



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS AL

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. Paola Aravena Rodríguez
Dra. Marcela Espinoza Zelada
Dra. Camila Peña Ojeda
Dra. Mónica Torrens Parraguez

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



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 Amiloidosis AL.
- La Amiloidosis AL (previamente llamada Primaria) se clasifica según CIE- 10 **E85.9**.

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 “Amiloidosis AL”.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con “Amiloidosis AL”, 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 Amiloidosis AL.



TABLA DE CONTENIDOS

- 1.- INTRODUCCIÓN**
- 2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**
- 3.- ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA Y EVALUACIÓN DE RIESGOS**
- 5.- TRATAMIENTO**
- 6.- CRITERIOS DE RESPUESTA**
- 7.- LÍNEAS DE TRATAMIENTO**
- 8.- SEGUIMIENTO**
- 9.- ALGORITMO**
- 10.- BIBLIOGRAFÍA**



1.- INTRODUCCIÓN

Amiloidosis

Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de enfermedades raras causadas por el depósito extracelular en tejidos de fibrillas de amiloide, demostrables mediante la tinción con rojo Congo(1); son enfermedades conformacionales de proteínas, causadas por el plegamiento incorrecto y la agregación de proteínas autólogas.

En ellas, las proteínas normales se desestabilizan, ya sea por acumulación, mutaciones o inflamación constante, y son depositadas finalmente como fibras anormales insolubles, produciendo disrupción de tejidos, alterando su estructura y determinando disfunción del órgano afectado. Se han descrito más de 30 proteínas diferentes capaces de formar amiloide.(2) (Si bien cada proteína es diferente en cuanto a su estructura y función, el producto final (**amiloide**) es el mismo. El hallazgo de **amiloide** en algún tejido obliga a dilucidar de qué tipo de **amiloidosis** se trata, ya que el enfrentamiento clínico y el tratamiento será diferente, dependiendo de las distintas variantes de **amiloidosis**.(Tabla1)

Tabla 1. Ejemplos de algunas de las amiloidosis más frecuentes y sus proteínas patogénicas.(3)(4)

TIPO de AMILOIDOSIS	PROTEINA INVOLUCRADA	HEREDITARIA/ADQUIRIDA	
Amiloidosis AL	Cadenas livianas K o L	Adquirida	78 %
Amiloidosis AA	Proteína A	Adquirida	3 %
Amiloidosis ATTRm	Transtirretina mutada	Hereditaria	7 %
Amiloidosis ATTRwt	Transtirretina no mutada (“salvaje”)	Adquirida	6 %
Amiloidosis AB2	B2 microglobulina	Adquirida	
Amiloidosis ALECT	Factor Quimiotáctico 2 de leucocitos	Desconocida	3 %

Amiloidosis AL

La amiloidosis más frecuente es la amiloidosis de cadenas ligeras (AL), con una incidencia que ha ido en aumento desde 9,7 a 14 casos por millón de habitantes al año(3), aunque se estima que es subdiagnosticada por su inespecificidad clínica.(5) En promedio, los pacientes pueden estar más de un año, consultando diversos especialistas antes del lograr un diagnóstico adecuado.

En Chile no existen datos de incidencia o prevalencia; existe escasa información de este grupo de patologías y creemos que su diagnóstico en nuestro país es subóptimo.(6) Recientemente se publicó una cohorte de pacientes chilenos del sistema público de Salud, demostrando resultados subóptimos en términos de supervivencia (SV). (7)

El depósito de amiloide puede ser sistémico o localizado, como en las amiloidosis cerebrales, siendo la enfermedad de Alzheimer la más frecuente; y en la amiloidosis AL localizada, que afecta principalmente a las vías respiratorias, la piel y el tracto urinario, y que generalmente no requiere terapia sistémica.(8)

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



En la amiloidosis AL, las proteínas patogénicas son las cadenas livianas monoclonales producidas por un clon (generalmente pequeño) de células plasmáticas. Puede presentarse como enfermedad primaria, pero también en el desarrollo de un mieloma múltiple (MM), condición que se denomina “amiloidosis AL asociada a MM”.

Las proteínas comprometidas se configuran diferente a las proteínas normales, formando hojas B-plegadas, las que se depositan en diferentes órganos y afectan finalmente su función.

Para un diagnóstico inequívoco se requiere de estudios histológicos, con la detección de depósitos de **amiloide** con tinción de **rojo Congo positivo** en algún tejido, y detección de **monoclonalidad** mediante anticuerpos anti cadenas livianas de inmunoglobulinas (Kappa o Lambda) por inmunohistoquímica (IHQ) y/o citometría de flujo(9). El “gold standard” para su tipificación es la espectrometría de masa, examen que no está disponible en nuestro país.

Se ha postulado que la microdissección con laser y espectrometría de masas constituye la mejor técnica para identificar el tipo de sustancia amiloide. Esta técnica estaría especialmente indicada en los casos en que dos proteínas precursoras amiloides pueden potencialmente estar presentes en el mismo paciente. Una vez se ha establecido el diagnóstico de AL, debe determinarse la extensión de la afectación orgánica. (10) (11).

Afecta a personas entre los 50 a 80 años, aunque hay algunos casos de personas diagnosticadas jóvenes (20 años). La relación varón: mujer es 2:1(12)

2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Concepto y manifestaciones clínicas:

Las fibrillas amiloides pueden depositarse en cualquier órgano o tejido, excepto en el sistema nervioso central, dando lugar a las manifestaciones clínicas y, en último término, producir la muerte del paciente. (13)(14) – (Tabla 2)

Sin tratamiento, la supervivencia mediana de los pacientes con AL es de 12 meses.

La clínica puede ser inespecífica: fatiga, edema, baja de peso y compromiso del estado general.

Los síntomas más específicos dependen del sistema involucrado. Signos que conllevan una alta sospecha son la macroglosia, el púrpura periorbitario e la infiltración periarticular, aunque estos ocurren sólo en un 15% de los casos.

Los órganos más frecuentemente afectados son: riñón (74%), corazón (60%), hígado (27%) y sistema nervioso autónomo (17%).

La evolución de la amiloidosis es difícil de objetivar, pues casi nunca se conoce con precisión el comienzo de la misma. La amiloidosis sistémica tiene una supervivencia, que no es igual en todo el mundo, pero en Chile sí se ha objetivado un aumento de la misma. La amiloidosis con compromiso cardíaco es la causa principal de muerte, así como también la insuficiencia renal.

La amiloidosis que debuta con Mieloma o que presenta inicialmente insuficiencia cardíaca tiene una supervivencia promedio de 7 a 8 meses. La que presenta inicialmente neuropatías o claudicación mandibular es de alrededor de 40 meses.

Las complicaciones más frecuentes: insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria; todas ellas pueden ser mortales. (9)(13)

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



Síntomas generales:

- Fatiga, Letargia, Disnea
- Sequedad bucal
- Pérdida de peso
- Insuficiencia cardíaca (hipertrofia concéntrica + ECG con bajo voltaje)
- Hemorragia digestiva
- Diarrea / Constipación
- Trastornos visuales

Examen físico:

- Edema (retención de líquido)
- Hepatomegalia
- Signos del síndrome de túnel carpiano
- Signos de polineuropatía periférica
- Macroglosia
- Púrpura (Hemorragias cutáneas)

Sospecha:

- ✓ Compromiso renal: Síndrome nefrótico (50%) y/o falla renal (18%). **(20)**
- ✓ Compromiso cardíaco: Falla cardíaca congestiva (>NYHA class II), con FEVI conservada, arritmias o ambas. Ecocardiograma concordante con miocardiopatía restrictiva con disfunción diastólica y septum engrosado. Cabe destacar que el compromiso cardíaco es la principal causa de muerte; se asocia con una sobrevida media de 6 meses y determina el pronóstico.
- ✓ Compromiso hepático: Hepatomegalia palpable, fosfatasa alcalina (FA) elevadas.
- ✓ Compromiso esplénico: Paradoja de esplenomegalia e hipoesplenismo, con Howell-Jolly.
- ✓ Compromiso neurológico: Axonal y desmielinizante. Comienza por síntomas sensitivos en extremidades inferiores, luego alteraciones motoras, progresando a extremidades superiores. Es frecuente el síndrome de túnel carpiano bilateral.
- ✓ Neuropatía autonómica: Puede afectar al tracto GI con pseudoobstrucción, diarrea, constipación o vómitos.
- ✓ Hipotensión ortostática, síncope o impotencia.
- ✓ Macroglosia, púrpura periorbitaria.

Sospecha de laboratorio:

- GMSI que comienza con proteinuria o aumento de la razón K/L de cadenas livianas libres (CLL)

Estudios básicos al diagnóstico (15)(16) – (Tabla 3)

- Signos vitales ortostáticos
- Historia clínica completa con fecha de inicio de síntomas, PS, CF según NYHA,

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



- Examen físico: Peso , talla, superficie corporal
- Neuropatía: evaluar grado
- Imágenes radiográficas
- Espectrometría de masas (estudio de proteína aislada) (10)
- Examen oftalmológico

Tabla 2 (21)(22)(23)

Afectación por órganos:	Frecuencia	Síntomas y signos
RIÑÓN	20 %	Creatininemia > de 2mg/dL. Proteinuria de 24hs > ó = 0.5 g/d predominio de albúmina.
CORAZÓN	60 %	Insuficiencia cardíaca, arritmia, infarto. Ecocardiograma: aumento del septum interventricular >12mm sin otra causa. ProBNP >332ng/L (en ausencia de falla renal o fibrilación auricular), o grosor ventricular en diástole >12mm (sin otra causa)
HÍGADO Y VÍA BILIAR	25 %	Hepatomegalia, >15 cm BRC sin falla cardíaca u otra causa o FAL >1.5 veces el valor normal superior. Ictericia colestásica, Bilirrubina > 5mg/dL
BAZO	5 %	Ruptura espontánea, shock hipovolémico
TRACTO GASTRO-INTESTINAL	60 %	Por biopsia
TEJIDOS BLANDOS	40 %	Macroglosia, lesiones cutáneas,
SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO	15 %	Hipotensión, diarrea, impotencia. Disautonomía: retardo en el vaciamiento gástrico, pseudo-obstrucción.
SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO	15 %	Neuropatía periférica simétrica, sensitivo motora de EEII Insensibilidad o dolor en manos o pies (neuropatía periférica).
SÍNDROME DE TÚNEL CARPIANO	25 %	Dolor, parestesias, debilidad en manos.
SISTEMA ARTICULAR		Artropatías. Miopatía (por biopsia)
EXTREMIDADES INFERIORES		Claudicación intermitente (amiloide vascular)
PULMÓN	50 %	Obstrucción de la vía aérea. Radiología: imagen con patrón intersticial, Afectación pleural. Biopsia para diagnóstico.
MÉDULA ÓSEA	5 %	Plasmocitos anómalos en AL, similar a la GMSI ≥ 20%, Dg.dif: con MM.(25)
SANGRE PERIFÉRICA		Trombocitosis.
COAGULACIÓN	15 %	Déficit de factor X.



Tabla 3 (22)(23)(24)

Exámenes a realizar en los pacientes con amiloidosis:

1. Historia clínica y exploración física completas, con atención a los síndromes asociados
2. Laboratorio básico: hemograma, VHS, creatinina, calcemia, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, beta-2- microglobulina, vitamina B 12 sérica, factor X, TP, TTPK, BUN, colesterol y triglicéridos
3. Estudio proteico en suero: proteínas totales, electroforesis de proteínas, inmunofijación y cuantificación de inmunoglobulinas
4. Determinación de cadenas livianas libres en suero (free-light chains)(CLL)
5. Estudio proteico en orina: proteinuria de 24 horas y/o IPC, electroforesis en orina e inmunofijación
6. Determinación de troponinas (cTnT y cTnI) y péptido natriurético cerebral NT-ProBNP-
7. Demostración del depósito de sustancia amiloide (tinción de rojo Congo) e inmunohistoquímica (por biopsia grasa, médula ósea, órgano comprometido, etc.)
8. Tipificación inmunohistoquímica del depósito tisular (cadenas livianas de Igs, transtiretina, proteína A, beta-2- microglobulina)

Estudio de extensión:

9. Radiografía de tórax (AP y lateral)
10. ECG, ecocardiograma (con técnica de Strain)(17) y Holter (este último sólo si afectación cardiaca)
11. Resonancia nuclear magnética cardíaca
12. Cintigrafía cardíaca de pirofosfato
13. Mielograma / Biopsia de médula ósea (IHQ)
14. Inmunofenotipificación por Citometría de Flujo(18) (CD138,CD38,CD19,CD20,CD5,CD56, cKappa,cLambda)
15. Estudio citogenético
16. Radiografías de huesos (dolores óseos)
17. Electromiografía (sospecha de polineuropatía periférica)
18. Endoscopia digestiva con biopsia (si sospecha de afectación de tubo digestivo)
19. Estudio molecular de la transtiretina (sospecha de amiloidosis familiar) y cardiológico (19)

Otras Localizaciones:

20. Pruebas endocrinológicas: TSH, cortisol; Pruebas Pulmonares: examen funcional respiratorio

Estudios especiales: Biopsia / aspirado de tejido adiposo subcutáneo:

- ✓ Si es negativo con clínica sugerente: Biopsia de glándula salival menor, recto u órgano afectado
 - ✓ Tinciones: corriente con Hematoxilina/eosina; IHQ con rojo Congo con y sin pretratamiento con permanganato
 - ✓ Tinción con cristal violeta; Tinción con agentes específicos de estructura amiloide (Dg.diferencial)
- Biopsia Renal
Biopsia cutánea/cuero cabelludo
Biopsia de nervio sural
Biopsia cardíaca



Estudios genéticos(23). (Tabla 4)

La amiloidosis presenta las mismas anomalías descritas para otras discrasias de células plasmáticas pero con diferente distribución. La t(11;14)(q13;q32) es la anomalía más frecuente. La ganancia de 1q21 se asocia significativamente con progresión de enfermedad. Estudios por técnicas de FISH en amiloidosis AL tienen valor pronóstico, especialmente cuando aún no hay tratamiento y deben servir para tomar las decisiones terapéuticas correctas.

En la Tabla 4 se detallan las anomalías más frecuentes.

Tabla 4. (23)

Anomalía	Frecuencia (%)
t(11;14)(q13;q32)	38-55
del13q	21-42
ganancia 1q21	19-21
hiperdiploidía	4-11
t(4;14)(p16;q32)	3-4
t(14;16)(q32;q23)	2-3
del17p	0-1

Las alteraciones genéticas más frecuentes son: t(11;14) (50%); la monosomía 13/del13q (36%); y las trisomías (26%). La frecuencia de la del(17p) es del 3%. Más infrecuentes son la t(4;14) y t(14;16). Estas tres alteraciones genéticas que sí son de alto riesgo en mieloma múltiple, no confieren pronóstico adverso en pacientes tratados con bortezomib.

El bortezomib y otras drogas inmunomoduladoras (IMiDs) se asocian con resultados insatisfactorios indicados en pacientes que presentan la t(11;14), con tasas de respuesta parcial (RP) o muy buena respuesta parcial (MBRP) y con una supervivencia global (SG) disminuida. Debe considerarse el TPH autólogo a dosis convencionales en estos pacientes.(26)

Las trisomías se asocian a menor SG, alcanzando significancia estadística sólo en pacientes tratados con melfalán. Las ganancias de 1q21 son menos frecuentes en amiloidosis AL y no confieren mal pronóstico a pacientes tratados con bortezomib.



3.- ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA Y EVALUACIÓN DE RIESGOS

La supervivencia depende de dos factores principales: la extensión del daño cardíaco y la carga/biología de las células plasmáticas.(Tabla 5)

Tabla 5

El pronóstico en función de la afectación de órganos y la carga de células plasmáticas / biología	
Daño del órgano	Carga de células plasmáticas/biología
NT-proBNP, troponina	Inmunoglobulina sérica FLC
PS, clase NYHA, síncope por esfuerzo	Carga de células plasmáticas
Presión arterial sistólica < 100 mmHg	Citogenética
Fosfatasa alcalina, bilirrubina, malabsorción	Respuesta hematológica profunda

FLC = cadena ligera libre; NT-proBNP = péptido natriurético cerebral N-terminal; NYHA = Asociación de Corazón de Nueva York; PS = performance status ó estado de rendimiento

En adición al porcentaje de células plasmáticas y anomalías descritas en el FISH, una diferencia de concentración entre la cadena liviana libre involucrada y no involucrada (dFLC) >180 mg/L revela un mal pronóstico.

La combinación de NT-proBNP y los niveles de troponinas cardíacas permiten separar a los pacientes en cuatro grupos de riesgo. Se procederá a estratificar según riesgo, una vez confirmado el diagnóstico de AL.

Existen 3 scores pronósticos más reconocidos que están actualmente en revisión, pero el más utilizado es la de la Clínica Mayo del 2012 (27): Cada factor mencionado tiene puntaje de 1.

- Diferencia entre CLL afectada y la no afectada: ≥ 18 mg/dL
- cTnT ≥ 0.025 mcg/L
- NT-ProBNP $\geq 1,800$ ng/L

Esto lo divide en 4 estadios: I,II,III,IV, siendo el estadio I el de mejor pronóstico, y el IV el de peor pronóstico.(Tabla 6)



Adicionalmente se suele definir la etapa IIIb en pacientes con NTproBNP >8500.

Tabla 6*

Factores de riesgo	Estadío	Supervivencia media
0	I	94,1 meses
1	II	40,3 meses
2	III	14 meses
3	IV	5,8 meses

*Mayo Clinic Revisado / Actualizado

I. No hay marcadores por encima del corte

II. Un marcador por encima del corte

III. Dos marcadores por encima del corte

IV. Tres marcadores por encima del corte

Recientemente se ha validado un sistema de estadificación para la afectación renal, basado en la tasa de filtración glomerular estimado (eGFR) y la proteinuria, que puede predecir el riesgo de diálisis. Estas respuestas de órgano también están siendo revisadas actualmente. (23)(Tabla 7)

Tabla 7

<u>Sistema de estadificación</u>	<u>Marcadores y umbrales</u>	<u>Estadíos</u>
Renal	eGFR<50ml/min por 1,73/m2 Proteinuria>5 g/24h	I. Tanto eGFR arriba como proteinuria debajo de los puntos de corte II. eGFR por debajo o proteinuria por encima de los puntos de corte III. Tanto eGFR por debajo como proteinuria por encima de los puntos de corte

eGFR tasa de filtración glomerular estimada

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

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



5.- TRATAMIENTO

5.1 Trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TPHau)

Los resultados del tratamiento de la AL han ido evolucionando, es así como actualmente la proporción de pacientes que sobreviven a los 10 años desde el diagnóstico ha aumentado de 5% a 25%, como lo muestra una serie de pacientes trasplantados, así como el arsenal terapéutico en investigación. **(26)(28)(29)(30)**

El tratamiento se divide en pacientes ***elegibles o no elegibles*** para trasplante ***autólogo*** de progenitores hematopoyéticos.(TPHau) Este procedimiento ha mostrado supervivencia de más de 20 años en hasta un tercio de los pacientes, y debe seleccionarse toda vez que un paciente sea candidato, hecho que lamentablemente ocurre en un 20% de los casos solamente.

El TPHau es una alternativa terapéutica eficaz para la amiloidosis AL, en pacientes seleccionados; sin embargo, su rol requiere ser evaluado en futuros ensayos prospectivos, ante la aparición de nuevas terapias más eficaces.

Pacientes , que al momento del diagnóstico, presentan una carga tumoral mayor al 10% de células plasmáticas se benefician de recibir ***ciclos de inducción*** previo al procedimiento. Los demás casos podrían ir directo a TPHau.

5.2 Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la AL tiene por objetivo eliminar la población clonal de células plasmáticas que produce la proteína amiloidogénica, precozmente, con respuesta profunda y prolongada, considerándose como óptimo lograr una muy buena respuesta parcial (MBRP), además de respuesta de órgano, aunque este punto también se está evaluando, ya que podría ser subóptimo. De no lograrse esta meta, debe considerarse cambiar de tratamiento de forma ***precoz*** (después de 2 ciclos).

La terapia debe ser individualizada y adaptada al riesgo, basada en los marcadores cardíacos y en la respuesta.

5.2.1. Primera línea(31)

El tratamiento se basa fundamentalmente en esquemas de quimioterapia, basadas en bortezomib: con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona. La combinación de los tres agentes (CyBorD) produce habitualmente una respuesta profunda, rápida y duradera incluso en los casos con afectación cardíaca o multisistémica. Con éstos se logra una RC/MBRP entre el 50-60%, y en pacientes con etapa IIIa o IIIb del 20-40%. Recientemente se publicó un estudio que muestra respuestas igualmente prometedoras con Bortezomib, melfalán y dexametasona (BMDex).

Más recientemente se han publicado los resultados preliminares del estudio Andrómeda, que muestra respuestas sin precedentes en esta patología con el uso de anticuerpos monoclonales “target” como ***Daratumumab*** (antiCD38) s.c. y CyBorD.**(32)** Sin embargo, por ser resultados preliminares se debe esperar al término del estudio para cambiar de estrategia terapéutica.



Adicionar doxicilina vía oral (100mg cada 12 horas) a pacientes con compromiso cardiaco podría ser eficaz según un estudio reciente de fase II, aunque aún está pendiente realizar el estudio de fase III.(33)

Tener en cuenta que si la amiloidosis AL se ve asociada a Linfoma o presencia de IgM, puede evaluarse utilizar Rituximab (anticuerpo monoclonal antiCD20) dirigido contra el clon CD20+.(34)

5.2.2. Segunda línea(35)

En segunda línea existen varias opciones, ninguna de ellas aprobadas aún.

Se recomienda repetir la **primera línea** si hubo respuesta profunda y prolongada objetivándose buenas respuestas.

El uso de Daratumumab también ha demostrado ser muy eficaz en segunda línea.(36)

Otros estudios han sido publicados, basados en inhibidores de proteasoma de segunda generación como: **Carfilzomib** o **Ixazomib**, sin demostrar mejor eficacia, y con eventos adversos cardiacos y renales poco tolerados.(37)

Los inmunomoduladores (IMiDs) también han sido evaluados, sin embargo, se ha visto que estos pueden aumentar el proBNP, y algunos como la **Lenalidomida**, requieren ajuste renal de su dosis y tienen potencial nefrotóxico.(38)(39)(40)
Se prefiere en general el uso de **Pomalidomida**.

Otro fármaco en investigación es el inhibidor de BCL2, **Venetoclax** (41) La racionalidad de su uso en amiloidosis AL se basa en que el 50% de las amiloidosis AL tienen la traslocación t(11;14). Este fármaco se perfila con gran potencial en esta enfermedad.

La **Bendamustina** también ha mostrado buenas respuestas en amiloidosis refractarias o en recaídas.(42)

Los **anticuerpos antifibrillas** están generando gran expectación, ya que podrían significar un quiebre en la morbimortalidad de esta enfermedad. Sin embargo, sólo hay un estudio de estos agentes en desarrollo, CAEL101.

CAEL-101 es un anticuerpo monoclonal (mAb) reactivo a fibrillas que se encuentra actualmente en fase 3 de desarrollo clínico para el tratamiento de pacientes con amiloidosis de cadena ligera amiloide ("AL"). El programa clínico Cardiac Amyloid Reaching for Extended Survival (CARES) incluye dos estudios de fase 3 paralelos, uno en pacientes con enfermedad en estadio IIIa de Mayo y otro en pacientes con enfermedad en estadio IIIb de Mayo, para 370 pacientes en todo el mundo. El objetivo principal del programa clínico es evaluar la supervivencia general. Se espera pronto el inicio de un estudio fase 3.(43)

6.- CRITERIOS DE RESPUESTA (14)(15)(23)(44)(45) (Tabla 8)

Es relevante medir la respuesta luego de cada ciclo, para evaluar la efectividad del tratamiento utilizado.

Además es crucial la respuesta de órgano; sin embargo, ésta es más lenta, pudiéndose observar su máxima respuesta a los 6 a 12 meses de iniciado el tratamiento. A mayor respuesta hematológica, se ve mayor respuesta de órgano.

Estos criterios de respuesta también están siendo evaluados actualmente.



Tabla 8

Respuesta hematológica	Criterio
RC = respuesta hematológica completa	Inmunofijación en suero y orina negativa y rCLL normal
RC en pacientes con baja dCLL al diagnóstico dCLL 20-50 mg/L	dFLC <10mg/L
MBRP = muy buena respuesta parcial	dFLC <40 mg/L
RP = respuesta parcial	dFLC disminución >50%
NR = no respuesta	Ninguna de las respuestas anteriores
Respuesta de órgano	Criterio
RENAL COMPLETA	Reducción proteinuria \geq 50%, sin aumento de crea. Reducción a menos de 500mg/24 hrs de proteinuria sin progresión renal
RENAL PARCIAL	\geq 50% de descenso en proteinuria con estabilización de creatinina
CORAZÓN	Reducción proBNP de >30%, o reducción de >300ng/L si su basal al diagnóstico (si basal fue >650ng/L). Mejoría de 2 estadios en NYHA, si su basal fue 3 ó 4.
HÍGADO	Disminución > al 50% valor de fosfatasa alcalina, del tamaño del hígado mínimo en 2cm medido por imágenes.
PROGRESIÓN DE ÓRGANO	
Cardíaca	Aumento de 30% o >300ng/L proBNP. Aumento troponina >33%. FE reducida >10%.
Renal	Aumento clearance en >25% (eGFR). Proteinuria >25%

Debido al aumento del arsenal terapéutico con drogas que logran respuestas cada vez más profundas, se han propuesto nuevos scores de respuestas basadas en cadenas livianas libres (CLL), como CLL involucrada <20mg/L, o diferencia CLL <10mg/L **(46)**

También existen estudios para evaluar la importancia de medir la enfermedad mínima residual (EMR) por Citometría de flujo **(18)** e incluso en sangre periférica por espectrometría de masa. Todas estas se encuentran actualmente en revisión.



7.- LÍNEAS DE TRATAMIENTO

LÍNEAS DE TRATAMIENTO (recomendadas en primera línea)
Bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona (47)(48)
Bortezomib/melfalán/dexametasona(49)
Otros
Bortezomib /dexametasona (50)(51)(52)(53)(54)
MelDex en pacientes con neuropatía o fibrosis pulmonar
Rituximab en amiloidosis asociada a Linfoma no Hodgkin o IgM
LÍNEAS DE TRATAMIENTO (recomendadas en segunda línea)
Repetir la primera línea si hubo respuesta profunda y prolongada
Otro régimen referido en primera línea
Regímenes con Daratumumab
Lendex/ CyLenDex
Pomalidomida /dexametasona
Bendamustina /dexametasona
Venetoclax

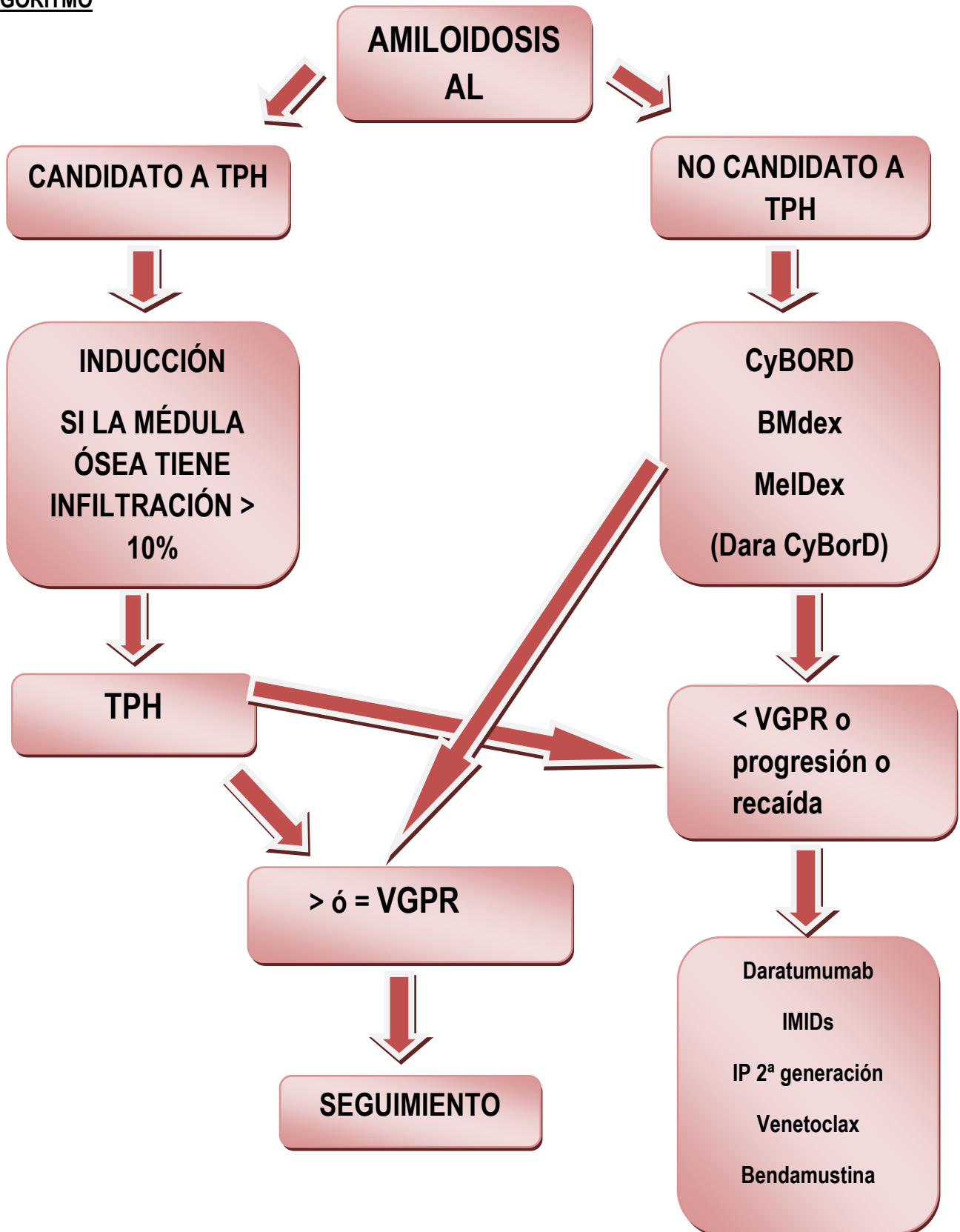
8.- SEGUIMIENTO

El seguimiento es posterior a cada ciclo de quimioterapia, para evaluar tanto respuesta hematológica como la respuesta de órgano.

Posteriormente podría evaluarse cada 3 meses. De encontrarse durante el seguimiento una recaída bioquímica, debe plantearse el inicio de tratamiento de segunda línea precozmente.



9.- ALGORITMO





10.- BIBLIOGRAFÍA

1. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M: The systemic amyloidoses. *N Engl J Med.* 1997; 337(13): 898–909.).
2. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y. Amyloid. 2018 Dec;25(4):215-219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825. Epub 2019 Jan 7. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee.
3. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Broder MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018;2(10):1046–1053.)
4. Eriksson M, Schönland S, Yumlu S, Hegenbart U, Von Hutten H, Gioeva Z, Lohse P, Büttner J, Schmidt H and Röcken C. *Journal of Molecular Diagnostics*, Vol. 11, No. 3, May 2009 Copyright © American Society for Investigative Pathology and the Association for Molecular Pathology DOI: 10.2353/jmoldx.2009.080161257
5. Lousada et al. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* (2015) 32:920–928.
6. Palma CL, Grünholz D, Osorio G, et al. Amiloidosis. Comunicación de 11 casos y revisión de la literature. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 655-66.
7. Peña et al. AL Amyloidosis in the Chilean public system: a pending debt. Multicenter study of the Chilean cooperative group. *Rev Med Chile* 2019; 147: 1239-1246
8. Guías de diagnóstico y tratamiento: Gammopatías monoclonales 2019. Sociedad Argentina de Hematología.
9. Bruno Paiva 1, Joaquin Martinez-Lopez 2, Luis A Corchete 3, et al. : *Blood.* 2016 Jun 16;127(24):3035-9. Epub 2016 Apr 11. Phenotypic, transcriptomic, and genomic features of clonal plasma cells in light-chain amyloidosis Affiliations expandPMID: 27069257 DOI: 10.1182/blood-2015-10-673095.
10. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114: 4957-9.
11. Cibeira M, Bladé J. Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Haematologica/edición española* | 2011; 96 Institut de Malalties Hemato-Oncològiques. Servei d'Hematologia. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic Barcelona

Sociedad Chilena de Hematología

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



12. Dispenzieri A. Amyloid proteins in pathogenesis of AA amyloidosis. Lancet 2001; 358: 24-9.
13. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 2003; 349: 583-96.
14. Gertz M, Merlini G. Definition of organ involvement and response to treatment in AL amyloidosis: an updated consensus opinion Am. J. Haematol 2005; 79: 319-328.
15. NCCN Guidelines Version 1.2020- Systemic Light Chain Amyloidosis NCCN Guidelines Index.
16. Cibeira M, Bladé J Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento SEHH 2020.
17. Strain: Una ventana a la mecánica ventricular. Rev Chil Cardiol 2011; 31: 89-94 y 95-102.
18. Puig N., Paiva B. et al. Leukemia. 2019 May;33(5):1256-1267. Epub 2018 Dec 12. Flow cytometry for fast screening and automated risk assessment in systemic light-chain amyloidosis.
19. Chacko L, Martone R, Bandera F, et al. Echocardiographic phenotype and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. Eur Heart 2020 Jan 17. pii: ehz905.
20. Peña C, Intriago M, Gray A, Cabrera M. Amiloidosis extrema asociada a mieloma múltiple e insuficiencia renal terminal. Rev Med Chile 2011; 139: 1471-1474.
21. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary -AL-, immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. Am J Med 1988; 85: 73-80.
22. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. Semin Hematol 1995; 32: 45.
23. Guías de Diagnóstico y tratamiento 2019, Sociedad Argentina de Hematología.
24. Institut Ferran de Reumatología, S.L. Última Modificación : 30/12/2013
25. Peña C, Intriago M, Gray A, Cabrera M, Rev Med Chile 2011; 139: 1471-1474.
26. Sancharawala V, Skinner M, Quillen K, Finn KT, Doros G, Seldin DC. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation. Blood 2007; 110: 3561-3.

Sociedad Chilena de Hematología

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



27. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, Hayman S, Buadi F, Colby C, Laumann K, Zeldenrust S, Nelson Leung, Dingli D, Greipp P, Lust J, Russell S, Kyle RA, Rajkumar V, and Gertz MA. J Clin Oncol. 2012 Mar 20; 30(9): 989–995. Published online 2012 Feb 13. PMC3675680PMID: 22331953 Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements.
28. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. Leuk Lymphoma. 2010; 51 (12): 2181- 2187.
29. Dispenzieri A, Lacy MQ, Katzman JA, et al. Absolute value of immunoglobulin light chain are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. Blood 2006; 107: 3378-83.
30. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Improved outcomes for newly diagnosed AL amyloidosis 520 between 2000 and 2014: cracking the glass ceiling of early death. Blood. 2017;129:2111-2119.
31. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. Blood. 2012;119(19):4391-4394.
32. Palladini et al, Daratumumab Plus CyBorD for Patients With Newly Diagnosed AL Amyloidosis: Safety Run-in Results of ANDROMEDA. Blood 2020.
33. Wechalekar. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. Blood Cancer J. 2017 Mar; 7(3): e546. // María Valero-Muñoz et al, Doxycycline Decreases Amyloidogenic Light Chain-Induced Autophagy in Isolated Primary Cardiac Myocytes. International Journal of Cardiology 2020, AnitaD'Souza et al., Adjuvant doxycycline to enhance anti-amyloid effects: Results from the dual phase 2 trial. EClinicalMedicine 2020.
34. Milani P., Merlini G., Palladini G. Light Chain Amyloidosis. Mediterr J Hematol Infect Dis 2018, 10(1): e2018022, Published: March 1, 2018.
35. N Tandon, E Muchtar, S Sidana, A Dispenzieri, M Q Lacy, D Dingli, F K Buadi, S R Hayman, R Chakraborty, W J Hogan, W Gonsalves, R Warsame, T V Kourelis, N Leung, P Kapoor, S K Kumar & M A Gertz . Revisiting conditioning dose in newly diagnosed light chain amyloidosis undergoing frontline autologous stem cell transplant: impact on response and survival. Bone Marrow Transplantation 2017: volume 52, pages1126–1132.
36. Giovanni Palladini, Efsthios Kastritis, Mathew S. Maurer, Jeffrey Zonder, Monique C. Minnema, Ashutosh D. Wechalekar, Arnaud Jaccard, Hans C. Lee, Naresh Bumma, Jonathan L. Kaufman, Eva Medvedova, Tibor



- Kovacsovics, Michael Rosenzweig, Vaishali Sanchorawala, Xiang Qin, Sandra Y. Vasey, Brendan M. Weiss, Jessica Vermeulen, Giampaolo Merlini, Raymond L. Comenzo Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA . Clinical Trials & Observations. Blood (2020) 136 (1): 71–80.
37. Dispenzieri A, Sanchorawala V, et al. A phase 1/2 study of the oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed or refractory AL amyloidosis. Blood. 2017;130(5):597-605. Cohen AD, et al. Safety and efficacy of carfilzomib (CFZ) in previously-treated systemic light-chain (AL) amyloidosis [abstract]. Blood. 2016;128(22):645.
38. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, LaPlant B, Hayman S, Kumar S, Dingli D, Zeldenrust S, Mikhael J, Hall R, Rajkumar V, Reeder C, Fonseca R, Bergsagel PL, Stewart A, Roy V, Witzig T, Lust J, Russell S, Gertz MA, and Lacy MQ: Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis Blood. 2012 Jun 7; 119(23): 5397–5404.
39. Sanchorawala V, Shelton AC, Lo S, Varga C, Sloan JM, Seldin DC. Pomalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 1 and 2 trial. Blood 2016;128(8):1059–62.
40. Palladini G, Milani P, Foli A, Basset M, Russo F, Perlini S, et al.: A phase 2 trial of pomalidomide and dexamethasone rescue treatment in patients with AL amyloidosis. Blood 2017;129(15):2120–2123.
41. Sidiqi M, Al Saleh A, Leung N, Jevremovic D, Aljama M, Gonsalves W, Buadi F, Kourelis T, Warsame R, Muchtar E, Hobbs M, Lacy M, Dingli D, Go R, Hayman S, Rajkumar V, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Fonseca R and Kapoor P. : Venetoclax for the treatment of translocation (11;14) AL amyloidosis . Blood Cancer J. 2020 May; 10(5): 55.
42. Lentzsch S, Lagos G, Comenzo R, Zonder J, Osman K, Pan S.: Bendamustine With Dexamethasone in Relapsed/Refractory Systemic Light-Chain Amyloidosis: Results of a Phase II Study. Journal of Clinical Oncology : Volume 38, Issue 13.
43. December 2, 2019: Caelum Biosciences Granted Orphan Medicinal Product Designation from the European Commission for CAEL-101 for the Treatment of AL Amyloidosis.
44. Palladini G, et al. Validation of the criteria of response to treatment in AL amyloidosis [Abstract]. Blood 2010 116: Abstract 1364.
45. Milani P, Merlini G and Palladini G.: New concepts in the treatment and diagnosis of amyloidosis Expert Rev Hematol 2018 Feb;11(2):117-127.



46. Despina Fotiou, Meletios Athanasios Dimopoulos, and Efstathios Kastiris : Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management. *Hemasphere*. 2020 Aug; 4(4): e454.
47. Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012;119:4387-4390.
48. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119:4391-4394.
49. Gasparetto C, Sanchorawala V, Snyder RM, et al. Use of melphalan (M)/dexamethasone (D)/bortezomib in AL amyloidosis [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:Abstract 8024.
50. Reece DE, Hegenbart U, Sanchorawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase ½ study. *Blood* 2011;118:865-873.
51. Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010;28:1031-1037.
52. Singh V, Saad A, Palmer J, et al. Response to bortezomib based induction therapy in newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 1867
53. Lamm W, Willenbacher W, Lang A, et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Ann Hematol* 2011;90:201-206.
54. Reece DE, Sanchorawala V, Hegenbart U, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study. *Blood* 2009;114:1489-1497.

Sociedad Chilena de Hematología

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