

Macroglobulinemia de Waldenström

Una guía de las opciones de tratamiento:

Corticosteroides e inmunomoduladores



Introducción

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un linfoma o cáncer del sistema linfático. Se produce en un tipo de leucocitos denominados linfocitos B o células B, que normalmente maduran y se convierten en células plasmáticas que fabrican inmunoglobulinas (también denominadas anticuerpos) para ayudar al organismo a luchar contra las infecciones. En la MW, las células B sufren un cambio maligno en las últimas fases de la maduración y siguen 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 un exceso de un anticuerpo de una clase específica, denominado IgM.

Microscópicamente, las células de la MW presentan características de los linfocitos B y de las células plasmáticas, y se las llama células linfoplasmocitarias. Por esa razón, la MW se clasifica como un tipo de linfoma no Hodgkin, denominado linfoma linfoplasmocitario (LLP). Alrededor del 95 % de los casos de LLP son MW, pero es una enfermedad muy rara: al año solo se diagnostican unos 1800 pacientes de MW en EE. UU. La MW suele ser indolente (crecimiento lento) y puede controlarse como una enfermedad crónica durante muchos años.

Debido a la proliferación en la médula ósea y otras localizaciones, las células linfoplasmocitarias de la MW pueden interferir con la función normal. En la médula ósea, lugar de producción de las células sanguíneas, las células de la MW «desplazan» a las células sanguíneas normales, cuyo número puede disminuir; en los ganglios linfáticos y otros órganos, las células de la MW pueden provocar un aumento de tamaño de estas estructuras y otras complicaciones.

El exceso de producción de IgM también puede causar muchos de los síntomas asociados a la enfermedad. La IgM es una molécula grande y tiende a aumentar la viscosidad de la sangre, una situación que se conoce como hiperviscosidad. A diferencia de los anticuerpos normales que luchan contra las infecciones, la IgM producida por las células de la MW no tiene una función útil. A veces, la IgM puede interpretar que los tejidos del organismo son «extraños», unirse a ellos y causar inflamación y lesión.

A pesar de los grandes avances en la investigación bioquímica, genética y médica, todavía no se encuentra una cura para la MW. Existen múltiples opciones de tratamiento para el paciente con MW y es esencial evaluar detenidamente todas las opciones en la consulta de uno o varios médicos expertos antes de adoptar cualquier tratamiento. Las recomendaciones terapéuticas deben adaptarse a cada paciente, en función de las características de su enfermedad.

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

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

Propuestas de tratamiento

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

- **Quimioterapia** con agentes alquilantes como clorambucilo, ciclofosfamida y bendamustina, o con análogos de los nucleósidos como fludarabina y cladribina;
- **Corticosteroides**, como prednisona y dexametasona;
- **Anticuerpos monoclonales** como rituximab y ofatumumab;
- **Inmunomoduladores**, como talidomida y lenalidomida;
- **Inhibidores del proteasoma** como bortezomib y carfilzomib;
- **Tratamientos dirigidos/inhibidores de las vías** de señalización de las células B, como ibrutinib y everolimus.

Algunos de estos fármacos pueden usarse como agentes únicos (monoterapia); sin embargo, es más frecuente usar combinaciones de fármacos, ya que se ha demostrado que las respuestas globales al tratamiento mejoran, tanto para el tratamiento inicial (también denominado de primera línea, de inducción o primario) como para el tratamiento de rescate (tras la primera recaída).

Los pacientes con MW solo necesitan tratamiento cuando presentan síntomas y el tratamiento no debería comenzarse basándose solo en las pruebas sanguíneas. Esto último es válido tanto para el tratamiento de primera línea como para el de rescate. Comenzar el tratamiento en las fases iniciales de la enfermedad en un paciente asintomático no prolonga la supervivencia y puede conllevar una gran variedad de efectos secundarios indeseables y graves; por tanto, el tratamiento debe retrasarse hasta el comienzo de la enfermedad sintomática. Algunos pacientes permanecen estables y siguen asintomáticos durante años.

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

- Síndrome de hiperviscosidad (exceso de viscosidad de la sangre debido a un aumento de la cantidad de IgM).
- Anemia (recuento bajo de eritrocitos y disminución de la hemoglobina) debida a la infiltración de la médula ósea con células de la MW. La anemia es el cuadro que con más frecuencia conduce al inicio del tratamiento de la MW. En general, se puede usar un nivel de hemoglobina inferior a 10 g/dl como indicación para comenzar el tratamiento.
- Un recuento plaquetario inferior a 100 000 (denominado trombocitopenia) debido a la infiltración de la médula ósea.
- Síntomas generales como debilidad, fatiga, sudoración nocturna, fiebre o pérdida de peso.

Corticosteroides e inmunomoduladores

Una guía de las opciones de tratamiento

- Crioglobulinemia sintomática, enfermedad de las crioaglutininas y neuropatía periférica. La amiloidosis sistémica debería tratarse incluso cuando es asintomática. En la sección de [Signos y síntomas](#) del sitio web de la IMWF encontrará más información sobre estos cuadros.
- Aumento de tamaño progresivo y sintomático de los ganglios linfáticos, hígado o bazo.
- Enfermedad renal (nefropatía) relacionada con la MW.
- Masas de células de la MW fuera de la médula ósea (masas extramedulares): el tratamiento debe iniciarse en función de la localización, el tamaño y la velocidad de crecimiento de las masas.

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

El tratamiento puede administrarse normalmente en un entorno ambulatorio o a domicilio, y puede ser por vía oral, mediante inyección intramuscular o subcutánea, o un tratamiento intravenoso. Algunos tratamientos requieren tomar algunos medicamentos un día antes o un día después del tratamiento para minimizar los efectos secundarios asociados. Tradicionalmente, el tratamiento se ha administrado en ciclos que pueden durar varias semanas o meses, en función del tratamiento elegido. No es infrecuente administrar un ciclo de tratamiento y después esperar una semana o un mes antes del siguiente. Algunos de los tratamientos dirigidos más novedosos, como ibrutinib, se administran por vía oral y requieren una dosis diaria habitual o varias veces por semana hasta que se produce la recaída o aparece una toxicidad importante.

Fuera de los ensayos clínicos, la elección del tratamiento de rescate tras una recaída depende del uso del tratamiento de primera línea, la calidad y la duración de la respuesta lograda con ese tratamiento y otras variables como la edad, la tolerancia al tratamiento inicial, la elegibilidad para un trasplante de células madre, etc. Es razonable reutilizar un agente único o un tratamiento de combinación si el paciente consiguió una respuesta que duró al menos 2 años; en caso de pacientes que obtuvieron respuestas más cortas o resistencia al tratamiento de primera línea, el tratamiento de rescate puede consistir en agentes de una clase distinta, tanto de forma aislada como combinados con otros fármacos.

En los Talleres internacionales sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWMW) que se realizan cada dos años, se da cita a un panel de consenso formado por expertos internacionales en MW para actualizar las recomendaciones tanto para el tratamiento de primera línea como para el tratamiento de rescate en pacientes con MW. Estas recomendaciones se elaboran tras una exhaustiva revisión de los ensayos clínicos publicados y en curso sobre la MW. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN[®]), una alianza sin ánimo de lucro de 27 centros mundiales especializados en cáncer, actualiza también de forma regular un conjunto similar de directrices de práctica clínica para el tratamiento de la MW/LLP. Las recomendaciones indicadas en esta Guía de tratamiento se basan en ambos conjuntos de directrices.

Corticosteroides e inmunomoduladores

Una guía de las opciones de tratamiento

A continuación se presenta una revisión de la categoría de fármacos conocida como **corticosteroides e inmunomoduladores**. El resto de opciones de tratamientos farmacológicos mencionados anteriormente se tratan en las Guías de opciones de tratamiento, disponibles en el sitio web de la IWMF en la sección [Descargar publicaciones](#).

Corticosteroides usados en la MW

Los corticosteroides son un grupo de análogos naturales y sintéticos de las hormonas segregadas por las glándulas suprarrenales. Los corticosteroides participan en una gran variedad de procesos fisiológicos, como la respuesta al estrés, la respuesta inmunitaria y la regulación de la inflamación.

En raras ocasiones se usan los corticosteroides como agentes únicos en el tratamiento de la MW. Se administran con frecuencia en combinación con otros tratamientos o como pretratamiento para prevenir las reacciones de tipo alergia que pueden presentar algunos pacientes durante la administración intravenosa de anticuerpos monoclonales como rituximab. Los corticosteroides en monoterapia o en combinación pueden ser beneficiosos para los pacientes que desarrollan complicaciones hematológicas asociadas con la MW como crioglobulinemia, enfermedad de las crioaglutininas y trombocitopenia.

Los efectos secundarios son frecuentes y son proporcionales a la dosis y a la duración del tratamiento. Pueden incluir efectos excitadores del sistema nervioso central como euforia, psicosis e insomnio; osteoporosis inducida por corticosteroides; glaucoma; cataratas; pérdida muscular; una mayor susceptibilidad a las infecciones, y un estímulo del apetito con aumento de peso. A pesar de los posibles efectos secundarios del tratamiento corticosteroideo a largo plazo, está muy extendido el uso de estos fármacos en combinación con otros agentes anticancerosos para la MW, ya que se administran durante un tratamiento (normalmente) corto y tienen una acción sinérgica notable con otros fármacos.

Los corticosteroides que más se usan en el tratamiento de la MW son la prednisona, prednisolona y dexametasona. La prednisona y la prednisolona tienen la misma eficacia. La prednisona es activada en el hígado y forma prednisolona. Por esta razón y porque se absorbe más fácilmente, suele preferirse la prednisolona en caso de que haya enfermedad hepática. La dexametasona es alrededor de 10 veces más potente que la prednisona y normalmente tiene una duración de acción más larga.

Inmunomoduladores (IMiD) usados en la MW

Parece que los inmunomoduladores (IMiD) matan las células cancerosas mediante cuatro mecanismos de acción: privan a las células cancerosas del aporte sanguíneo que las alimenta; aumentan las propiedades de las células inmunitarias del organismo como las células T y las células «natural killer» para matar células; bloquean algunas de las interacciones entre las células cancerosas y otras células en el entorno de la médula ósea, y parece que matan directamente las células cancerosas mediante un mecanismo que todavía no se comprende completamente.

Los inmunomoduladores usados en el tratamiento del cáncer se basan en la talidomida y sus derivados, y todos se administran por vía oral.

Talidomida (Thalomid)

Fue desarrollada en Europa e inicialmente comercializada allí como sedante en la década de 1960. Fue retirada del mercado cuando se relacionó con defectos congénitos en mujeres que la habían tomado durante el embarazo. Posteriormente, se descubrió que era eficaz en el tratamiento de la lepra, y a finales de la década de 1990, se vio que tenía una actividad importante en el tratamiento del mieloma múltiple.

La talidomida es un agente activo en la MW, pero se usa en raras ocasiones. Aumenta la eficacia del rituximab cuando se combina con él y puede ser apropiada como tratamiento de primera línea o de rescate de los pacientes con MW que presentan una gran supresión de la médula ósea. También representa una opción alternativa no tóxica para las células madre en el tratamiento de los pacientes con MW. Se ha observado una tasa de respuesta global del 70 % con una supervivencia libre de progresión (tiempo durante y después del tratamiento en el que un paciente vive con la enfermedad, pero no empeora) de 3 años. Los efectos secundarios incluyen estreñimiento, somnolencia y, en particular, neuropatía periférica. Las dosis menores de talidomida (50-100 mg/día) disminuyen el riesgo de neuropatía.

Lenalidomida (Revlimid)

La lenalidomida se desarrolló en 2004 y se usó principalmente para el tratamiento del mieloma múltiple, el linfoma de células del manto y la mielodisplasia (producción ineficaz de células sanguíneas).

En un ensayo clínico de fase I/II, se usó lenalidomida sola a dosis baja (empezando con 15 mg) en 17 pacientes con MW que habían recibido tratamiento previo. Con la dosis más alta probada de 20 mg, se llegó a la toxicidad limitante de dosis; por tanto, la dosis de lenalidomida elegida para hacer pruebas posteriores fue de 15 mg/día durante 21 días de 28. El 50 % de los pacientes finalizó un año de tratamiento, la tasa de respuesta global fue del 29 % y todas las respuestas se obtuvieron a partir de los ciclos 9-12. En tres pacientes se observó un efecto «llamarada», que consiste en un aumento súbito y transitorio de IgM. Los efectos adversos de grado 3 o mayor (grave) más frecuentes fueron anemia en un 14 % de los casos y neutropenia (recuento bajo de neutrófilos) en un 43 %.

En 16 pacientes con MW, 12 de los cuales habían recibido tratamiento previamente, se estudió la combinación de lenalidomida (25 mg/día durante 21 días seguidos por 7 días sin tratamiento) y rituximab. La tasa de respuesta global fue del 50 % y solo se observó un caso de neuropatía. Sin embargo, se detectaron disminuciones bruscas del hematocrito en el 88 % de los pacientes, que se produjeron a pesar de reducir la dosis de lenalidomida a 5 mg/día. También se observó una «llamarada» de IgM que requirió plasmaféresis en algunos de los pacientes.

Dado el riesgo de acontecimientos adversos, se recomienda actualmente evitar el uso de lenalidomida, excepto en el contexto de un ensayo clínico.

Pomalidomida (Actimid o Pomalyst)

En 2013 se aprobó el uso de pomalidomida para el tratamiento de la recaída del mieloma múltiple y el mieloma múltiple resistente.

En un ensayo clínico de fase I con aumento gradual de la dosis, se analizó la combinación de pomalidomida, dexametasona y rituximab (PDR) en pacientes con MW que habían recibido tratamiento previo. De los siete pacientes incluidos en el ensayo, tres (43 %) consiguió una respuesta importante. El tiempo promedio hasta la respuesta fue de 2,1 meses. Se tuvo que hacer plasmaféresis a tres pacientes debido al aumento súbito y transitorio de IgM, lo que obligó a interrumpir el protocolo de tratamiento. El tiempo de respuesta promedio fue de 15,1 meses. Al igual que con la lenalidomida, se recomienda reservar el tratamiento con pomalidomida al contexto de un ensayo clínico.

Agradecimientos

La IWMF agradece las aportaciones que han supuesto las directrices terapéuticas publicadas por los Talleres internacionales sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWM) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). La IWMF también agradece al Dr. Guy Sherwood por su contribución en la redacción del texto y al Dr. Robert Kyle de la Clínica Mayo por su revisión.

Acerca de la IWMF

La Fundación internacional sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWMF) es una organización sin ánimo de lucro (según el apartado c 3 del artículo 501 del código federal de los impuestos estadounidense), fundada por pacientes y dirigida por voluntarios, con una misión importante: ofrecer apoyo y motivación mutua a la comunidad de la macroglobulinemia de Waldenström y otras personas interesadas en la enfermedad; aportar información y programas educativos que aborden las preocupaciones de los pacientes, y promover y apoyar la investigación para conseguir mejores tratamientos y, a ser posible, la cura.

En el sitio web www.iwmf.com encontrará más información sobre la macroglobulinemia de Waldenström y los servicios y apoyo que ofrecen la IWMF y sus organizaciones afiliadas.

Para poder llevar adelante su misión, la IWMF se basa en donaciones, por lo que su ayuda es más que bienvenida. 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.

La información presentada solo tiene una finalidad educativa. 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. Desalentamos el uso de la información contenida en este documento por parte del paciente sin que la transmita a su especialista médico.