



# Guías Prácticas Clínicas

## PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2020



## Declaración

Este documento es una guía general para el manejo de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en agosto 2020.

## Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

## Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será actualizada en forma periódica, discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

## Autores

### Versión 2.0

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Dra. Carmen Cao Pochintesta  
Dra. Marcela Espinoza Zelada  
Dra. Mónica Torrens Parraguez

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Patricia Fardella Bello, Dra. María de los Angeles Rodríguez Siclari, Dra. Gloria Rubio Arancibia.



## **ALCANCE DE LA GUÍA**

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de M. de Waldenström
- La M. de Waldenström se clasifica según CIE- 10 C88.0

Usuarios a los que está dirigida la guía:

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes hemato-oncológicos adultos.
- Otros profesionales de la salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

## **OBJETIVOS**

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con M. de Waldenström.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con M. de Waldenström basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con M. de Waldenström.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



## **TABLA DE CONTENIDOS**

- 1.- INTRODUCCIÓN
- 2.- CLÍNICA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
- 3.- CLASIFICACION PRONÓSTICA
- 4.- TRATAMIENTO
- 5.- LÍNEAS DE TRATAMIENTO
- 6.- CRITERIOS DE RESPUESTA
- 7.- SITUACIONES ESPECIALES
- 8.- SEGUIMIENTO
- 9.- ALGORITMOS
- 10.- BIBLIOGRAFÍA



## **1.- INTRODUCCIÓN**

La Macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno linfoproliferativo B de bajo grado, de evolución indolente, caracterizado por la infiltración de la médula ósea por células linfoplasmocíticas (que secretan una proteína monoclonal IgM), así como también los ganglios linfáticos y otros órganos linfoides.

La IgM es una proteína anómala, razón por la cual la MW se cataloga como una gammapatía monoclonal, pero desde el punto de vista clínico se asemeja más a un linfoma no Hodgkin de células B de tipo indolente (linfoma linfoplasmocítico-LLP clasificación OMS), dando cuenta de 95% de estos. **(1)** La mayoría de los LPL son MW, siendo menos del 5% LPL secretores de IgG, IgA o no secretores.

La macroglobulinemia de Waldenström es una enfermedad infrecuente, con una incidencia de 3,8 por millón de habitantes/año, la que aumenta con la edad.**(1)(2)**, con una edad media de presentación de 63-68 años y de predominancia masculina. En Chile no existen estudios sobre la epidemiología de la MW.

La etiología de la MW es desconocida, pero se describe una elevada predisposición familiar : el 20% de los pacientes con MW presentan un familiar de primer grado con esta enfermedad o alguna otra enfermedad linfoproliferativa B. En ausencia de síntomas específicos no se recomienda el estudio sistemático en familiares. (Grado 1B).

También hay un mayor riesgo de desarrollar MW con una historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes, inflamatorias y trastornos infecciosos: P.ej.: Síndrome de Sjögren; Anemia hemolítica autoinmune.**(2)** El papel potencial de agentes virales, como hepatitis C y herpesvirus-8 humano, sigue siendo controvertido. Las manifestaciones clínicas se relacionan con la masa tumoral e infiltración, con el componente IgM y con su depósito en los tejidos. Es una enfermedad incurable, pero con una prolongada supervivencia (SV) a largo plazo.**(3)**

La morbilidad asociada a MW es causada por la concurrencia de dos componentes fundamentales: la infiltración de los tejidos por las células neoplásicas (Tabla 1) y, más frecuentemente, la mediada por las propiedades físico químicas de la IgM (Tabla 2).

## **2.- CLÍNICA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (WMIWG)**

La morbilidad asociada a MW es causada por dos componentes fundamentales:

- 1) la infiltración de los tejidos por las células neoplásicas (Tabla 1)
- 2) la producción de IgM anómala mediada por sus propiedades físicoquímicas (Tabla 2)

**Tabla 1 - Manifestaciones clínicas por infiltración:**

Síntomas inespecíficos: astenia , anorexia , baja de peso	50%
Esplenomegalia, hepatomegalia, polidenopatías	20%
Síntomas B	25%
Síndrome de hiperviscosidad	20-30%
Infiltración pulmonar, derrame pleural Compromiso gastrointestinal(GI) Compromiso del sistema nervioso central (SNC)	Infrecuente

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)**

**Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



**Tabla 2 - Manifestaciones clínicas por aumento de IgM monoclonal:**

Propiedades de la IgM monoclonal	Condición diagnóstica	Manifestación clínica
Estructura pentamérica	Hiperviscosidad	Cefalea, visión borrosa, hemorragias retinianas, calambres, mareos, hemorragia oronasal e intracraneal, secreción inadecuada de eritropoyetina, insuficiencia cardíaca
Precipitación en frío	Crioglobulinemia (Tipo I)	Fenómeno de Raynaud, acrocianosis, úlceras, púrpura, urticaria por frío
Actividad de autoanticuerpo anti MAG y GM1	Neuropatía periférica sensitivo motora	Inestabilidad, temblor, disfunción sensorial vibratoria; leve compromiso motor, parestesias, disestesias, dolores lacerantes, ataxia y atrofia muscular en estadios avanzados
Actividad de autoanticuerpo anti IgG	Crioglobulinemia (Tipo II)	Púrpura, ulceraciones, artralgias, glomerulonefritis, neuropatía sensitivo-motora
Actividad de Autoanticuerpo anti GR(anti I/i)	Aglutininas frías	Anemia hemolítica, fenómeno de Raynaud, acrocianosis, livedo reticularis
Depósito de agregados amorfos de IgM	Disfunción orgánica	<b>Piel:</b> pápulas, enfermedad bullosa, rash (Síndrome Schnitzler). <b>GI:</b> diarrea, malabsorción, hemorragias <b>Renal:</b> Proteinuria, Falla renal lenta. IRA infrecuente.
Depósito de fibras amiloides	Disfunción orgánica	Fatiga, pérdida de peso, edema, cardiomegalia, hepato y esplenomegalia, macroglosia, insuficiencia renal y hepática, neuropatía sensitiva y disautonómica

### **Criterios diagnósticos según WMIWG:**

Los criterios propuestos para el diagnóstico de la macroglobulinemia de Waldenstrom: **(4)(5)(6)**

- ✓ gammapatía monoclonal IgM de cualquier concentración.
- ✓ infiltración de la médula ósea por linfocitos pequeños, células plasmocitoides y células plasmáticas, patrón difuso, intersticial o patrón nodular.
- ✓ Expresión inmunofenotípica de: CD19 +, sIgM +, IgD+, y CD20+, usualmente CD5-, CD10-, CD23-, pero en ocasiones CD5+, CD10+, CD23+ pueden ser expresados en algunos casos de MW y no excluyen el diagnóstico.

### **Genética (Tabla3)**

La MW no presenta anomalías cromosómicas específicas. La alteración citogenética más frecuente es la deleción del brazo largo del cromosoma 6 (del6q) observada en el 40% de los pacientes. La misma determina la deleción monoalélica del gen TNFAIP3 (tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3) (6q23.3), regulador negativo de NFkB,



determinando su activación constitutiva. Otras alteraciones incluyen: del(13)(q14) (10% de los casos), trisomía 4 (12%) y 18 (17%).

Por estudios de secuenciación masiva de última generación (NGS por su sigla en inglés) se ha podido detectar una mutación activante en el gen MYD88 (**myeloid differentiation primary response 88**) (3p22.2), que determina el cambio del aminoácido leucina por prolina en la posición 265 de la proteína (L265P). La misma se observa en aproximadamente el 90% de los pacientes con MW y en el 10-50% de los MGUS IgM, dependiendo de la metodología empleada para su detección. Los MGUS IgM portadores de la mutación tienen mayor probabilidad de progresar a MW.

MYD88L265P induce la activación de las quinasas IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase) y BTK (Bruton's tyrosine kinase) llevando a la activación de NK-kB y al desarrollo neoplásico.

Además de MYD88, el 27-29% de los casos con MW presentan mutaciones en el gen CXCR4 (G-protein coupled receptor), un receptor de quimioquinas que promueve la supervivencia, migración y adhesión al estroma de la MO a través de la interacción con su ligando CXCL12.

Prácticamente todos los pacientes que tienen mutación de CXCR4 también portan la **mutación** de MYD88, en tanto que los **no mutados** tampoco tienen mutación de MYD88. Estudios recientes muestran que ambas mutaciones son determinantes importantes de la presentación clínica e impactan en la supervivencia de los pacientes, observándose el peor pronóstico en los casos con MYD88L265P y CXCR4wild type.(7)

**Tabla 3 - Alteraciones citogenéticas:**

Deleción del brazo largo Cr.6 (del6q)	40 %
Del13(q14)	10%
Trisomía 4 y 18	12% y 17 %
Deleción de 17p23*	7-15%
Mutación en el gen MYD88, 3p22.2)**	86%

\*Peor pronóstico \*\*Los MGUS con MYD88 pueden progresar a MW

**Laboratorio** (Tabla 4) y **Exámenes adicionales** (Tabla 5)

Exámenes solicitados en caso de diagnóstico de sospecha o establecido de MW:

**Tabla 4 - Laboratorio**

Viscosimetría sérica
Hemograma/VHS
Perfil bioquímico
BUN/Creatininemia/Clerance de creatinina
Perfil hepático
LDH
Serología para hepatitis B y C
Beta-2-microglobulinemia
Electroforesis de proteínas
Cuantificación de Inmunoglobulinas IgM, IgA, IgG e Inmunofijación en suero
Aspirado y Biopsia unilateral de Médula ósea: Mielograma, Cariograma e Inmunofenotipo, Histología e IHQ

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)



Resulta fundamental que todas las determinaciones se realicen por el mismo método en el mismo laboratorio (Grado 1A). La cuantificación de cadenas livianas libres en suero no está indicada de rutina, ya que, si bien el 80% de los pacientes con MW presentan aumento de la cadena involucrada, los niveles son bajos y no presenta valor predictivo en la progresión en pacientes con MW asintomática (Grado 2C).

**Tabla 5 - Exámenes adicionales**

**Crioglobulinas ( a 37°C) / Crioaglutininas séricas/Test de Coombs**

**Tomografía computarizada\* y/o Ecografías**

\*Sospecha de adenopatías o gran masa tumoral

**Electromiografía**

**Fondo de ojo(hiperviscosidad)**

Estudio de amiloide (tinción con rojo Congo) en la biopsia de la médula, grasa abdominal o mucosa rectal

**Anticuerpos antiglicoproteína asociada a mielina (anti MAG), antigangliósido M1 (anti-GM1) y antisulfatide**

**Criterios diagnósticos: WMIWG (8)(9)(10)(11)**

- Infiltración de médula ósea por linfocitos pequeños, células plasmocitoides y células plasmáticas.
- Patrón de infiltración difuso, intersticial o nodular.
- Gammapatía IgM de cualquier concentración.
- Inmunofenotipo: CD19+, CD20+, sIgM+; CD5, CD10 y CD23 pueden estar presentes en 10-20% de los casos y no invalidan el diagnóstico.

**Tabla 6 - Diagnóstico diferencial**

Entidad	Características clínicas	Inmunofenotipo	Citogenético
Macroglobulemia de Waldenström	Adenopatías y esplenomegalia <15%	CD19, CD20, CD22, CD25, CD27, CD79a y CD79b, FMC7, IgMs (+)  CD5 yCD23 se expresa en una minoría de los casos, CD103 (-) Ciclina D1 (-)	50% del 6q  Infrecuente traslocaciones que involucren gen IGH en 14q32 o del 17p.  90% mutación puntual L265P en gen MDY88
Linfoma marginal esplénico	Frecuente esplenomegalia	CD11c (++) CD25 (++) 40% CD103 (+)	Del 7q31-32

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)





<b>Linfoma del manto</b>	<b>Compromiso ganglionar y gastrointestinal frecuente</b>	<b>Ciclina D1 (+)</b>	<b>t(11;14)(q13;q32)</b>
<b>Mieloma múltiple IgM</b>	<b>Lesiones líticas Insuficiencia renal</b>	<b>Ausencia de infiltración linfoide. CP CD138 (+), CD38 (+)</b>	<b>Frecuente traslocaciones que involucran IGH en 14q23</b>
<b>Leucemia linfática crónica</b>	<b>Linfocitosis  Poliadenopatías</b>	<b>CD19, CD20, CD5, CD23 (+) FMC7 (-)  IgS débil (+) CD22, CD79b (+) débil</b>	<b>50% del 13q14.3  20% trisomía 12  Del 11q22-23 Del 17p13</b>

El consenso generalizado es de iniciar tratamiento solamente en aquellos pacientes con síntomas relacionados con su enfermedad (Tabla 7).

### 3.- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA (ISSWM) (12)(13)(14) Tabla 7.

Tabla 7

Grupo de riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
<b>Score</b>	0–1 (excepto edad)	Edad >65 años o 2	≥3
<b>SG a 5 años<sup>a</sup> (%)</b>	87	68	36
<b>Factores de riesgo</b>	<b>Score</b>		
<b>Edad ≥ 65 años</b>	1		
<b>Otros fact. de riesgo<sup>b</sup></b>			
Hb <sup>c</sup> ≤ 11.5 g/dl	1		
Plaquetas. <sup>d</sup> ≤ 100.000 × 10 <sup>9</sup> /l	1		
Beta-2 M <sup>e</sup> >3 mg/l	1		
IgM <sup>f</sup> >3.000 mg/dl	1		

(a) SG: Sobrevivencia global; (b): Cada uno de los factores de riesgo se cuenta como 1; (c): Hemoglobina; (d): Plaquetas; (e): beta-2 microglobulina; (f): Proteína monoclonal IgM.

\*Adaptado de Morel et al. International prognostic scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2009; 113:4163-70



#### **4.- TRATAMIENTO (10)(11)(18)**

La MW es una enfermedad incurable y no se ha demostrado beneficio para iniciar tratamiento específico en pacientes asintomáticos, que corresponden al 25% de los pacientes al diagnóstico, que pueden controlarse cada 3 a 6 meses. El riesgo de progresión de enfermedad (PE) es del 60 % a 5 años de seguimiento. (Grado 1C).

Recomendación: estratificar los pacientes según la clasificación pronóstica. Ver Tabla 7. (International prognostic scoring system for Waldenström) (ISSWM). El ISSWM debe utilizarse únicamente para pacientes que requieren terapia.

Existe un consenso generalizado de iniciar tratamiento solamente en los pacientes con síntomas relacionados con su enfermedad. Los niveles elevados de IgM “per se” no son una indicación de inicio de tratamiento. La respuesta al tratamiento debe ser definida de acuerdo a criterios uniformes (Grado 1A)(15)

#### **Indicaciones clínicas y de laboratorio para inicio de tratamiento**

- Relacionado al LLP
- Hb < 10 g/dL
- Plt < 100.000x10<sup>9</sup>/l
- Progresión de adenopatías
- Organomegalias sintomáticas
- Síntomas B
- Relacionados a la BM
- Hiperviscosidad (VS)
- Neuropatía
- Crioglobulinemia sintomática
- Anemia hemolítica
- Amiloidosis
- Disfunción orgánica

En los pacientes que requieren un rápido control de la enfermedad (hiperviscosidad sintomática, coagulopatía, crioglobulinemia, enfermedad por aglutininas frías) se debe realizar plasmaféresis para reducir rápidamente la paraproteína.

Las opciones terapéuticas incluyen: agentes alquilantes, análogos de purinas, bortezomib, el anticuerpo monoclonal rituximab y al inhibidor de la tirosin-kinasa de Bruton ibrutinib (Tabla 8). Sin embargo, las combinaciones basadas en rituximab serían las más efectivas (Grado 1A). El tratamiento con rituximab puede asociarse con un incremento “paradojal” de IgM en aproximadamente el 26% de los pacientes. Este fenómeno disminuye cuando se utiliza terapias combinadas.

Se ha demostrado que Ibrutinib, un inhibidor de la tirosina-kinasa de Bruton, administrado por vía oral, alcanza una tasa de respuesta global superior al 80% (los pacientes con genotipo MYD88L265P CXCR4WT son mejores respondedores y los que tienen MYD88WT CXCR4WT tienen peor respuesta).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo o alogénico también constituyen una opción.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



## 6.- LÍNEAS DE TRATAMIENTO - Tratamiento 1ª línea (5)(12)(18)

**Tabla 8**

MW con citopenias y/o visceromegalias	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida</li> <li>➤ Rituximab / bendamustina</li> <li>➤ Rituximab / bortezomib</li> </ul>
MW con neuropatía	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida</li> <li>➤ Rituximab / bendamustina</li> <li>➤ Rituximab monodroga</li> <li>➤ Rituximab / fludarabina</li> </ul>
MW con hiperviscosidad sintomática o crioglobulinemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Rituximab / bendamustina</li> <li>➤ Rituximab / bortezomib / dexametazona</li> <li>➤ Rituximab / fludarabina / ciclofosfamida</li> </ul>
MW en pacientes sin comorbilidades	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida</li> <li>➤ Rituximab / bendamustina</li> <li>➤ Rituximab CHOP</li> <li>➤ Ibrutinib</li> </ul>
MW en pacientes con comorbilidades* o estado funcional pobre	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Fludarabina oral</li> <li>➤ Clorambucilo</li> <li>➤ Rituximab monodroga</li> <li>➤ Ibrutinib</li> </ul>

\* Se recomienda usar escalas CIRS o Charlson

**Tabla 9 - (2)(5)(12)(16)(17)(18)**

Esquemas	Drogas
RCD	Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> , dexametasona 40 mg IV en día 1, ciclofosfamida 100 mg/m <sup>2</sup> cada 12 hs oral días 1° al 5°, cada 21-28 días por 6 ciclos.
BR	Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> día 1, bendamustina 90 mg/m <sup>2</sup> días 1° y 2°, cada 28 días por 6 ciclos.
R-cladribine	Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> día 1°, cladribine 0,1 mg/kg/día, días 1° al 5°, cada 28 días por 4 ciclos.
R-Fludarabina	Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> semanal por 8 semanas, Fludarabina 25 mg/m <sup>2</sup> /día, días 1° al 5°, cada 28 días por 6 ciclos.
FCR	Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> día 1°, Fludarabina 25 mg/m <sup>2</sup> días 2° al 4°, ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup> días 2° al 4°, cada 28 días por 6 ciclos.
BDR	Ciclo N°1: Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> bisemanal por 2 semanas, seguido de 5 ciclos de rituximab 375mg/m <sup>2</sup> día 1° + dexametasona v.o. 40 mg día 1° al 4°, Bortezomib 1.6mg/m <sup>2</sup> por semana, cada 28 días.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
 Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)



Ibrutinib	Ibrutinib 420 mg VO/día hasta progresión o toxicidad inaceptable
Esquemas	Drogas
Clorambucilo (monodroga)	Clorambucilo 8 mg/m <sup>2</sup> /día v.o (6 mg/m <sup>2</sup> /día si >75 años) por 10 días, cada 28 días por máximo de 12 ciclos.
Fludarabina (monodroga)	40 mg/m <sup>2</sup> /día VO (30 mg/m <sup>2</sup> /día si >75 años) por 5 días, cada 28 días por 6 ciclos.
CzRD	Carfilzomib 20 mg/m <sup>2</sup> (ciclo 1°) y 36 mg/m <sup>2</sup> (ciclos 2°-6°), con dexametasona 20 mg i.v. días 1° - 2°, 8° - 9° y Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> , días 2° y 9° (luego de carfilzomib y dexametasona) cada 21 días. Mantenimiento:(inicia a las 8 semanas posteriores a inducción): Carfilzomib 36 mg/m <sup>2</sup> y dexametasona 20 mg i.v. días 1° y 2° y Rituximab 375mg/m <sup>2</sup> en día 2°, cada 8 semanas por 8 ciclos.

## 6.- CRITERIOS DE RESPUESTA\*(16)(18) (Tabla 10)

Tabla 10

### Tipo de respuesta

Respuesta completa (RC)	Ausencia de IgM monoclonal por inmunofijación Nivel sérico normal de IgM Desaparición de visceromegalias y adenomegalias Médula ósea sin infiltración tumoral
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	IgM monoclonal detectable Reducción $\geq 90\%$ de IgM respecto del valor basal Desaparición de visceromegalias y adenomegalias Sin signos y síntomas por MW
Respuesta parcial (RP)	IgM monoclonal detectable. Reducción $\geq 50\%$ pero $< 90\%$ de IgM respecto del valor basal Desaparición de visceromegalias y adenomegalias Sin signos y síntomas por MW
Respuesta mínima (RM)	IgM monoclonal detectable Reducción $\geq 25\%$ pero $< 50\%$ de IgM respecto del valor basal Sin signos y síntomas por MW
Enfermedad estable (EE)	IgM monoclonal detectable Reducción $< 25\%$ ó $< 25\%$ de aumento de IgM respecto del valor basal No progresión de visceromegalias ni adenomegalias Sin signos o síntomas relacionados a MW
Progresión de enfermedad (PE)	Aumento $\geq 25\%$ de IgM respecto del nivel basal y/o Signos y síntomas de progresión clínica de enfermedad

\*International WM Workshop 2013

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)



## **7. SITUACIONES ESPECIALES**

En los **pacientes añosos** o con **comorbilidades** se aconseja: Fludarabina vía oral; Clorambucilo con o sin rituximab; Rituximab monodroga, Ibrutinib vía oral.

**Tratamiento mantenimiento:** No se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso de mantenimiento en estos pacientes. Algunos estudios han demostrado que el mantenimiento con ***rituximab*** podría prolongar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

### **Tratamiento de la recaída: (ver algoritmos)**

Los agentes alquilantes y los análogos de las purinas agotan el número de células madre y por lo tanto se deben evitar en pacientes que son candidatos potenciales a TPH *autólogo*.

El trasplante TPH *allogénico* puede ser considerado en un paciente joven con recaída y curso clínico agresivo (Grado 2B), pero preferiblemente dentro de ensayos clínicos.

Ambos TPH no se recomiendan (autólogo o allogénico) en primera línea.

### **Tratamiento para la transformación histológica**

Pacientes MW con LDCGB demostrado por biopsia deben recibir los regímenes de quimioterapia intensiva utilizados en pacientes con LDCGB primario (Grado 1B). Los pacientes más jóvenes que logran una respuesta satisfactoria pueden ser candidatos para el TPH, ya sea autólogo o allogénico, casos que se deben evaluar con equipo clínico de trasplantes.

### **Síndrome de hiperviscosidad (SHV) (ver algoritmos)**

Plasmaféresis independientemente de la VS (Grado 1A), ya que rápidamente disminuye las concentraciones de IgM y revierte las manifestaciones clínicas.

### **Neuropatía periférica(20)**

Indicaciones para investigaciones invasivas como análisis del LCR, test de conducción nerviosa y biopsia de nervio no son claras; en pacientes con anticuerpos antiglicoproteína asociada a mielina (antiMAG) debería indicarse Rituximab 375 mg IV semanal por 4 semanas.

Si hay patrón desmielinizante sin estos anticuerpos se debe considerar el uso de inmunosupresores o inmunomoduladores. Considerar con el tratamiento el uso de gabapentina y tricíclicos en caso de parestesias o temblor.

El ***tratamiento conservador*** es frecuentemente más adecuado cuando la neuropatía es sólo lentamente progresiva, pero el tratamiento anti-MW puede estar indicado para aquellos pacientes con inhabilitación o síntomas rápidamente progresivos. En estos últimos puede ser de utilidad realizar un ciclo de plasmaféresis o inmunoglobulinas intravenosas.

En pacientes con neuropatía IgM se recomienda el uso de Rituximab-Fludarabina (RF), Bendamustina / Rituximab (BR) y Rituximab/Dexametasona/Ciclofosfamida (RDC).

### **Enfermedad por hemaglutininas frías**

No todos los pacientes requieren tratamiento, pero los que tienen síntomas y anemia dependiente de transfusión y/o presentan síntomas incapacitantes causados por el frío, deben ser considerados para tratamiento específico.

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)**

**Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**



Se sugiere indicar: Rituximab como agente único (375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 semanas) RG 50%; Fludarabina/Rituximab RG 75%.

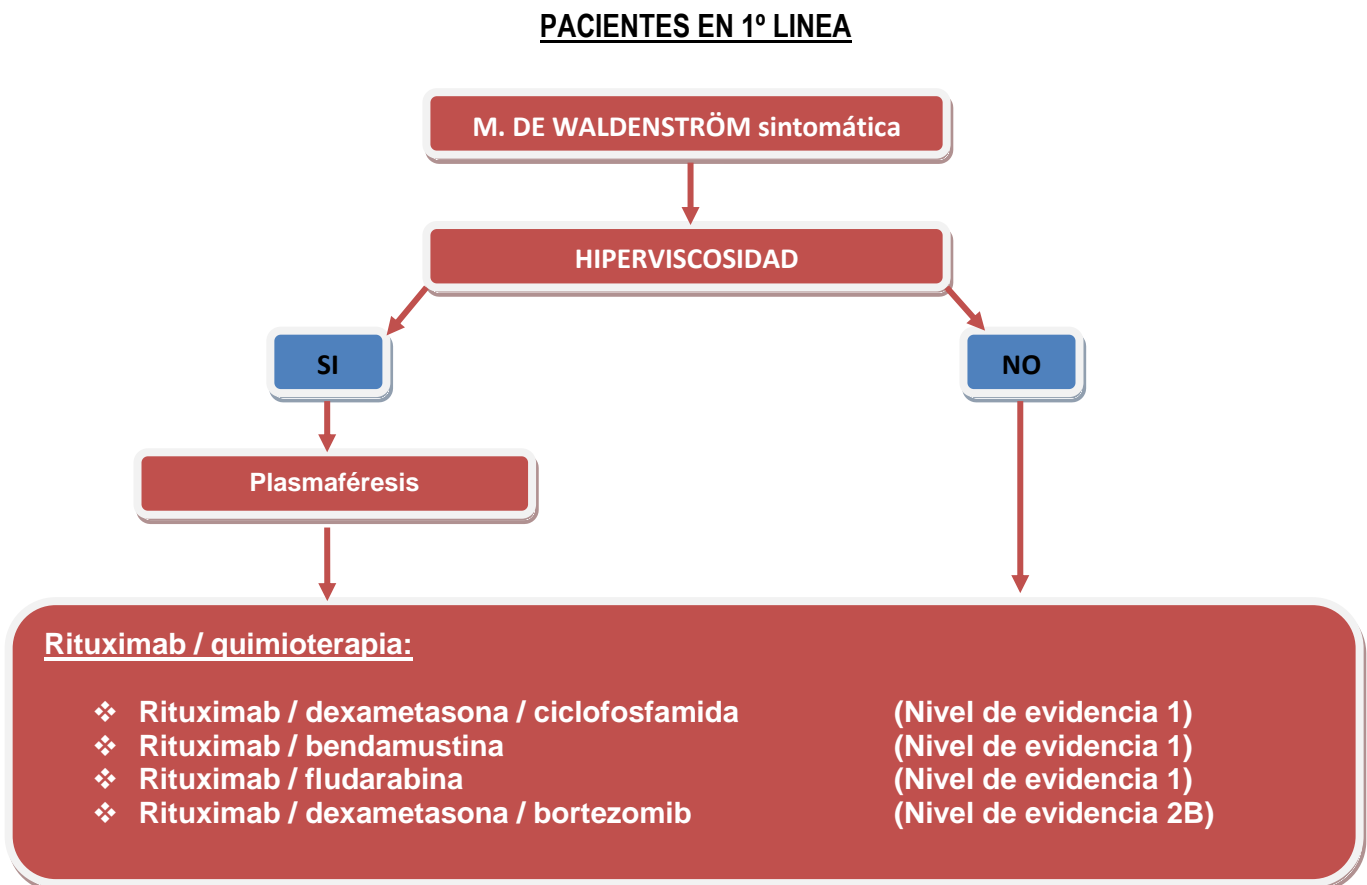
**Crioglobulinemia:** Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> x 4 semanas) y corticosteroides.

También puede ser adecuado el empleo de regímenes de inmuno-quimioterapia (IQT) estándar como se detalla anteriormente.

## **8.- SEGUIMIENTO**

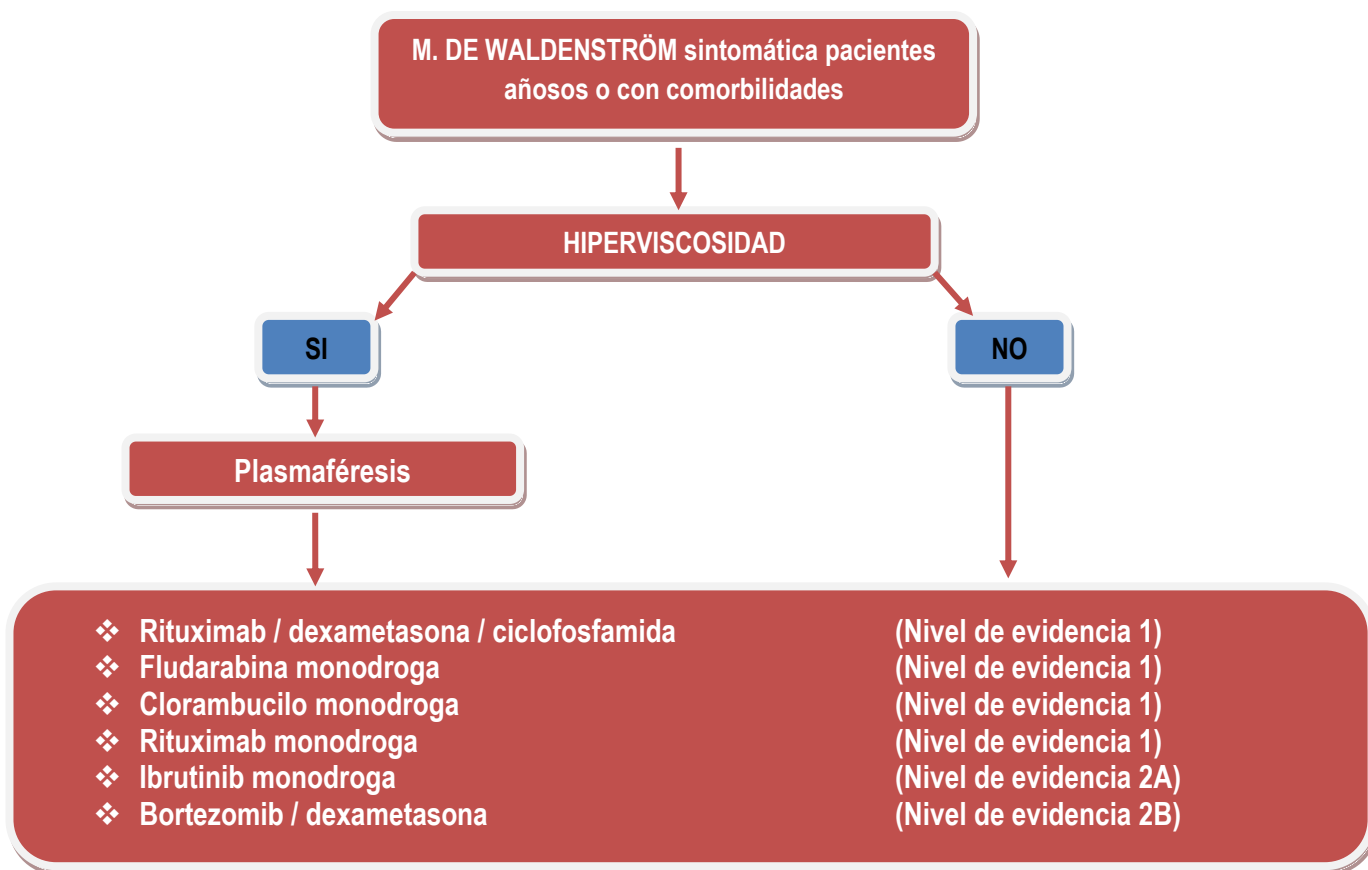
- Historia clínica
- Examen físico
- Evaluación completa de laboratorio: Hemograma, P.Bioquímico, Cuantificación de Igs. (IgM) cada 3 meses durante 2 años, cada 4 - 6 meses por 3 años adicionales, y subsecuentemente una vez al año.
- Especial atención a la transformación y tumores malignos secundarios, incluyendo leucemia secundaria.
- Imagenología cada 6 meses durante 2 años, (sólo en casos de esplenomegalia inicial o crecimiento de los ganglios linfáticos). PETSCAN opcional en casos específicos.

## **9.- ALGORITMOS(15)**





## PACIENTES EN 1º LINEA

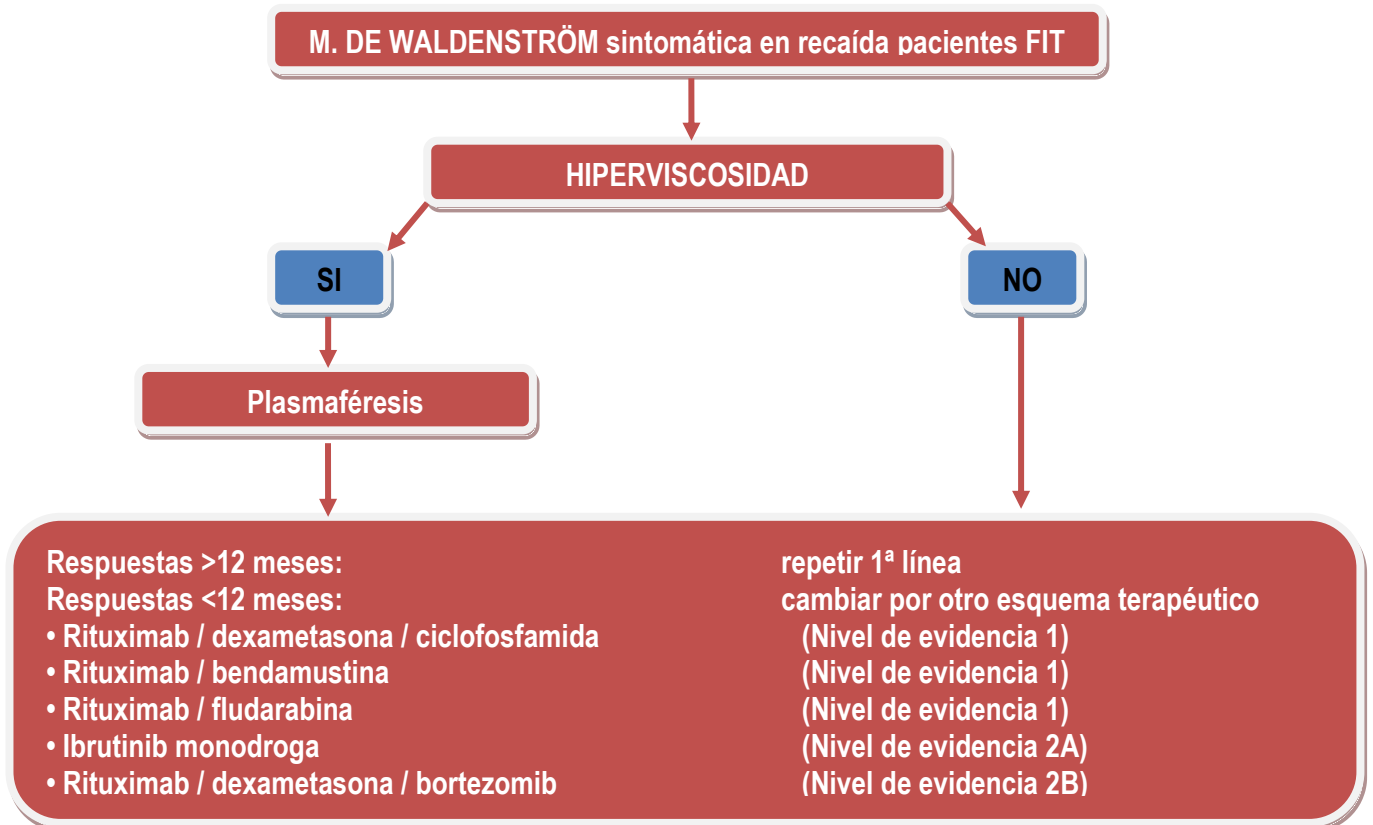


Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)



## PACIENTES EN RECAÍDA



Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)





## PACIENTES EN RECAÍDA

M. DE WALDENSTRÖM sintomática en recaída pacientes UNFIT\*

HIPERVISCOSIDAD

SI

Plasmaféresis

NO

Respuestas >12 meses:

Respuestas <12 meses:

- Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida
- Rituximab / bendamustina
- Rituximab / fludarabina
- Fludarabina monodroga
- Clorambucilo monodrogas
- Rituximab monodrogas
- Ibrutinib monodroga
- Rituximab / dexametasona / bortezomib
- ENSAYO CLINICO

repetir 1ª línea

cambiar por otro esquema terapéutico

(Nivel de evidencia 1)

(Nivel de evidencia 1)

(Nivel de evidencia 1)

(Nivel de evidencia 1)

(Nivel de evidencia 1)

(Nivel de evidencia 1)

(Nivel de evidencia 2A)

(Nivel de evidencia 2B)

\*Se sugiere evaluar riesgos vs. beneficios al momento de elegir el esquema terapéutico. (Ajuste de dosis según corresponda).

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)



## **10.- BIBLIOGRAFÍA**

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (IARC WHO Classifications of Tumors). World Health Organization. Lyon, 2008; 4th edition.
2. Sociedad Argentina de Hematología • Guías de diagnóstico y tratamiento (2019).
3. Rev. Méd. Chile vol.147 no.3 Santiago mar. 2019 Artículo de investigación: Macroglobulinemia de Waldenström. Experiencia de 15 años en el Hospital del Salvador, Santiago, Chile. Experiencia en 31 pacientes. Cardemil D., León P., Peña C., Valladares X., Cabrera ME. Sección de Hematología. Servicio de Medicina. Hospital del Salvador. Santiago, Chile.
4. Owen RG. El desarrollo de los criterios de diagnóstico en la macroglobulinemia de Waldenström. Semin Oncol. 2003; 30: 196-200.
5. Owen R., Pratt G, Auer R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia. BJH (2014), 165, 316-333.
6. NCCN Guidelines Version 1.2015
7. Simon L, Baron M, Leblond B. How we manage patients with Waldenström macroglobulinemia. Br J Haematol. 2018. 181:737-751.
8. Buske C., Leblond V., Dimopoulos M. et al. Waldenström macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2013 (6): vi155-vi159.
9. Berger F. et al. Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press. Lyon 2001: 132-134.
10. Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. Blood 2009; 113: 4163–4170.
11. Dimopoulos M., Kastritis E., Roger G. Owen R., et al Treatment recommendations for patients with Waldenström's Macroglobulinemia (WM) and related disorders: consensus from the Seventh International Workshop on WM. Blood. 2014,124:1404-1411.
12. Leblond H., Agarwal A., Ghobrial I. Novel treatment options for Waldenström macroglobulinemia. Clin Lymphoma, Myeloma leukemia. 2013. Sept. s310-s316.
13. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2007;25:3344-3349
14. Paludo J, Abeykoon J, Shreders A et al. Bendamustine and rituximab vs dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide in patients with Waldenström macroglobulinemia. Ann of Hematol. 2018; 97:1417-1425.
15. Garcia-Sanz R, Jimenez C, Gonzalez de la Calle V et al. A safety profile of medications used to treat Waldenström's macroglobulinemia. Expert Opin Drug Saf. 2018.17:609-621.
16. Leblond V, Kastritis E, Advani R et al. Treatment recommendations from the Eighth International Consensus on Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2016,128:1321-1328
17. Treon SP, Tripsas C, Meid K y col. Ibrutinib in previously treated Waldenström Macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015; 372: 1430-1440.
18. NCCN Guidelines Version 1.2021
19. Multicenter Prospective Phase II Study of Venetoclax in Patients with Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia Blood (2018) 132 (Supplement 1): 2888.
20. BJH feb 2015: Investigation and management of IgM and Waldenström-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWW-8 consensus panel Shirley D'Sa Marie José Kersten Jorge J. Castillo Meletios Dimopoulos

**Sociedad Chilena de Hematología**

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | [www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)  
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**