

CARRERA DE MEDICINA

**Nombre del Ensayo**

*Macroglobulinemia de  
Waldenstrom*

**Autor**

*Kesia Zambrano Pinargote*

**Curso & Paralelo**

*IV Semestre "B"*

**Asignatura**

*Fisiopatología*

**Fecha**

*Jueves 23 de mayo, 2019*

*Manta- Manabí - Ecuador*



## Resumen

La MW es un linfoma o cáncer del sistema linfático de los linfocitos B con diferenciación plasmocítica, se clasifica como un tipo de linfoma no Hodgkin, denominado linfoma linfoplasmocitario (LLP). Este tipo de linfoma suele ser de evolución lenta y puede controlarse como una enfermedad crónica durante muchos años. Las células de la MW llegan a provocar un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, el bazo y otros órganos, produciendo complicaciones. La terapia de primera línea incluye rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de linfocitos B CD20. Solo se administra tratamiento cuando ya se han identificado los síntomas, mientras no se haya cumplido con este requisito el tratamiento no puede dar inicio. Esta anomalía habitualmente ataca a personas mayores de 65 años de descendencia afroamericana.

**Palabras claves:** cáncer , diferenciación plasmocítica, linfoma no Hodgkin, rituximab.

## Summary

MW is a lymphoma or cancer of the lymphatic system of B lymphocytes with plasmocytic differentiation, it is classified as a type of non-Hodgkin's lymphoma, called lymphoplasmacytic lymphoma (LLP). This type of lymphoma is usually slow-evolving and can be controlled as a chronic disease for many years. The cells of the MW come to cause an increase of size of the lymphatic ganglia, the spleen and other organs, producing complications. First-line therapy includes rituximab, a monoclonal antibody directed against the CD20 B lymphocyte antigen. Treatment is only given after the symptoms have been identified, until this requirement has been met, the treatment can not start. This anomaly usually attacks people over 65 years of African-American descent.

**Key words:** cancer, plasmacytic differentiation, non-Hodgkin's lymphoma, rituximab.

## Introducción

El sistema hematopoyético desempeña la función de la que la sangre se forme de manera adecuada, la sangre está compuesta por algunos elementos, entre ellos están las células sanguíneas que son de tres clases, glóbulos rojos, glóbulos blancos, y plaquetas, cuando una de estas células sanguíneas se ven alteradas se van a producir enfermedades que muchas de ellas son catastróficas para el ser humano. En el siguiente ensayo se va a describir una de las enfermedad que afecta a los linfocitos B conocida como macroglobulinemia de Waldenstrom.

El termino linfoma nos refiere a tipos de cáncer que surgen en los linfocitos. Por lo tanto estos linfomas se van a presentar en los tres tipos existentes de linfocitos: linfocitos B (células B), linfocitos T (células T) y células citolíticas naturales. Los linfomas de las células B son más comunes que los linfomas de las células T.

Estos linfomas tienen dos categorías principales divididas: linfoma de Hodgkin (HL) y linfoma no Hodgkin (NHL). La enfermedad que trataremos en el transcurso de la investigación es una neoplasia perteneciente al subtipo del NHL según la OMS. La macroglobulinemia de Waldenstrom (WM) es un cáncer que se ostenta en las células B y es poco común, también se conoce como “enfermedad linfoproliferativa <sup>1</sup>de las células B” y representa aproximadamente del 1 al 2% de los tipos de cáncer hematológico de la sangre.

La macroglobulinemia de Waldenstrom es una infiltración de la médula ósea que está dada por el linfoma linfoplasmocítico y la presencia de un componente monoclonal <sup>2</sup>IgM en suero.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1944 por parte del médico sueco Jan Gösta Waldenstrom. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 65 años. Aunque el arsenal terapéutico es muy extenso, MW no puede ser curado

---

<sup>1</sup> **Enfermedad linfoproliferativa.**- Enfermedad en la que las células del sistema linfático crecen excesivamente. Por lo general, los trastornos linfoproliferativos se tratan como cáncer

<sup>2</sup> **Monoclonal.**- Es un anticuerpo producido por un solo clon de linfocitos B. Los anticuerpos monoclonales, son anticuerpos idénticos

## Desarrollo

La macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) es un linfoma o cáncer del sistema linfático. Se presenta en un tipo de glóbulo blanco denominado linfocito B o célula B, que normalmente madura hasta convertirse en una célula plasmática cuya función es producir inmunoglobulinas<sup>3</sup> la cual darán paso a los anticuerpos. (IWMF, 2018)

Se ocasiona una permutación maligna en las últimas etapas de maduración de las células B que continúan proliferando hasta formar un clon de células idénticas, principalmente en la médula ósea, pero también en los ganglios linfáticos y otros tejidos y órganos del sistema linfático. Estas células clonales producen en exceso un anticuerpo de una clase específica llamada IgM. (IWMF, 2018)

Se producen grandes cantidades de una proteína monoclonal anormal llamada "inmunoglobulina M" (IgM o "macroglobulina"). Las inmunoglobulinas, llamadas a veces "gammaglobulinas", son proteínas que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones. Las principales clases de inmunoglobulinas (Ig) son IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Un nivel bajo de Ig puede causar infecciones reiteradas en algunos pacientes. (LLS, 2012)

La molécula de IgM es muy grande y tiene a formar pentámeros<sup>4</sup>, por lo que si la concentración sérica es alta, puede producir un síndrome de hiperviscosidad, que aparece en el 10-20% del total de las MW. (M.Ocio & García, 2014).

Cuando las células anormales de WM proliferan dan como resultado, que los glóbulos rojos sanos, los glóbulos blancos y las plaquetas sean desplazados y la producción de sangre normal se ve trastornada. Los niveles bajos de glóbulos rojos pueden provocar la anemia, haciendo que las personas se sientan cansadas y débiles; un conteo bajo de glóbulos blancos hace que le resulte difícil al cuerpo combatir las infecciones; y un conteo bajo de plaquetas puede provocar un aumento de sangrado y moretones. (LLS, 2012)

La WM y el linfoma linfoplasmacítico son tipos de linfoma estrechamente relacionados, de progresión lenta, que se originan en un precursor de linfocito B. En el LPL, los ganglios linfáticos generalmente se ven más afectados que en la WM. Ambos

---

<sup>3</sup> **Inmunoglobulinas.-** Proteínas producidas por el sistema inmunológico para atacar a los antígenos

<sup>4</sup> **Pentámeros.-** Entidad compuesta de cinco subunidades

trastornos exhiben células linfoplasmáticas malignas. El LPL generalmente se diagnostica mediante una biopsia de ganglio linfático y a menudo no tiene un nivel medible de la proteína monoclonal IgM en el suero; si está presente la proteína, se encuentra en bajas cantidades. La WM se diagnostica mediante un examen de la médula ósea y casi siempre está presente una proteína IgM, generalmente en niveles más altos. (LLS, 2012)

## **Epidemiología**

La MW es una enfermedad poco frecuente. Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres. Se ha estimado su incidencia en 3,1 por millón de habitantes y año. Afecta sobre todo a pacientes de edad media (55-65 años) y es más frecuente en varones (70%) de etnicidad blanca. Existe una influencia genética o familiar, ya que hasta el 19% de los pacientes con MW cuenta con algún familiar con MW y otro SLP. (M.Ocio & García, 2014).

## **Etiopatogenia**

La etiología de la MW se desconoce y aunque se cree que intervienen factores diversos relacionados con el sistema inmune, existe un claro componente constitucional, ya que familiares de primer grado de pacientes con MW tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad. Aunque aún no se han identificado genes relacionados con una mayor susceptibilidad a padecer la enfermedad, se han identificado locus<sup>5</sup> de susceptibilidad en el cromosoma 6p21.3 y 4q, y casi un 50% de los pacientes con MW presentan deleciones<sup>6</sup> 6q en las células tumorales. (Orphanet, 2016)

El reordenamiento de los genes de las Igs indica que la célula clonogénica de la MW es un linfocito B que han sufrido hipermutación somática pero que es incapaz de llevar a cabo el proceso de cambio de clase con preferencia por ciertos segmentos VH en el reordenamiento, como VH3-23. Por otro lado, las células de la MW acumula

---

<sup>5</sup> **Locus.**- posición fija en un cromosoma, que determina la posición de un gen o de un marcador

<sup>6</sup> **Deleciones.**- tipo de mutación genética en la cual se pierde material genético, desde un solo par de nucleótidos de ADN hasta todo un fragmento de cromosoma

mutaciones en numerosos genes como TAP2 (23%), CXCR4 (20%), LRP1B (17%), MSLN (13%), ARID1A (10%), HIST1H1E (10%) y RAPGEF3 (10%), destacando la mutación L265P en MYD88, que aparece en cerca del 90% de las MM,(4, 5) y que parece ser la responsable de la incapacidad de la MW para hacer switching<sup>7</sup>. (M.Ocio & García, 2014)

En muchos de los pacientes, la presencia de la IgM anormal induce trastornos graves de la coagulación, con alteración de la agregación plaquetaria, por lo cual la hemorragia es una de las principales manifestaciones. (Jaime,2016)

### **Manifestaciones clínicas**

Debido a que la MW es de avance lento, es posible que no haya signos ni síntomas de enfermedad durante años antes e incluso después del diagnóstico. Sin embargo, los signos o síntomas típicos que se pueden presentar en los pacientes con MW; de acuerdo con su gravedad, estos pueden indicar la necesidad de tratamiento. Es importante destacar que varios de estos signos y síntomas también se asocian con otras enfermedades y no se debe suponer que la MW es necesariamente la única causa: (IWMF, 2018)

- Fiebre recurrente
- Sudoración nocturna
- Fatiga debido a la anemia con un valor de hemoglobina<sup>8</sup> de 10 gramos por decilitro (g/dL) o menor; o un conteo de plaquetas menor de 100 gramos por litro (g/L) debido a la infiltración de la médula ósea. incluyen palidez, debilidad, fatiga, mareo, palpitaciones del corazón y dificultades para respirar. Fatiga debido a una disminución de peso
- Linfoadenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia:

Agrandamiento de los ganglios linfáticos, del bazo y del hígado, respectivamente. Salvo que el agrandamiento sea importante, frecuentemente pasa inadvertido. (IWMF, 2018)

- Hiperviscosidad:

---

<sup>7</sup> **Switching.**- traspuesta

<sup>8</sup> **Hemoglobina.**- hemoproteína de la sangre, de masa molecular de 64 000 g/mol, de color rojo característico, que transporta el O<sub>2</sub>.

Aumento del espesor de la sangre, que, en el caso de la MW, está causado por un alto nivel de IgM. Los signos y síntomas de hiperviscosidad incluyen hemorragia crónica de la nariz, las encías y, con menos frecuencia, del tracto gastrointestinal; dolor de cabeza; zumbido en los oídos, mareo, pérdida de coordinación o equilibrio, dificultades auditivas; visión borrosa o pérdida de visión, distensión<sup>9</sup>, engrosamiento de las venas de la retina e inflamación del disco óptico en la parte posterior del ojo. (IWMF, 2018)

- Neuropatía periférica:

Se caracteriza por entumecimiento, hormigueo, ardor o cosquilleo que se siente en primer lugar en los pies. Comúnmente las sensaciones son simétricas; afectan ambos pies por igual y lentamente avanzan hacia las rodillas antes de comenzar a afectar las manos y los brazos. Puede presentarse debilidad de las piernas y los brazos. La neuropatía periférica aparece en aproximadamente el 25 % de los pacientes con MW y puede ocurrir porque la IgM monoclonal ataca componentes específicos de los nervios y, por lo tanto, afecta la conducción nerviosa. (IWMF, 2018)

- Enfermedad por crioaglutininas:

Se caracteriza por la presencia de una alta concentración de anticuerpos circulantes dirigidos contra los glóbulos rojos. Los anticuerpos normalmente se fijan a las células a temperatura corporal baja y puede causar anemia hemolítica (destrucción de los glóbulos rojos). Los signos y síntomas pueden variar según la gravedad de la enfermedad y pueden incluir dolor en los dedos de las manos y de los pies ante la exposición al frío, anemia, fatiga, dificultad para respirar, ictericia, fenómeno de Raynaud (palidez de los dedos de las manos y de los pies, de la nariz y/o de las orejas) cuando se exponen al frío y orina de color oscuro causada por la presencia de hemoglobina. (IWMF, 2018)

- Crioglobulinemia:

Una afección en la cual la IgM circulante posee las propiedades de una crioglobulina, que es una proteína que precipita a baja temperatura corporal. Cuando la concentración de IgM alcanza niveles altos, el anticuerpo precipitado físicamente obstruye los vasos sanguíneos más pequeños lo que produce coloración azulada de

---

<sup>9</sup> **Distensión.**- Cambio en el tamaño o forma de un tejido u órgano tras aplicar una tensión externa

los dedos de las manos y de los pies cuando se exponen al frío, fenómeno de Raynaud<sup>10</sup>, púrpura y hemorragia, úlcera y gangrena en los dedos de las manos y de los pies, en la nariz y en las orejas. (IWMF, 2018)

- Trombocitopenia:

Disminución de la producción de plaquetas, importantes para la coagulación sanguínea. (IWMF, 2018)

- Amiloidosis:

Grupo de enfermedades raras causadas por la presencia de una proteína anormal llamada amiloide en diversos tejidos y órganos del cuerpo. Los tejidos y órganos más comúnmente afectados son los riñones, el corazón, el tracto gastrointestinal, los nervios periféricos y el hígado. (IWMF, 2018)

- Síndrome de Bing-Neel:

Se caracteriza por la infiltración de células linfoplasmáticas o IgM en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). Es una afección muy rara que puede producir deterioro mental, confusión, trastornos visuales, irritabilidad, cambios de personalidad, convulsiones y coma. (IWMF, 2018)

## **Factores de riesgo**

Ciertos factores de riesgo pueden tener un papel en el desarrollo de la WM. Factor de riesgo implica cualquier factor que aumente las probabilidades de una persona de tener cáncer. Actualmente, no existe una forma conocida de prevenir este cáncer, ni tampoco se conocen las causas exactas. En la WM, los siguientes factores pueden aumentar el riesgo de una persona de tener este cáncer, aunque la mayoría de las personas con estos factores de riesgo nunca presentarán la enfermedad: (LLS, 2012)

### Edad:

El riesgo de WM aumenta con la edad; la edad promedio en el momento del diagnóstico es de 65 años.

---

<sup>10</sup> **Fenómeno de Raynaud.**- Afección por la cual las temperaturas frías o las emociones fuertes causan espasmos vasculares.



### Sexo:

Los hombres tienen más probabilidades que las mujeres de presentar el cáncer.

### Raza:

La incidencia de WM es más alta entre los caucásicos y es muy poco común en otros grupos de la población.

### Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS):

La MGUS es una anomalía de las células productoras de anticuerpos que está relacionada con la WM y otro tipo de cáncer de las células B de la sangre llamado mieloma<sup>11</sup>; en la mayoría de los casos, la MGUS no causa problemas médicos, pero hasta un 25% de las personas con MGUS, especialmente aquellos con una proteína IgM monoclonal, presentarán la WM, otro tipo de NHL o el mieloma.

### Herencia:

Los factores genéticos parecen tener un papel en la aparición de la WM, y los estudios muestran una indicación de múltiples ocurrencias de WM u otro tipo de linfoma en familias, en aproximadamente el 20 por ciento de los casos examinados. (LLS, 2012)

## **Diagnostico**

El diagnóstico se confirma por la presencia de la proteína monoclonal IgM en suero y una biopsia de médula ósea caracterizada por la presencia de  $\geq 10\%$  de células linfoplasmáticas de carácter clonal. Según la Clasificación de Tumores de la OMS, la MW es un "linfoma linfoplasmático" con células que expresan marcadores de células B (CD19 y CD20) pero que son negativas para los marcadores CD3 y CD103. El valor medio de la concentración de hemoglobina en el momento del diagnóstico es de 10g/dL. (*Orphanet, 2016*)

Para determinar la presencia y la cantidad de proteínas monoclonales IgM, se realizará una prueba adicional llamada "electroforesis de proteína en el suero". La SPEP se utiliza para identificar la presencia de proteínas anormales, a fin de identificar

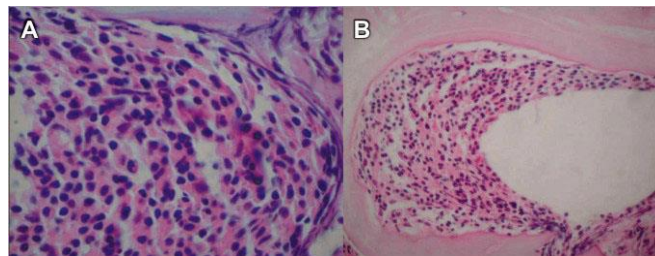
---

<sup>11</sup> **Mieloma.-** proliferación desmedida de células plasmáticas en la médula ósea

la ausencia de proteínas normales y para determinar los aumentos y disminuciones de los diferentes grupos de proteína en el suero.

- **Estudio de médula ósea**

La biopsia ósea es un requisito indispensable para el diagnóstico de MW,(1) donde se demuestre infiltración por LNH linfoplasmacítico. Este se caracteriza por la presencia de linfocitos pequeños con plasmocitos y linfoplasmocitos. El patrón de infiltración más frecuente es el intertrabecular<sup>12</sup> y generalmente difuso y es muy característica la presencia de mastocitos. (M.Ocio & García, 2014). **Figura 1**



(Romaní et.al, 2008)

**Figura1:** Biopsia de MO: mostró una médula hiper celular, proliferación de células redondas con regular cantidad de citoplasma eosinófilo, núcleos de cromatina grumosa periférica, correspondientes a células plasmáticas que comprometían 80 a 90% del tejido estudiado, patrón intertrabecular

- **Proteinograma sérico y urinario**

Las proteínas totales están aumentadas por la paraproteína IgM, con elevación de la VSG. La inmunolectroforesis o inmunofijación identifican el componente monoclonal IgM.(2) El 30-50% de los pacientes presentan proteinuria de Bence Jones <sup>13</sup>que, en general, es escasa (<2 g/24h). La determinación de cadenas ligeras libres (FLC) puede ser útil y además parece tener valor pronóstico en la MW. (M.Ocio & García, 2014)

- **Hemograma y Bioquímica**

El 50-70% de los enfermos tienen anemia normocítica y arregenerativa. Otras alteraciones son menos frecuentes. En el frotis es característico el hallazgo de hematíes en pilas de monedas (fenómeno de rouleaux) debido a la paraproteinemia. La bioquímica de los pacientes con MW suele ser normal. Las alteraciones en la función renal, aunque pueden darse en pacientes con MW, orientan más hacia el

---

<sup>12</sup> **Intertrabecular.**- situado entre las trabéculas

<sup>13</sup> **Proteinuria de Bence Jones.**- globulina monoclonal que se encuentra en sangre u orina.

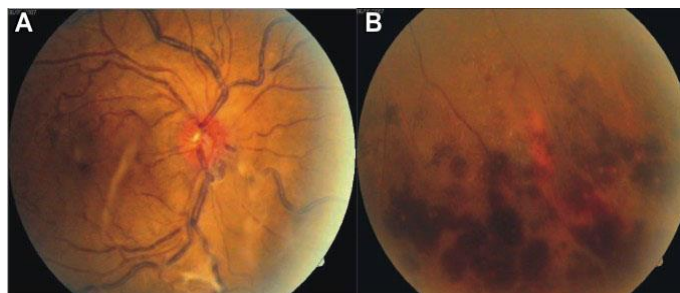
diagnóstico de MM IgM. El perfil bioquímico, también nos puede dar información acerca de la presencia de hemólisis o de lesiones de otros órganos secundarias o no a la MW. (M.Ocio & García, 2014)

- **Diagnóstico por imágenes:**

Radiografías, tomografías computarizadas, resonancias magnéticas, ecografías y tomografía por emisión de positrones pueden resultar útiles para el diagnóstico y el monitoreo de la enfermedad, particularmente si los pacientes tienen agrandamientos de los ganglios linfáticos o del bazo o si se sospecha de la infiltración de células con MW en otras partes del cuerpo. (IWMF, 2018)

### **Exámenes de fondo de ojo:**

Se recomiendan para pacientes con MW al menos una vez al año y se deben realizar con mayor frecuencia si el paciente sufre visión borrosa o pérdida de visión o si se sospecha hiperviscosidad (espesamiento excesivo de la sangre). Es preferible que lo realice un oftalmólogo con conocimiento acerca de la MW y sus efectos en los ojos. (IWMF, 2018). **Figura 2**



(Romaní et.al, 2008)

**Figura2:** Retinografía muestra dilatación, segmentación y tortuosidad venosa (A). Además hemorragias retinianas múltiples y presencia de exudado algodonoso (B)

### **Tratamiento**

Los pacientes con MW deben recibir tratamiento cuando tienen síntomas y no según los resultados de los análisis de sangre solamente. La MW no tiene cura, y los pacientes en fase asintomática deben ser, únicamente, monitorizados.

En la fase sintomática, el tratamiento depende de factores diversos como la edad y el grado de progresión de la enfermedad, y en general, incluye la administración de: agentes alquilantes

- ✓ Análogos de purina
- ✓ Rituximab (rt)
- ✓ Derivados del bortezomib.

Habitualmente, el tratamiento inicial consiste en la administración de RT con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) o en dexametasona, RT y ciclofosfamida (DRC).

Cuando se necesita un control inmediato de la enfermedad, o en pacientes candidatos al trasplante autólogo de células madre (TACM), se utiliza un tratamiento basado en el bortezomib. En aquellos pacientes con citopenias graves, la terapia de elección consiste en la administración de RT o DRC.

El tratamiento de rescate puede implicar el uso de los agentes iniciales o diferentes, solos o en combinación. En algunos casos puede optarse por un régimen basado en PNA o TACM. El Ibrutinib, es un inhibidor de una molécula de señalización del receptor de antígeno de células B, y ha sido aprobado recientemente como primera opción de tratamiento en pacientes sintomáticos, en especial para aquellos que no son candidatos para quimioinmunoterapia, o para pacientes en recaída. (*Orphanet, 2016*)

## **Pronóstico**

La supervivencia media de la MW es de 5-6 años una vez iniciado el tratamiento, aunque, en general, suele seguir un curso estable o progresar muy lentamente durante muchos años antes de precisar tratamiento. (*Orphanet, 2016*)

El 60% de los pacientes siguen vivos a los 10 años del diagnóstico. Alrededor del 10-15% de los pacientes tienen una enfermedad que se transforma en linfoma no-hodgkiniano agresivo, debiendo de ser tratada como tal. (*Fundación Josep Carrera, 2019*)

## **Conclusión**

De acuerdo con lo expuesto en párrafos anteriores, esta anomalía es poco frecuente, afecta a las células B de los linfocitos B, es de bajo grado de malignidad y su progresión es muy lenta, normalmente esta enfermedad la adquieren personas mayores ya que su sistema inmunológico va perdiendo la funcionalidad correcta y son propenso a sufrir más enfermedades, las edades en la que la enfermedad hace su aparición es a partir de los 60 años, es importante señalar que la personas que están más expuestas a contraer el WM son de procedencias afroamericanas.

La WM da inicio por las mutaciones que se presentan en el ADN del linfocito, por lo tanto, va a dar paso a la superproducción de IgM siendo esta una proteína monoclonal, y como consecuencia la sangre va a hacerse espesa comúnmente llamado hiperviscosidad. El exceso de esta proteína puede llevar a desencadenar síntomas como la fatiga que será producto de la anemia, pérdida de peso, agrandamiento de ganglios linfático y sangrado si causa específica. En ocasiones, puede haber personas que no presente síntomas, por lo cual, no se hace un diagnóstico al instante, y requieran de tratamiento después de algunos años. El tratamiento solo será aplicado a personas que presenten síntomas, y dependiendo de la gravedad del paciente se requerirá hacer un trasplante de células madre.

Este tipo de neoplasia no cuenta con una causa exacta, no obstante, se cree que la genética juega un papel fundamental para que se desarrolle esta patología.

## Referencia bibliográfica

Fundación Josep Carreras. Macroglobulinemia de Waldenström. Barcelona, España. (2019). [https://www.fcarreras.org/es/macroglobulinemia-de-waldenstrom\\_370111](https://www.fcarreras.org/es/macroglobulinemia-de-waldenstrom_370111) (Consultado el 22 de mayo, 2019)

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation. Estados Unidos, Florida (2018). <https://www.iwmf.com/system/files/AboutWMEExpandedFactSheet-SPANISH.pdf> (Consultado el 21 de mayo, 2019)

Instituto Nacional Del Cáncer(NIH). Mieloma. Estados unidos. (2016). <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/trastorno-linfoproliferativo> (Consultado el 22 de mayo, 2019)

Khosravi Shahi, del Castillo Rueda & Díaz Muñoz de la Espada. Macroglobulinemia de Waldenström. *Scielo*. Vol.23 Num.6. España, Madrid (2006). [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992006000600013](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006000600013) (Consultado el 21 de mayo, 2019)

Leukemia & Lymphoma society (LLS). Información sobre la macroglobulinemia de Waldenström. Num.20. Pags.10 Estados Unidos, NY. (2012). [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_waldenstrom\\_0.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_waldenstrom_0.pdf) (Consultado el 21 de mayo, 2019)

Ocio Enrique & García Ramon. Macroglobulinemia de Waldenström. Conferencia hematología. Num. 58-62. España, (2014). <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/2014/vol18/ex/15-58-62.pdf> (Consultado el 21 de mayo, 2019)

Orphanet. Macroglobulinemia de Waldenström. Paris, (2016). [https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=10313&MISSING%20CONTENT=Macroglobulinemia-de-Waldenstrom&title=Macroglobulinemia-de-Waldenstrom&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=10313&MISSING%20CONTENT=Macroglobulinemia-de-Waldenstrom&title=Macroglobulinemia-de-Waldenstrom&search=Disease_Search_Simple) (Consultado el 21 de mayo, 2019)

Romaní Franco, Cuadra José, Atencia Fernando, Canelo Carlos. Macroglobulinemia de Waldenström: comunicación de un caso. *Scielo*. An Fac med. 69(2):112-6. Perú, Lima (2008).

<http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v69n2/a09v69n2.pdf> (Consultado el 21 de mayo, 2019)