

# Macroglobulinemia de Waldenström

Una guía de las opciones de tratamiento:

**Inhibidores del proteasoma**



# Inhibidores del proteasoma

## Una guía de las opciones de tratamiento

---

### 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.

## Inhibidores del proteasoma

### 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.

# Inhibidores del proteasoma

## Una guía de las opciones de tratamiento

A continuación se presenta una revisión de la categoría de fármacos conocida como **inhibidores del proteasoma**. 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](#).

### Inhibidores del proteasoma usados en la MW

Un proteasoma es un gran complejo proteico presente en el interior de casi todas las células, cuya función principal es degradar químicamente las proteínas dañadas o innecesarias mediante enzimas. La degradación de dichas proteínas es un proceso celular normal, necesario y organizado. La estructura del proteasoma más frecuente se asemeja a un barril con un núcleo de cuatro anillos proteicos alrededor de una abertura central denominada poro central. El núcleo está «tapado» en cada extremo por proteínas adicionales. Cuando las proteínas innecesarias o dañadas entran en el poro central del proteasoma, son degradadas a péptidos y aminoácidos, las unidades estructurales básicas de las proteínas. Estos aminoácidos pueden reciclarse y usarse para hacer nuevas proteínas.

Si nos imaginamos el proteasoma como el «basurero» de la célula, una alteración en este proceso normal con un inhibidor del proteasoma provocará una acumulación de proteínas «basura» innecesarias o dañadas y un «taponamiento» de la célula, hasta el punto en que interfiera en la reproducción celular y otras funciones, y conduzca a la muerte celular. Los estudios han mostrado que como las células cancerosas tienden a acumular proteínas más rápidamente, son más susceptibles a la acción de los inhibidores del proteasoma que las células sanas.

#### Bortezomib (Velcade)

Bortezomib (Velcade) fue el primer inhibidor del proteasoma, desarrollado en 1995 y aprobado en 2003 por la FDA para el tratamiento del mieloma múltiple resistente. Desde entonces ha sido aprobado para la recaída del linfoma de células del manto y como tratamiento de primera línea para el mieloma múltiple.

Los Grupos de ensayos clínicos sobre la macroglobulinemia de Waldenström estudiaron el uso de bortezomib, dexametasona y rituximab por vía intravenosa (abreviado BDR) en 23 pacientes que no habían recibido tratamiento previo. Les administraron por vía intravenosa 1,3 mg/m<sup>2</sup> de bortezomib, 40 mg de dexametasona dos veces por semana los días 1, 4, 8 y 11, junto con 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab el día 11 durante 4 ciclos como tratamiento de primera línea y durante 4 ciclos más después de 3 meses como tratamiento de mantenimiento. La tasa de respuesta global y la tasa de respuesta importante fue del 96 % y del 83 %, respectivamente. El 60 % de los pacientes dejaron el tratamiento tras 4 ciclos debido a la neuropatía periférica relacionada con el tratamiento. El promedio de supervivencia libre de progresión (tiempo durante y después del tratamiento en el que un paciente vive con la enfermedad, pero no empeora) fue de 66 meses.

También se ha analizado el tratamiento con una inyección intravenosa de bortezomib una vez por semana y los pacientes han recibido 1,6 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8, y 15 durante 6 ciclos, y una dosis de rituximab de 375 mg/m<sup>2</sup> en cada ciclo durante 4 ciclos. El 88 % de los pacientes obtuvieron respuestas, de los que un 65 % obtuvo una respuesta importante. No se notificó ninguna neuropatía relacionada con el tratamiento de grado 3-4 (grave), pero sí que se observó neutropenia (recuento bajo de neutrófilos) de grado 3-4 en el 12 % de los pacientes. Entre los pacientes que habían recibido tratamiento previamente y que estaban con este régimen, la tasa de respuesta global fue del 85 % y la tasa de respuesta importante del 51 %. La neutropenia de grado 3 se desarrolló en el 16 % de los pacientes y la neuropatía de grado 3 en el 5 %.

## Inhibidores del proteasoma

### Una guía de las opciones de tratamiento

---

Otro estudio del tratamiento de primera línea en 59 pacientes con MW usó solo bortezomib por vía intravenosa (1,3 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 4, 8, 11) durante el primer ciclo para evitar la «llamarada» (aumento súbito y transitorio) de IgM, observado con algunos tratamientos, especialmente aquellos que incluyen rituximab. Le siguieron cuatro ciclos de bortezomib semanalmente (1,6 mg/m<sup>2</sup> durante 4 semanas) con rituximab y dexametasona en los ciclos 2 y 5. Se observó neuropatía periférica en el 46 % de los pacientes, pero solo el 8 % interrumpieron el tratamiento debido a la neuropatía.

En caso de pacientes intolerantes al rituximab, puede tenerse en cuenta la opción alternativa de bortezomib con dexametasona. El bortezomib es particularmente útil para reducir rápidamente los niveles séricos de IgM y se recomienda en pacientes con crioglobulinemia sintomática, enfermedad de las crioaglutininas sintomática, amiloidosis y daño renal. Las respuestas al tratamiento son rápidas y las respuestas parciales se producen a los 1,4 meses como promedio en un estudio. Otra ventaja del bortezomib es que no es tóxico para las células madre hematopoyéticas y por tanto, puede usarse como tratamiento de pacientes que están pensando en la opción futura del trasplante autólogo de células madre. El seguimiento a largo plazo en los pacientes con mieloma múltiple no sugiere riesgo de tumores malignos secundarios.

Como la toxicidad neurológica es una preocupación importante en el tratamiento con bortezomib, la posología semanal y la administración subcutánea (como en los pacientes con mieloma múltiple) reducen la tasa y la gravedad de la neuropatía, y estas opciones siguen estudiándose en ensayos clínicos aleatorizados. En los casos en los que se necesita una reducción urgente de los niveles de IgM, puede iniciarse el tratamiento con bortezomib con una dosis de dos veces por semana durante uno o dos ciclos y después cambiar a una vez a la semana o una dosis por vía subcutánea para reducir el riesgo de neurotoxicidad.

El tratamiento con bortezomib se asocia con una tasa alta de herpes zóster (culebrilla), por lo que se recomienda el tratamiento profiláctico con un antivírico.

### **Carfilzomib (Kyprolis)**

El carfilzomib es un inhibidor del proteasoma de segunda generación asociado con un riesgo menor de toxicidad neurológica en los pacientes con mieloma múltiple. Se evaluó en combinación con rituximab y dexametasona (régimen CaRD), sobre todo en pacientes con MW que no habían recibido un tratamiento previamente, con una dosis los días 1, 2, 8 y 9 y como tratamiento de mantenimiento los días 1 y 2 cada 8 semanas durante 8 ciclos (dosis menor que la habitual para el mieloma). La tasa de respuesta global fue del 87 % y no se observó neuropatía de grado 3 o mayor.

Se ha descrito toxicidad cardíaca en un 3 %-4 % de los pacientes con mieloma múltiple y podría ser un problema en los pacientes mayores con MW con trastornos cardíacos previos. Otras cuestiones abiertas incluyen la dosis óptima y el régimen óptimo de administración.

Actualmente el carfilzomib está disponible en EE. UU. como una indicación no habitual para la MW, pero no lo está en muchos otros países.

Al igual que para el bortezomib, se recomienda un tratamiento preventivo con un antivírico durante el tratamiento con carfilzomib para evitar la culebrilla. El tratamiento basado en carfilzomib puede disminuir rápidamente los niveles de IgA e IgG, por lo que deben controlarse con regularidad los niveles séricos de estos anticuerpos.

# Inhibidores del proteasoma

## Una guía de las opciones de tratamiento

### Ixazomib (Ninlaro)

Es un nuevo inhibidor del proteasoma que se administra por vía oral y que ha sido aprobado para el tratamiento de la recaída del mieloma múltiple y del mieloma múltiple resistente. Actualmente se está evaluando en un ensayo clínico con pacientes de MW sin tratamiento previo el uso de ixazomib combinado con dexametasona y rituximab (régimen IDR).

### 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](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