

- **Inmunofenotipificación.** Este es un método utilizado para identificar un tipo específico de célula en una muestra de sangre o de médula ósea, a fin de determinar si los linfocitos anormales son células B o células T. Los linfocitos B anormales, que se caracterizan por los marcadores celulares CD19, CD20, CD22, CD79 y el anticuerpo FMC7, se asocian con la macroglobulinemia de Waldenström. El término “cúmulo de diferenciación” (CD) se usa para denominar el tipo de antígeno que se encuentra en la superficie celular. En el 10 al 20 por ciento de los casos de la macroglobulinemia de Waldenström se observa la expresión de CD5, CD10 y CD23.
- **Citometría de flujo.** En esta prueba se miden las propiedades de la célula utilizando una tinción 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 que tiene el paciente.

- **Reacción en cadena de la polimerasa alelo específica (AS-PCR, por sus siglas en inglés).** Este tipo de prueba de reacción en cadena de la polimerasa sirve para detectar variaciones en una parte específica de un gen. Las guías de práctica clínica de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) recomiendan la realización de la reacción en cadena de la polimerasa alelo específica para comprobar la presencia de la mutación *MYD88 L265P*. Según la NCCN, esta prueba es fundamental para diferenciar la macroglobulinemia de Waldenström de otros tipos de linfoma linfoplasmácito (LPL, por sus siglas en inglés) y de otros linfomas de células B.
- **Análisis de orina con una muestra de 24 horas.** Este análisis sirve para detectar niveles elevados de proteínas en la orina.
- **Pruebas funcionales hepáticas.** Los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, especialmente los que se ven afectados por crioglobulinemia, podrían tener una hepatitis C subyacente. Además, el rituximab (Rituxan®) puede activar al virus de la hepatitis B. Por eso, antes de iniciar el tratamiento, se recomienda la realización de pruebas funcionales hepáticas y análisis de sangre para comprobar la presencia del virus de hepatitis B o hepatitis C.

**Pruebas de imagenología.** Entre las pruebas de imagenología realizadas es posible que se incluya una o más tomografías computarizadas (CT o CAT scans, en inglés). Los resultados permiten al médico evaluar el pecho, el abdomen y la pelvis a fin de detectar la hinchazón de los ganglios linfáticos y el agrandamiento del hígado y/o del bazo. Un análisis esquelético (radiografías del esqueleto) puede servir para distinguir entre la macroglobulinemia de Waldenström y un cáncer similar de las células plasmáticas, denominado “mieloma”. A diferencia del mieloma, en la macroglobulinemia de Waldenström no se observan lesiones osteolíticas (agujeros en los huesos en lugares donde el tejido fue destruido debido al mieloma). Las resonancias magnéticas y/o las tomografías por emisión de positrones (MRI y PET respectivamente, por sus siglas en inglés) pueden resultar útiles para determinar dónde se encuentra el linfoma en el cuerpo.

Para obtener más información sobre las pruebas de laboratorio y de imagenología, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *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 (NHL, por sus siglas en inglés). El paciente tiene dos opciones de tratamiento: el tratamiento estándar o un ensayo clínico. Es importante consultar con el equipo de profesionales médicos sobre cuál es la mejor opción de tratamiento en su caso.

Los planes de tratamiento para la macroglobulinemia de Waldenström (WM, por sus siglas en inglés) se desarrollan para cada paciente individual con base en varios factores, entre ellos:

- Las características y el grado de gravedad de los síntomas
- La necesidad de un control más rápido de la enfermedad
- La edad, el estado de salud general y la calidad de vida del paciente (tal vez haya restricciones relativas a la edad para ciertos tratamientos, tales como el trasplante de células madre)
- La posible necesidad de realizar un trasplante de células madre en el futuro

Para obtener más información sobre cómo escoger a un médico o un 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 (WM, por sus siglas en inglés) y para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Algunos pacientes con diagnóstico reciente no necesitarán empezar el tratamiento de inmediato. El 25 por ciento de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström no tienen síntomas (son asintomáticos) al momento del diagnóstico, y hasta el 50 por ciento de esos pacientes tal vez no requieran terapia por muchos años tras el diagnóstico.

A los pacientes que no tienen síntomas se les hace observación mediante un enfoque denominado “espera vigilante”. El tratamiento activo para estos pacientes comienza únicamente cuando tienen síntomas. A la fecha, no existe ninguna evidencia que sugiera que el tratamiento de pacientes asintomáticos con macroglobulinemia de Waldenström produzca beneficio alguno en cuanto a una mayor supervivencia, en comparación con esperar hasta que aparezcan los síntomas y entonces comenzar el tratamiento.

Para obtener más información sobre este tema, consulte la hoja informativa gratuita de LLS titulada *Espera vigilante*.

Según las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) para la macroglobulinemia de Waldenström, el tratamiento debe iniciarse cuando el paciente presenta los siguientes síntomas:

- Deficiencia de células sanguíneas
- Agrandamiento sintomático de los ganglios linfáticos y órganos, tales como el hígado y el bazo
- Neuropatía periférica grave debido a la proteína inmunoglobulina M (IgM)

- Amiloidosis sistémica con daño en los órganos relacionado con la proteína IgM
- Síndrome de hiperviscosidad
- Crioglobulinemia sintomática
- Síndrome de aglutininas frías sintomático

Hay varias opciones de tratamiento que son eficaces para la macroglobulinemia de Waldenström, pero no hay un tratamiento estándar, ni una monoterapia ni una terapia de combinación, que se emplea para todos los pacientes. Se recomienda que los pacientes hablen con sus médicos sobre el tratamiento más adecuado para su situación. Entre los tratamientos específicos se incluyen la farmacoterapia, ya sea con un solo medicamento o con combinaciones de medicamentos, un trasplante de células madre y opciones de tratamiento en ensayos clínicos.

### Farmacoterapia

**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 es activada por la mutación del gen *MYD88 L265P*. El inhibidor de BTK denominado **ibrutinib (Imbruvica®)**, que está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, se toma por vía oral para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström en pacientes sintomáticos. El ibrutinib también está aprobado, en combinación con el **rituximab (Rituxan®)**, para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström. Las personas con mutaciones del gen *CXCR4* muestran menores tasas de respuesta y respuestas tardías ante el ibrutinib. También se están evaluando derivados de estos compuestos, entre ellos, el medicamento denominado **acalabrutinib (Calquence®)**.

**Anticuerpos monoclonales:** Las terapias biológicas son un tipo de terapia dirigida que ataca proteínas específicas. El **rituximab (Rituxan®)** se dirige a CD20, una proteína que se encuentra en la superficie de las células B, incluidas las células de la macroglobulinemia de Waldenström. Está aprobado por la FDA para usarse, ya sea solo o en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de ciertos tipos de linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés). El ibrutinib también está aprobado, en combinación con rituximab (Rituxan®), para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström. También se ha determinado que el rituximab es una opción muy eficaz para el tratamiento de pacientes que tienen neuropatías relacionadas con la IgM. Un factor muy importante que se debe tener en cuenta es que el uso de rituximab solo, como monofármaco, está asociado al riesgo de un aumento rápido de la concentración de la IgM en muchos pacientes. Esto significa que cuando se inicia el tratamiento con rituximab, hay un aumento temporal del nivel de IgM en el suero, lo cual puede causar una hiperviscosidad de la sangre que requiere tratamiento urgente con plasmaféresis.

Otro anticuerpo monoclonal, el **alemtuzumab (Campath®)**, se dirige a una proteína diferente, la CD52, que se encuentra en la membrana de las células del linfoma. El alemtuzumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés), pero también se ha demostrado que ayuda a algunos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström. Su uso en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström se está estudiando en ensayos clínicos.

**Agentes alquilantes:** Esta clase de medicamentos quimioterapéuticos comprende el **clorambucilo (Leukeran®)**, la **ciclofosfamida (Cytoxan®)** y el **clorhidrato de bendamustina (Bendeka®)**. Bendeka®, administrado por infusión intravenosa (IV), está aprobado para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, de baja malignidad, que ha progresado durante el tratamiento con rituximab (Rituxan®) o con un régimen que contiene rituximab, o en un plazo de 6 meses a partir del mismo. Estos medicamentos dañan directamente el ADN (ácido desoxirribonucleico) de las células. Las personas que son candidatos a un 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 funcionales.

Además, se ha informado que el uso de agentes alquilantes en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström aumenta la incidencia de la transformación de la enfermedad y la aparición de síndromes mielodisplásicos (síndromes en los cuales la médula ósea no produce células sanguíneas de manera efectiva) y leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés).

**Antimetabolitos o análogos de nucleósidos:** Esta categoría de medicamentos incluye la **pentostatina (Nipent®)**, **fludarabina (Fludara®)** y **cladribina (Leustatin®)**. Se ha demostrado que la pentostatina es eficaz en el caso de pacientes que son candidatos al tratamiento con dosis altas de quimioterapia junto con un autotrasplante de células madre. Los pacientes que son candidatos a un trasplante de células madre no deberían ser tratados con fludarabina ni cladribina hasta que se haya extraído una cantidad adecuada de células madre para el trasplante. Además, según los resultados de un estudio, se determinó que las combinaciones basadas en análogos de nucleósidos podrían estar asociadas a un riesgo mayor de transformación de la enfermedad o síndromes mielodisplásicos. Debido a este hallazgo, actualmente estos fármacos se emplean con menos frecuencia que en el pasado.

**Corticoesteroides:** Los corticoesteroides son medicamentos que suelen emplearse para aliviar la inflamación, pero también son tóxicos para las células del linfoma. A menudo forman parte de los regímenes de quimioterapia. La **dexametasona** y la **prednisona** pueden ser útiles en el tratamiento de la macroglobulinemia de

Waldenström, especialmente en pacientes que tienen deficiencias sumamente graves de células sanguíneas, pero que no son candidatos a tratamientos con medicamentos que afectan la producción de células sanguíneas normales. Los corticosteroides también ayudan a disminuir las náuseas y los vómitos, que son efectos secundarios producidos por varios agentes quimioterapéuticos.

**Inmunomoduladores:** Estos fármacos modifican distintas partes del sistema inmunitario. La **lenalidomida (Revlimid®)** y la **talidomida (Thalomid®)** son ejemplos de medicamentos inmunomoduladores cuya eficacia se ha demostrado en algunos pacientes con macroglobulinemia de Waldenström. Los mejores resultados con talidomida en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström se obtuvieron al emplearla en combinación con otros medicamentos, tales como el rituximab o la dexametasona.

**Inhibidores de mTOR:** Esta clase de medicamento inhibe la activación de la vía de señalización de la proteína diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés), que promueve la proliferación y supervivencia de las células. El **everolimus (Affinitor®)** es un medicamento de administración oral que está aprobado por la FDA para el tratamiento de otros tipos de cáncer que no se originan en la sangre. Sin embargo, se ha demostrado que produce respuestas favorables en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido tratamiento previo.

**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 bortezomib induce la apoptosis (muerte) de las células linfoplasmáticas primarias de la macroglobulinemia de Waldenström. Sin embargo, una preocupación importante para los pacientes que usan este medicamento es la neuropatía. También puede reactivar al virus del herpes zóster (culebrilla) en personas que han padecido esta afección. Recientemente se ha demostrado que el **carfilzomib (Kyprolis®)**, un inhibidor del proteasoma que conlleva un bajo riesgo de neuropatía, es activo en 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 tratamiento previo.

### Terapias de combinación

Con base en los desenlaces clínicos favorables que se han informado en estudios recientes, se prefiere cada vez más el uso de terapias de combinación (tratamientos con dos o más medicamentos) en el caso de los pacientes sin tratamiento previo y aquellos que presentan una recaída de la enfermedad.

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

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

Hay ensayos clínicos en curso para determinar los resultados a largo plazo y los efectos secundarios adversos asociados a las estrategias que emplean 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 agentes alquilantes y antimetabolitos, tales como la transformación a una forma más agresiva de linfoma y/o la aparición de un síndrome mielodisplásico o la leucemia mieloide aguda. Los pacientes deberían hablar con sus médicos sobre los riesgos y beneficios de cualquier tratamiento. **Para obtener más información sobre los posibles efectos a largo plazo de estos y otros tratamientos farmacológicos, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Información sobre los efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento en adultos*.**

### Trasplantes de células madre

Esta terapia no se emplea como tratamiento inicial para la macroglobulinemia de Waldenström, pero es una opción para algunos pacientes que han presentado una recaída y/o resistencia a un tratamiento previo, especialmente pacientes más jóvenes que han sufrido una o más recaídas. Existen dos tipos principales de trasplante de células madre: el autotrasplante y el alotrasplante.

El autotrasplante de células madre es el tipo de trasplante que se usa con más frecuencia en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström. Este procedimiento utiliza las células madre del propio paciente para restaurar la producción de células sanguíneas después de una quimioterapia intensiva. Según los datos obtenidos de varios ensayos clínicos, los autotrasplantes de células madre producen altas tasas de respuesta favorable, incluso en pacientes cuya enfermedad resultó resistente a varios regímenes de quimioterapia estándar.

El alotrasplante de células madre (en el que el paciente recibe células madre de un donante mediante una infusión intravenosa) conlleva más riesgos y efectos secundarios que el autotrasplante de células madre, por lo que generalmente se reserva para pacientes más jóvenes con enfermedad avanzada que no han logrado una respuesta, o han dejado de responder, a otras opciones de tratamiento.

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

### Efectos secundarios del tratamiento de la 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 las afecciones médicas coexistentes.

La terapia puede inducir fatiga, náuseas, fiebre, escalofríos, mareos, falta de aliento, confusión, caída temporal del 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 información sobre medicamentos específicos, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Efectos secundarios de la farmacoterapia*.**

### Tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström recurrente y/o resistente

Debido a que la macroglobulinemia de Waldenström (WM, por sus siglas en inglés) no es curable y la enfermedad progresa lentamente, casi todos los pacientes presentarán una recaída y/o resistencia farmacológica tras la terapia inicial y necesitarán recibir tratamiento adicional. (Los términos “recurrente” y “recaída” se refieren a casos en los que un cáncer reaparece tras una remisión, y “resistencia” a casos en los que un cáncer resulta “resistente” a un tratamiento). Se han probado muchas combinaciones de tratamientos para la macroglobulinemia de Waldenström recurrente y/o resistente, pero no se han realizado ensayos clínicos comparativos para identificar el enfoque de tratamiento más eficaz.

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

- El tratamiento inicial utilizado

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

Según las recomendaciones del grupo de expertos en macroglobulinemia de Waldenström de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), incluidas en las pautas de práctica clínica de la NCCN para el 2018, en casos de recaída de la enfermedad es aceptable administrar el mismo régimen terapéutico empleado como tratamiento de primera línea, si el paciente logró una respuesta que duró al menos 12 meses o más con dicho régimen. Para pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que lograron una breve remisión o presentaron una resistencia al tratamiento inicial, se recomienda el uso de diferentes clases de medicamentos, ya sea en una monoterapia (un solo medicamento) o en una terapia de combinación (múltiples medicamentos). Además, es importante evitar el uso de fármacos que dañan las células madre, tales como agentes alquilantes o antimetabolitos, en los pacientes que son candidatos a un autotrasplante de células madre. Hay que ofrecer opciones de terapia que no sean tóxicas para las células madre, especialmente si no se han extraído anteriormente las células madre del paciente para el trasplante.

Las siguientes son opciones de tratamiento para la macroglobulinemia de Waldenström recurrente y/o resistente.

- **Ibrutinib (Imbruvica®)**
- **Bortezomib (Velcade®)** con o sin **rituximab (Rituxan®)**
- **Clorhidrato de bendamustina (Bendeka®)**, como monofármaco o en combinación con rituximab
- **Alemtuzumab (Campath®)**
- **Everolimus (Affinitor®)**
- **Rituximab**
- **Ofatumumab (Arzerra®)**, administrado solo o con otros medicamentos a pacientes que no pueden tolerar el rituximab
- **Talidomida (Thalomid®)**, con o sin rituximab

En varios estudios, se ha demostrado que el ibrutinib es una opción de tratamiento eficaz para los pacientes cuya enfermedad no respondió a la terapia con rituximab. El trasplante de células madre también es una opción para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström recurrente, en pacientes selectos. La administración de dosis altas de una farmacoterapia, seguida de un autotrasplante de células madre, es el tratamiento recomendado para estos pacientes.

## Transformación histológica de la enfermedad

Aunque ocurre raramente, hay casos de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en los que la enfermedad se transforma en linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés), un subtipo de linfoma no Hodgkin. Esta complicación generalmente está asociada con un marcado agrandamiento de los ganglios linfáticos y/o del bazo, un aumento del nivel de la deshidrogenasa láctica en suero (LDH, por sus siglas en inglés) y la pérdida de peso, fiebre y sudores nocturnos. 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.

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

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

## Tratamientos en fase de investigación

Se recomienda que los pacientes exploren las opciones de tratamiento en ensayos clínicos. Los ensayos clínicos se realizan para evaluar medicamentos y tratamientos nuevos, muchos de los cuales están apoyados por los programas de investigación de LLS, antes de que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos los apruebe como tratamientos estándares.

Los ensayos clínicos son estudios de investigación médica cuidadosamente controlados y realizados según rigurosas pautas a fin de que los investigadores determinen los efectos beneficiosos y los posibles efectos secundarios adversos de los nuevos tratamientos. Los ensayos clínicos están diseñados para que sean precisos y muy seguros. La participación de pacientes en ensayos clínicos es importante para el desarrollo de tratamientos nuevos y más eficaces para la macroglobulinemia de Waldenström, y puede contribuir a que los pacientes tengan más opciones de tratamiento.

Los Especialistas en Información de LLS, disponibles al (800) 955-4572, ofrecen orientación a los pacientes sobre cómo consultar con sus médicos a fin de determinar si un ensayo clínico específico es una opción adecuada de tratamiento en su caso. Los Especialistas en Información

realizarán búsquedas personalizadas de ensayos clínicos a solicitud de los pacientes, sus familiares y los profesionales médicos. En casos apropiados, también se ofrece orientación personalizada sobre los ensayos clínicos de parte de enfermeros capacitados, lo cual está disponible a través de nuestro Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos. Los pacientes interesados en participar en un ensayo clínico deberían hablar con sus médicos al respecto. **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](http://www.LLS.org/clinicaltrials) (en inglés).**

**Se están estudiando las siguientes terapias y medicamentos novedosos como tratamientos para la macroglobulinemia de Waldenström.**

- El **oprozomib**, que se toma por vía oral, es un inhibidor del proteasoma de la clase de las epoxiconas, similar al bortezomib, pero con menos efectos secundarios (tales como la neuropatía). El oprozomib se está evaluando en ensayos actuales como una alternativa menos tóxica que el bortezomib para el tratamiento del mieloma y la macroglobulinemia de Waldenström.
- El **ixazomib (Ninlaro®)** es un novedoso inhibidor del proteasoma de administración oral, que ha mostrado actividad en pacientes con mieloma recurrente/resistente, sin producir ninguna neuropatía importante, y se está estudiando en la macroglobulinemia de Waldenström.
- La combinación de **ixazomib, dexametasona y rituximab (Rituxan®) (IDR)** se está estudiando en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström sintomáticos que no han recibido tratamiento. El ixazomib también se está estudiando en combinación con **ibrutinib (Imbruvica®)** para la enfermedad en casos de recaída y resistencia al tratamiento previo.
- El **IMO-8400** es un oligonucleótido dirigido contra los receptores endosomales de tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) 7, 8 y 9. En las células de la macroglobulinemia de Waldenström, hay una hiperactividad de la señalización mediada por los receptores de tipo Toll, lo que permite la supervivencia y proliferación de las células tumorales. El IMO-8400 está en fase de investigación en ensayos clínicos para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström en casos de recaída o del fracaso de una o más terapias previas.
- El **idelalisib (Zydelig®)** es un inhibidor de P13K que actualmente se encuentra en fase de estudio, como monofármaco y en combinación con el anticuerpo monoclonal **obinutuzumab (Gazyva®)**, para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström recurrente y/o resistente.
- El **venetoclax (Venclexta®)** es un inhibidor de la proteína 2 del linfoma de células B (Bcl-2) que induce la muerte celular en las células de la macroglobulinemia de Waldenström en

pacientes tratados con ibrutinib o idelalisib. En un estudio en curso se está evaluando la seguridad y eficacia del venetoclax en pacientes que tienen macroglobulinemia de Waldenström con tratamiento previo.

- El **ulocuplumab** es un anticuerpo monoclonal que se dirige a *CXCR4*. Se está estudiando, en combinación con ibrutinib, para los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström sintomáticos que tienen una mutación del gen *CXCR4*. El **daratumumab (Darzalex®)** es un anticuerpo monoclonal que se une al cúmulo de diferenciación 38 (CD38). En un estudio en curso, los investigadores están evaluando su eficacia para los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que han sufrido una recaída o que no han respondido al tratamiento previo.
- La terapia de células T modificadas con receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés) ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento de varios tipos de neoplasias malignas de células B. Una terapia con receptores de antígenos quiméricos de segunda generación ha mostrado actividad preclínica contra las células de la macroglobulinemia de Waldenström, y hay un ensayo clínico en curso para pacientes que han presentado una recaída o resistencia al tratamiento de la enfermedad.

## Resultados del tratamiento

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

El Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica para la Macroglobulinemia de Waldenström (IPSSWM, por sus siglas en inglés) se acepta internacionalmente como un modelo predictivo de los desenlaces clínicos a largo plazo en pacientes con diagnóstico reciente de la enfermedad.

**Para estimar la duración de la supervivencia, el IPSSWM emplea los siguientes factores:**

- Edad mayor de 65 años
- Nivel de hemoglobina de 11.5 gramos por decilitro (g/dL) o menos
- Conteo de plaquetas de 100,000 plaquetas por microlitro (mL) o menos
- Beta<sub>2</sub>-microglobulina mayor que 3 miligramos por litro (mg/L)

- Concentración de proteína monoclonal en suero mayor que 70 gramos por litro (g/L)

Según la mayoría de los estudios, el nivel de inmunoglobulina M (IgM) tiene poco valor para predecir los desenlaces clínicos de los pacientes.

A excepción de la edad, cada uno de estos factores vale un solo punto. Los puntos se suman para obtener una puntuación. La puntuación se usa para categorizar a los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström en uno de los siguientes grupos de riesgo:

- **Riesgo bajo**, que incluye a pacientes menores de 65 años que no tienen más que un punto
- **Riesgo intermedio**, que incluye a pacientes que tienen al menos 65 años de edad y/o tienen dos puntos
- **Riesgo alto**, que incluye a pacientes que tienen al menos tres puntos

Los grupos de riesgo del IPSSWM sirven para determinar la “mediana de la supervivencia”. La mediana de la 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 Waldenström<sup>1</sup> tal vez subestimen la supervivencia, porque estos datos no incorporan los desenlaces clínicos correspondientes a las opciones de tratamiento actuales. Asimismo, es importante saber que los datos sobre desenlaces clínicos pueden mostrar cómo han respondido al tratamiento unos grupos de personas con macroglobulinemia de Waldenström, pero no pueden indicar cómo responderá una persona en particular. Por estos motivos, se recomienda que los pacientes consulten con sus médicos para obtener información sobre la supervivencia. Es importante recordar que muchos de estos sistemas pronósticos fueron desarrollados antes de que se dispusiera de algunos de los medicamentos nuevos mencionados, y es probable que el pronóstico de los pacientes haya mejorado considerablemente desde entonces.

<sup>1</sup>La mediana estimada de supervivencia para pacientes con macroglobulinemia de Waldenström es de 4 años (mayor riesgo) a 12 años (menor riesgo) después de iniciado el tratamiento.

## Agradecimiento

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

### Rafael Fonseca, MD

Profesor de oncología beneficiario de la subvención de la familia Getz  
Presidente del Departamento de Medicina  
Investigador distinguido de la  
Clínica Mayo (Mayo Clinic)  
Phoenix, Arizona

## Glosario

**Antígeno.** Cualquier sustancia que provoca una respuesta inmunitaria en el organismo. El antígeno puede ser un microorganismo o una toxina.

**Beta<sub>2</sub>-microglobulina (B<sub>2</sub>M).** Proteína pequeña que normalmente se encuentra en la superficie de muchos tipos de células, entre ellas, los linfocitos. También se encuentra, en pequeñas cantidades, en la sangre y en la orina. Un aumento de la cantidad de esta proteína en la sangre o en la orina puede ser un signo de la presencia de ciertas enfermedades, entre ellas, algunos tipos de cáncer, tales como el mieloma múltiple o el linfoma.

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

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

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

**Inmunoglobulina.** Proteína producida por los glóbulos blancos (linfocitos) que ayuda a combatir las infecciones. También se conoce como “anticuerpo”.

**Células linfoplasmáticas.** Células que tienen características tanto de linfocitos como de células plasmáticas.

**Plasmaféresis.** Proceso para separar ciertas células del plasma en la sangre con una máquina; solamente las células se devuelven al torrente sanguíneo de la persona. La plasmaféresis puede emplearse para eliminar el exceso de anticuerpos de la sangre. En el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström, la plasmaféresis elimina el exceso del anticuerpo monoclonal de tipo IgM.

**Viscosidad.** Medición de la resistencia a fluir que tiene un líquido. Los líquidos poco espesos, como el agua, tienen menor viscosidad. Los líquidos más densos, como el aceite, tienen mayor viscosidad.

## Preguntas que puede hacerle al médico

Tal vez sea útil preparar algunas preguntas que puede hacerle al equipo de profesionales encargados del tratamiento en sus próximas citas médicas. Estas son algunas sugerencias de preguntas.

### Preguntas sobre la enfermedad y las pruebas médicas

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

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

1. ¿Necesito recibir tratamiento para la macroglobulinemia de Waldenström?
2. ¿Es el enfoque de espera vigilante la opción adecuada en mi caso?
3. ¿Con qué opciones de tratamiento cuento?
4. ¿Existen ensayos clínicos disponibles para el diagnóstico que tengo?
5. ¿Ofrece este hospital/centro médico tratamiento para la enfermedad que tengo?
6. ¿Cuánto tiempo durará el tratamiento?
7. ¿Cuáles son los efectos secundarios de este tratamiento? ¿Cuánto tiempo durarán?
8. ¿Cómo sabré si el tratamiento es eficaz? ¿Qué sucederá si el tratamiento no surte efecto?
9. ¿Hay algún efecto secundario a largo plazo de este tratamiento?

### Preguntas sobre los costos

1. ¿Pagaré mi seguro médico el costo del tratamiento?
2. Si participo en un ensayo clínico, ¿seré responsable de todos los costos asociados con ese ensayo clínico?
3. ¿Qué otros costos debería tener en cuenta (por ejemplo, transporte, estacionamiento, alimentos, etc.)?

## Estamos aquí para ayudar

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

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

Llame a un Especialista en Información al (800) 955-4572  
Correo electrónico: [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org)

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

- Informarse sobre los servicios y recursos para pacientes y sus familias y cuidadores
- Hacer preguntas y obtener la información que necesita
- Aprovechar al máximo el conocimiento y las habilidades del 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 de la sangre y las opciones de tratamiento. Algunos Especialistas en Información hablan español, y se ofrecen servicios de interpretación. Para obtener más información:

- Llame al (800) 955-4572 (Lun-Vie, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
- Envíe un correo electrónico a [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org)
- Visite [www.LLS.org/especialistas](http://www.LLS.org/especialistas)  
Esta página web incluye un resumen de los servicios que ofrecen los Especialistas en Información y un enlace para iniciar una sesión de conversación (chat) con un miembro de este equipo (en inglés).

Comuníquese con un Especialista en Información si tiene preguntas sobre los programas y recursos resumidos a continuación. También puede encontrar información en [www.LLS.org/espanol](http://www.LLS.org/espanol).

**Ensayos clínicos.** Hay nuevos tratamientos en curso para los pacientes, los que se están evaluando en ensayos clínicos (estudios de investigación médica). Los pacientes pueden informarse sobre los ensayos clínicos y cómo acceder a los tratamientos en fase de investigación. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 para hablar con un Especialista en Información de LLS que puede ayudar a realizar búsquedas de ensayos clínicos según el diagnóstico y las necesidades de tratamiento del paciente. En casos

apropiados, también se ofrece orientación personalizada sobre los ensayos clínicos de parte de enfermeros capacitados.

**Materiales informativos gratuitos.** LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español con fines de educación y apoyo. Visite [www.LLS.org/materiales](http://www.LLS.org/materiales) para accederlas por Internet. También puede pedir copias impresas que se envíen por correo.

**Asistencia económica.** LLS ofrece asistencia económica a las personas con cáncer de la sangre. Para obtener más información, visite [www.LLS.org/asuntos-financieros](http://www.LLS.org/asuntos-financieros).

**Programa de Asistencia para Copagos.** A los pacientes que reúnen los requisitos del programa, LLS ofrece asistencia económica para las primas del seguro médico y los copagos de medicamentos. Para obtener más información, llame al (877) 557-2672 o visite [www.LLS.org/copagos](http://www.LLS.org/copagos).

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

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

**Consultas personalizadas sobre la nutrición.** Aproveche el servicio gratuito de consultas personalizadas con un dietista registrado que cuenta con experiencia en nutrición oncológica. Los dietistas ofrecen asistencia a las personas que llaman con las estrategias para mejorar su nutrición, el manejo de los efectos secundarios y la nutrición para la supervivencia. También ofrecen otros recursos de nutrición. Para obtener más información, visite [www.LLS.org/nutricion](http://www.LLS.org/nutricion).

**Sesiones de conversación (chats) semanales por Internet.** Estos chats moderados pueden ofrecer oportunidades para obtener apoyo y ayudar a los pacientes con cáncer a conectarse y compartir información. Para obtener más información, visite [www.LLS.org/chat](http://www.LLS.org/chat) (en inglés).

**Podcast.** Escuche a los expertos y los pacientes mientras que ofrecen información sobre el diagnóstico y tratamiento de los distintos tipos de cáncer de la sangre y los recursos disponibles para los pacientes con estas enfermedades. La serie de podcasts, llamada *The Bloodline with LLS*, se ofrece para recordarle que luego del diagnóstico, surge la esperanza. Para obtener más información y para suscribirse, visite [www.LLS.org/TheBloodline](http://www.LLS.org/TheBloodline) (en inglés).

**Oficinas regionales de LLS.** LLS ofrece apoyo y servicios a través de su red de oficinas regionales en los Estados Unidos y Canadá. Entre los servicios se incluyen:

- El Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann Este programa ayuda a los pacientes a conectarse con otros pacientes que tienen las mismas enfermedades. Muchas personas se benefician de la oportunidad única de compartir sus experiencias y conocimientos.
- Grupos de apoyo en persona Los grupos de apoyo ofrecen oportunidades a los pacientes y cuidadores de reunirse y compartir experiencias e información sobre las enfermedades y los tratamientos.

Para obtener más información sobre estos programas, o si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana a su comunidad, llame a un Especialista en Información al (800) 955-4572, o visite [www.LLS.org/chapterfind](http://www.LLS.org/chapterfind) (en inglés).

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

**Defensa de derechos.** Con la ayuda de voluntarios, la Oficina de Políticas Públicas de LLS aboga por políticas y leyes que promueven el desarrollo de nuevos tratamientos y mejoran el acceso a una atención médica de calidad. Para obtener más información, llame al (800) 955-4572 o visite [www.LLS.org/advocacy](http://www.LLS.org/advocacy) (en inglés).

**Información para los 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 o visite [www.publichealth.va.gov/exposures/agentorange](http://www.publichealth.va.gov/exposures/agentorange) (en inglés).

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

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

Para obtener más información:

- Llame al (888) 982-4748 Puede pedir hablar con un representante del Programa de Salud World Trade Center en español.
- Visite [www.cdc.gov/wtc/faq.html](http://www.cdc.gov/wtc/faq.html) (en inglés) Hay información en español sobre los requisitos del programa y el proceso de solicitud, así como una solicitud por Internet, en [www.cdc.gov/wtc/apply\\_es.html](http://www.cdc.gov/wtc/apply_es.html).

**Personas que sufren de depresión.** El tratamiento de la depresión tiene beneficios para los pacientes con cáncer. Consulte con un profesional médico si su estado de ánimo no mejora con el tiempo, por ejemplo, si se siente deprimido todos los días durante un período de dos semanas. Para obtener más información, comuníquese con el Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés).

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

**Comentarios.** Para ofrecer sugerencias sobre esta publicación, visite [www.LLS.org/comentarios](http://www.LLS.org/comentarios).

## Otras recursos

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

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

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

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

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

El Instituto Nacional del Cáncer, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud, es un centro nacional de recursos informativos y educativos sobre todos los tipos de cáncer, incluyendo la macroglobulinemia de Waldenström. 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](http://www.cancer.gov/clinicaltrials) (haga clic donde dice Español en la parte derecha superior de la página). Por medio de este sistema, los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström pueden realizar una búsqueda de ensayos clínicos (en inglés).

## Referencias bibliográficas

Castillo JJ, Gustine J, Meid K, et al. Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenström macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*. 2016;91:1032-1035.

D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, et al. Investigation and management of IgM and Waldenström-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. *British Journal of Haematology*. 2017;176(5):728-742.

Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2017;18(2):241-250.

Fang H, Kapoor P, Gonsalves WL, et al. Defining lymphoplasmacytic lymphoma. Does MYD88 L265P define a pathologically distinct entity among patients with and IgM paraprotein and bone marrow-based low-grade B-cell lymphomas with plasmacytic differentiation? *American Journal of Clinical Pathology*. 2018;150(2):168-176.

Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastritis E, et al. Current treatment options and investigational drugs for Waldenström's Macroglobulinemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2017;26(2):197-205.

Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2017;92(2):209-217.

Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer Journal*. 2018;8:40. doi:10.1038/s41408-018-0076-5.

Hackethal V. Ibrutinib 'Remarkable' in Waldenström's Macroglobulinemia. *Medscape Medical News*. <http://www.medscape.com/viewarticle/873846>. 29 de diciembre de 2016. Consultada el 20 de agosto de 2018.

Helber MJ, Moore JE, Williams AM, et al. Ibrutinib therapy for lymphoplasmacytic lymphoma. 2017. *American Journal of Hematology*. 2017;92:E542-E544.

Hunter Z, Yang G, Xu L, et al. Genomics, signaling and treatment of Waldenström macroglobulinemia. 2017;35(9):994-1001.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Versión 1.2018 - 7 de marzo de 2018. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/waldenstroms.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf). Consultada el 20 de junio de 2018.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients. Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Versión 1.2017. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/waldenstroms/index.html>. Consultada el 20 de junio de 2018.

Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2015/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/), basada en la presentación de datos SEER de noviembre de 2017, publicada en el sitio web de SEER en abril de 2018. Consultada el 20 de octubre de 2018.

Paludo J, Abeykoon J, Shreders A, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Annals of Hematology*. 2018;97:1417. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3311-z>. Consultada el 20 de octubre de 2018.

Sacco A, Fenotti A, Affo L, et al. The importance of the genomic landscape in Waldenström's macroglobulinemia for targeted therapeutic interventions. *Oncotarget*. 2017;8(21):35435-35444.

Steingrímsson V, Landgren O, Kristinsson SY (2017) Epidemiology of Waldenström Macroglobulinemia. En: Leblond V, Treon S, Dimopoulos M. (eds) Waldenström's Macroglobulinemia. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22584-5\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22584-5_9). Consultada el 20 de octubre de 2018.

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

Treon SP, Castillo JJ. What should be the goal of therapy for Waldenström macroglobulinemia patients? Complete response should be the goal of therapy. *Blood Advances*. 2017;1(25):2486-2490.

Xu L, Tsakmaklis N, Yang G, et al. Acquired mutations associated with ibrutinib resistance in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2017;129(18):2519-2525.

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.