

Macroglobulinemia de Waldenstrom

Preguntas y Respuestas





Macroglobulinemia de Waldenstrom Preguntas y Respuestas

Declaración de la visión de la IWMMF

Apoyo a todos los afectados por la macroglobulinemia de Waldenstrom mientras se avanza en la búsqueda de una cura.

Declaración de la misión de la IWMMF

Ofrecer apoyo mutuo y aliento a la comunidad de macroglobulinemia de Waldenstrom y a otros con un interés en la enfermedad.

Proporcionar información y programas educativos que aborden las preocupaciones de los pacientes.

Promover y apoyar a la investigación para conducir a mejores tratamientos y, en última instancia, a la cura.

Editado por la Fundación del Waldenstrom Macroglobulinemia Internacional (IWMMF)

Esta información se proporciona sin costo alguno para usted. Por favor, considere unirse y / o contribuir con la IWMMF para que podamos seguir ofreciendo materiales como este y apoyar la investigación hacia mejores tratamientos y una cura para la macroglobulinemia de Waldenstrom. Usted puede inscribirse y / o contribuir desde nuestro sitio web, www.iwmmf.com, o puede enviar su contribución a: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.

IWMMF es una organización sin fines de lucro exenta de impuestos, la Fed ID es #54-1784426.

Revisado 2015

La publicación de este folleto es apoyado por una subvención educativa de Idera Pharmaceuticals



PRÓLOGO

Esta edición de *Preguntas y respuestas* de 2014 fue publicada por la Fundación internacional para la macroglobulinemia de Waldenstrom (IWWMF), una organización sin fines de lucro fundada en 1994 por Arnold Smokler. La IWWMF se estableció para ofrecer apoyo y aliento mutuos a la comunidad que padece macroglobulinemia de Waldenstrom y a otras personas interesadas en la enfermedad; proporcionar información y programas educativos que aborden las inquietudes de los pacientes, y promover y apoyar las investigaciones que conduzcan a mejores tratamientos y, en última instancia, una cura. Agradecemos las contribuciones deducibles de impuestos. En la portada de este cuadernillo se ofrece información de contacto de la IWWMF.

Preguntas y respuestas se publicó inicialmente en agosto de 2003. Mary Ann Foote, PhD, asistió con la redacción del manuscrito original. La IWWMF reconoce y agradece a David Agus, médico, Morie Gertz, MD, Robert Kyle, MD y a Alan Saven, MD, por haber revisado el manuscrito original. El cuadernillo fue revisado en 2010 y nuevamente en 2014 por Suzanne Herms y Guy Sherwood, MD, y revisado por Robert Kyle, MD.

Copyright IWWMF, 2003

Revisado en 2010

Revisado en 2014

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN _____	4
¿QUÉ ES LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM? _____	4
¿QUÉ SON LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS? ¿DE QUÉ MANERA SE MODIFICAN CON LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM? _____	5
¿CUÁL ES LA PREVALENCIA DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM? _____	8
¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM? _____	9
¿EXISTEN FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS DE DESARROLLO DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM? _____	10
¿CUÁLES SON LOS SIGNOS Y LOS SÍNTOMAS? _____	12
¿DE QUÉ MANERA SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO Y SE CONTROLA LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM? _____	16
¿DE QUÉ MANERA SE TRATA LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM? _____	19
¿CUÁLES SON ALGUNAS DE LAS TERAPIAS EMERGENTES? _____	34
¿DE QUÉ MANERA SE MIDE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO? _____	37
¿QUÉ SON LOS ENSAYOS CLÍNICOS? ¿EXISTEN ENSAYOS CLÍNICOS PARA LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM? _____	39
¿QUÉ PUEDEN HACER LOS PACIENTES PARA AYUDARSE A SÍ MISMOS? _____	41
¿QUÉ OTROS RECURSOS ESTÁN DISPONIBLES? _____	43
GLOSARIO _____	48
REFERENCIAS _____	57

INTRODUCCIÓN

Preguntas y respuestas se diseñó para abordar preguntas comunes acerca de la macroglobulinemia de Waldenstrom (WM) para personas que padecen la enfermedad, sus familias, amigos y demás personas interesadas. Se recomienda a las personas que se les ha diagnosticado recientemente la enfermedad que lean el cuadernillo desde el principio hasta el final, mientras que las personas que estén más familiarizadas con la enfermedad pueden centrarse en una pregunta específica.

La respuesta a las preguntas sobre esta enfermedad requiere el uso de términos que pueden desconocer algunos lectores. Los términos relacionados con la WM aparecen en cursiva la primera vez que se utilizan y se definen en la sección “Glosario” que se encuentra al final de este cuadernillo. En caso de que los lectores tengan otras preguntas que no se encuentren en este cuadernillo o de que busquen una explicación más detallada sobre un tema en particular, deben dirigir sus consultas a un profesional de atención médica.

¿QUÉ ES LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM?

La macroglobulinemia de Waldenstrom (WM) es un cáncer raro de los *glóbulos blancos* definido por la Organización Mundial de la Salud (WHO) y por la (Clasificación Europea Americana Revisada de Linfomas) (REAL) como un *linfoma linfoplasmácítico*, un tipo de linfoma no Hodgkin de *linfocitos B (célula B)*. A menudo se lo compara con otros tipos de cánceres de los glóbulos blancos, en especial con *la leucemia linfocítica crónica* y *el mieloma múltiple*. Una de las características distintivas de la enfermedad es la presencia de un nivel de *inmunoglobulina* elevado, denominada *IgM*, a veces llamada también *paraproteína IgM* o *IgM monoclonal*.¹

El Dr. Jan Gosta Waldenström describió por primera vez la enfermedad que lleva su nombre en 1944. Analizó a dos pacientes que habían experimentado una hemorragia por la boca y la nariz y que presentaban cambios en la retina del ojo. También presentaban ganglios linfáticos agrandados y diversos valores anormales de laboratorio, como *hemoglobina* baja, recuento de *plaquetas* bajo y aumentos de una proteína desconocida, que más tarde se identificó como IgM.

A pesar de los avances en las investigaciones, la cura de la WM aún es difícil de alcanzar. A diferencia de muchos tipos de cáncer en los que la detección y el tratamiento tempranos son importantes para sobrevivir, la WM es generalmente un cáncer indolente (de crecimiento lento) que se puede controlar efectivamente por años mediante el tratamiento adecuado y, a menudo, le otorga tiempo al paciente para buscar asesoramiento médico competente, incluso otras opiniones. Existen diversas opciones de tratamiento, pero actualmente no hay un “estándar de oro” con respecto al tratamiento. En cambio, los tratamientos son adaptados a los síntomas particulares de la enfermedad, la urgencia de controlar la enfermedad, así como la edad y el estado de salud general de un paciente.

¿QUÉ SON LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS? ¿DE QUÉ MANERA SE MODIFICAN CON LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM?

Para poder entender esta rara enfermedad, es necesario entender los componentes de la sangre, que se resumen brevemente en esta sección. Se puede encontrar más información sobre la sangre, los componentes de la sangre y los análisis de sangre en los cuadernillos *Blood Tests (Análisis de sangre)* compilado por Barb Hauser y en *Medical Tests in Waldenstrom's Macroglobulinemia Including Glossary of Medical Terms Relating to Tests (Exámenes médicos de*

la *Macroglobulinemia de Waldenstrom*, incluido un glosario de términos médicos relacionados con los exámenes) por Guy Sherwood, MD, ambos disponibles del IWMMF en el sitio web de la Fundación: www.iwmmf.com.

La sangre está compuesta por una porción líquida y una porción sólida. La porción líquida (plasma) de la sangre contiene proteínas, como las inmunoglobulinas, los factores de coagulación, las hormonas y la *albúmina*, así como electrolitos, como sodio, cloruro, potasio, calcio y magnesio. Cuando el plasma se coagula, el líquido restante se denomina suero. La porción sólida de la sangre contiene células sanguíneas, como los *glóbulos rojos* (eritrocitos), glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas (trombocitos).

Los distintos tipos de células sanguíneas tienen funciones diferentes. Los glóbulos rojos transportan oxígeno desde los pulmones hacia otras áreas del cuerpo. La hemoglobina es una proteína grande con contenido de hierro que se encuentra en los glóbulos rojos y es la molécula que transporta oxígeno. Las plaquetas ayudan a que la sangre se coagule. Si se rompe un vaso sanguíneo, las plaquetas se combinan con la superficie del vaso sanguíneo roto, se adhieren unas a otras y ayudan a detener la hemorragia. Tanto los glóbulos rojos como las plaquetas se encuentran principalmente en la sangre, mientras que algunos glóbulos blancos se encuentran no solo en la sangre, sino también en otros tejidos corporales. La función principal de todos los glóbulos blancos es eliminar sustancias extrañas del cuerpo, como las bacterias, virus y hongos. *Los neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, macrófagos, linfocitos T (células T), linfocitos citotóxicos espontáneos* y los linfocitos B (células B) son distintos tipos de glóbulos blancos.

Los glóbulos rojos, las plaquetas y los glóbulos blancos se desarrollan a partir de células sanguíneas primitivas, denominadas *células madre hematopoyéticas*. Estas células madre son únicas ya que también pueden producir otras células madre sanguíneas. El proceso de

desarrollo de las células sanguíneas, denominado *hematopóyesis*, se ilustra en la figura 1.

La hematopóyesis tiene lugar principalmente en la *médula ósea*, un tejido esponjoso que se encuentra dentro de los huesos. La hematopóyesis ocurre en todos los huesos en el nacimiento. No obstante, en la edad adulta, ocurre únicamente en la espina dorsal (vértebras), costillas, cráneo, cadera, hombros, esternón y los huesos largos (fémur y húmero).

Los pacientes que padecen WM pueden experimentar una menor capacidad para producir uno o más tipos de células sanguíneas en la médula ósea a raíz de que las *células linfoplasmáticas* de la WM se infiltran en la médula ósea, lo que interfiere con la hematopóyesis normal.

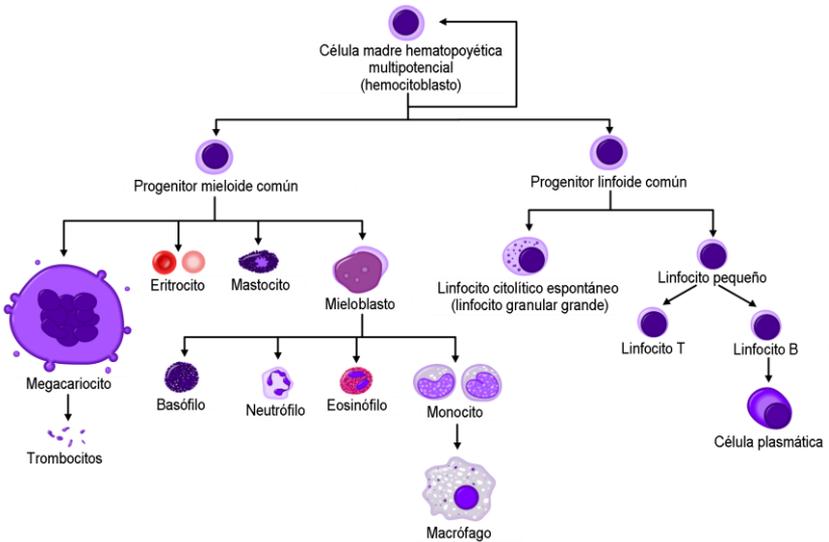


Figura 1. Hematopóyesis, el proceso de diferenciación de células sanguíneas.

Por lo general, las células B se desarrollan en *células plasmáticas*, según se indica en la figura 1. La función que cumplen las células plasmáticas es secretar inmunoglobulinas (también conocidas como *anticuerpos*), que son proteínas que se producen cuando se detecta

una sustancia extraña o *antígeno* en el cuerpo. Las inmunoglobulinas revisten la sustancia extraña de modo que otros tipos de glóbulos blancos puedan eliminarla. Se identificaron cinco clases de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM.

En la WM, el desarrollo normal de una célula B se altera exactamente antes de que se desarrolle en una célula plasmática, lo que da como resultado la típica célula linfoplasmática de la WM, que luego prolifera en lugar de atravesar el proceso normal de muerte celular programada.

La inmunoglobulina IgM, que se produce en exceso con la WM, es la inmunoglobulina que generalmente predomina de manera temprana durante el curso de una infección. También es conocida como macroglobulina debido a su tamaño, es la más grande de las inmunoglobulinas, y este tamaño es el motivo por el cual puede provocar un mayor espesamiento de la sangre en los pacientes con WM. Por lo general, los pacientes con WM presentan niveles más bajos de inmunoglobulinas normales por motivos que no se conocen completamente.

¿CUÁL ES LA PREVALENCIA DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM?

La WM es un cáncer raro. Los análisis de cánceres nuevos informados en los Estados Unidos muestran que el cáncer de células sanguíneas o hematológico, como la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple representan alrededor del 9,3% de todos los tipos de cáncer y la WM representa sólo alrededor del 0,1% de todos los tipos de cáncer. Estas cifras indican que a aproximadamente 1.700 personas en los Estados Unidos se les diagnostica esta enfermedad todos los años. Esto se compara con alrededor de 235.000 personas diagnosticadas con cáncer de mama y 233.000 personas diagnosticadas con cáncer de próstata en 2014.²

¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM?

A pesar de que la WM no tiene cura, en la mayoría de los casos se pueden tratar efectivamente con el fin de brindar una buena calidad de vida durante varios años. Pese a que en la bibliografía anterior se informó que la mediana de supervivencia era de 5 a 7 años, el tiempo de supervivencia ha incrementado a un ritmo constante con la llegada de tratamientos más efectivos.

Se llevó a cabo una revisión de 337 pacientes con WM sintomática recientemente diagnosticada que fueron atendidos entre 1960 y 2001 en la Clínica Mayo (Mayo Clinic) en Rochester, MN. La mediana de supervivencia desde el momento del diagnóstico era de 6,4 años; sin embargo, esto incluía muertes por diversas causas. Sólo el 53% murió por WM o por complicaciones de la terapia. La supervivencia específica de la enfermedad era de 11,2 años.³

Este aumento en la supervivencia ha sido confirmado por un análisis más reciente de tendencias de supervivencia, según la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER), en el que se observó a 6.231 pacientes con WM diagnosticados entre 1980 y 2010. La supervivencia relativa era el punto final de interés y los análisis por un periodo de tiempo fueron llevados a cabo para estudiar las tendencias de una supervivencia relativa de 5 años. Los pacientes diagnosticados entre 2001 y 2010 tuvieron índices de supervivencia más altos de 5 y 10 años que los de los pacientes diagnosticados durante 1980-2000. Lo más probable es que estos índices de supervivencia más altos sean el resultado de terapias más efectivas.⁴

El pronóstico es una predicción del curso probable de una afección o enfermedad. En diversos estudios se intentó determinar los factores que afectan el pronóstico de los pacientes que padecen WM y en un

estudio internacional se desarrolló el ampliamente aceptado Sistema Internacional de Puntuación para el Pronóstico de la Macroglobulinemia de Waldenstrom (International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia, ISSWM). Este estudio no incluyó a los pacientes asintomáticos que aún no habían recibido tratamiento, pero en cambio solo a los pacientes que tenían síntomas de la enfermedad. Se identificaron cinco factores adversos para la supervivencia: La edad avanzada (más de 65 años), un nivel de hemoglobina inferior o equivalente a 11,5 g/dL, un recuento de plaquetas inferior o equivalente a 100 K/uL, *microglobulina beta-2* superior a 3 mg/L y concentración de IgM monoclonal en suero superior a 7,0 g/dL (o 7.000 mg/dL). A partir de estos factores, los pacientes se categorizaron en tres grupos. Los pacientes de bajo riesgo se presentaron en el tratamiento con no más de un factor adverso y edad inferior o equivalente a 65 años. Estos pacientes tenían un índice de supervivencia de 5 años del 87%. Los pacientes de riesgo intermedio presentaban dos factores adversos o una edad superior a los 65 años y tenían un índice de supervivencia de 5 años del 68%. Los pacientes de riesgo alto tenían tres o más factores adversos y un índice de supervivencia de 5 años del 36%.⁵

En 2009, el Grupo Oncológico del Suroeste (Southwest Oncology Group) identificó un nivel mayor de lactato deshidrogenasa sérica (LDH) como otra variable que afectaba negativamente el pronóstico.⁶ El rango normal de LDH es de 104-333 IU/L.

¿EXISTEN FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS DE DESARROLLO DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM?

Un factor de riesgo es todo aquello que aumenta las probabilidades de desarrollar una enfermedad. Los únicos factores de riesgo que fueron identificados de manera definitiva en la WM son: sexo masculino, edad avanzada, raza blanca y diagnóstico de *gammapatía monoclonal de significación indeterminada (MGUS)* de tipo IgM.

El riesgo es considerablemente mayor en los hombres que en las mujeres, y la incidencia de la enfermedad también aumenta en las personas mayores. El promedio de edad en el diagnóstico es de 62, a pesar de que se informó sobre pacientes de hasta 18 años. La incidencia anual aumenta considerablemente a medida que se incrementa la edad. La raza es aparentemente un factor de riesgo, ya que la incidencia es mayor en las personas de raza blanca que en las de raza negra.⁷ No hay disponibles cifras confiables con respecto a otras razas.

Las personas con MGUS de tipo IgM tienen un mayor riesgo de desarrollar WM. En un estudio a largo plazo de MGUS de IgM, la incidencia de la progresión a la WM y otras neoplasias linfoides era del 10% en 5 años, 18% en 10 años y 24% en 15 años.⁸

Diversos informes sugieren un vínculo entre la WM y determinados virus o factores genéticos y ambientales. Las conclusiones de las investigaciones indican un elemento de susceptibilidad familiar que es más significativo que con otros tipos de cáncer de linfocitos B.^{9,10} Cierta evidencia vincula la enfermedad con la eliminación del cromosoma 6, aunque esta anomalía no está presente en todos los casos de WM.¹¹ Los factores ambientales, como la exposición a radiaciones y la exposición ocupacional a cuero, goma, pinturas y tinturas también fueron incluidos en algunos estudios, al igual que determinadas enfermedades y virus autoinmunes, como la hepatitis C. No obstante, no se determinó de manera uniforme que alguno de estos factores aumente el riesgo.

Descubrimientos más recientes acerca de la biología y la genética de la WM indican que una mutación particular en un gen prevalece en alrededor del 90% de los pacientes con WM. El gen involucrado se denomina MYD88, que significa respuesta primaria de diferenciación de mieloides 88. La mutación de este gen cambia un aminoácido a otro y se denomina MYD88 L265P.¹² En este punto no se considera que posiblemente provoque WM; sin embargo, parece desempeñar un rol importante en la proliferación y supervivencia de las células de WM ya

que conduce a la sobreexpresión de proteínas en la célula e indica las vías involucradas en el desarrollo y activación de células B. Los tratamientos han sido desarrollados y se siguen desarrollando con hincapié en algunas de las vías descendentes de este gen y parecen ser bastante efectivos.

Las investigaciones siguen en curso con el fin de descubrir mutaciones genéticas adicionales en la WM y su importancia como factores de riesgo posibles de desarrollar la enfermedad o de influir en su progresión. Un gen candidato de este tipo parece ser CXCR4 y una mutación en este gen puede ser un factor adverso del pronóstico.

¿CUÁLES SON LOS SIGNOS Y LOS SÍNTOMAS?

La WM puede provocar una amplia variedad de signos y síntomas, de los cuales los más comunes son la fatiga debida a la *anemia*, provocada por una disminución en la cantidad de glóbulos rojos. A raíz de que los glóbulos rojos se producen en la médula ósea, la infiltración de la médula con células de WM puede afectar negativamente su producción. Los signos y síntomas típicos de la WM se enumeran en la Tabla 1. La mayoría de estos se pueden atribuir a la proliferación de células linfoplasmáticas de la WM o a la secreción de IgM monoclonal.

Hemorragia anormal de las encías y la nariz	Mareo
Recuento menor de glóbulos rojos	Síntomas neurológicos
Hígado agrandado	Impedimento visual
Ganglios linfáticos agrandados	Debilidad
Bazo agrandado	Pérdida de peso
Fatiga	Sudoración nocturna

Tabla 1. Signos y síntomas comunes de la macroglobulinemia de Waldenström

Existen diversas afecciones que pueden estar relacionadas con la WM, aunque no necesariamente. Pueden ocurrir en algunos pero no en todos los pacientes. Estas incluyen: *síndrome de hiperviscosidad*, *neuropatía periférica*, *crioglobulinemia*, *enfermedad de aglutininas en frío* y *amiloidosis*, que se describen brevemente a continuación.

Se informó que el síndrome de hiperviscosidad ocurre en aproximadamente el 10 al 30% de los pacientes, dependiendo del estudio, y es el resultado de una mayor concentración de IgM. Como se indicó antes, las moléculas de IgM son grandes y contribuyen con el aumento del espesor de la sangre (viscosidad). Los signos y síntomas de la hiperviscosidad incluyen hemorragias crónicas por la nariz, las encías y, con menos frecuencia, el tracto gastrointestinal; dolor de cabeza; zumbido en los oídos (tinitus); mareo (vértigo); discapacidad auditiva; visión borrosa o pérdida de la visión; venas varicosas de forma de embutidos en la retina e hinchazón del disco óptico en la parte trasera del ojo (papiledema). En casos graves, puede desarrollarse insuficiencia cardíaca, amodorramiento (somnia), estupor y coma. Los síntomas de la hiperviscosidad ocurren con más frecuencia en concentraciones de IgM superiores a los 4.000 mg/dL. No obstante, dichas concentraciones no necesariamente se asocian con la hiperviscosidad, ya que existe una variabilidad considerable en la cantidad de IgM que produce síntomas de hiperviscosidad en un individuo.

La neuropatía periférica es una complicación de la WM que se informa con frecuencia. La incidencia varía de acuerdo con el estudio, pero por lo general es de alrededor del 20 al 30%. Las características clínicas de la neuropatía periférica son predominantemente sensoriales, con sensaciones anormales como ardor, picazón, comezón, hormigueo o entumecimiento, que generalmente se advierten por primera vez en los pies. Por lo general, las sensaciones son simétricas, afectan a ambos pies de igual manera, y progresan lentamente hacia la parte superior de las piernas, las manos y los brazos. La fuerza es con frecuencia normal. La neuropatía periférica en la WM, por lo general, es provocada por el flujo de IgM dirigida a

antígenos específicos sobre la capa de los nervios (mielina), lo que conduce a la disfunción del nervio. Los síntomas pueden reducirse con gabapentina (Neurontin), pregabalina (Lyrica), amitriptilina (Elavil), opiáceos, entre otros. Estos medicamentos enmascaran los síntomas pero no disminuyen la progresión de la neuropatía periférica. El tratamiento de la neuropatía relacionada con la IgM está dirigido a la reducción del flujo de IgM, generalmente mediante una terapia basada en *plasmaféresis* o rituximab, los que se explican con más detalle en la sección de este cuadernillo denominada “¿De qué manera se trata la Macroglobulinemia de Waldenstrom?”.

La crioglobulinemia literalmente significa “anticuerpo frío en la sangre” y se refiere a las propiedades físicas y químicas del anticuerpo involucrado. Las crioglobulinas se precipitan a temperaturas inferiores a la temperatura corporal y luego se vuelven a disolver a temperaturas más altas. La crioglobulinemia se debe generalmente a causas que se desconocen, pero en algunos casos se puede asociar con una enfermedad subyacente, como la WM. Con frecuencia, el tipo de crioglobulinemia asociada con la WM no provoca síntomas hasta que la concentración de anticuerpos alcanza niveles elevados, en cuyo punto puede producir una variedad de síntomas ya que el anticuerpo precipitado obstruye físicamente los vasos sanguíneos más pequeños. Si se presentan, los síntomas pueden incluir manos o pies azulados a raíz del frío, el fenómeno de Raynaud (dedos de las manos y los pies pálidos y entumecidos por el frío), púrpura (marcas moradas en la piel), hemorragias, úlceras y gangrena en los dedos de las manos y los pies. Los pacientes con WM deben ser examinados durante el diagnóstico para detectar la presencia de crioglobulinemia, ya que puede complicar el tratamiento y afectar los resultados de otros análisis de laboratorio.

La enfermedad de aglutininas en frío se confunde a menudo con la crioglobulinemia porque ambas afecciones implican anticuerpos (generalmente de tipo IgM) que reaccionan a temperaturas bajas. No obstante, los anticuerpos responsables de la enfermedad de aglutininas en frío se dirigen específicamente contra las proteínas que

se encuentran en los glóbulos rojos de una persona. Esta característica es la responsable de una de sus manifestaciones principales: *la anemia hemolítica*. Las aglutininas en frío ocurren naturalmente en prácticamente todas las personas, pero a niveles bajos que casi nunca ocasionan problemas. Las concentraciones altas pueden provocar anemia porque los glóbulos rojos se destruyen con mayor rapidez que lo que puede reemplazar la médula ósea. Los signos y síntomas clínicos de la enfermedad de aglutininas en frío varían de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. Estos pueden incluir el fenómeno de Raynaud, dolor en los dedos de las manos y los pies, anemia, fatiga, falta de aliento, ictericia y orina de color oscuro provocada por la presencia de hemoglobina. Algunos de estos síntomas, como el fenómeno de Raynaud, son similares a los de la crioglobulinemia, pero la anemia hemolítica no es una consecuencia de las crioglobulinas.

La amiloidosis es un grupo de enfermedades provocadas por la presencia de una proteína anormal llamada amiloide en diversos tejidos y órganos del cuerpo. La proteína amiloide forma fibras anormales que pueden lesionar determinados tejidos y órganos o interferir con su función normal. La proteína se pueden depositar en un área localizada o de manera sistémica (en todo el cuerpo). Los tejidos y órganos más comunes comprometidos son los riñones, el corazón, el tracto gastrointestinal, los nervios periféricos y el hígado. Los síntomas pueden variar en gran medida según los tejidos y órganos que contienen los depósitos de la proteína anormal. Los signos y síntomas clínicos de la amiloidosis pueden ser vagos, como debilidad, fatiga, pérdida de peso, falta de aliento, sensaciones anormales en los pies, hígado o bazo agrandados, hemorragia bajo la piel y anemia. Los signos y síntomas más específicos pueden incluir hinchazón de las extremidades, agrandamiento de la lengua, síndrome del túnel carpiano, absorción deficiente de alimentos, engrosamiento de la piel, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal inexplicadas.

Los pacientes con WM pueden presentar afectación gastrointestinal, de los riñones, de los ojos o la piel. Las lesiones en los huesos son poco comunes y se informan en menos del 5% de los casos. La afectación de los riñones ocurre con muy poca frecuencia. Raras veces, los tumores con células de tipo de la WM fueron informados en otras partes del cuerpo, como en la columna vertebral, los senos, las extremidades, etc.

Una complicación inusual de la WM es el *síndrome de Bing-Neel*, que implica la infiltración del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) por las células de la WM o la paraproteína IgM. Las manifestaciones del síndrome de Bing-Neel pueden incluir el deterioro mental, confusión, perturbación visual, irritabilidad, cambios en la personalidad, convulsiones y coma.

¿DE QUÉ MANERA SE REALIZA EL DIAGNÓSTICO Y CONTROLA LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM?

El diagnóstico de la WM se realiza mediante la demostración de la infiltración de la médula ósea con células linfoplasmáticas, la presencia de una proteína monoclonal IgM, independientemente de su concentración, y un *análisis inmunofenotípico* (*citometría de flujo* o *inmunohistoquímica*) complementario que detecte proteínas específicas superficiales, denominadas marcadores de grupos de diferenciación (CD), en las células linfoplasmáticas de la médula ósea.¹³ Cada tipo de cáncer, incluyendo los cánceres de linfocitos B como la WM, tiene su propio patrón de identificación de marcadores de CD y este patrón es el que ayuda a confirmar el diagnóstico. El patrón típico de CD de la WM es CD19+, CD20+, CD5-, CD10-, CD22+, CD23- y CD79+ (+ significa que el marcador está presente en la célula, mientras que - significa que está ausente), pese a que pueden ocurrir variaciones de este patrón típico.¹⁴

La presencia de células linfoplasmacíticas en la médula ósea se determina por medio de la *aspiración y biopsia de la médula ósea*. Este procedimiento normalmente implica insertar una aguja en un hueso y extraer un pedazo de hueso y parte de médula ósea, generalmente de la parte posterior de la pelvis (cresta ilíaca). Si bien la aspiración y biopsia de la médula ósea son fundamentales para el diagnóstico, no se utilizan generalmente para el control de la enfermedad debido a su naturaleza invasiva, salvo en circunstancias especiales, como un protocolo de ensayo clínico.

En el diagnóstico también se utilizan los análisis de laboratorio de sangre, suero y orina. El diagnóstico por imágenes (radiografías, *tomografías computarizadas [CT]* y *tomografía por emisión de positrones [PET]*) del pecho, el abdomen, la pelvis y otras áreas busca evidencia de ganglios linfáticos, hígado o bazo agrandados o tumores de tejidos blandos.

En la tabla 2 se enumeran los análisis de laboratorio comunes que se pueden utilizar para diagnosticar o monitorear la WM, así como los valores normales del intervalo de referencia.

Los rangos de referencia de laboratorio no están estandarizados a nivel nacional y, por consiguiente, podrían variar ligeramente según el laboratorio. Además, algunos rangos varían según la edad y el género. Por lo general, los pacientes deberían seguir las tendencias de sus resultados de los análisis de laboratorio con el transcurso del tiempo. Todos los análisis de laboratorio tienen un grado inherente de imprecisión, algunos más que otros, y dependen de una adecuada recolección de muestras, manejo e interpretación de resultados precisos. Si existen dudas en torno a un resultado de un análisis de laboratorio, debe ser repetido.

Análisis de sangre	Valor normal	Anormalidad de WM
Recuento de glóbulos blancos (WBC)	3,5-6,1 K/uL	Puede disminuir
Diferencial leucocitario:		
Neutrófilos	50-70% de recuento de WBC	Puede disminuir
Linfocitos	20-30% de recuento de WBC	Puede disminuir o aumentar
Monocitos	2-9% de recuento de WBC	Puede disminuir
Basófilos	<1% de recuento de WBC	Puede disminuir
Eosinófilos	0-7% de recuento de WBC	Puede disminuir
Recuento de glóbulos rojos	4,7-6,1 M/uL	Puede disminuir
Hemoglobina	14-18 g/dL	Puede disminuir
Hematocrito	39-51%	Puede disminuir
Plaquetas	130-400 K/uL	Puede disminuir
Eritrosedimentación	0-20 mm/hr	Aumento
IgM	50-300 mg/dL	Aumento
Viscosidad sérica	1,4-1,8 cP	Puede aumentar
Microglobulina beta-2	<2 mg/L	Puede aumentar
Siglas: K, mil; uL, microlitro; M, millón; g, gramo; dL, decilitro; mm, milímetro; hr, hora; mg, miligramo; cP, centipoise; L, litro		

Tabla 2. Análisis de laboratorio comunes utilizados para diagnosticar y monitorear la macroglobulinemia de Waldenstrom

Se puede encontrar más información sobre los análisis de laboratorio en los los cuadernillos *Blood Tests (Análisis de sangre)* compilado por Barb Hauser y en *Medical Tests in Waldenstrom's Macroglobulinemia Including Glossary of Medical Terms Relating to Tests (Exámenes médicos de la Macroglobulinemia de Waldenstrom, incluido un glosario de términos médicos relacionados con los exámenes)* por Guy Sherwood, MD, ambos disponibles del IWmf en el sitio web de la Fundación: www.iwmf.com.

¿DE QUÉ MANERA SE TRATA LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM?

Enfoque terapéutico

El inicio del tratamiento en una etapa temprana del curso de la enfermedad en un paciente asintomático no prolonga la supervivencia; por consiguiente, el tratamiento se retrasa hasta el inicio de la enfermedad sintomática. Algunos pacientes con cantidades incrementadas de IgM o cantidades incrementadas de células linfoplasmáticas en la médula ósea (que se mide como porcentaje de la infiltración de la médula ósea) pueden permanecer estables y continuar siendo asintomáticos durante un periodo prolongado. Se considera que tales pacientes padecen WM latente y que están en *observación y espera*, lo que significa que se controla regularmente el estado de su enfermedad y su salud para detectar cambios, a veces durante años, antes de iniciar cualquier tratamiento.

Los signos y síntomas que pueden requerir el inicio del tratamiento incluyen los siguientes: fatiga, fiebre recurrente, sudoración nocturna, pérdida de peso, ganglios linfáticos voluminosos (agrandados), hígado o bazo muy agrandados, infiltración sintomática de órganos o tejidos, hemoglobina inferior a 10 g/dL, plaquetas inferiores a 100.000/uL, hiperviscosidad, neuropatía periférica grave, crioglobulinemia sintomática, anemia por aglutininas frías, insuficiencia renal relacionada con la IgM y amiloidosis.¹⁵ Consulte la sección de este cuadernillo denominada “Cuáles son los signos y síntomas” para obtener descripciones de varias de estas afecciones.

El tratamiento puede consistir de un solo fármaco (terapia de agente único) o dos o más fármacos (terapia combinada). La mayoría de los estudios parecen indicar que las terapias combinadas son más efectivas y generan respuestas mejores o que tienen mayor duración.

El tratamiento, por lo general, se puede administrar en un ámbito ambulatorio o en el hogar; además, puede administrarse por vía oral, intramuscular o inyección subcutánea; o bien, mediante terapia intravenosa. En algunos tratamientos es necesario tomar determinados medicamentos el día anterior o en el día del tratamiento con el fin de reducir los efectos secundarios asociados con la administración. El tratamiento puede ocasionar la supresión temporal de la médula ósea y el sistema inmunológico, lo que conduce a recuentos sanguíneos bajos y una mayor susceptibilidad a infecciones. Se puede requerir una terapia complementaria para reducir estos efectos secundarios y puede incluir transfusiones y medicamentos, tales como factores de crecimiento para incrementar la producción de glóbulos rojos y glóbulos blancos, antibióticos, agentes antivirales y agentes antifúngicos.

Las opciones disponibles de tratamiento incluyen: *quimioterapia*; *terapia de anticuerpo monoclonal*; *inhibidores de proteasoma*; *fármacos inmunomoduladores*; *corticoesteroides*; procedimientos como la plasmaféresis, *esplenectomía*, radiación o *trasplante de células madre* y terapias emergentes más nuevas. A continuación se describen cada uno con más detalle.

En 2015, Imbruvica (ibrutinib) se convirtió en el primer tratamiento específicamente aprobado para WM por la Food and Drug Administration. La mayoría de los tratamientos en uso ya han sido aprobados para cánceres relacionados como la leucemia linfocítica crónica, linfoma y mieloma múltiple. Una vez que los ensayos clínicos establezcan que el perfil de seguridad de estos tratamientos es aceptable y que son efectivos para los pacientes con WM, pueden ser prescritos para su uso “alternativo” en la WM.

Las consideraciones individuales del paciente son importantes al momento de decidir sobre un tratamiento – estas incluyen: la presencia de recuentos sanguíneos bajos, la necesidad de un control rápido de la enfermedad, la edad, la salud general, las preferencias del

paciente y la posibilidad de un futuro trasplante autólogo de células madre.

Las terapias basadas en rituximab son el tratamiento inicial (de primera línea) preferido para muchos pacientes con WM. Estas incluyen terapias con ciclofosfamida, como DRC (dexametasona, rituximab y ciclofosfamida). La terapia combinada R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, *doxorubicina*, *vincristina* y prednisona) ya no se considera una opción de primera línea. La bendamustina y el rituximab (BR) ahora son una opción primaria, especialmente para pacientes con masa tumoral alta, y el bortezomib solo o combinado con el rituximab es adecuado para los pacientes con características específicas de riesgo alto, como la hiperviscosidad o en pacientes más jóvenes que tal vez deseen evitar la terapia de agente alquilante. Las combinaciones de nucleósidos análogas no se recomiendan como terapia primaria, pero siguen siendo una opción para los pacientes con enfermedad recidivante o resistente. En los pacientes que pueden ser candidatos para la terapia de agente único por vía oral, se recomienda la fludarabina oral (si está disponible) en lugar del clorambucilo.¹⁶

La neuropatía es un síntoma en un porcentaje significativo de pacientes con WM; por lo tanto, los pacientes y sus médicos deberían saber que la neuropatía también puede ser un efecto secundario importante de determinados regímenes de tratamiento, incluyendo aquellos con bortezomib y talidomida. Es necesario hacer hincapié en la evaluación cuidadosa de los pacientes para detectar el desarrollo o empeoramiento de la neuropatía.

Se recomienda que los pacientes con WM no tratada o recidivante participen en ensayos clínicos donde se exploren agentes o estrategias de tratamientos nuevos. Fuera de los ensayos clínicos, la opción terapéutica tras la recidiva (denominada tratamiento de rescate) depende del uso de la terapia de primera línea, la calidad y la duración de la respuesta lograda durante dicha terapia y de otras variables, como la edad, la tolerancia a la terapia inicial, las posibilidades de realizar un trasplante de células madre, etc. La

reutilización de una terapia de agente único de primera línea o una terapia combinada es razonable si un paciente logró una respuesta que duró 12 o más meses. Para los pacientes que tuvieron respuestas cortas o resistencia a la terapia de primera línea, el tratamiento de rescate puede consistir en agentes de una clase diferente, ya sea solos o combinados.¹⁷

El trasplante de células madre en la WM requiere una evaluación y selección más extensa de pacientes individuales, con un enfoque principal en los pacientes con una enfermedad de riesgo alto o en pacientes jóvenes con una enfermedad agresiva. Los pacientes que pueden ser candidatos futuros para el trasplante autólogo de células madre deben tener precaución en no seguir tratamientos que dañen sus células madre, como los análogos nucleósidos, salvo que sus células madre hayan sido recolectadas y guardadas previamente. Las terapias adecuadas de primera línea pueden ser el rituximab de agente único o las combinaciones basadas en ciclofosfamida, mientras que los regímenes basados en bortezomib pueden ser tratamientos de rescate adecuados.¹⁸

A continuación se resumen las opciones de tratamiento en uso por los pacientes con WM. Para obtener una revisión más exhaustiva, consulte el cuadernillo *Treatment Options (Opciones de tratamiento)* de Guy Sherwood, MD, que está escrito principalmente para los pacientes; o bien, el cuadernillo *Review of Therapy (Revisión de la terapia)* por Morie A. Gertz, MD, que está escrito para los profesionales de atención médica. Ambos están disponibles a través de la IWMMF.

Quimioterapia

Una de las opciones más comunes utilizadas en el tratamiento de la WM ha sido la quimioterapia. La tabla 3 enumera los fármacos de quimioterapia seleccionados.

Los agentes alquilantes que se utilizan comúnmente incluyen el clorambucilo, la ciclofosfamida y la bendamustina. A partir de la década de 1940, los agentes alquilantes fueron una de las primeras clases de fármacos utilizados para tratar el cáncer. Son fármacos no específicos dirigidos a las células de crecimiento rápido en todo el cuerpo, lo que provoca daños al ADN en cualquier punto del ciclo celular. No solo afectan muchas células malignas, sino también las células de la médula ósea que se dividen rápidamente, el revestimiento del estómago y los folículos pilosos, lo que a menudo causa *citopenias*, náuseas y caída del cabello. Los agentes alquilantes se utilizan con frecuencia en combinación con otros fármacos, como los análogos nucleósidos de purina, los corticoesteroides o los anticuerpos monoclonales.

El clorambucilo (Leukeran) es uno de los agentes alquilantes más antiguos que se utiliza para la WM. El clorambucilo ha producido respuestas menores y parciales en alrededor del 60% de los pacientes; no obstante, son poco frecuentes las respuestas completas. La respuesta a la terapia con clorambucilo ocurre lentamente y puede llevar desde varios meses a más de un año. El fármaco se administra por vía oral con una dosis baja, una terapia diaria o una terapia de pulsos, que consiste en una dosis más alta administrada diariamente durante 7 días y repetida cada 6 semanas. Por lo general, el tratamiento se administra hasta que la reducción de la IgM es máxima y hasta una concentración estable (estabilización). El tratamiento se reinicia de acuerdo con los síntomas. La administración prolongada está asociada con un riesgo mayor de desarrollar complicaciones, como la formación anormal o defectuosa de células sanguíneas (*mielodisplasia*) o una leucemia secundaria.

La ciclofosfamida (Cytosan) es la base del tratamiento y ha sido utilizada en diversas combinaciones con otros fármacos, como los análogos nucleósidos, vincristina, doxorubicina, corticoesteroides o rituximab. La ciclofosfamida en la terapia combinada es muy efectiva en la WM y los índices de respuesta varían del 75 al 90%; además, parece presentar un riesgo menor de desarrollar

mielodisplasia o una leucemia secundaria que con el clorambucilo. Actualmente se considera que la ciclofosfamida combinada con rituximab y dexametasona (DRC) son una opción primaria de tratamiento para la WM.

La bendamustina (Treanda o Levact), aunque está clasificada como un agente alquilante, también presenta algunas características de un análogo nucleósido. Fue desarrollada en la ex Alemania oriental en la década de 1960, pero recién en el año 2008 se autorizó en los EE.UU. para tratar los tipos de cáncer de linfocitos B. En la actualidad es una de las opciones que se utilizan para la WM, generalmente combinada con rituximab, y parece ser bastante efectiva, con índices de respuesta del 85 al 95%. En este momento no existe mucha información acerca de los efectos a largo plazo de la bendamustina sobre las células madre de la médula ósea o sobre el riesgo de desarrollar mielodisplasia o cánceres secundarios. Por este motivo, debe utilizarse con precaución en los pacientes donde se considera el trasplante de células madre como una opción terapéutica futura.

Los análogos nucleósidos de purina imitan varios de los componentes básicos normales del ADN y, cuando se incorporan al ADN de las células cancerígenas que se dividen rápidamente, detienen su reproducción. Los análogos nucleósidos de purina que se utilizan con más frecuencia para la WM son la fludarabina (Fludara) y la cladribina o 2CdA (Leustatin). Los análogos nucleósidos de purina también se utilizan con frecuencia en diversas combinaciones con otros fármacos, como los agentes alquilantes, los corticoesteroides y/o los anticuerpos monoclonales.

La fludarabina y la cladribina son defendidas por respetados médicos y no existe ninguna indicación clara sobre cuál puede ser superior en el tratamiento de la WM. La mayoría de los médicos se inclinan al fármaco que más conocen. La fludarabina se utiliza con más frecuencia en Europa, donde se puede administrar de manera conveniente por vía oral. El retraso en las respuestas es bastante común con la fludarabina y es frecuente ver que la IgM de un

paciente siga bajando en los 6 a 12 meses siguientes a la terapia; la cladribina generalmente genera una reducción general más rápida de IgM que la fludarabina, pero produce una mayor supresión de la médula ósea y no se utiliza con frecuencia en la actualidad.

Los análogos nucleósidos de purina, especialmente en la terapia combinada, brindan a los pacientes índices de respuesta del 60 al 95% y las respuestas tienden a ser durables. Uno de los efectos secundarios más comunes de la terapia con análogos nucleósidos de purina es la supresión de la producción de células sanguíneas por la médula ósea. Este efecto secundario aumenta las posibilidades de una persona de desarrollar una infección. Cuando termina el tratamiento, la producción normal de células sanguíneas generalmente se reanuda, a pesar de que puede haber una supresión prolongada de linfocitos T. Existe un mayor riesgo de desarrollar mielodisplasia o una leucemia secundaria en los pacientes con WM tratados con los análogos nucleósidos de purina. También puede haber una mayor incidencia de *transformación* en un linfoma más agresivo tras el tratamiento con estos fármacos.

Si se está considerando el futuro trasplante autólogo de células madre, no se recomienda la exposición previa a análogos nucleósidos de purina debido al efecto que provocan sobre la capacidad para proporcionar la cantidad de células madre hematopoyéticas necesarias para un trasplante exitoso.

NOMBRE GENÉRICO (NOMBRE COMERCIAL)	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS COMUNES
Agentes alquilantes:		
Clorambucilo (Leukeran)	Oral	Náuseas, recuentos menores de células sanguíneas, fatiga, sarpullido
Ciclofosfamida (Cytosan)	Infusión u oral	Náuseas, vómitos, recuentos menores de células sanguíneas, fatiga, caída del cabello, decoloración de uñas o la piel, irritación de la vejiga
Bendamustina (Treanda o Levact)	Infusión	Náuseas, vómitos, recuentos menores de células sanguíneas, aumento de la bilirrubina, fatiga, diarrea, sarpullido
Análogos nucleósidos:		
Fludarabina (Fludara)	Infusión u oral	Náuseas, recuentos menores de células sanguíneas, fatiga, neurotoxicidad, infecciones, sarpullido
Cladribina o 2 CdA (Leustatin)	Infusión	Náuseas, recuentos menores de células sanguíneas, fatiga, infecciones, sarpullido

Tabla 3. Agentes de quimioterapia seleccionados utilizados en el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenstrom

Terapia de anticuerpo monoclonal

La terapia de anticuerpo monoclonal se basa en el uso de anticuerpos idénticos que se fabrican en grandes cantidades y están dirigidos contra un antígeno específico que se encuentra en la superficie de la célula objetivo. Una vez que el anticuerpo monoclonal se ha adherido a la superficie de la célula objetivo, puede destruir directamente la célula o activar las células inmunológicas del cuerpo para destruirlo. Los anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento de la WM se enumeran en la tabla 4.

El alemtuzumab (Campath) es un anticuerpo monoclonal dirigido al antígeno CD52 que se expresa en las células de la WM y en los *mastocitos*, que se encuentran con frecuencia asociados con las células de la WM en la médula ósea. Los resultados iniciales indicaron que este tratamiento puede ser útil en la WM, aunque la toxicidad es un problema importante. Esta terapia produce una inmunosupresión alta y, como consecuencia, se generan infecciones graves. El alemtuzumab se utiliza raras veces en la WM.

El rituximab (Rituxan o Mabthera) es una terapia de anticuerpo monoclonal dirigida contra el antígeno CD20 ubicado en diversas células cancerígenas linfoides (así como en los linfocitos B normales) y es efectivo en el tratamiento de diversos tipos de linfoma. En la actualidad se utiliza en casi todos los tratamientos para la WM, ya sea como agente único o combinado con otros tratamientos. Se informaron respuestas a la terapia con rituximab como agente único para la WM en más del 40% de los pacientes y la administración más amplia está asociada con mayores índices de respuesta. El rituximab se utiliza como tratamiento de primera línea en la WM porque es menos tóxico que los agentes alquilantes o los análogos nucleósidos. Los efectos secundarios más típicos del rituximab ocurren durante la primera infusión del fármaco, cuando los pacientes experimentan posibles escalofríos o fiebre. Las infusiones subsiguientes generalmente causan menos efectos secundarios.

Si un paciente con WM con un nivel alto de IgM o hiperviscosidad elige someterse a un tratamiento basado en rituximab, su médico debe conocer el fenómeno conocido como “llamarada” del rituximab, que ocasiona un aumento rápido pero temporal de IgM, lo que genera potencialmente un aumento de la viscosidad sérica u otras complicaciones asociadas con la IgM.¹⁹ Esto no representa un fracaso del tratamiento. Un paciente en riesgo de sufrir esta complicación debe ser controlado de cerca mientras está sometido al tratamiento con rituximab o debe considerar el uso previo de plasmaféresis para reducir la IgM.

El rituximab como agente único puede considerarse como la primera intervención en los pacientes con neuropatía leve relacionada con la IgM. En los pacientes con neuropatía moderada a grave, puede ser adecuada la terapia combinada basada en rituximab.

Algunos estudios han sugerido que la *terapia de mantenimiento* con rituximab puede prolongar la *supervivencia libre de progresión* e incrementar el período hasta el próximo tratamiento en los pacientes con determinados linfomas de linfocitos B, especialmente el linfoma folicular. En estos momentos, no parece incrementar la *supervivencia general*.^{20,21} A pesar de que los protocolos varían, un mantenimiento típico consiste en una única infusión de rituximab cada dos o tres meses hasta dos años o más tras finalizar el régimen primario de quimioterapia. Si bien algunos médicos defienden el uso del rituximab de mantenimiento para la WM, en la actualidad no existen estudios clínicos controlados que confirmen un aumento de la supervivencia libre de progresión o un aumento de la supervivencia general de los pacientes con WM.

Existen diversos anticuerpos monoclonales de segunda y tercera generación similares al rituximab que también se dirigen contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, pero han sido adaptados para mejorar la efectividad o para reducir los efectos secundarios de la infusión asociados con el rituximab. Recientemente, el ofatumumab (Arzerra) y el obinutuzumab (Gazyva) fueron aprobados para determinados tipos de cáncer de linfocitos B. El ofatumumab se utiliza en los pacientes con WM que no toleran el rituximab, pero conlleva el mismo riesgo de llamarada de IgM que el rituximab.

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra otros antígenos de la superficie, como CD19, CD38, CD40 y CD70, también están en desarrollo para el uso en el linfoma de linfocitos B y el mieloma múltiple, y algunos o todos ellos eventualmente pueden ser aplicables al tratamiento de la WM.

NOMBRE GENÉRICO (NOMBRE COMERCIAL)	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS COMUNES
Alemtuzumab (Campath)	Infusión o inyección	Falta de aliento, escalofríos, enrojecimiento facial, fatiga, fiebre, dolor de cabeza, disminución de la presión sanguínea, náuseas, vómitos, comezón, recuentos menores de células sanguíneas, infecciones
Rituximab (Rituxan o Mabthera)	Infusión	Falta de aliento, escalofríos, enrojecimiento facial, fatiga, fiebre, dolor de cabeza, disminución de la presión sanguínea, náuseas, comezón, infecciones
Ofatumumab (Arzerra)	Infusión	Falta de aliento, escalofríos, enrojecimiento facial, fatiga, fiebre, dolor de cabeza, disminución de la presión sanguínea, náuseas, comezón, infecciones

Tabla 4. Agentes de anticuerpo monoclonal seleccionados utilizados en el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenstrom

Inhibidores de proteasoma

El bortezomib (Velcade) es el primero de una clase nueva de fármacos denominados inhibidores de proteasoma y brinda índices de respuesta de aproximadamente el 40% como agente único y del 65 al 85% en la terapia combinada. También proporciona respuestas rápidas. La proteasoma es un complejo proteico grande dentro de la mayoría de las células que degrada las proteínas innecesarias o dañadas. La degradación de dichas proteínas es un proceso normal, necesario y ordenado. La interrupción de la descomposición normal de las proteínas con un inhibidor de proteasoma permite que determinadas proteínas de la célula se acumulen como “desechos” al punto que pueden interferir con la función celular y conducir a la

muerte celular (apoptosis). Las células normales parecen ser más capaces que las células cancerígenas de tolerar el fármaco sin dificultades significativas.

Los efectos secundarios del bortezomib incluyen la supresión temporal de la médula ósea, mareos, constipación, diarrea y, particularmente, neuropatía periférica.²² Se recomienda el uso de *profilaxis* contra el herpes durante la terapia. Los ensayos clínicos que utiliza programas modificados de dosificación (una vez por semana en lugar de dos veces por semana) de bortezomib combinado con rituximab o dexametasona han reducido la incidencia y gravedad de la neuropatía periférica.^{23,24} La administración de bortezomib por vía subcutánea en lugar de intravenosa tiene como resultado una neuropatía menor en los pacientes con mieloma múltiple,²⁵ aunque no se han llevado a cabo estudios clínicos para confirmar esta conclusión en los pacientes con WM.

El carfilzomib es un inhibidor de proteasoma nuevo que ha sido evaluado en combinación con rituximab y dexametasona (CaRD) en los ensayos clínicos de pacientes con WM y representa una opción nueva para reducir la neuropatía de la terapia basada en los inhibidores de proteasoma para la WM. Los inhibidores de proteasoma orales, incluidos el ixazomib y oprozomib, también se encuentran en proceso de desarrollo y prueba.

Fármacos inmunomoduladores (IMiD)

Los fármacos inmunomoduladores (IMiD) matan las células tumorales mediante cuatro mecanismos de acción descritos: privan a las células tumorales de nutrientes ya que inhiben el desarrollo de los vasos sanguíneos que las alimentan; mejoran las propiedades que destruyen el tumor de los linfocitos T y los linfocitos citolíticos espontáneos; bloquean algunas de las interacciones entre las células tumorales y otras células en el entorno de la médula ósea y, finalmente, aparentemente destruyen directamente las células

tumorales mediante un mecanismo que aún no se comprende completamente.

El fármaco inmunomodulador más conocido es la talidomida (Thalomid) que se desarrolló originalmente en la década de 1950 como un sedante, pero que se retiró del mercado cuando se descubrió que provocaba defectos de nacimiento. Luego se descubrió que era efectivo en el tratamiento del mieloma múltiple, una enfermedad relacionada estrechamente con la WM. Ha demostrado un índice de respuesta del 70% cuando se utiliza en combinación con el rituximab para la WM, pero su principal efecto secundario es la neuropatía periférica. No es una opción para la terapia primaria, salvo en los pacientes con citopenias graves.

Diversos fármacos nuevos del tipo de la talidomida han sido desarrollados, como la lenalidomida (Revlimid) y la pomalidomida (Actimid). Estos reducen la neuropatía periférica; no obstante, un estudio indicó que la terapia con lenalidomida (combinada con rituximab) aparentemente provocaba el inicio de anemia rápida en los pacientes con WM.²⁶ La pomalidomida fue aprobada para los pacientes con mieloma múltiple que son refractarios a dos regímenes de quimioterapia.

Corticoesteroides

Los corticoesteroides, como la prednisona o dexametasona, muy raras veces se utilizan solos para tratar la WM. Los corticoesteroides o la terapia combinada con agentes alquilantes y corticoesteroides puede brindar beneficios para las personas que también tienen o desarrollan determinadas complicaciones hematológicas, como la anemia hemolítica autoinmune, que se puede asociar con la WM. Los efectos secundarios son comunes y dependen de la dosis y la duración de la terapia. A pesar de los efectos secundarios potenciales de la terapia a largo plazo, está generalizado su uso en las terapias a corto plazo combinada con los anticuerpos monoclonales o agentes de quimioterapia.

Plasmaféresis

La plasmaféresis implica la extracción de sangre del cuerpo, la separación y la extracción de la porción líquida (plasma) de la sangre, el reemplazo del plasma (generalmente por medio de soluciones de albúmina y cloruro de sodio) y la devolución de los restantes componentes sanguíneos al cuerpo. La plasmaféresis puede considerarse como una forma de diálisis, donde el objetivo principal es “filtrar” o extraer la IgM (que se encuentra en el plasma) de la circulación.

La plasmaféresis se utiliza ampliamente para reducir los síntomas asociados con el síndrome de hiperviscosidad. En general, la plasmaféresis se inicia justo antes de la quimioterapia o de manera simultánea; no obstante, algunos pacientes han sido tratados de manera exitosa únicamente con plasmaféresis, en particular si no pueden tolerar terapias más tóxicas. Si se lleva a cabo de manera individual, la plasmaféresis debe repetirse con frecuencia para mantener niveles aceptables de IgM ya que el procedimiento no afecta el crecimiento ni la supervivencia de las células de la WM.

El tratamiento de la neuropatía relacionada con la IgM también puede incluir un curso de plasmaféresis seguido de otro tratamiento.

Esplenectomía

La eliminación quirúrgica del bazo (esplenectomía) ha sido un procedimiento útil para reducir la concentración de IgM en casos seleccionados tras el fracaso de la quimioterapia. Por lo general, se considera que la esplenectomía sólo alivia los síntomas de un bazo considerablemente agrandado y de determinadas anormalidades relacionadas con los recuentos sanguíneos, en particular un nivel bajo de plaquetas (trombocitopenia).

Radiación

La radioterapia ha sido utilizada en la WM, principalmente para la reducción selectiva y específica de los ganglios linfáticos agrandados y en las instancias poco comunes de tumores que se desarrollan en otros sitios, como la columna vertebral. La irradiación corporal total no se utiliza para el manejo de la WM.

Trasplante de células madre

El trasplante de células madre es viable en la WM y se ha demostrado que es efectivo para pacientes más jóvenes con una enfermedad recidivante o una enfermedad que no ha respondido a diversas líneas de terapia previas. No obstante, existen riesgos asociados con el trasplante.

Mediante el trasplante autólogo de células madre, se reinfunden las células madre hematopoyéticas propias del paciente recolectadas antes de que éste se haya sometido a una dosis alta de quimioterapia para destruir las células tumorales de la médula ósea. El trasplante alogénico de células madre utiliza células madre de un donante, ya sea un integrante de la familia (generalmente) o un individuo no relacionado. Un nuevo tipo de trasplante alogénico de células madre, llamado trasplante no mieloablativo o “mini-allo” no elimina completamente las células tumorales de la médula ósea del destinatario antes de la infusión de las células madre; se cree que las células madre del donante reconocerán las células tumorales restantes en la médula como extrañas y las destruirán. El trasplante mini-allo es menos tóxico que un trasplante alogénico regular y el tiempo de recuperación suele ser menor.

Las principales toxicidades del trasplante de células madre ocurren a raíz de que el sistema inmunológico del paciente se deprime gravemente durante el procedimiento y durante un periodo posterior. Debido a que un trasplante alogénico utiliza células madre de un donante, también existe el riesgo de complicaciones graves por el

síndrome del injerto contra huésped (GVHD), que tiene lugar cuando las células inmunes del donante consideran extrañas a las células del destinatario y las atacan. El síndrome del injerto contra huésped puede ser agudo o crónico. Un GVHD agudo o crónico conduce a un mayor riesgo de diversas complicaciones, ya sea por el GVHD en sí o por los fármacos inmunosupresores que se utilizan para tratarlo.

El trasplante autólogo de células madre se utiliza con poca frecuencia en la actualidad. En muy raras ocasiones se recomienda el trasplante alogénico de células madre para la WM.²⁷

Una opción sugerida que pueden considerar los pacientes más jóvenes es la recolección y conservación en “bancos” de sus propias células madre para un posible trasplante futuro, ya que se pueden preservar de manera segura por 20 o más años. Los pacientes que están considerando conservar en bancos sus células madre o el trasplante autólogo de células madre deben tener la precaución de evitar determinados tratamientos previos, en especial los análogos nucleósidos, que pueden afectar de manera negativa la capacidad para recolectar cantidades adecuadas de células madre.

¿CUÁLES SON ALGUNAS DE LAS TERAPIAS EMERGENTES?

En la actualidad se está estudiando una serie de regímenes y terapias nuevos. En este cuadernillo abarcaremos algunos de ellos. Aún queda por determinar la manera en que estos formarán parte del protocolo del tratamiento para la WM en el futuro.

Terapias dirigidas: inhibidores de las vías celulares

Existen diversas vías de señalización celular en los linfocitos B que pueden influir en su crecimiento y supervivencia. Algunas proteínas de estas vías pueden estar sobreexpresadas o subexpresadas en las células malignas, y esta expresión anormal puede afectar el desarrollo

y crecimiento de las células malignas. Debido a que los inhibidores de las vías celulares son más específicos, tienden a presentar menos efectos secundarios sistémicos que la quimioterapia y no son tóxicos para las células madre. La mayoría son medicamentos orales.

Uno de los tratamientos más nuevos de este tipo es el ibrutinib (Imbruvica), una terapia por vía oral dirigida a la vía de la tirosina kinasa de Bruton (BTK), que es importante en el desarrollo y activación de los linfocitos B. Imbruvica fue aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos en 2015 como tratamiento para los pacientes con WM. Es el primer fármaco aprobado específicamente para el tratamiento de WM y se espera que sea una parte de las directrices de tratamiento disponibles para WM.

Diversos agentes relativamente nuevos alteran otras vías de señalización de los linfocitos B y han sido o serán probados en los ensayos clínicos para pacientes con WM. Algunos han logrado resultados prometedores. El everolimus o RAD001 (Afinitor) está dirigido a la vía mTOR y ha sido incorporado a las pautas de la NCCN como terapia de recidiva para los pacientes con WM.²⁹ El panobinostat es un inhibidor de histona deacetilasa (HDAC), la perifosina se dirige a la vía de Akt/PI3K, el idelalisib (Zydelig) es un inhibidor de PI3K, ABT-199 es un inhibidor de Bcl-2 e IMO-8400 es un antagonista de receptores tipo Toll. Existen pocos datos disponibles en relación con su uso en la WM.

Debido a que las vías celulares son complejas y frecuentemente redundantes, es posible que los regímenes futuros de tratamientos estén compuestos de uno o más de estos agentes nuevos combinados con agentes más viejos, como los anticuerpos monoclonales y los corticoesteroides.

Radioinmunoterapia

La radioinmunoterapia combina un anticuerpo monoclonal, como el rituximab o un agente similar, con una partícula radioactiva, denominada radioisótopo. Este anticuerpo-radioisótopo se dirige y se combina con el antígeno CD20 presente en los linfocitos B, suministrando una dosis de radiación a las células objetivo. Dos de los tratamientos de radioinmunoterapia de este tipo incluyen Zevalin y Bexxar, aunque la venta de Bexxar se interrumpió en 2014. Se han logrado resultados muy satisfactorios con el empleo de la radioinmunoterapia en determinados linfomas, incluida una cantidad significativa de respuestas completas. La dificultad en el uso de estos agentes es que los pacientes que tienen comprometida gran parte de la médula ósea tal vez no puedan recibirlos sin que esto resulte en una supresión significativa de la médula ósea. Esto ocurre porque las partículas radioactivas también destruyen las células normales circundantes de la médula ósea. En la actualidad, la radioinmunoterapia no se recomienda para el tratamiento de la WM.

Terapia de vacunación

Las vacunas que la mayoría de las personas conocen se utilizan para prevenir enfermedades infecciosas, como el sarampión, paperas, polio, etc. Las vacunas que se desarrollan para los linfomas son diferentes ya que están diseñadas para tratar una enfermedad establecida, en lugar de prevenirla. Una vacuna para linfomas se elabora individualmente a partir de las células tumorales propias del paciente y se dirige contra un conjunto específico de antígenos, o *idiotipo*, que se encuentran únicamente en la superficie de las células tumorales. La vacuna luego estimula los linfocitos T del sistema inmunológico del paciente para que busque y destruya las células tumorales. La vacuna normalmente se administra siguiendo el tratamiento convencional; una vez que se haya reducido la carga del tumor y el paciente haya logrado una respuesta, la vacuna se administra mensualmente hasta los seis meses a fin de prevenir la recurrencia de la enfermedad. Los ensayos clínicos con algunos

linfomas indolentes están en proceso de elaboración, lo que permite albergar cierto optimismo de que será efectiva.

Transferencia adoptiva de células T

La *transferencia adoptiva de células T* es una terapia nueva que ahora se estudia en la WM y es el resultado de investigaciones que demuestran que los linfocitos T del sistema inmunológico pueden reconocer y eliminar las células cancerígenas. Los individuos poseen miles de millones de linfocitos T *citotóxicos* especializados (denominados células CD8+ T), de los cuales cada uno reconoce un antígeno externo diferente y lo trata para destruirlo. Por ejemplo, una célula T puede reconocer el virus de la gripe, mientras que otro puede reconocer el de la varicela. Esta especificidad es proporcionada por el receptor de la célula T que se encuentra sobre la superficie de cada célula T. En el caso de la WM, los investigadores han identificado recientemente un receptor de célula CD8+ T que reconoce la mutación anormal de MYD88 L265 que se encuentra en una amplia mayoría de tumores de la WM. Las células T de los pacientes con WM se manipularán para que expresen este receptor particular de célula T. Si este proceso arroja resultados satisfactorios en el laboratorio, se anticipa que los ensayos clínicos seguirán con los pacientes con WM. A estos pacientes se les puede inyectar una gran cantidad de células T manipuladas, con la esperanza de que las células T reconozcan y se dirijan contra las células tumorales, conduciendo a un mejor control del tumor o la posibilidad de una cura.

¿DE QUÉ MANERA SE DETERMINA LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO?

Las siguientes pautas para determinar el grado de respuesta a un tratamiento fueron desarrolladas por un panel de consenso de expertos en WM. Estas pautas brindan un método uniforme para medir las respuestas e informar los resultados de los ensayos clínicos.

- La enfermedad progresiva se caracteriza por un aumento en la concentración de IgM monoclonal en suero del 25% o más confirmada por una segunda medición o mediante la progresión de signos o síntomas clínicamente significativos.
- La estabilidad de la enfermedad se define como la presencia de una proteína detectable monoclonal de IgM, una reducción inferior al 25% o un aumento inferior al 25% de IgM monoclonal en suero a partir del valor de referencia, ninguna progresión del aumento del tamaño del ganglio linfático o el bazo si está presente en el valor de referencia y ausencia de signos y síntomas nuevos importantes desde el punto de vista clínico.
- Una respuesta menor se define como la presencia de una proteína detectable monoclonal de IgM, una reducción en la IgM monoclonal en suero equivalente o superior al 25% pero inferior que el 50% y ausencia de signos y síntomas nuevos de enfermedad activa.
- Una respuesta parcial se define como la presencia de una proteína detectable monoclonal de IgM, una reducción en la IgM monoclonal en suero equivalente o superior al 50% pero inferior que el 90%, una disminución del agrandamiento del ganglio linfático o bazo si está presente en el valor de referencia, y ausencia de signos y síntomas nuevos de enfermedad activa.
- Una respuesta parcial muy buena se define como la presencia de una proteína detectable monoclonal de IgM, una reducción equivalente o superior al 90% de IgM en suero, resolución completa de ganglios linfáticos agrandados o agrandamiento de órganos si están presentes en el valor de referencia, y ausencia de signos y síntomas nuevos de enfermedad activa.
- Una respuesta completa se categoriza por la ausencia de IgM monoclonal en suero, nivel normal de IgM en suero, una aspiración y biopsia normales de la médula ósea, y resolución de ganglios linfáticos y bazo agrandados si está presente en el valor de referencia.³⁰

¿QUÉ SON LOS ENSAYOS CLÍNICOS? ¿EXISTEN ALGUNOS PARA LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM?

Los ensayos clínicos son estudios de investigación diseñados para responder preguntas acerca de enfermedades y nuevas formas de tratarlas. Se encuentran disponibles diversos tipos diferentes de ensayos clínicos para el cáncer, incluidos ensayos sobre el tratamiento, la prevención, los exámenes de detección y la calidad de vida o la atención médica de control. Los ensayos de tratamientos están diseñados para evaluar nuevos tratamientos, como fármacos nuevos o nuevas combinaciones de fármacos. Los ensayos de prevención están diseñados para evaluar maneras de disminuir el riesgo de desarrollar un cáncer. Los ensayos de detección buscan las mejores maneras de diagnosticar el cáncer. Por último, los ensayos de calidad de vida y atención médica de control identifican maneras de mejorar la comodidad y calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Los ensayos de fase I son el primer paso para probar un tratamiento nuevo en los seres humanos. Los investigadores evalúan qué dosis son seguras, de qué manera los agentes nuevos deberían ser administrados (por vía oral, infusión en una vena, inyección subcutánea o en un músculo) y con qué frecuencia deben administrarse los fármacos al paciente. Los investigadores monitorean principalmente los efectos secundarios perjudiciales. La dosis de la terapia o técnica nueva se incrementa de a poco por vez. Se determina que la dosis más alta con un nivel aceptable de efectos secundarios es adecuada para realizar más pruebas. Los ensayos de fase I generalmente incluyen solamente una cantidad limitada de pacientes y se llevan a cabo en unos pocos centros médicos académicos grandes.

Los ensayos de fase II pretenden determinar si el nuevo agente o técnica funcionan para un tipo específico de cáncer y continúan el estudio de su seguridad y efectividad.

Los ensayos de fase III comparan los resultados del tratamiento de los pacientes que están realizando la terapia nueva con los resultados de las personas que realizan el tratamiento estándar. Los participantes son asignados aleatoriamente al grupo estándar (también denominado grupo de control) o al nuevo grupo de tratamiento. Este método, denominado asignación aleatoria, ayuda a evitar errores sistemáticos y garantiza que las opciones humanas u otros factores no afecten los resultados del estudio. En la mayoría de los casos, los estudios pasan a la prueba de la fase III solo después de haber demostrado ser prometedores en las fases I y II. Los ensayos de fase III a menudo incluyen una gran cantidad de participantes.

Los ensayos de fase IV tienen lugar después de que se aprueba un tratamiento y se comercializa. El fabricante del fármaco realiza estudios adicionales con el fin de evaluar los efectos secundarios, los riesgos y los beneficios durante un periodo más prolongado y en una cantidad mayor de personas que en los ensayos clínicos de fase III. Debido a que la población de pacientes con WM es reducida, los ensayos de fase III y IV de esta enfermedad son poco comunes.

El participante debe entender los detalles del ensayo clínico, como las ventajas, desventajas y los efectos secundarios posibles relacionados con el tratamiento antes de inscribirse en un ensayo clínico. Una persona inscrita en un ensayo clínico puede retirarse del ensayo en cualquier momento.

Cada vez existen más ensayos clínicos disponibles para los pacientes con WM a medida que se conoce más acerca de la biología y genética de la enfermedad y se desarrollan más tratamientos específicos. Por lo tanto, es importante obtener la información más actualizada de los recursos que se actualizan regularmente. Se puede encontrar información específica sobre los ensayos clínicos que inscriben a

personas con WM en el sitio web de los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health): www.clinicaltrials.gov.

¿QUÉ PUEDEN HACER LOS PACIENTES PARA AYUDARSE A SÍ MISMOS?

En la medida de lo posible, un paciente con WM debe intentar informarse acerca de la enfermedad, trabajar en conjunto con su médico para el control de la enfermedad y mantener una actitud proactiva para informar los problemas. Esto significa que, como mínimo, los pacientes diagnosticados recientemente deberían tratar de mantenerse atentos con respecto a los signos y síntomas, y controlar los análisis de sangre que podrían indicar la progresión de la enfermedad. Los pacientes en tratamiento deberían conocer los efectos secundarios posibles relacionados con el tratamiento. Los pacientes deben familiarizarse absolutamente con algunos de los términos médicos, los análisis y los tratamientos que se aplican a la WM.

Una de las decisiones más importantes que puede tomar un paciente con WM es elegir un médico para controlar la enfermedad. Esta persona debería contar con la certificación de especialidad del consejo en hematología y oncología, y lo ideal sería que posea cierta familiaridad con la WM. Un paciente y su médico deberían compartir una filosofía común con respecto al tratamiento. Algunos médicos tienen una actitud más agresiva en relación con el tratamiento, mientras que otros pueden ser más conservadores en su enfoque e inclinarse por tratamientos más viejos y más conocidos. La actitud de un paciente respecto de la enfermedad debe ser similar a la del médico que lo trata.

Particularmente en las etapas tempranas posteriores al diagnóstico o cuando se considera un tratamiento, un paciente debería escribir las preguntas e inquietudes para poder abordarlas durante las citas con el médico. Puede resultar útil que un cuidador esté presente para

registrar las respuestas, ya que puede ser difícil para un paciente asimilar y recordar toda la información nueva que se comunica.

A muchos pacientes les resulta útil mantener un registro de los resultados de los análisis de sangre con el transcurso del tiempo, ya que las tendencias son muy importantes para controlar el estado de la enfermedad. Este registro puede ser una carpeta de archivos, una computadora portátil o una hoja de cálculo.

A los pacientes puede resultarles útil obtener una segunda opinión de un experto en WM, especialmente cuando se considera el curso del tratamiento. Dada la rareza de la WM, es frecuente consultar a médicos locales que nunca han tratado la enfermedad, y muchos de ellos no cuentan con tiempo suficiente para realizar todas las investigaciones necesarias para mantenerse al tanto de los últimos tratamientos. La IWMF mantiene una lista de expertos internacionales en su sitio web: www.iwmf.com. Luego de obtener una segunda opinión, un paciente con WM luego puede optar por ser tratado por su oncólogo local, quien aceptar seguir las recomendaciones proporcionadas por el experto consultado.

No existen dietas especiales o sustancias dietéticas que se puedan utilizar para tratar la WM. En cambio, los pacientes deberían seguir las pautas recomendadas para tener una salud óptima, como una dieta equilibrada saludable, con alto contenido de frutas y verduras y contenido reducido de alimentos grasos y carnes rojas; adoptar un programa regular de ejercicios tras consultar a un médico y reconocer que corren riesgos mayores de contraer infecciones, especialmente durante el tratamiento, y tomar las medidas adecuadas para reducir dicho riesgo. También es importante para los pacientes dormir durante una cantidad adecuada de horas.

Los pacientes que investigan medicinas complementaria y alternativas deben tener mucha precaución con respecto a su uso. Las megavitaminas, los medicamentos de venta libre y los tan conocidos remedios con alimentos naturales deben ser analizados junto con el

médico. Algunas de estas sustancias pueden alterar la efectividad de los tratamientos convencionales de la enfermedad o pueden empeorar los efectos secundarios. Si bien algunas terapias complementarias y alternativas, como yoga o meditación, son útiles para tratar los problemas psicológicos asociados con una situación de salud crónica, otras terapias alternativas son potencialmente perjudiciales. Para obtener más información acerca de los tratamientos complementarios y alternativos, visite el sitio web del Centro Nacional de Medicina Complementaria y Alternativa de los Institutos Nacionales de la Salud en <http://nccam.nih.gov>.

Es posible que los pacientes deseen buscar información y apoyo de otras personas que padecen la enfermedad, y la IWMF cuenta con una red de grupos de apoyo y afiliados en los EE.UU. y a nivel internacional. La IWMF patrocina una red de apoyo telefónico llamada Lifeline, que trata temas de interés especial para los pacientes con WM y respalda un sitio de discusión por Internet para pacientes y cuidadores. La IWMF también organiza un Foro educativo anual que rota entre las diferentes ubicaciones de los EE.UU. Durante este Foro, los pacientes y cuidadores tienen la oportunidad de consultar e interactuar con expertos en las investigaciones y tratamiento de la WM. Hay más información disponible sobre estos programas en www.iwmf.com.

La sección siguiente de este cuadernillo, denominada “¿Qué otros recursos hay disponibles?”, ofrece diversas maneras en las que los pacientes pueden obtener más información y recursos para ayudarlos a sobrellevar la WM.

¿QUÉ OTROS RECURSOS ESTÁN DISPONIBLES?

Además de este cuadernillo, se puede obtener información sobre cómo vivir con cáncer (y más específicamente con la WM) de diversas organizaciones y en Internet. La lista siguiente es una

muestra de los recursos disponibles. También se puede obtener información de los centros de tratamiento de cáncer y los profesionales de atención médica.

Organizaciones

Fundación internacional para la macroglobulinemia de Waldenstrom

La Fundación internacional para la macroglobulinemia de Waldenstrom (IWMF) es una organización sin fines de lucro fundada en 1994 por Arnold Smokler. La IWMF ofrece numerosos servicios para las personas con WM, incluidos los grupos de apoyo para pacientes y cuidadores, difusión de información y promoción de las investigaciones. La IWMF distribuye información a los miembros a través de su boletín informativo *Torch*, cuadernillos, un Foro educativo anual y un sitio de discusión en Internet. La membresía en la IWMF se basa en las contribuciones voluntarias que respaldan la administración, el alcance, la educación y los programas de investigación de la Fundación.

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation
6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Número de teléfono: 941-927-4963
Dirección de correo electrónico: info@iwmf.com
Sitio web: www.iwmf.com

Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma

La misión de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (Leukemia & Lymphoma Society, LLS) es curar la leucemia, el linfoma y el mieloma; así como mejorar la vida de los pacientes y sus familias.

The Leukemia & Lymphoma Society
1311 Mamaroneck Avenue, Suite 310
White Plains, NY 10605
Número de teléfono: 914-949-5213
Sitio web: www.lls.org

Fundación de Investigación del Linfoma

La misión de la Fundación de Investigación del Linfoma (Lymphoma Research Foundation, LRF) es erradicar el linfoma y atender a las personas que padecen la enfermedad.

Lymphoma Research Foundation
115 Broadway, Suite 1301
New York, NY 10006
Número de teléfono: 212-349-2910
Sitio web: www.lymphoma.org

Instituto Nacional del Cáncer

El Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI) es una parte de los Institutos Nacionales de la Salud. El Instituto Nacional del Cáncer es la agencia principal del gobierno federal para la investigación y capacitación en relación con el cáncer. El Instituto Nacional del Cáncer brinda información sobre diversos temas, como los tipos específicos de cáncer, la prevención del cáncer, la predisposición genética del cáncer y cómo sobrellevar el cáncer.

National Cancer Institute
BG 9609 MSC 9760
9609 Medical Center Drive
Bethesda, MD 20892-9760
Número de teléfono: 800-422-6237
Sitio web: www.cancer.gov

Coalición Nacional de Sobrevivientes de Cáncer

La Coalición Nacional de Sobrevivientes de Cáncer (National Coalition of Cancer Survivorship, NCCS) es una organización

dirigida por pacientes que se dedica a garantizar una atención de calidad para todos los estadounidenses con cáncer. La NCCS ofrece información sobre cómo vivir y sobrevivir a un diagnóstico de cáncer.

National Coalition for Cancer Survivorship
1010 Wayne Avenue, Suite 315
Silver Spring, MD 20910
Número de teléfono: 877-622-7937
Dirección de correo electrónico: info@canceradvocacy.org
Sitio web: www.canceradvocacy.org

Sitios web

www.clinicaltrials.gov: Este sitio web de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. ofrece información general y específica sobre ensayos clínicos. Además, en el sitio se pueden buscar los ensayos clínicos que actualmente inscriben personas con WM.

www.lymphomation.org: La misión de este sitio web, que fue fundado por pacientes y para pacientes, es brindar apoyo e información basada en evidencia sobre el linfoma y sus tratamientos, independientemente del financiamiento de la industria de la salud, con un enfoque en ayudar a los pacientes a que consideren regularmente los ensayos clínicos.

www.msmart.org: mSMART, que fue desarrollado por un consenso de expertos de la Clínica Mayo, incluye pautas para el control de los trastornos de células plasmáticas, como el mieloma múltiple, la amiloidosis y la WM.

www.nccn.org: Este sitio web, mantenido por una alianza de centros de cáncer líderes denominada Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network), se dedica a la atención al paciente, la investigación y la educación. Su misión consiste en mejorar la calidad, efectividad y eficiencia de la atención del cáncer para que los pacientes puedan tener vidas mejores.

www.nlm.nih.gov: El sitio web de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. (U.S. National Library of Medicine) brinda acceso a diversos tipos de información de salud para los profesionales de atención médica y consumidores. PubMed contiene referencias y resúmenes de revistas biomédicas en las que se puede buscar información sobre enfermedades y tratamientos específicos. Medline Plus ofrece información de salud excelente para los consumidores.

GLOSARIO

Agente alquilante: compuesto quimioterapéutico, como el clorambucilo o la ciclofosfamida, dirigido contra las células de crecimiento rápido en todo el cuerpo, lo que provoca daños al ADN en cualquier punto del ciclo celular.

Albumina: la proteína plasmática más abundante, se produce en el hígado y es importante para la regulación del volumen sanguíneo y el transporte de moléculas, como las hormonas, ácidos grasos, calcio y determinados fármacos.

Amiloidosis: grupo de enfermedades provocadas por la presencia de una proteína anormal, llamada amiloide, en diversos tejidos y órganos del cuerpo. La proteína amiloide forma fibras anormales que pueden lesionar determinados tejidos y órganos o interferir con su función normal.

Análisis inmunofenotípico: método para dividir el linfoma y la leucemia en subgrupos sobre la base de las diferencias en los antígenos de la superficie celular. Estas diferencias son detectadas por medio de anticuerpos monoclonales y la citometría de flujo.

Análogo nucleósido de purina: parte de una clase más amplia de fármacos anticancerígenos denominados antimetabolitos que imitan varios de los componentes básicos normales del ADN y que, cuando se incorporan al ADN de las células cancerígenas que se dividen rápidamente, detienen su reproducción.

Anemia hemolítica: anemia debida a la hemólisis, que es la degradación anormal de los glóbulos rojos en los vasos sanguíneos o en cualquier otra parte del cuerpo.

Anemia: disminución en la cantidad de glóbulos rojos.

Anticuerpos: otro nombre de las inmunoglobulinas.

Antígeno: sustancia que provoca una respuesta inmune.

Aspiración y biopsia de la médula ósea (BMB): procedimiento para recolectar y examinar la médula ósea para detectar la presencia de anomalías.

Basófilo: tipo de glóbulo blanco involucrado en las reacciones alérgicas.

Célula plasmática: célula que se desarrolla a partir de los linfocitos B con el reconocimiento de una sustancia extraña o antígeno. Las células plasmáticas secretan anticuerpos para eliminar la sustancia extraña o el antígeno.

Células linfoplasmáticas: células cancerígenas que presentan características de los linfocitos B y las células plasmáticas.

Células madre hematopoyéticas: células sanguíneas primitivas en la médula ósea que se pueden reproducir de manera continua o desarrollar en diferentes tipos de células sanguíneas maduras.

Citometría de flujo: proceso en el que un instrumento utiliza un rayo láser para dispersar luz desde las células a medida que atraviesan un líquido en la cámara del instrumento. La luz del rayo láser rebota en cada célula, es recolectada por detectores y brinda información acerca de las características de la célula, como el tamaño y la estructura interna. La citometría de flujo también puede utilizar anticuerpos etiquetados con tintes de la fluorescencia que se combinan con antígenos específicos en las superficies de la célula. En el caso de la leucemia y el linfoma, estos anticuerpos etiquetados fluorescentes identifican y se combinan con marcadores de proteínas de la superficie en las células inmunitarias.

Citopenia: afección en la que hay una cantidad de células sanguíneas inferior a la normal.

Citotóxico: tóxico para las células.

Corticoesteroides: fármacos fabricados por el hombre muy parecidos al cortisol, una hormona esteroide. Los corticoesteroides típicos utilizados en la WM incluyen la prednisona, prednisolona y dexametasona.

Crioglobulinemia: afección caracterizada por inmunoglobulinas que se precipitan a temperaturas inferiores que la temperatura corporal y luego se vuelven a disolver con temperaturas más altas. En la mayoría de los casos se debe a causas desconocidas, pero en algunos casos puede estar asociada con una enfermedad subyacente, como la WM. Los signos y síntomas son consecuencia de la obstrucción de los vasos sanguíneos pequeños en las extremidades e incluyen: palidez, entumecimiento, hemorragia, úlceras y gangrena.

CT o CAT (Tomografía axial computarizada): procedimiento de diagnóstico por imagen que utiliza rayos X estrechos para examinar una sección del cuerpo desde diferentes ángulos y que produce una imagen precisa de esa área. Se puede realizar con o sin un medio de contraste (contraste radiográfico).

Doxorrubicina: fármaco que se utiliza en la quimioterapia del cáncer que bloquea la división celular. Se conoce por el nombre comercial Adriamycin.

Enfermedad de aglutininas en frío (CAD): afección que resulta de las inmunoglobulinas (generalmente del tipo IgM) que reaccionan a temperaturas bajas. Estas inmunoglobulinas se dirigen específicamente contra las proteínas (antígenos) que se encuentran en los glóbulos rojos de una persona y pueden provocar anemia, entre otros síntomas.

Eosinófilo: tipo de glóbulo blanco involucrado en las reacciones alérgicas que es responsable de combatir los parásitos.

Esplenectomía: eliminación quirúrgica del bazo.

Fármacos inmunomoduladores (IMiD): tipo de fármacos basados en la estructura de la talidomida.

Gammapatía monoclonal de significación indeterminada (MGUS): afección caracterizada por la sobreproducción de un clon de linfocitos B o células plasmáticas que producen una inmunoglobulina pero que no está asociada con la presencia de una enfermedad maligna subyacente. La MGUS de IgM está asociada con un riesgo mayor de desarrollar WM.

Glóbulo blanco (WBC): tipo de célula sanguínea que elimina sustancias extrañas o antígenos del cuerpo. También denominado leucocito.

Glóbulos rojos (RBC): tipo de células sanguíneas que contienen hemoglobina y transportan oxígeno desde los pulmones hacia otras zonas del cuerpo. También se denominan eritrocitos.

Hematopóyesis: proceso de desarrollo de células sanguíneas.

Hemoglobina: molécula que transporta oxígeno en un glóbulo rojo.

Idiotipo: conjunto único de antígenos que se encuentran en la superficie de una célula.

IgM (Inmunoglobulina M): inmunoglobulina que es producida por los linfocitos B. Es la inmunoglobulina más grande y la primera que aparece como respuesta a la exposición inicial a un antígeno.

Inhibidor de proteasoma: agente que se combina con el núcleo de una estructura celular denominado proteasoma y bloquea su actividad enzimática, interfiriendo con su capacidad para degradar proteínas. La interrupción de este proceso normal de descomposición de las proteínas permite que determinadas proteínas de la célula se acumulen al punto en el que pueden interferir con la reproducción celular y otras funciones, y conducir a la muerte celular.

Inmunoglobulina (Ig): proteína producida por los linfocitos B y las células plasmáticas como respuesta a una sustancia extraña o un antígeno. Las clases de inmunoglobulinas son: IgA, IgD, IgE, IgG y IgM. También se denominan anticuerpos.

Inmunohistoquímica: se refiere al uso de tintes especiales para identificar antígenos en las células de una sección de tejido con fines de identificación, explotando el principio de que los anticuerpos (etiquetados) se combinan específicamente con los antígenos. La coloración inmunohistoquímica es ampliamente utilizada en el diagnóstico de células anormales, como las que se encuentran en el cáncer.

Lactato deshidrogenasa (LDH): enzima que se encuentra extensivamente en los tejidos, como las células sanguíneas y el miocardio. Se libera cuando se daña el tejido y, por lo tanto, puede ser un marcador de lesiones y enfermedades comunes.

Leucemia linfocítica crónica (CLL): tipo más común de leucemia. Se trata de un cáncer de los linfocitos B que normalmente tiene lugar en los adultos y se caracteriza por un aumento de la cantidad de linfocitos B en la sangre.

Linfocito B (célula B): tipo de glóbulo blanco que se desarrolla en una célula plasmática que fabrica inmunoglobulina cuando se detecta una sustancia extraña.

Linfocito citolítico espontáneo: tipo de linfocito que mata directamente las células tumorales y las células infectadas por virus por enzimas contenidas en gránulos de su citoplasma.

Linfocito T (célula T): tipo de glóbulo blanco que madura en la glándula timo y cumple una función importante en la respuesta inmunitaria.

Linfoma linfoplasmacítico (LPL): tipo raro de linfoma no Hodgkin de linfocitos B indolente cuyas células presentan características de los linfocitos B y las células plasmáticas. La WM es el tipo más común de LPL y, además, se caracteriza por la secreción de IgM monoclonal.

Macrófago: tipo de glóbulo blanco que se encuentra en los tejidos, envuelve las sustancias extrañas y ayuda a estimular la respuesta inmunitaria.

Mastocito: célula distribuida cerca de los vasos sanguíneos en la mayoría de los tejidos, incluida la médula ósea. Los mastocitos generalmente se asocian con las reacciones alérgicas y se cree que sirven de apoyo a las células malignas de la WM.

Médula ósea: tejido esponjoso dentro de los huesos largos que es el sitio primario de producción de células sanguíneas.

Microglobulina beta-2: proteína que se encuentra en todas las células con un núcleo; con frecuencia se eleva en las personas con mieloma múltiple y linfoma.

Mielodisplasia (MDS): grupo de trastornos relacionados de la médula ósea caracterizados por pequeñas cantidades de células sanguíneas desarrolladas de manera anormal. La mielodisplasia puede preceder al desarrollo de una leucemia aguda.

Mieloma múltiple (MM): cáncer de las células plasmáticas. Con mayor frecuencia, el clon cancerígeno produce inmunoglobulina IgG, IgA o solamente pequeñas cadenas (kappa o lambda) de esta inmunoglobulina.

Monocito: tipo de glóbulo blanco que circula en la sangre y que puede desarrollarse en un macrófago cuando se traslada a los tejidos.

Monoclonal: grupo de células producidas por una única célula ancestral por reproducción repetida que comparte las características de la célula original. También se refiere a la proteína única producida por las células clónicas.

Neuropatía periférica (PN): manifestación bastante común de la WM, generalmente provocada por el tratamiento de antígenos en la capa de los nervios (mielina) por el flujo de IgM. Las características clínicas son predominantemente sensoriales, con sensaciones anormales como ardor, picazón, comezón, hormigueo o entumecimiento, que son asimétricas y generalmente se advierten por primera vez en los pies, pero que pueden progresar a las manos y brazos.

Neutrófilo: tipo más abundante de glóbulos blancos y uno de los primeros factores que responde a una infección. Es la célula predominante en el pus.

Observación y espera: periodo de tiempo siguiente al diagnóstico cuando un paciente no es tratado activamente pero donde se controla la progresión de la enfermedad.

Paraproteína: otro término para la inmunoglobulina monoclonal.

PET (Tomografía por emisión de positrones): procedimiento de medicina nuclear que utiliza rayos gamma para producir imágenes tridimensionales de procesos funcionales en el cuerpo.

Plaqueta: tipo de célula sanguínea que ayuda a detener el sangrado. También se denomina trombocito.

Plasmaféresis (PP): procedimiento que implica la extracción de sangre del cuerpo, la separación de la porción líquida (plasma) de la sangre, el reemplazo (generalmente por medio de soluciones de albúmina y cloruro de sodio) y la devolución de los componentes sanguíneos restantes al cuerpo. También se denomina intercambio plasmático.

Profilaxis: tratamiento para prevenir enfermedades.

Pronóstico: predicción del curso de una enfermedad y su resultado.

Quimioterapia: químico que se utiliza para tratar el cáncer. La quimioterapia tradicional mata las células que se dividen rápidamente, que es una de las principales propiedades de las células cancerígenas; no obstante, esto significa que también puede matar las células normales que se dividen rápidamente, incluidas las células de la médula ósea, el tracto gastrointestinal y los folículos pilosos.

Radioinmunoterapia (RIT): clase de fármacos que utilizan anticuerpos etiquetados con una partícula radioactiva para tratar y matar células cancerígenas.

Síndrome de Bing-Neel: afección que implica la infiltración del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal) por las células de la WM; las complicaciones del síndrome de Bing-Neel pueden incluir deterioro mental, confusión, perturbación visual, irritabilidad, cambios en la personalidad, convulsiones y coma.

Síndrome de hiperviscosidad: ocurre como consecuencia de una mayor concentración de IgM. Los signos y síntomas incluyen: hemorragia crónica de la nariz, las encías, el tracto gastrointestinal, dolor de cabeza, zumbido en los oídos (tinitus), mareo (vértigo), discapacidad auditiva, visión borrosa o pérdida de la visión, venas

varicosas de forma de embutidos en la retina e hinchazón del disco óptico en la parte trasera del ojo (papiledema).

Síndrome del injerto contra huésped (GVHD): complicación que puede ocurrir tras un trasplante alogénico de células madre (utilizando células madre de un donante). Las células inmunitarias del donante perciben que las células del receptor son extrañas y las pueden atacar, lo que provoca una variedad de síntomas.

Supervivencia general (OS): indicación de la proporción de personas dentro de un grupo con cáncer que se espera que vivan tras un periodo especificado. Toma en cuenta la muerte debida a cualquier causa, relacionada y no relacionada con el cáncer en cuestión.

Supervivencia libre de progresión (PFS): la cantidad de tiempo tras el tratamiento del cáncer cuando la enfermedad de un paciente sigue estable sin mostrar signos de progresión.

Terapia de anticuerpo monoclonal: uso de anticuerpos que se combinan específicamente en un objetivo en las células con el fin de estimular el sistema inmunológico del paciente para atacar dichas células.

Terapia de mantenimiento: tratamiento otorgado en intervalos regulares luego de que una enfermedad ha respondido a un tratamiento previo. La terapia de mantenimiento se otorga con el fin de prevenir la metástasis o recurrencia del tumor.

Transferencia adoptiva de células T: terapia del cáncer que utiliza células T que tienen una reactividad natural o manipulada genéticamente al cáncer de un paciente. Una gran cantidad de estas células T son generadas en el laboratorio y luego transferidas nuevamente al paciente con cáncer.

Transformación: desarrollo de un linfoma más agresivo en un paciente con un linfoma indolente de crecimiento lento. Esto puede ocurrir con el transcurso del tiempo a medida que los linfocitos B cancerígenos adquieren mutaciones adicionales que provocan cambios en las características de la enfermedad. Algunos estudios

sugieren que determinados tratamientos de quimioterapia también pueden provocar transformación.

Trasplante de células madre (SCT): procedimiento utilizado para restaurar el funcionamiento adecuado de la médula ósea destruyendo intencionadamente la médula ósea enferma del paciente a través de quimioterapia o radiación y reemplazándola con células madre derivadas del paciente o de un donante.

Trombocitopenia: disminución en la cantidad de plaquetas.

Vincristina: fármaco que se utiliza en la quimioterapia del cáncer que bloquea la división celular. Se conoce por el nombre comercial Oncovin.

REFERENCIAS

1. Owen, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 110-5.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2014. www.cancer.org/downloads.
3. Ghobrial, et al. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2006 Apr; 133(2): 158-64.
4. Castillo, et al. Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Blood* 2014; Vol. 23, No 25: 3999.
5. Morel, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163-4170.
6. Dhodapkar, et al. Long-term survival in Waldenstrom macroglobulinemia: 10-year follow-up of Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S9003. *Blood* 2009; 113(4): 793-796.
7. Dimopoulos, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol.* 2000; 18(1): 214-226.
8. Kyle, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003; 102: 3759.

9. McMaster. Familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 145-52.
10. Treon, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2006 Mar; 17(3): 488-94.
11. Schop, et al. Waldenstrom macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 2002; 100(8): 2996-3001.
12. Treon, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J. Med.* 2012 Aug 30; 367(9): 826-33.
13. Op. cit., see note 1.
14. Ibid.
15. Owen, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the Sixth International Workshop. *Br J Haematol.* Jan 2013; 160(2): 171-176.
16. Dimopoulos, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) and related disorders: consensus from the Seventh International Workshop on WM. Prepublished online July 15, 2014; doi: 10.1182/blood-2014-03-565135.
17. Ibid.
18. Ibid.
19. Treon, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2004 Oct; 15(10): 1481-3.

20. Hainsworth. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin Oncol.* 2004 Feb; 31(1 Suppl 2): 17-21.
21. Nastoupil, et al. The use and effectiveness of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma diagnosed between 2004 and 2007 in the United States. *Cancer* 2014 Jun 15; 120(12): 1830-7.
22. Treon, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 1; 13(11): 3320-5.
23. Ghobrial, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 10; 28(8): 1422-8.
24. Ghobrial, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2010 Sep; 85(9): 670-4.
25. Moreau, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011 May; 12(5): 431-40.
26. Treon, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2009 Jan 1; 15(1): 355-60.
27. Dimopoulos, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 1; 27(1): 120-6.

28. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf.
29. Ibid.
30. Op. cit., see note 16.

Declaración de la visión de la IWMF

Apoyo a todos los afectados por la macroglobulinemia de Waldenstrom mientras se avanza en la búsqueda de una cura.

Declaración de la misión de la IWMF

Ofrecer apoyo mutuo y aliento a la comunidad de macroglobulinemia de Waldenstrom y a otros con un interés en la enfermedad.

Proporcionar información y programas educativos que aborden las preocupaciones de los pacientes.

Promover y apoyar a la investigación para conducir a mejores tratamientos y, en última instancia, a la cura.

Editado por la Fundación del Waldenstrom Macroglobulinemia Internacional (IWMF)

Esta información se proporciona sin costo alguno para usted. Por favor, considere unirse y / o contribuir con la IWMF para que podamos seguir ofreciendo materiales como este y apoyar la investigación hacia mejores tratamientos y una cura para la macroglobulinemia de Waldenstrom. Usted puede inscribirse y / o contribuir desde nuestro sitio web, www.iwmf.com, o puede enviar su contribución a: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Ph: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467
www.iwmf.com
Email: info@iwmf.com

IWMF es una organización sin fines de lucro exenta de impuestos, la Fed ID es #54-1784426.