

### Macroglobulinemia de Waldenström

#### ¿Qué es?

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un linfoma o cáncer del sistema linfático. La enfermedad se presenta en un tipo de glóbulo blanco denominado linfocito B o célula B, que normalmente madura hasta convertirse en una célula plasmática cuya función es producir inmunoglobulinas (anticuerpos) que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones. En la MW, se produce un cambio maligno en las últimas etapas de desarrollo de las células B que continúan proliferando hasta formar un clon de células idénticas, principalmente en la médula ósea, pero también en los ganglios linfáticos y otros tejidos y órganos del sistema linfático. Estas células clonales producen en exceso un anticuerpo de una clase específica llamada IgM.

Vistas en el microscopio, las células afectadas por la MW tienen características tanto de los linfocitos B como de las células plasmáticas y se denominan células linfoplasmáticas. Por esta razón, esta enfermedad se considera un tipo de linfoma no Hodgkin, llamado linfoma linfoplasmático (LPL). Aproximadamente el 95 % de los casos de LPL son MW; el restante 5 % no segrega IgM y, por lo tanto, no se clasifica como MW. La MW es una enfermedad muy rara; se diagnostican solamente unos 1500 pacientes por año en Estados Unidos. La MW usualmente tiene un avance lento y se puede tratar como enfermedad crónica durante varios años. Sin embargo, todavía no tiene cura.

Como resultado de la proliferación en la médula ósea y en otros sitios, las células linfoplasmáticas de la MW pueden interferir con el funcionamiento normal. En la médula ósea donde se producen los glóbulos, las células de la MW desplazan a los glóbulos normales y puede disminuir la cantidad normal; las células afectadas por la MW pueden generar el agrandamiento de la estructura de los ganglios linfáticos y de otros órganos, y producir otras complicaciones.

La producción en exceso de IgM también puede causar muchos de los síntomas asociados con la enfermedad. La IgM es un anticuerpo grande y tiende a espesar la sangre más de lo normal, un trastorno conocido como hiperviscosidad. Algunas veces, la IgM puede identificar de forma incorrecta los tejidos del cuerpo como “extraños” y adherirse a ellos, causando inflamación y lesiones.

### Causas y factores de riesgo

No hay una causa certera de la MW. Como sucede con muchos tipos de cáncer, probablemente estén involucrados numerosos factores de riesgo; pueden ser factores genéticos predisponentes heredados o la exposición ambiental o laboral durante toda la vida.

Existen varios factores de riesgo conocidos que aumentan la probabilidad de padecer MW. Entre estos, se incluyen los siguientes:

- **Sexo masculino:** La incidencia de la MW es significativamente mayor en hombres que en mujeres.
- **Mayor edad:** La edad promedio de diagnóstico es de aproximadamente 65 años, aunque tenemos conocimiento de pacientes de apenas 18 años. La incidencia anual aumenta radicalmente a medida que aumenta la edad.
- **Raza blanca:** La incidencia es mayor en personas blancas que en negras, pero no existen cifras confiables para otras razas.
- **Gammapatía monoclonal de significado incierto IgM (GMSI IgM):** Hace referencia a una afección

en la cual se ha detectado la presencia de una IgM monoclonal en los análisis de sangre, pero no hay evidencia de malignidad en la médula ósea. En un estudio de largo plazo de GMSI IgM, la incidencia de evolución hacia MW y otras enfermedades malignas de las células B fue del 10 % a los 5 años, 18 % a los 10 años y 24 % a los 15 años; una velocidad de evolución de aproximadamente un 1,5 % por año.

- **Propensión familiar:** Varios estudios dieron cuenta de un elemento de propensión familiar, ya que aproximadamente un 20 % de los pacientes tienen familiares con MW u otras enfermedades malignas de las células B.

Factores ambientales tales como la exposición a la radiación o al Agente Naranja o riesgos laborales como la exposición a cuero, caucho, pinturas, tinturas y solventes también aparecen implicados en algunos estudios, como también ciertas enfermedades autoinmunes y virus como el de la hepatitis C. Sin embargo, no se ha podido determinar que alguno de estos factores ambientales aumente el riesgo.

## Pronóstico

No existen tratamientos que puedan curar la MW, aunque en la mayor parte de los casos, la enfermedad es de avance lento y se puede tratar eficazmente con terapias apropiadas. Gran parte de la literatura antigua sobre MW menciona una tasa de supervivencia de 5 a 7 años posdiagnóstico y este número todavía surge algunas veces. Los pacientes deben tener en cuenta que esta cifra se basaba en estudios realizados mucho antes de que se emplearan las terapias más modernas, especialmente la de anticuerpos monoclonales, de inhibidores de proteasoma y ahora el tratamiento dirigido a las vías de señalización de las células B. Reconocidos investigadores de la MW informan que la supervivencia es mucho mayor hoy en día debido a las rápidas mejoras en las opciones terapéuticas para los pacientes que padecen esta enfermedad. Esto, sumado al hecho de que las personas con MW suelen tener mayor edad al momento del diagnóstico, hace que sus tasas de supervivencia sean bastante similares a las esperadas para la población general. Es importante tener en cuenta que las tasas de supervivencia publicadas se basan en la manera en que los grupos de personas con MW responden al tratamiento. Estas estadísticas son menos útiles para caracterizar el pronóstico de una persona con MW en particular, cuyo pronóstico puede verse afectado por muchos factores, como la salud general, el acceso al tratamiento, la tolerancia y los efectos secundarios. Los pacientes deben hablar con su equipo médico para que realicen una evaluación personalizada de su pronóstico a largo plazo.

## Signos y síntomas de la enfermedad

Debido a que la MW es de avance lento, es posible que no haya signos ni síntomas de enfermedad durante años antes e incluso después del diagnóstico. Dado que actualmente no existen tratamientos que curen la enfermedad o detengan su avance, los pacientes asintomáticos o que tienen síntomas leves deben atravesar un período de “observación y espera”, durante el cual no reciben tratamiento, pero su equipo médico controla de manera periódica los cambios en el estado de su enfermedad.

Cuando se presentan signos o síntomas, es posible que no haya correlación entre el nivel de IgM monoclonal y/o el alcance de la infiltración de la médula ósea con el grado de gravedad de los síntomas. Pacientes con resultados de laboratorio similares pueden presentar tipos y grados de síntomas marcadamente diferentes.

La siguiente es una lista de padecimientos junto con los signos o síntomas típicos que se pueden presentar en los pacientes con MW; de acuerdo con su gravedad, estos pueden indicar la necesidad de tratamiento. Es importante destacar que varios de estos signos y síntomas también se asocian con otras enfermedades y no se debe suponer que la MW es necesariamente la única causa.

**Anemia:** Disminución de la producción de glóbulos rojos, que transportan el oxígeno desde los pulmones a los tejidos. Si bien la anemia tiene varias causas, es la manifestación más común de la infiltración de células linfoplasmáticas en la médula ósea y sus síntomas a menudo inician el proceso que conduce al diagnóstico de MW. Estos síntomas incluyen palidez, debilidad, fatiga, mareo, palpitations del corazón y dificultades para respirar.

**Linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia:** Agrandamiento de los ganglios linfáticos, del bazo y del hígado, respectivamente. Salvo que el agrandamiento sea importante, frecuentemente pasa inadvertido.

**Hiperviscosidad:** Aumento del espesor de la sangre, que, en el caso de la MW, está causado por un alto nivel de IgM. Los signos y síntomas de hiperviscosidad incluyen hemorragia crónica de la nariz, las encías y, con menos frecuencia, del aparato gastrointestinal; dolor de cabeza; zumbido en los oídos, mareo, pérdida de coordinación o equilibrio, dificultades auditivas; visión borrosa o pérdida de visión, distensión, engrosamiento de las venas de la retina e inflamación del disco óptico en la parte posterior del ojo. En casos graves, se puede padecer insuficiencia cardíaca, somnolencia, estupor y coma. Los síntomas de hiperviscosidad se presentan con más frecuencia en concentraciones de IgM superiores a 4000 mg/dL. Sin embargo, dichas concentraciones no están necesariamente asociadas con hiperviscosidad, ya que existe considerable variación en la cantidad de IgM que produce síntomas de hiperviscosidad en un individuo.

**Síntomas generales (también denominados síntomas inespecíficos):** Fiebre recurrente, sudoración nocturna, pérdida de peso y fatiga, entre otros.

**Neuropatía periférica:** Se caracteriza por entumecimiento, hormigueo, ardor o cosquilleo que se siente en primer lugar en los pies. Comúnmente las sensaciones son simétricas; afectan ambos pies por igual y lentamente avanzan hacia las rodillas antes de comenzar a afectar las manos y los brazos. Puede presentarse debilidad de las piernas y los brazos. La neuropatía periférica aparece en aproximadamente el 25 % de los pacientes con MW y puede ocurrir porque la IgM monoclonal ataca componentes específicos de los nervios y, por lo tanto, afecta la conducción nerviosa. También puede estar causada por tratamientos con bortezomib, u otros agentes neurotóxicos.

**Enfermedad por crioglobulinas:** Se caracteriza por la presencia de una alta concentración de anticuerpos circulantes dirigidos contra los glóbulos rojos. Los anticuerpos normalmente se fijan a las células a temperatura corporal baja y puede causar anemia hemolítica (destrucción de los glóbulos rojos). Los signos y síntomas pueden variar según la gravedad de la enfermedad y pueden incluir dolor en los dedos de las manos y de los pies ante la exposición al frío, anemia, fatiga, dificultad para respirar, ictericia, fenómeno de Raynaud (palidez de los dedos de las manos y de los pies, de la nariz y/o de las orejas) cuando se exponen al frío y orina de color oscuro causada por la presencia de hemoglobina.

**Crioglobulinemia:** Una afección en la cual la IgM circulante posee las propiedades de una crioglobulina, que es una proteína que precipita a baja temperatura corporal. Cuando la concentración de IgM alcanza niveles altos, el anticuerpo precipitado físicamente obstruye los vasos sanguíneos más pequeños lo que produce coloración azulada de los dedos de las manos y de los pies cuando se exponen al frío, fenómeno de Raynaud, púrpura (marcas moradas en la piel) y hemorragia, úlcera y gangrena en los dedos de las manos y de los pies, en la nariz y en las orejas.

**Trombocitopenia:** Disminución de la producción de plaquetas, importantes para la coagulación sanguínea. Los síntomas típicos son hemorragia, comúnmente de las encías y de la nariz, decoloraciones rojas planas de la piel del tamaño de una cabeza de alfiler llamadas petequias y propensión a magulladuras.

**Amiloidosis:** Grupo de enfermedades raras causadas por el depósito de una proteína anormal llamada amiloide en diversos tejidos y órganos del cuerpo. La proteína amiloide forma fibrillas que pueden lesionar estas partes del cuerpo o interferir con su funcionamiento normal. La proteína se puede depositar en una zona localizada o en todo el cuerpo. Los tejidos y órganos más comúnmente afectados son los riñones, el corazón, el aparato gastrointestinal, los nervios periféricos y el hígado. Los síntomas pueden variar en gran medida según los tejidos y órganos en los cuales se depositan las fibrillas anormales. Los signos y síntomas de amiloidosis son imprecisos, como debilidad, fatiga, pérdida de peso, dificultad para respirar, sensación anormal en los pies, agrandamiento del hígado o del bazo, hemorragia subcutánea o anemia. Los signos y síntomas más específicos pueden incluir inflamación 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 inexplicables.

**Síndrome de Bing-Neel:** Se caracteriza por la infiltración de células linfoplasmáticas en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). Es una afección muy rara que puede producir deterioro mental, confusión, trastornos visuales, irritabilidad, cambios de personalidad, convulsiones y coma.

**Otros signos y síntomas:** Infecciones recurrentes, particularmente de los senos paranasales y del aparato respiratorio superior pueden presentarse con mayor frecuencia en los pacientes con MW que en la población normal. Ocasionalmente, las células linfoplasmáticas de la MW pueden infiltrarse en el pulmón y producir masas o derrame pleural (líquido en el pecho). Es raro que resulten afectados los riñones y se presenten lesiones en los huesos. Ocasionalmente, los pacientes pueden presentar sarpullido o urticaria y pocas veces las células linfoplasmáticas infiltran la piel. Un pequeño número de pacientes pueden presentar masas de células con MW en varias partes del cuerpo, como las extremidades, la columna, el tórax y en la órbita ocular.

## Análisis médicos comunes utilizados para diagnosticar y monitorear la enfermedad

El examen físico es el proceso mediante el cual un profesional de la salud examina el cuerpo de un paciente para buscar signos de enfermedad. A continuación, se toman los antecedentes médicos, que es el relato de los síntomas experimentados por el paciente y también se le formulan preguntas relacionadas con los antecedentes actuales e históricos del paciente respecto de su salud.

La frecuencia de los exámenes físicos para controlar la enfermedad una vez diagnosticada depende del estado de esta. Es posible que los pacientes con MW latente que estén estables no necesiten ver a un hematólogo oncólogo más de una o dos veces al año. Los pacientes recién diagnosticados o con enfermedad progresiva requieren de un seguimiento más frecuente, quizás cada 2 o 3 meses. Los pacientes que estén en tratamiento se pueden controlar incluso con mayor frecuencia (posiblemente una vez a la semana) debido a los efectos secundarios que deben reconocerse tempranamente para ser tratados con eficacia.

Se realizan diversas pruebas para determinar el diagnóstico de MW. Muchas de estas mismas pruebas se utilizan para controlar el estado de la enfermedad, antes, durante y después del tratamiento.

**Biopsia de médula ósea:** La biopsia de médula ósea (BMO) es la prueba categórica que permite confirmar el diagnóstico de MW. Si bien es necesaria para el diagnóstico, prácticamente no se utiliza para el seguimiento de la enfermedad. Este procedimiento se puede realizar en el consultorio del médico o en un entorno controlado (como un hospital) con anestesia local o sedación leve. La muestra se obtiene normalmente de la cresta ilíaca posterior (parte posterior del hueso de la cadera) utilizando una aguja de grueso calibre y en raros casos, se puede tomar del esternón (hueso del pecho) o de otros huesos. Durante el procedimiento, se puede obtener una muestra de médula ósea líquida (aspiración) o sólida (biopsia).

Un patólogo examina las células de la médula ósea en el microscopio y puede solicitar pruebas adicionales con tinciones especiales, citometría de flujo, técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, secuenciación del genoma o análisis FISH para identificar el tipo de células cancerosas presentes. En el caso de la MW, el patólogo notará una mayor cantidad de células linfoplasmáticas (que tienen características tanto de los linfocitos como de las células plasmáticas) y estimará la extensión de infiltración de estas células en la médula ósea. El patólogo también examinará la médula para determinar qué tan saludable es y si parece capaz de generar cantidades adecuadas de glóbulos normales.

Aun cuando se encuentre ligeramente sedado, el paciente puede experimentar una breve incomodidad durante el procedimiento y algo de dolor en la zona de la biopsia una vez que desaparece el efecto anestésico. La mayor parte de los pacientes pueden regresar a su casa inmediatamente después del procedimiento.

Uno de los medios principales para evaluar el estado de la enfermedad del paciente con MW es a través de los análisis periódicos de sangre. Entre los análisis más comunes se encuentran: hemograma completo (HC), grupo de pruebas metabólicas completas e inmunoglobulinas. Se pueden agregar otros análisis según sea necesario.

**Hemograma completo:** Este grupo mide la cantidad y el porcentaje de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas en la sangre y proporciona información útil acerca de la estructura de estas células. Esta prueba también determina la cantidad de hemoglobina en sangre. La hemoglobina es la molécula de los glóbulos rojos responsables de transportar el oxígeno por todo el cuerpo. En los pacientes con MW, el recuento de glóbulos rojos y de hemoglobina puede ser inferior a la normal, lo que produce anemia. Esta es una de las afecciones más comunes en los pacientes con MW y a menudo requiere tratamiento.

**Grupo de pruebas metabólicas completas:** Este análisis proporciona una imagen general del metabolismo y del equilibrio químico de su cuerpo. El perfil muestra los niveles sanguíneos de albúmina, nitrógeno ureico en la sangre, calcio, dióxido de carbono, cloruro, creatinina, glucosa, potasio, sodio, bilirrubina total, proteínas totales y enzimas hepáticas (alanina-aminotransferasa, fosfatasa alcalina y aspartato-aminotransferasa).

**Inmunoglobulinas:** Anticuerpos (proteínas) producidos por el cuerpo para combatir las infecciones. Las células cancerosas de la MW producen inmunoglobulina monoclonal M (IgM) en exceso y, junto con los resultados de la biopsia de médula ósea, su presencia en el suero es necesaria para diagnosticar la enfermedad. La IgM es, además, uno de los indicadores más comunes que se utilizan para controlar la enfermedad. Las demás inmunoglobulinas, como la IgG y la IgA tienen valores inferiores a los normales en los pacientes con MW, lo que implica potenciales riesgos de infecciones. Los análisis de inmunoglobulinas incluyen inmunoglobulinas cuantitativas séricas, electroforesis de proteínas séricas (SPEP) y electroforesis de inmunofijación sérica (SIFE).

**Diagnóstico por imágenes:** La tomografía computarizada (TC) del pecho, del abdomen y de la pelvis, preferiblemente con contraste, es una parte importante de los estudios de diagnóstico de la MW, particularmente si los pacientes tienen agrandamientos de los ganglios linfáticos o del bazo o si se sospecha de la infiltración de células con MW en otras partes del cuerpo. Radiografías, resonancias magnéticas, ecografías y tomografía por emisión de positrones pueden resultar útiles en situaciones clínicas específicas.

**Exámenes de fondo de ojo:** Se recomiendan si la IgM es igual o superior a 3000 mg/dl o si se sospecha hiperviscosidad (espesamiento excesivo de la sangre). Es preferible que lo realice un oftalmólogo con conocimiento acerca de la MW y sus efectos en los ojos.



### Tratamientos y efectos secundarios

Los pacientes con MW deben recibir tratamiento cuando tienen síntomas y no según los resultados de los análisis de sangre solamente. Esto se aplica no solamente al tratamiento inicial (primario) sino también al tratamiento después de una recidiva. Muchas terapias tienen efectos secundarios tóxicos y el tratamiento en pacientes que todavía no tienen síntomas puede tener un efecto adverso en la calidad de vida y en la salud.

El uso de ibrutinib solo y combinado con rituximab ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de MW. Zanubrutinib también ha sido aprobado por la FDA, Health Canada, la Agencia Europea de Medicamentos y Australia para el tratamiento de MW. Zanubrutinib también ha sido aprobado de forma condicional por National Medical Products Administration (NMPA) de China para el tratamiento de MW en pacientes con recaída de MW o con MW refractaria. Antes de estas aprobaciones, la mayoría de los tratamientos para MW se habían aprobado para cánceres relacionados, como linfoma folicular, leucemia linfocítica crónica y mieloma múltiple. Una vez que los ensayos clínicos de fase 1 y fase 2 establecieron que estos tratamientos poseen un perfil de seguridad aceptable y son eficaces para los pacientes con MW, se los prescribe como “uso alternativo” en MW. Este proceso de prescripción de “uso alternativo” todavía se emplea y tiene validez en la actualidad.

No hay una terapia estándar única para tratar la MW. Existen muchas opciones de tratamiento para los pacientes con MW y la descripción completa de cada uno de ellos excede el alcance de esta guía informativa. Para obtener más información sobre estas opciones terapéuticas, consulte las Guías de opciones de tratamiento y las Guías informativas sobre los tratamientos específicos en el sitio web de IWMF en [IWMF y publicaciones afiliadas](#). Las opciones de terapia disponibles en la actualidad incluyen, entre otros, uno o más de los siguientes tratamientos:

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

**Intervención quirúrgica u otros procedimientos** que incluyen esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo), plasmaféresis para extraer temporalmente la IgM del suero (especialmente en presencia de hiperviscosidad), radiación dirigida para reducir el tamaño de los ganglios linfáticos o masas de células de MW, y trasplante de células madre.

Los tratamientos dirigidos más nuevos que se están probando (que incluyen el inhibidor de BCL2 venetoclax, y la segunda generación de inhibidores de BTK [acalabrutinib y zanubrutinib y tirabrutinib]) y combinaciones de estos medicamentos con tratamientos ya existentes se están añadiendo a las opciones de tratamiento. Es posible que se requiera tratamiento complementario como transfusiones o factores de crecimiento para estimular la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas durante los regímenes de tratamiento para la MW;

Cuando se considere el inicio del tratamiento, es posible que el paciente con MW desee pedirle al equipo médico que consulte con un experto en MW en un centro médico importante para contar con una segunda

opinión acerca de la necesidad de tratamiento y las diversas opciones disponibles. Esto puede resultar muy útil porque son pocos los profesionales sanitarios que poseen mucha experiencia con una enfermedad rara como la MW. Un estudio reciente realizado por la Clínica Mayo ha demostrado que se logran mejores resultados cuando los equipos médicos tratan a los pacientes con MW en instalaciones donde se atiende un mayor volumen de pacientes.

Muchos de los antiguos tratamientos establecidos todavía se consideran adecuados para los pacientes con MW. Si bien los fármacos más nuevos dirigidos a las vías de señalización de las células B son un avance importante en el tratamiento, no constituyen una cura para la MW y no todas las personas responden a él o toleran los efectos secundarios.

El tratamiento se puede administrar normalmente en consultorio ambulatorio o en el hogar y puede ser oral, por medio de inyecciones intramusculares o subcutáneas o terapia intravenosa. Algunos tratamientos requieren tomar ciertos medicamentos ese día o el día anterior con el fin de minimizar los efectos secundarios de este. Tradicionalmente, el tratamiento se realiza en ciclos que pueden llevar varias semanas o meses, dependiendo del proceso de la terapia elegida. No es inusual realizar un ciclo de terapia y luego dejar pasar una semana o un mes antes de continuar con el tratamiento. Alguna de las terapias orales más nuevas como ibrutinib requiere de dosis diarias hasta que se produzca una recidiva o toxicidad significativa.

La recidiva o recurrencia después del tratamiento se presenta cuando los valores de laboratorio y los signos y síntomas físicos comienzan a mostrar deterioro. Estos signos y síntomas pueden ser bastante similares a aquellos que dieron origen al tratamiento inicial. En este punto, el paciente y su equipo médico se ven confrontados con la necesidad de elegir el siguiente curso de acción: continuar con el control periódico o volver a realizar un tratamiento.

La gravedad de los síntomas, el estado general de salud, la calidad de vida y la posibilidad de recibir un trasplante de células madres en el futuro pueden influir en la decisión de cuándo volver a realizar un tratamiento. La cuestión entonces es: ¿Qué tratamiento elegir? En general, si un paciente ha tenido buenos resultados con una terapia anterior que lo llevó a tener un período de respuesta importante (2 años o más), entonces repetir el tratamiento con la misma terapia puede ser adecuado. Si la terapia anterior no fue muy eficaz o el periodo de respuesta fue corto, lo indicado es realizar un tipo de terapia diferente.

Asimismo, IWMF alienta a los pacientes a considerar la participación en ensayos clínicos cuando analizan los tratamientos. Puede buscar información sobre los ensayos clínicos disponibles en la actualidad en el sitio web del gobierno de los EE. UU. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

La mayor parte de los tratamientos para la MW poseen efectos secundarios, que pueden incluir uno o más de los siguientes efectos: náuseas o vómitos, constipación, diarrea, baja cantidad de glóbulos, caída del cabello, fatiga, reacciones a las infusiones, mayor riesgo de infecciones y neuropatía.

Los pacientes en tratamiento deben solicitar información por escrito sobre los potenciales efectos secundarios y cómo tratarlos. Existen tratamientos complementarios para controlar muchos de estos efectos secundarios. Los pacientes deben hablar con su equipo médico sobre los cambios en los síntomas o los posibles efectos secundarios que experimentan, aún si no están seguros de que el problema esté relacionado con el tratamiento.

## Desarrollos recientes

La investigación sobre los aspectos genéticos de la MW dio un gran salto en el 2011 con el descubrimiento de una única mutación de un gen llamado MYD88 con una frecuencia superior al 90 % en los pacientes con

MW. Esta fue la primera vez que se secuenció el genoma entero, o el conjunto completo de ADN, de los pacientes con MW, con el objetivo de determinar los genes que estaban presentes en las células cancerosas de estos pacientes que no aparecen en sus células normales. El mismo estudio también informó que la mutación MYD88, designada MYD88 L265P, no era tan predominante en la mayor parte de los otros tipos de linfoma ni en el mieloma múltiple. Los estudios de seguimiento subsiguientes realizados por investigadores de esta enfermedad de todo el mundo han validado estos hallazgos.

Los investigadores continúan estudiando los efectos de la mutación en las complejas vías celulares posteriores y cómo estas vías pueden, a su vez, promover el crecimiento y proliferación de las células afectadas por MW. Las guías actuales recomiendan la prueba AS-PCR para detectar la presencia de MYD88 L265P en las células de la médula ósea de los pacientes que se sospecha que padecen esta enfermedad y definen esta prueba como esencial para el diagnóstico de MW. La presencia de la mutación no solo ayuda a confirmar el diagnóstico sino que la ausencia de una mutación en MYD88 (llamada MYD88 natural) puede afectar negativamente la respuesta al tratamiento con inhibidores de BTK en los pacientes con MW.

Varias otras mutaciones genéticas parecen ser bastante comunes en los pacientes con MW, pero no tan frecuentes como la mutación MYD88 L265P. Un grupo de estas mutaciones se presenta en el gen CXCR4 con una frecuencia de aproximadamente el 30 al 40 %. Los estudios han demostrado que las mutaciones en este gen afectan la presentación clínica de la MW y afectan negativamente la respuesta al tratamiento con ibrutinib. En este momento, es difícil técnicamente en la práctica clínica detectar fiablemente las numerosas mutaciones del CXCR4 posibles, pero se están realizando estudios para refinar y estandarizar los métodos de detección.

La IWMF ha jugado un papel clave en el financiamiento de estos últimos estudios genéticos y tiene previsto ampliar la investigación en un futuro cercano. Desde su constitución en 1998, la IWMF ha recaudado más de USD 18 millones para investigación y ha forjado estrechas relaciones con numerosas instituciones en Estados Unidos, Canadá y otros países extranjeros. Todos los potenciales proyectos de investigación financiados por la IWMF son analizados por un comité independiente que incluye miembros de nuestra prestigiosa Comisión Consultiva Científica (Scientific Advisory Committee - SAC), copresidida por el Dr. Stephen M. Ansell, de la Clínica Mayo y por el Dr. Steven P. Treon, del Dana-Farber Cancer Institute. Este comité transmite sus comentarios a los investigadores y realiza recomendaciones al Consejo directivo de la IWMF sobre los proyectos de investigación más prometedores para que se considere su financiación.

En el 2014, la Fundación decidió que era el momento oportuno para actualizar su estrategia de investigación e incorporar la cooperación de muchos de los actores principales de la comunidad de investigación de la MW. Con este objetivo, la IWMF se asoció con la Sociedad de Leucemia y Linfoma (Leukemia & Lymphoma Society - LLS) para auspiciar la Strategic Research Roadmap Summit (Cumbre de Planificación de Investigación Estratégica) en mayo del 2015. A esta cumbre, asistió un importante número de investigadores de la MW y se identificaron áreas prioritarias claves donde es necesario concentrar la investigación. El trabajo de la cumbre ha continuado y estas son las áreas prioritarias claves que se han identificado en la actualidad:

- **Genómica y epigenómica:** La base genética para el MYD88 sin mutaciones (también denominado natural) sigue siendo desconocida y una importante prioridad debe ser el uso de técnicas de laboratorio mejoradas de secuenciación genética para identificar esta base. El epigenoma consta de compuestos químicos y proteínas que se pueden unir al ADN y activar o desactivar los genes, controlando, de ese modo, la producción de proteínas en las células. El epigenoma ha sido ampliamente estudiado en otras enfermedades malignas de las células B. El análisis completo del epigenoma de las células de MW cuyo estado de MYD88 y CXCR4 sea conocido proporcionará información para blancos terapéuticos potenciales.



- **Señalización:** Se necesitan estudios para identificar las vías de señalización y proteínas asociadas con los genes MYD88 y CXCR4 mutados con el fin de avanzar en futuros tratamientos para la MW;
- **Inmunoterapia:** El mecanismo mediante el cual el sistema inmunitario del propio paciente con MW puede manipularse o activarse para que reconozca y posteriormente ataque las células con MW sigue siendo desconocido. La investigación para comprender la biología de la respuesta inmunitaria en la MW es de vital importancia;
- **Microentorno del tumor/médula ósea:** Se necesita investigación que se concentre en el papel del microentorno del tumor y de la médula ósea (las “inmediaciones” de las células con MW) que permiten el crecimiento de células malignas en la MW. Se requieren estudios para caracterizar de mejor manera los componentes del microentorno, como también su contribución a la evolución de la enfermedad y la resistencia al tratamiento.
- **Gammapatía monoclonal de significado incierto IgM (GMSI IgM):** Si bien muchos pacientes con la condición precursora llamada GMSI IgM presentan mutaciones del gen MYD88, la presencia del MYD88 mutado por sí sola no es suficiente para explicar la evolución a MW, de acuerdo con los hallazgos realizados en los modelos animales de la enfermedad. Comprender los cambios genéticos y de otro tipo que ocurren durante la evolución a MW latente y luego a MW activa puede identificar los pacientes con riesgo de progresión y las intervenciones que pueden realizarse para prevenir o inhibir la progresión.

Desde el 2015 hasta el presente, IWMF ha realizado de forma anual una Solicitud de propuestas siguiendo las pautas de Planificación de la Investigación para casi 300 investigadores y se ha financiado una cantidad de propuestas importantes y prometedoras.

## Supervivencia

Los avances en el tratamiento de MW han llevado a un aumento en la esperanza de vida para las personas que viven con esta enfermedad. Algunos pacientes experimentan respuestas prolongadas al tratamiento y otros continúan tratando la enfermedad con terapias permanentes. Vivir más tiempo con MW presenta nuevos desafíos... Tratar los efectos secundarios relacionados con las terapias a largo plazo (fatiga, mayor riesgo de infecciones, neuropatía, problemas mentales derivados de la quimioterapia, etc.) y hacer frente a los problemas emocionales, sociales, laborales y financieros que puedan persistir.

Maximizar la calidad de vida durante la travesía con MW es clave para el bienestar general y requiere la participación activa del paciente con MW, las personas encargadas de su cuidado y los profesionales de la salud. Las áreas esenciales que se deben abordar incluyen: estilo de vida saludable (nutrición, actividad física, relajación, etc.) red de contención, apoyo psicológico, tratamiento del dolor y utilización de recursos financieros/laborales. Idealmente, el objetivo es progresar, no simplemente sobrevivir, de acuerdo con la forma exclusiva de experimentar la enfermedad que tiene cada persona.

## Acerca de la IWMF

The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) es una organización sin fines de lucro 501(c)(3), dirigida por voluntarios y fundada por pacientes con una visión importante: “Un mundo sin MW”, y la misión de “Apoyar y educar a todos los afectados por la MW mientras se avanza en la búsqueda de una cura”.

La IWMF y sus afiliadas internacionales ofrecen una amplia variedad de servicios para ayudar a los pacientes y a las personas encargadas de su cuidado a comprender y a hacer frente a la MW. Entre otros, se incluye una red de grupos de apoyo, foros de debate en línea, nuestra línea de atención telefónica y por correo electrónico gestionada por voluntarios, LIFELINE, y nuestra revista trimestral *IWMF Torch*.

Ofrecemos paquetes de información (Info Paks) para pacientes y profesionales de la salud que han sido diseñados para ofrecer información muy amena acerca de la MW y sobre la pertenencia a la IWMF. Los Info Paks están disponibles de manera gratuita en varios idiomas, además del inglés, y pueden descargarse de inmediato desde nuestro sitio web o enviarse por correo si se los solicita a través de nuestro sitio web o en nuestra oficina.

Alentamos a los pacientes con MW y a las personas encargadas de su cuidado a asistir a nuestro Educational Forum (Foro Educativo) anual, que constituye una oportunidad única para enterarse de los últimos tratamientos e investigaciones de MW. Es también una excelente forma de contactarse con otros pacientes. El Educational Forum ha recorrido diversas regiones de los Estados Unidos. Varias de nuestras afiliadas también organizan foros educativos periódicos específicos para su país.

En el sitio web [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com) encontrará más información sobre la macroglobulinemia de Waldenström y los servicios que ofrece la IWMF. Puede encontrar la información de contacto de nuestras afiliadas internacionales y sus sitios web en [www.iwmf.com/about-us/international-affiliates](http://www.iwmf.com/about-us/international-affiliates).

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

## Agradecimiento

La IWMF agradece profundamente al Dr. Jorge J. Castillo del Dana-Farber Cancer Institute de Boston, MA por la revisión médica de esta publicación.

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



La información presentada aquí tiene propósitos educativos solamente. No pretende reemplazar el consejo profesional de un médico. Los pacientes deben usar la información aportada consultando con un especialista médico con experiencia en el tratamiento de la MW, que es quien debe tratarlos. Les pedimos a los pacientes que no utilicen la información del presente sin comentárselo a su especialista médico.

Copyright ©The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

Actualizado abril 2022