

# Macroglobulinemia de Waldenström

Una guía de las opciones de tratamiento:

**Anticuerpos monoclonales**



### 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.

## Anticuerpos monoclonales

### 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 (IWWM) 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<sup>®</sup>), 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.

# Anticuerpos monoclonales

## Una guía de las opciones de tratamiento

A continuación se presenta una revisión de la categoría de fármacos conocida como **anticuerpos monoclonales**. 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](#).

### Anticuerpos monoclonales usados en la MW

El uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del cáncer es una innovación relativamente reciente. Un anticuerpo monoclonal es una molécula producida en el laboratorio para que se una a un receptor específico de la superficie de las células. Los anticuerpos monoclonales imitan a los anticuerpos que el organismo produce de forma natural como parte de la respuesta del sistema inmunitario contra los gérmenes, vacunas y otros invasores. Cuando un anticuerpo monoclonal se une a una célula, la célula es más «visible» para el sistema inmunitario del organismo y este puede matarla mejor. Los anticuerpos monoclonales también pueden combinarse con partículas radioactivas, moléculas de quimioterapia o toxinas para administrar estas sustancias que matan células directamente a las células cancerosas, y al mismo tiempo disminuye el daño de las células sanas que no son el objetivo de los anticuerpos monoclonales.

Los primeros anticuerpos monoclonales se desarrollaron a partir de ratones, pero tenían una vida corta y no eran demasiado compatibles con el sistema inmunitario humano. Los anticuerpos monoclonales que se usan actualmente son quiméricos (una combinación de anticuerpos de ratón y de humano, donde la parte humana es aproximadamente del 65 %), humanizados (una combinación que es humana en un 95 %) y completamente humanos. Todos los tratamientos con anticuerpos monoclonales son del tipo IgG.

La mayoría de los tratamientos se administran por vía intravenosa. En general, los anticuerpos monoclonales causan menores efectos secundarios que los fármacos quimioterapéuticos tradicionales porque están más dirigidos a las células cancerosas. Los efectos secundarios más frecuentes suelen producirse con la primera infusión intravenosa de los fármacos, puesto que las posteriores se toleran normalmente mejor. Los síntomas de la reacción a la infusión pueden incluir cefalea, fiebre, escalofríos, enrojecimiento, náuseas y mareo. Los síntomas alérgicos más graves incluyen urticaria, presión en el pecho, dificultad respiratoria e inflamación de la cara, labios, lengua o garganta. Para minimizar estas reacciones, suele ser habitual administrar previamente paracetamol, antihistamínicos y en ocasiones, un corticosteroide. Si se observa una reacción durante la infusión, puede ajustarse la velocidad de administración e incluso administrarse más fármacos de premedicación para aliviar los síntomas.

### Rituximab (Rituxan o Mabthera)

El rituximab fue el primer anticuerpo monoclonal en recibir la aprobación de la FDA, y la consiguió para el tratamiento de la recaída del linfoma no Hodgkin en 1998. Ahora es frecuente su uso como monoterapia así como en tratamientos de combinación y, más recientemente como tratamiento de mantenimiento tanto para el tratamiento de primera línea como para los casos de recaída o de resistencia al tratamiento. El objetivo del rituximab es el antígeno CD20 de la superficie de las células B.

## Anticuerpos monoclonales

### Una guía de las opciones de tratamiento

El rituximab se usa ampliamente en la MW y es una parte importante del tratamiento para muchos pacientes. Se han estudiado dos pautas para la monoterapia de rituximab: la estándar, en la que se administra una infusión semanal de 375 mg/m<sup>2</sup> durante 4 semanas; y la ampliada, en la que los pacientes que responden reciben 4 infusiones semanales adicionales durante las semanas 12-16. Con la pauta estándar, la tasa de respuesta global observada fue del 30 %-60 % con una duración de la respuesta de 8-11 meses tanto en el tratamiento de primera línea como en los pacientes con recaída de la enfermedad o enfermedad resistente. Con la pauta ampliada, la tasa de respuesta global observada fue del 35 %-45 % con una duración de la respuesta de 16-29 meses.

El rituximab suele tolerarse bien, aunque alrededor del 50 % de los pacientes con MW experimentan un aumento transitorio de los niveles séricos de IgM, el fenómeno de «llamarada». Esta «llamarada» se produce normalmente durante los primeros meses de tratamiento, pero puede persistir durante varios meses; no se asocia con un mayor riesgo de fallo del tratamiento, y los médicos deben evitar confundir este fenómeno con una falta de respuesta o incluso una progresión de la enfermedad. Los pacientes con unos niveles séricos de IgM altos normalmente (4000 mg/dl o mayores) pueden considerar la plasmaféresis antes del tratamiento, o debe evitarse el uso de rituximab durante los primeros 1-2 ciclos hasta que los niveles de IgM desciendan a un nivel más seguro.

Se ha observado neutropenia (recuento bajo de neutrófilos) de inicio tardío con el uso de rituximab, sobre todo cuando se combina con quimioterapia. No se conoce del todo el mecanismo subyacente. También se ha observado la reactivación del virus de la hepatitis B, y se recomienda descartar una exposición previa a la hepatitis B. Los portadores del virus de la hepatitis B deben ser controlados de cerca para detectar signos y síntomas clínicos y de laboratorio de infección activa durante el tratamiento y durante varios meses después de este.

La genética de un paciente puede influir mucho en las tasas de respuesta al tratamiento con el rituximab solo. En este sentido participa el sitio para el receptor Fc de las células inmunitarias de una persona que se une a la molécula de rituximab. Esta unión se puede ver como encajar una llave en una cerradura: cuanto más se adaptan, mejor. Las secuencias de aminoácidos conforman los genes que codifican para este sitio Fc y las secuencias pueden variar de un individuo a otro. Se ha demostrado que una parte del sitio Fc, denominada FcR3a, puede tener un aminoácido valina o fenilalanina en la posición 158 de esta secuencia génica. Como una persona recibe un gen de su padre y uno de su madre, una persona con dos aminoácidos de valina en esa posición tiene una mejor respuesta que una persona con dos fenilalaninas, mientras que una persona con un aminoácido de cada uno tiene una respuesta intermedia. La valina parece conferir un mejor sitio de unión o mecanismo de «bloqueo» entre la célula inmunitaria y el rituximab.

Debido a la tasa relativamente baja de respuesta en los pacientes con MW y altos niveles de IgM y riesgo de «llamarada» de IgM, se debe evitar el uso de rituximab solo en esos pacientes, pero debe considerarse para los pacientes con MW y trastornos secundarios a la MW como neuropatía o en pacientes débiles con menos probabilidad de tolerar la quimioterapia. El rituximab se ha combinado con agentes alquilantes, análogos de los nucleósidos, inhibidores del proteasoma e inmunomoduladores. Por tanto, casi todos los tratamientos de combinación para la MW incluyen rituximab, lo que origina tasas de respuesta mayores que la monoterapia con rituximab.

## Anticuerpos monoclonales

### Una guía de las opciones de tratamiento

Se ha discutido bastante sobre el papel exacto del rituximab en el tratamiento de mantenimiento de la MW. El tratamiento de mantenimiento es un tratamiento prolongado que se administra una vez que el tratamiento inicial (normalmente un tratamiento de combinación con rituximab) ha hecho su efecto y ha reducido la carga de la enfermedad. El objetivo del tratamiento de mantenimiento es prolongar la cantidad de tiempo hasta que la enfermedad progresa y es necesario volver a tratar. El tratamiento de mantenimiento se ha estudiado exhaustivamente para el linfoma indolente común, denominado linfoma folicular.

El uso del rituximab como tratamiento de mantenimiento fue descrito recientemente en un estudio que analizaba la evolución de 248 pacientes con MW que no habían recibido previamente rituximab y que respondieron a los regímenes que contenían rituximab, y de los que un 35 % recibió tratamiento de mantenimiento. Se administró un promedio de 8 infusiones durante un periodo de 2 años de tratamiento de mantenimiento con rituximab. Las respuestas generales mejoraron en un 10 % de los pacientes. Tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global fueron mayores en los pacientes con tratamiento de mantenimiento. (La supervivencia libre de progresión es el tiempo durante y después del tratamiento en el que un paciente vive con la enfermedad, pero no empeora; la supervivencia global es el tiempo que sobrevive un paciente tras el diagnóstico). Se observó un mayor número de infecciones, junto con disminución de los niveles de IgA e IgG. Actualmente se está llevando a cabo en Alemania un ensayo clínico aleatorizado y prospectivo, cuyo objetivo es aclarar el papel del rituximab en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con MW. Evalúa el impacto de 2 años de tratamiento de mantenimiento con rituximab frente a la simple observación después de un tratamiento inicial con rituximab e bendamustina.

El tratamiento de mantenimiento con rituximab se considera una opción en pacientes con MW, aunque se necesitan más estudios para determinar la dosis, el régimen y la duración óptimas del tratamiento de mantenimiento. Hasta la fecha, el régimen típico del tratamiento de mantenimiento con rituximab en pacientes con MW ha sido una infusión única cada 3 meses durante 2 años.

#### **Ofatumumab (Arzerra)**

El ofatumumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se dirige a una región diferente en el antígeno CD20 de superficie que el rituximab, y es más potente en células que expresan bajos niveles de CD20.

Dos estudios han analizado el papel del ofatumumab en pacientes con MW, incluidos aquellos que son intolerantes al rituximab. Estos estudios demostraron que el ofatumumab podría administrarse con éxito tanto como monoterapia como tratamiento de combinación, aunque las reacciones de la infusión son similares a las que se producen con el rituximab. Debería considerarse una dosis de prueba de ofatumumab con una premedicación adecuada en los pacientes que tienen intolerancia al rituximab. Existe un riesgo mayor de fenómeno de «llamarada» de IgM con el ofatumumab y deben tomarse las mismas precauciones que con el rituximab en pacientes que tienen signos de hiperviscosidad o que tienen niveles muy altos de IgM.

#### **Alemtuzumab (Campath)**

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra el CD52 de las células B y de los mastocitos. En un ensayo clínico de fase II multicéntrico, se analizó la actividad del alemtuzumab en 28 pacientes con MW/LLP (linfoma linfoplasmocitario) sintomáticos, 23 de los cuales habían sido tratados previamente. La tasa de respuesta global fue del 76 %, con respuestas importantes en el 32 % y un tiempo promedio hasta la progresión de 14,5 meses. Las complicaciones hematológicas e infecciosas, incluida la reactivación del citomegalovirus, fueron más frecuentes en los pacientes que habían recibido tratamiento previo y se asociaron con 3 muertes. El seguimiento a largo plazo reveló una trombocitopenia autoinmunitaria de inicio tardío en 4 pacientes, lo que originó la muerte de uno de ellos.

# Anticuerpos monoclonales

## Una guía de las opciones de tratamiento

Los protocolos de tratamiento varían, aunque la dosis suele ser más frecuente que con el rituximab, y está disponible una forma subcutánea de alemtuzumab.

El alemtuzumab no suele usarse en el tratamiento de la MW, aunque es una opción en el tratamiento de rescate.

### Agradecimientos

La IWMF agradece las aportaciones que han supuesto las directrices terapéuticas publicadas por los Talleres internacionales sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWWM) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). La IWMF también agradece al Dr. 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](http://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](mailto: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.

Copyright The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Septiembre de 2016