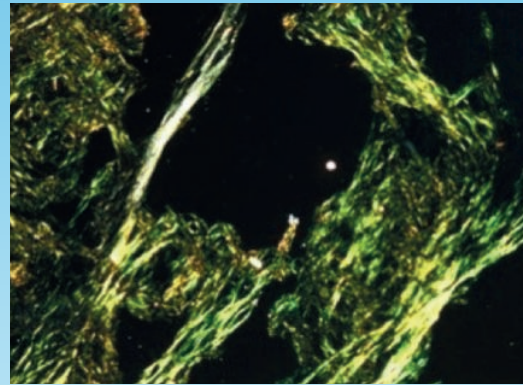
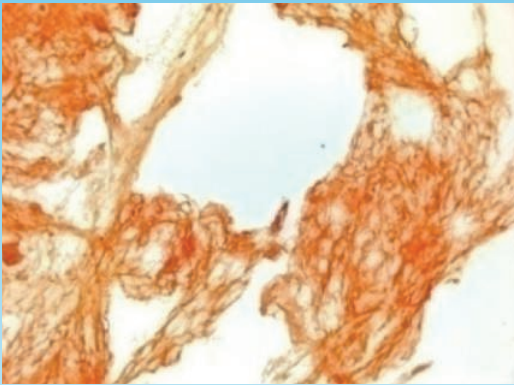


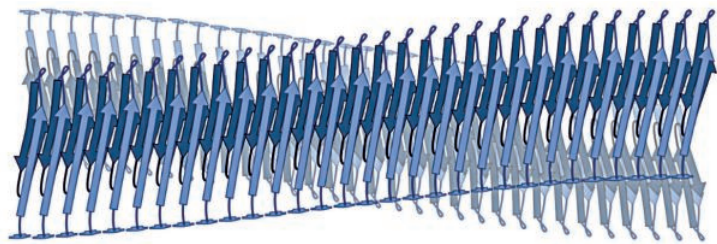
Amiloidosis DE CADENAS LIGERAS



CORTESÍA *G.P. Merlini*

Amiloidosis

DE CADENAS LIGERAS



VERSIÓN 1.0

2022



Sociedad Castellano-Leonesa de
Hematología y Hemoterapia

Editado por: Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia

ISBN 978-84-09-40089-8

Depósito legal: ZA 48-2022

imprentas**santos** sl Burgos

© Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción o transmisión por procedimientos electrónicos o mecánicos sin el permiso del autor.



Índice

| | |
|--|----|
| Autores | 4 |
| Introducción | 5 |
| 1.- Diagnóstico | |
| 1.1 Cuando pensar en amiloidosis | 7 |
| 1.2 Diagnóstico de sospecha de la amiloidosis AL | 9 |
| 1.3 Diagnóstico de depósitos de Amiloide | 10 |
| 1.4 Algoritmo de diagnóstico | 11 |
| 1.5 Criterios de diagnósticos | 12 |
| 1.6 Estudio al diagnóstico | 12 |
| 1.6.1 Evaluación cardiológica | 13 |
| 1.7 Sistemas de pronósticos | 15 |
| 2.- Tratamiento de la amiloidosis AL | 19 |
| 2.1 Tratamiento de Primera Línea | 20 |
| 2.1.1 Pacientes Candidatos a Trasplante Autólogo | 21 |
| 2.1.2 Pacientes No Candidatos a Trasplante Autólogo | 24 |
| 2.1.3 Esquema general del tratamiento de primera línea | 24 |
| 2.1.4 Algoritmo general del tratamiento de primera línea | 27 |
| 2.2 Tratamiento de pacientes en recaída o refractarios | 28 |
| 2.2.1 Cuándo iniciar tratamiento en la recaída | 28 |
| 2.2.2 Tratamiento de la amiloidosis AL refractaria o en recaída | 28 |
| 2.2.3 Esquema del tratamiento de pacientes refractarios o en recaída | 31 |
| 3. Criterios de respuesta y progresión | 33 |
| 4. Tratamiento de soporte | 37 |
| Esquemas de tratamiento | 39 |
| Bibliografía | 41 |



Autor

ABELARDO BÁREZ GARCÍA
Complejo Asistencial de Ávila



Comité de Revisión

- 1 CARLOS AGUILAR FRANCO**
Complejo Asistencial de Soria

- 2 FERNANDO ESCALANTE BARRIGÓN**
Complejo Asistencial Universitario de León

- 3 ALFONSO GARCÍA DE COCA**
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

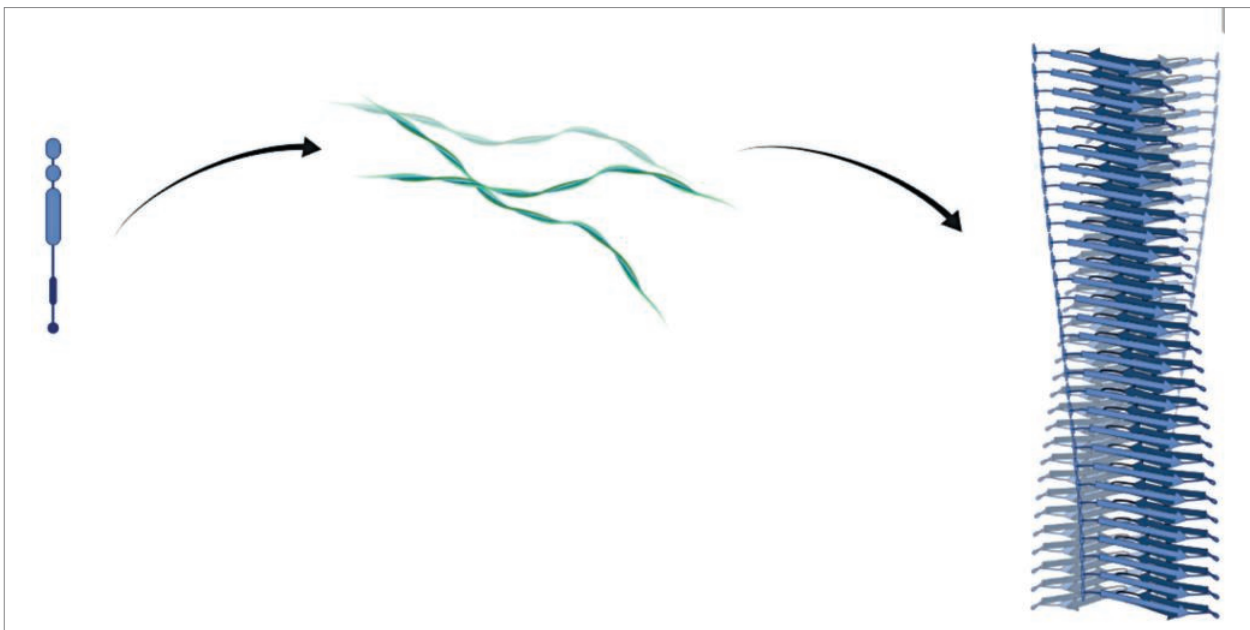
- 4 RAMÓN GARCÍA SANZ**
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

- 5 VERÓNICA GONZÁLEZ DE LA CALLE**
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

- 6 MARÍA VICTORIA MATEOS MANTECA**
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

- 7 NOEMÍ PUIG MORÓN**
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

- 8 ROCÍO EIROS BACHILLER**
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca



Introducción

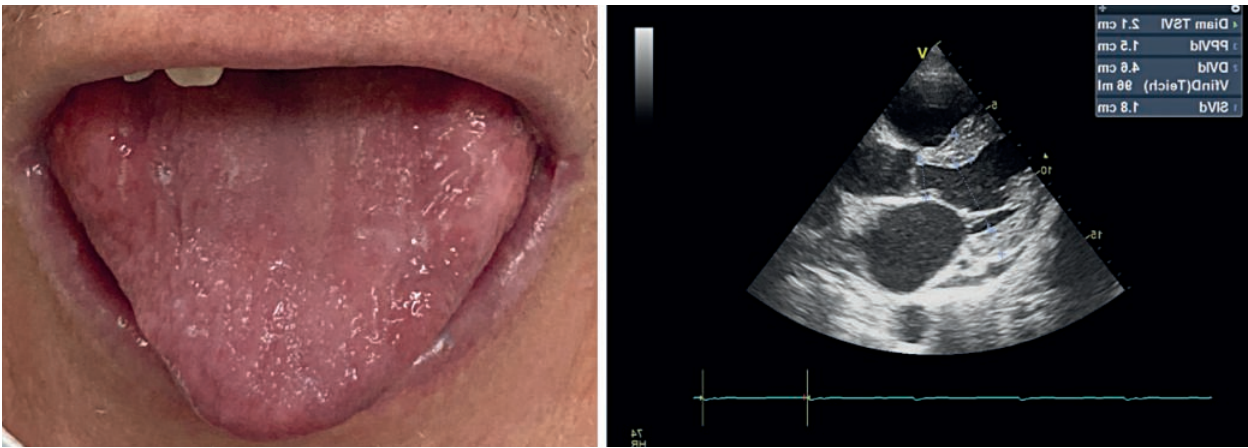
La amiloidosis sistémica está causada por el plegamiento incorrecto y el depósito extracelular de proteínas circulantes conocidas como fibrillas amiloideas, cuyo resultado es la disfunción de los órganos donde se deposita. La amiloidosis sistémica más común es la de cadenas ligeras o AL (74% de las amiloidosis sistémicas), está causada por fragmentos de cadenas ligeras monoclonales producidas generalmente por un pequeño clon de células B, que adoptan un plegamiento anómalo. En aproximadamente el 80% de los casos la cadena ligera es lambda.

Las manifestaciones clínicas vienen determinadas por los órganos afectados, que por orden de frecuencia son: corazón (82%), riñón (68%), tejidos blandos (17%), hígado (14%), sistema nervioso periférico (12%), sistema nervioso autónomo (10%) y tracto gastrointestinal (8%). Aunque se trate de una enfermedad hematológica, en la amiloidosis AL la afectación cardíaca es la principal causa de morbilidad y mortalidad.

Debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, el diagnóstico precoz es vital para prevenir el daño orgánico que aparece en fases avanzadas (por ejemplo, el depósito progresivo de sustancia amiloide ocasiona la pérdida de células cardíacas). Por ello, es importante un diagnóstico temprano y preciso de la amiloidosis, y se deben realizar esfuerzos divulgativos entre los internistas, médicos de atención primaria, cardiólogos, nefrólogos, neurólogos y, lo más importante, hematólogos, para reconocer de forma temprana los signos, síntomas y alteraciones analíticas de la enfermedad.

Hay pacientes con amiloidosis en los que el componente monoclonal se ha detectado previamente, siendo diagnosticados de gammapatía monoclonal o mieloma asintomático. Es importante, tanto al diagnóstico como durante el seguimiento, descartar una posible afectación orgánica por fibrillas de amiloide mediante la historia clínica, así como por determinación de biomarcadores de afectación cardíaca (BNP/proBNP y troponina), renal (cuantificación de proteinuria, albuminuria, en orina de 24 horas) y prestar especial atención si el cociente de las cadenas ligeras libres en suero es anormal, con el fin de poder realizar un diagnóstico pre-sintomático. El diagnóstico precoz es clave para mejorar el pronóstico de los pacientes con amiloidosis.

Un diagnóstico preciso es la base para una terapia adecuada adaptada al riesgo y a la respuesta. La utilización de tratamientos dirigidos contra el clon productor de las cadenas ligeras patológicas ha dado lugar a mejoras notables en la supervivencia.



1.- Diagnóstico

1.1 Cuando pensar en amiloidosis¹

1. Disfunción diastólica (clínica compatible con miocardiopatía restrictiva con insuficiencia cardíaca, habitualmente la fracción de eyección está preservada), con frecuencia los voltajes son bajos en el ECG.
2. Proteinuria en rango nefrótico (proteinuria no selectiva), en pacientes no diabéticos. La insuficiencia renal se presenta en fases avanzadas.
3. Hepatomegalia, elevación de fosfatasa alcalina y/o GGT, otras alteraciones en las pruebas de función hepática son menos frecuentes.
4. Disfunción autónoma: hipotensión ortostática, síncope, disfunción eréctil, estreñimiento alternando con diarrea.
5. Neuropatía de pequeña fibra (neuropatía periférica axonal sensitivo-motora, simétrica, ascendente): parestesias, “entumecimiento”, dolor, etc.
6. Macroglosia, síndrome del túnel carpiano (especialmente bilateral), masas de tejidos blandos, edemas.

La púrpura periorbitaria (en “ojos de mapache”) y la macroglosia, son muy sugerentes de amiloidosis AL, pero son infrecuentes (10-15% de los casos) y se observan en fases muy tardías del curso de la enfermedad.

En casos de sospecha, con gammapatía monoclonal de significado incierto y, sobre todo, con ratio de cadenas ligeras libres anormal, se debe realizar la determinación de biomarcadores de daño orgánico:

- NT-proBNP (≥ 332 ng/L) o, si no disponible, BNP (>73 pg/mL): con 100% de sensibilidad en la amiloidosis AL cardíaca.
- Albuminuria ($> 0,5$ g/24 h), que indicaría afectación renal.
- Elevación de fosfatasa alcalina, sugerente de afectación hepática.



RECOMENDACIONES

- Hacer cribado de biomarcadores en pacientes con gammapatía monoclonal de significado incierto.
- Si síntomas o signos de sospecha de afectación orgánica por amiloidosis, buscar componente monoclonal.
- “Red flags” de amiloidosis: Proteína monoclonal + proBNP elevado, hipotensión arterial y/o proteinuria.

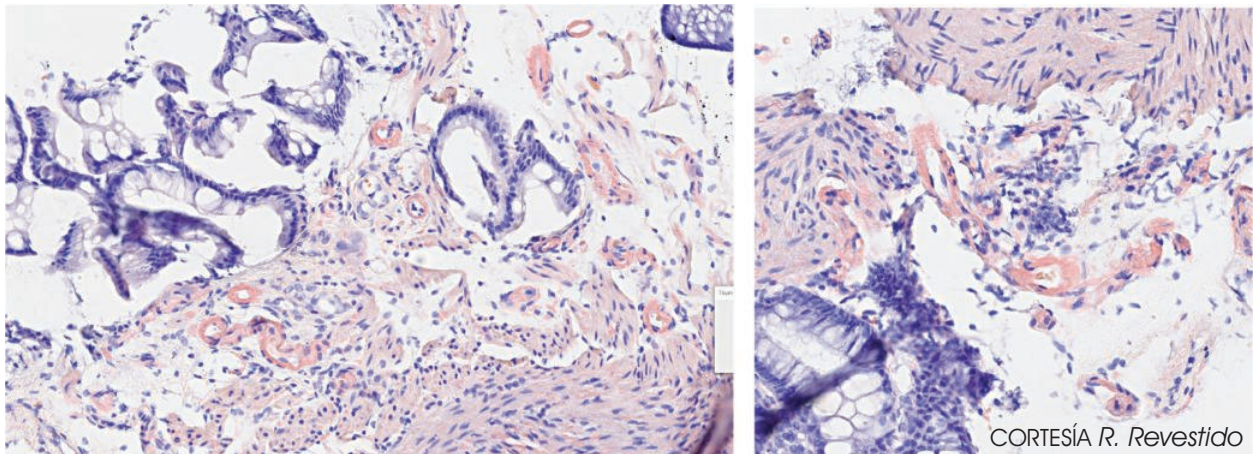


1.2 Diagnóstico de sospecha de la amiloidosis AL²

| Órgano | Signos y síntomas clínicos de sospecha de amiloidosis | Hallazgos típicos en pruebas de laboratorio e imagen | Definición consenso ISA* de afectación orgánica |
|-----------------|--|--|---|
| Corazón | Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, ingurgitación yugular, edema periférico, arritmia | ECG: voltaje bajo en las derivaciones de las extremidades, progresión deficiente de la onda R en las derivaciones torácicas (patrón de pseudoinfarto), alteraciones del ritmo | NT - proBNP \geq 332 ng/L en ausencia de insuficiencia renal o fibrilación auricular |
| | | ECO: ventrículos izquierdo y derecho de paredes gruesas, fracción de eyección conservada, dilatación auricular izquierda y derecha, patrón restrictivo en estudios Doppler | Espesor de la pared del ventrículo izquierdo \geq 12 mm |
| | | RM: realce tardío subendocárdico difuso de gadolinio, ventrículos izquierdo y derecho de pared gruesa, fracción de eyección conservada, dilatación auricular izquierda y derecha | |
| | | Biomarcadores cardíacos elevados | |
| Riñón | Edema periférico | Síndrome nefrótico | Proteinuria de 24 h $>$ 500 mg/día, predominantemente albúmina |
| Nervio | Neuropatía periférica simétrica, neuropatía autónoma (disfunción eréctil, hipotensión ortostática, disfunción miccional, saciedad temprana, hábito intestinal irregular) | EMG: a menudo no es útil | |
| Tejidos blandos | Macroglosia, ronquera, apnea obstructiva del sueño, disartria, agrandamiento de las glándulas salivales, sequedad de boca, artropatía, claudicación mandibular, hematoma periorbitario y de otro tipo, síndrome del túnel carpiano | | |
| Tracto GI | Hábito intestinal irregular, saciedad precoz, pérdida de peso, gastroparesia, disfagia, hemorragia gastrointestinal | Hipoalbuminemia, anemia | |
| Hígado | Hepatomegalia, saciedad precoz, pérdida de peso involuntaria significativa, trastornos hemorrágicos | Elevación de FA, prolongación de TP y TTPa debido a factor X descendido. TC: hepatomegalia | Hepatomegalia $>$ 15 cm en ausencia de insuficiencia cardíaca, ALP $>$ 1,5 del valor normal |
| Bazo | Distensión abdominal, saciedad precoz, raras veces estasis esplénico espontáneo | Frotis de sangre periférica: cuerpos de Howell Jolly | |
| Pulmón | Disnea, tos seca | TC: patrón intersticial | Patrón radiológico intersticial en ausencia de edema pulmonar |

* International Society of Amyloidosis.

1.3 Diagnóstico de depósitos de Amiloide¹



El diagnóstico requiere la demostración de depósitos de amiloide en biopsia de tejido mediante tinción de rojo Congo, y en los casos de alta sospecha y tinción negativa, mediante microscopía electrónica en centros especializados.



Los depósitos de amiloide deben además ser tipificados inequívocamente mediante técnicas fiables (inmunohistoquímica [IHQ], espectrometría de masas o microscopía inmuno-electrónica) en centros de referencia.

Se debe realizar biopsia de tejidos más fácilmente accesibles, menos invasiva (grasa abdominal, médula ósea, glándulas salivales menores o mucosa rectal) y si es negativa y, si sigue habiendo sospecha, hacer biopsia de órgano afecto:

1. Biopsia de grasa abdominal (el aspirado no permite la tipificación del amiloide), sensibilidad \approx 70-80%.
Y biopsia de médula ósea, sensibilidad \approx 60-70%.
2. Si negativas, biopsia de glándula salival menor (\approx 80%) o biopsia rectal (\approx 70%).
O, si alta sospecha, directamente:
3. Biopsia de órgano afecto (riñón, endomiocardio, hígado, nervio), sensibilidad $>$ 90%.

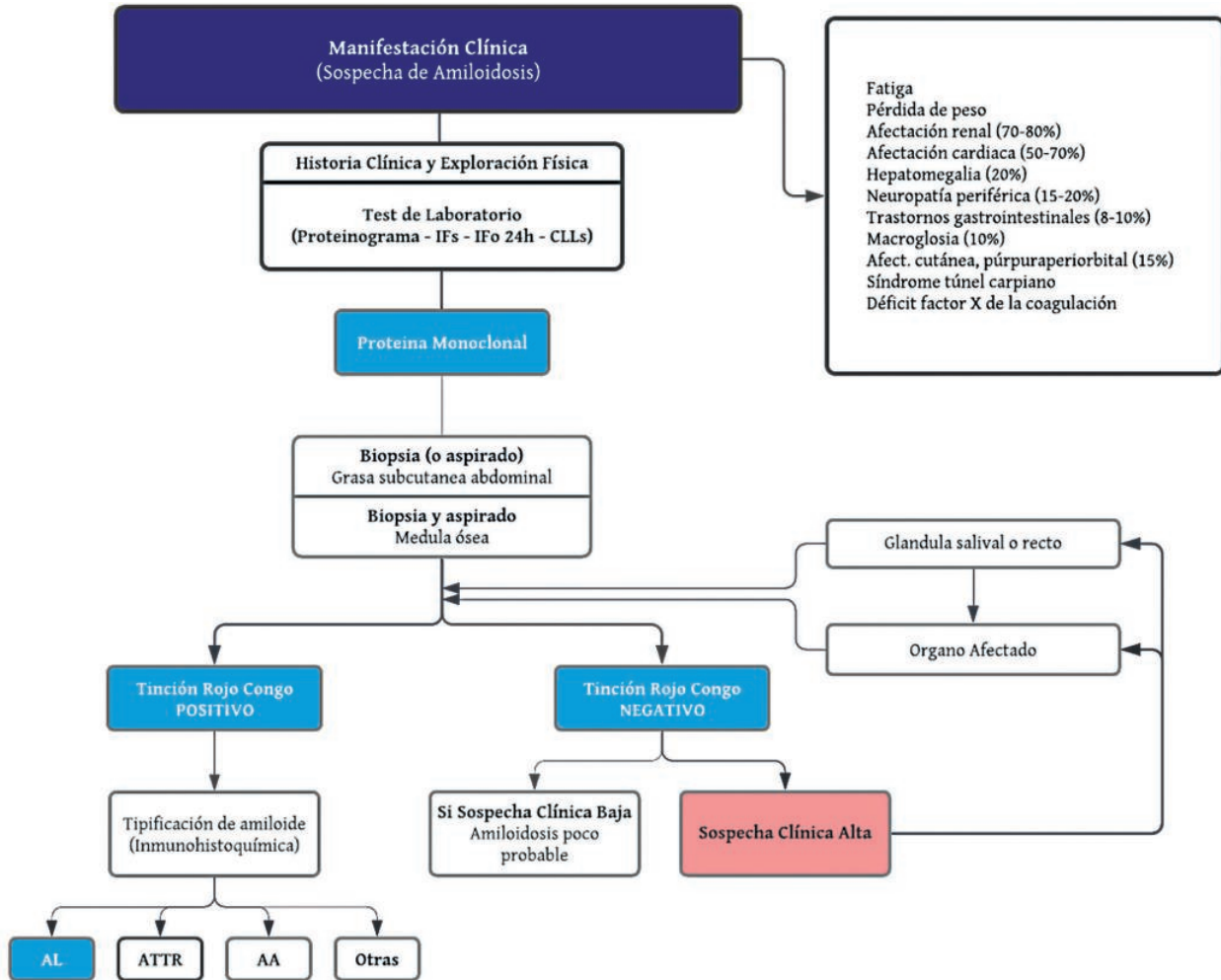


RECOMENDACIONES

- 
 Hacer el diagnóstico en la biopsia de tejidos y la tipificación del amiloide con la tecnología adecuada (inmunohistoquímica con los anticuerpos específicos, espectrometría de masas, microscopía electrónica).
- 
 Valorar remitir la muestra a un centro especializado.



1.4 Algoritmo de diagnóstico³



IFs: Inmunofijación en suero
 IFo 24h: Inmunofijación en orina 24 horas
 CLLs: Cadenas ligeras libres en suero
 ATTR: Amiloidosis por transtirretina
 AA: Amiloidosis secundaria

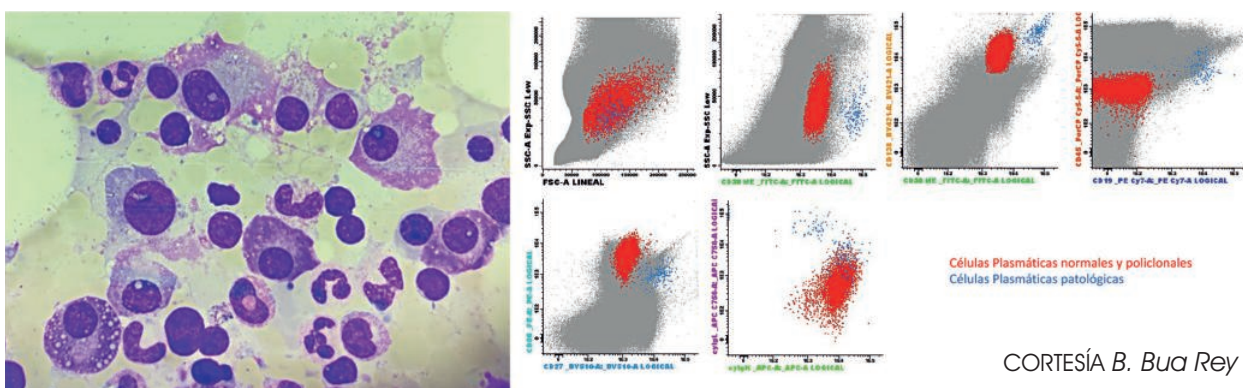
1.5 Criterios de diagnósticos

El diagnóstico de amiloidosis AL requiere la presencia de todos los siguientes:

- **Afectación orgánica** secundaria al depósito de amiloide (afectación renal, hepática, cardíaca, tracto gastrointestinal y/o de nervio periférico).
- Infiltración por **amiloide demostrada con la tinción Rojo Congo** en cualquier tejido (p. ej.: grasa abdominal, médula ósea o biopsia de órgano), con la característica birrefringencia verde manzana con microscopio de luz polarizada; o identificación de fibrillas de amiloide mediante microscopía electrónica.
- Demostración de que esta sustancia amiloide Rojo Congo positiva está **relacionada con las cadenas ligeras**, mediante el examen directo del amiloide y tipificación por IHQ o, si disponibilidad, análisis proteómico basado en espectrometría de masas en un centro de referencia, ya que la IHQ tiene baja sensibilidad y especificidad.
- Evidencia de que existe un **desorden proliferativo de células plasmáticas monoclonales** (presencia de una proteína monoclonal sérica y/o urinaria, ratio cadenas ligeras libres anormal y/o células plasmáticas clonales en médula ósea).
- La restricción de cadena ligera del **amiloide debe ser la misma de ese clon monoclonal**.

La amiloidosis sistémica debe diferenciarse de las *formas localizadas de amiloidosis* (tales como traqueobronquial, genitourinaria, túnel carpiano aislado o lesiones cutáneas no “purpúricas”), que son menos frecuentes (7%) y **no requieren tratamiento sistémico**.

1.6 Estudios al diagnóstico



- Estudio básico:
 - ✓ Hemograma.
 - ✓ Estudio básico de coagulación, si alterado o clínica hemorrágica hacer dosificación de factor X.



- Identificación de la clona de células plasmática amiloidogénica:
 - ✓ Electroforesis e inmunofijación sérica y urinaria.
 - ✓ Cadenas ligeras libres en suero [aproximadamente el 80% de casos son λ].
 - ✓ Biopsia y aspirado de médula ósea, incluyendo estudio inmunofenotípico y FISH en células plasmáticas seleccionadas [aproximadamente el 50% casos con t(11;14)].
- Evaluación de la afectación renal:
 - ✓ Proteinuria y proteinograma en orina de 24 horas.
- Si se sospecha afectación hepática (si fosfatasa alcalina elevada):
 - ✓ TC o ECO abdominal.
- Si se sospecha afectación digestiva (si malabsorción, alteraciones del ritmo intestinal,...):
 - ✓ Endoscopia digestiva con toma de biopsia de mucosa rectal.
- Evaluación de la posible afectación neurológica:
 - ✓ Electromiograma (alteraciones compatibles con neuropatía axonal con afectación predominante de fibra fina). En casos de difícil diagnóstico y sintomatología neurológica se puede valorar biopsia de nervio en centros especializados.
 - ✓ Si síndrome del túnel carpiano, toma de muestra en la cirugía de éste.
- En casos con $\geq 10\%$ células plasmáticas en médula ósea.
 - ✓ PET-TC o RMN, para descartar afectación ósea compatible con mieloma.

1.6.1 Evaluación cardiológica

- **Biomarcadores cardiacos** (NT-proBNP / BNP y Troponina T).
- **Electrocardiograma de 12 derivaciones:** los hallazgos sugestivos de amiloidosis son el bajo voltaje (amplitud de QRS <1 mV en todas las derivaciones precordiales o $<0,5$ mV en todas las de los miembros), patrón pseudoinfarto en precordiales, trastornos de la conducción (bloqueo AV), fibrilación auricular (arritmia más frecuente en estos pacientes y con alta tasa de complicaciones cardioembólicas).
- **Ecocardiograma** (debe ser realizado por personal con experiencia): con medición de la FEVI y dirigido por la sospecha para identificar el engrosamiento del tabique interventricular y otros datos de amiloidosis. Hallazgos: hipertrofia ventricular izquierda concéntrica (septo interventricular mayor de 12 mm), hipertrofia de ventrículo derecho, disfunción diastólica con patrón diastólico restrictivo, Doppler tisular anormalmente disminuido (velocidades de e' medial y lateral <5 cm/s), de-

rrame pericárdico global crónico, patrón de apical sparing en el estudio con strain (índice RELAPS Strain longitudinal apical/Media del strain longitudinal basal y medio >1 o índice SAB Strain longitudinal apical/Strain longitudinal basal $>2,1$).

- **Resonancia magnética cardíaca** (debe ser realizado por personal con experiencia en amiloidosis): es una técnica más sensible y específica que el ecocardiograma transtorácico (pero menos disponible en la actualidad). Permite realizar una valoración más exacta de todos los hallazgos morfológicos y de función cardíaca descritos en el ecocardiograma. Otros hallazgos sugestivos de amiloidosis cardíaca son tiempos de T1 y un volumen extracelular muy aumentados, además de una disminución exagerada de la caída del tiempo T1 tras la administración de contraste, dificultad para una adecuada supresión del miocardio tras la administración de contraste y los patrones de realce tardío subendocárdico en anillo o, más frecuente, el transmural difuso con un miocardio mal suprimido.
- ✓ *Si sospecha de amiloidosis por transtirretina (TTR):* gammagrafía con sal tetrasódica del 3,3-difosfono-1, 2-propanodicarboxílico (DPD) marcado con ^{99m}Tc (^{99m}Tc -DPD). El diagnóstico de amiloidosis por TTR se establece si hay captación grado 2-3. A continuación, deberá realizarse estudio de mutaciones del gen TTR en DNA de sangre periférica. Pueden coexistir una gammapatía monoclonal de significado incierto y una amiloidosis por TTR (habitualmente senil en nuestro medio), por lo que la proteína monoclonal puede o no existir, en este caso no está relacionada con la amiloidosis.

Clasificación funcional NYHA (afectación cardíaca)

- I. Clase I (Asintomático): No limitación durante la actividad ordinaria. No hay fatiga, disnea, palpitations ni angina.
- II. Clase II (afectación leve): Leve limitación para la actividad física.
- III. Clase III (moderada): Limitación marcada para la actividad física, aunque el paciente está asintomático en reposo.
- IV. Clase IV (severa): Incapacidad para cualquier actividad física sin molestias. Los síntomas se pueden presentar aún en reposo.



RECOMENDACIONES

- Evaluar enfermedad clonal (gammapatía).
- Evaluar enfermedad orgánica.



1.7 Sistemas de pronósticos

Sistema de estadificación estándar⁴

El pronóstico depende de la afectación cardíaca, por lo que viene dado por los biomarcadores cardíacos al diagnóstico. Basado en ellos se elaboró en la Clínica Mayo (en 2004) un sistema de estadificación con tres categorías. Posteriormente (en 2015), el Modelo Europeo subdividió el estadio III en dos categorías, que predicen la mortalidad en un año e identifica un nuevo grupo de alto riesgo definido por la presencia de proBNP elevado o tensión arterial sistólica <100 mmHg, con una mediana de supervivencia de 3 meses.

| | NT-proBNP | | Troponina T | Troponina I |
|--------------|-------------|---|-------------|-------------|
| Estadio I | <332 ng/L | y | <0,035 µg/L | <0,1 µg/L |
| Estadio II | >332 ng/L | O | >0,035 µg/L | >0,1 µg/L |
| Estadio III | >332 ng/L | y | >0,035 µg/L | >0,1 µg/L |
| Estadio IIIb | >8.500 ng/L | | | |

En muchos centros no se dispone de la determinación de NT-proBNP y se realiza en su lugar su forma escindida y ya activa, el BNP. En 2019 se ha publicado un **Sistema de Estadificación de Supervivencia incorporando el BNP⁵**:

| | BNP | | Troponina I |
|--------------|------------|---|----------------------|
| Estadio I | <81 pg/mL | y | <0,1 ng/mL (= µg/L) |
| Estadio II | >81 pg/mL | o | >0,1 ng/mL (= µg/L) |
| Estadio III | >81 pg/mL | y | > 0,1 ng/mL (= µg/L) |
| Estadio IIIb | >700 pg/mL | | |

Por otra parte, la troponina T de alta sensibilidad ha reemplazado en muchos laboratorios a la troponina T, tiene una sensibilidad cuatro a cinco veces mayor.

En 2018, el grupo de la Clínica Mayo publicó una herramienta de conversión entre la troponina T y la troponina T de alta sensibilidad: los umbrales de troponina T más comúnmente utilizados de 0.025, 0.035, 0.05 y 0.06 µg/L se pueden extrapolar en umbrales de troponina T de alta sensibilidad de 40, 50, 65 y 75 pg/mL, respectivamente⁶.

Por tanto, el sistema de estadificación basado en la troponina T de alta sensibilidad (troponina AS) y el BNP sería:

| | BNP | | Troponina AS |
|--------------|------------|---|---------------------|
| Estadio I | <81 pg/mL | y | <50 pg/mL |
| Estadio II | >81 pg/mL | o | >50 pg/mL |
| Estadio III | >81 pg/mL | y | >50 pg/mL |
| Estadio IIIb | >700 pg/mL | y | >50 pg/mL |

Sistema pronóstico revisado (Clínica Mayo 2012)⁷

Se basa en la combinación de niveles de biomarcadores cardíacos con cadenas ligeras libres en suero (CLLs), reflejo de la carga de células plasmáticas:

- Troponina T <0,025 µg/L, o Troponina T de alta sensibilidad (Troponina T AS) >40 pg/mL (o ng/L).
- NT-proBNP >1.800 ng/L.
- Diferencia de cadenas ligeras libres >180 mg/L.

| | Criterios elevados | Mediana S.G. | Mediana S.G., si TAPH |
|-------------|---------------------------|---------------------|------------------------------|
| Estadio I | Ninguno | 94 meses | No alcanzada |
| Estadio II | Uno | 40 meses | 97 meses |
| Estadio III | Dos | 14 meses | 58 meses |
| Estadio IV | Tres | 6 meses | 22 meses |

Estadificación renal⁸

Palladini et al. elaboraron un sistema de estadificación que evalúa el riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal con necesidad de diálisis a los 3 años desde el diagnóstico:

| | Proteinuria | | TFGe* | Riesgo |
|-------------|--------------------|---|-------------------------------|---------------|
| Estadio I | <5 g/24 h. | y | >50 mL/min/1,73m ² | 0 % |
| Estadio II | >5 g/24 h. | o | <50 mL/min/1,73m ² | 7 % |
| Estadio III | >5 g/24 h. | y | <50 mL/min/1,73m ² | 60 % |

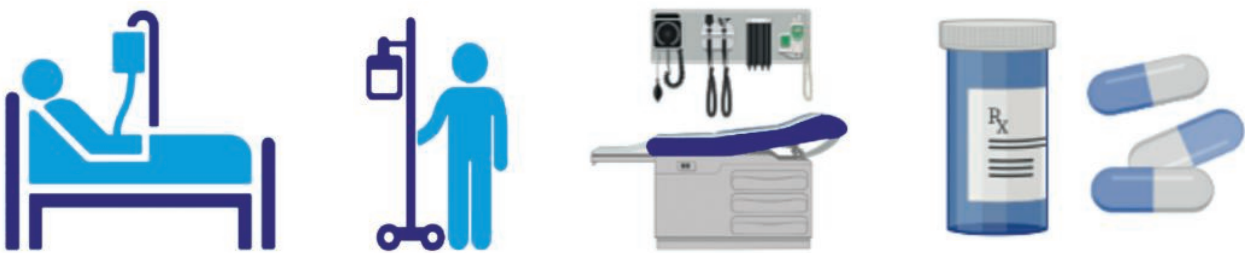
Resumen sistemas de estadificación¹

| | Marcadores y umbrales | Estadios | Resultados* |
|--|--|---|--|
| Cardiaco (basado en NT - proBNP) | <ul style="list-style-type: none"> • NT - proBNP >332 ng/L • cTn T >0,035 ng/ml (o cTn I >0,01 ng/mL) | I. Ningún marcador II. Un marcador I IIa. Ambos y NT proBNP <8.500 ng/L IIIb. Ambos y NT proBNP ≥ 8.500 ng/L | I. Mediana supervivencia no alcanzada, 57% a 10 años. II. Med. sup. 67 m. I IIa. Med. sup. 15 m. IIIb. Med. sup. 4 m. |
| Cardiaco (basado en BNP) | <ul style="list-style-type: none"> • BNP >81 ng/L • cTn I >0,1 ng/mL | I. Ningún marcador II. Un marcador I IIa. Ambos y BNP <7.000 ng/L IIIb. Ambos y BNP ≥ 700 ng/L | I. Mediana supervivencia no alcanzada, 57% a 10 años. II. Med. sup. 53 m. I IIa. Med. sup. 13 m. IIIb. Med. sup. 4 m. |
| Clínica Mayo Revisado (2012) | <ul style="list-style-type: none"> • Troponina T <0,025 µg/L • NT - proBNP >1.800ng/L • dFLC >180 mg/L | I. 0 marcadores II. 1 marcador III. 2 marcadores IV. 3 marcadores | I. Mediana supervivencia no alcanzada, 57% a 10 años. II. Med. sup. 69 m. III. Med. sup. 16 m. VI. Med. sup. 6 m. |
| Renal | <ul style="list-style-type: none"> • eGFR <50 mL/min • Proteinuria >5 g/24h | | Diálisis a 2 años: I. Riesgo 1% II. Riesgo 12% III. Riesgo 48% |

* Observados en 1.378 pacientes con amiloidosis AL de reciente diagnóstico en el Centro de Investigación y Tratamiento de Amiloidosis de Pavía desde 2004 hasta 2018.

Tasa de filtrado glomerular estimado, se puede calcular en la siguiente dirección web:

<https://www.merckmanuals.com/medical-calculators/GFRCKDEPI-es.htm>



2.- Tratamiento de la Amiloidosis AL

El tratamiento debe ir dirigido a eliminar el clon de células plasmáticas productor del precursor amiloide, ya que en la actualidad no disponemos de fármacos autorizados dirigidos contra el plegamiento anómalo de las fibrillas de cadenas ligeras o contra los depósitos de amiloide, hay algunos en fase de ensayo clínico, como el birtamimab, CAEL-101,...

La Comisión Europea ha aprobado el uso de daratumumab SC en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd) para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis sistémica de cadenas ligeras de nuevo diagnóstico. Esta aprobación convierte a este régimen basado en daratumumab en el primer tratamiento aprobado para la amiloidosis AL en Europa.

Esto lo corrobora el Informe de Posicionamiento de la SEHH, que considera la combinación de daratumumab, ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona como un nuevo estándar de tratamiento en la primera línea para los pacientes con amiloidosis AL⁹.

El Grupo de Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León recomienda siempre que sea posible realizar el tratamiento en el contexto de un ensayo clínico, en un centro con experiencia y con un abordaje multidisciplinar, para optimizar el tratamiento de soporte.

2.1 Tratamiento de Primera Línea

Introducción

El objetivo del tratamiento es conseguir una respuesta hematológica rápida y de calidad (al menos respuesta parcial muy buena), la cual condicionará la respuesta cardiaca (disminución del NT-proBNP de al menos el 30% y de 300 ng/L)¹⁰.

Se recomienda hacer una frecuente valoración de la respuesta y si se obtiene menos que respuesta parcial hematológica después de 2 ciclos, considerar cambio de tratamiento de forma temprana.

El tratamiento con Melfalán y dexametasona produce respuestas hematológicas y alarga la supervivencia¹¹. Sin embargo, las tasas de respuesta son bajas y la supervivencia total es pobre. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) marcó un gran paso adelante en el tratamiento de la amiloidosis AL¹², los pacientes con amiloidosis AL que logran una Remisión Completa (RC) después del TAPH tienen resultados superiores a los del mieloma. Por ello, la primera cuestión a plantear es si el paciente con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico es candidato a TAPH. Los biomarcadores cardíacos desempeñan un papel central en la evaluación de la elegibilidad para TAPH, lo cual ha contribuido, en gran medida, a reducir la mortalidad relacionada con el tratamiento hasta el nivel actual de ~5%. La tasa de respuesta hematológica con TAPH supera el 70%, con una supervivencia media cercana a los 8 años. Aproximadamente el 35% de los pacientes obtienen una RC, y se estima que aproximadamente el 55% de los pacientes en RC están vivos a los 14 años. En pacientes con un más de un 10% de células plasmáticas en la médula ósea, el tratamiento de inducción con regímenes basados en bortezomib mejora significativamente la calidad de la respuesta después del TAPH. Sin embargo, solo del 15% al 20% de los pacientes con amiloidosis AL son candidatos para recibir un TAPH, debido a la edad avanzada, afectación cardiaca o afectación multiorgánica.

Esquemas de tratamiento

El Grupo de Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León recomienda la combinación de daratumumab, ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona como el estándar de tratamiento en la primera línea para los pacientes con amiloidosis AL.

- **Daratumumab más VCd:** Como en el mieloma múltiple, la inmunoterapia también es eficaz en el tratamiento de la amiloidosis AL. El ensayo ANDROMEDA (ensayo fase III con control activo, abierto y aleatorizado) comparó el tratamiento con daratumumab formulación subcutánea (1.800 mg) en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd) frente al tratamiento con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd) en pacientes con amiloidosis AL sistémica de nuevo diagnóstico. D-VCd fue superior en eficacia, con una tasa



de Respuesta Completa Hematológica del 60% frente al 19% con VCd, y una Supervivencia Libre de Progresión de Deterioro de Órganos Vitales (MOD-PFS) significativamente favorable a D-VCd¹³, así como una mayor proporción de respuestas orgánicas, tanto cardíacas (53 vs 24% a 18 meses), como renales (58 vs 26% a 18 meses).

- **Melfalán-Dexametasona más Bortezomib:** en un ensayo aleatorizado fase III la adición de bortezomib a melfalán y dexametasona demostró mejoría de la supervivencia total y, de manera significativa, de la supervivencia libre de progresión¹⁴.
- **Melfalán/ciclofosfamida-Dexametasona más Bortezomib:** otros dos estudios retrospectivos de casos y controles confirmaron tasas de respuesta más altas con los regímenes que contienen bortezomib y dexametasona y un agente alquilante (melfalán o ciclofosfamida), con significativamente menos mortalidad¹⁵. En otro estudio, ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CVD) demostró una mayor profundidad de respuesta y una SLP superior que ciclofosfamida, talidomida y dexametasona¹⁶⁻¹⁸.
- El tratamiento de elección en pacientes de nuevo diagnóstico es el **trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos**, al menos inicialmente, siempre que sean candidatos al mismo.
- **Tratamiento de soporte:** Un estudio inglés demostró que doxiciclina 100 mg (administrado dos veces al día después de las comidas) mejora significativamente la supervivencia total de los pacientes con estadio II / IIIa, en comparación con los controles; en cambio los pacientes con enfermedad cardíaca muy avanzada en estadio IIIb no tienen una mejoría significativa en la supervivencia¹⁶. Pero este beneficio no se ha demostrado posteriormente en un estudio aleatorizado¹⁷.

2.1.1 Pacientes Candidatos a Trasplante Autólogo

- **Criterios de elegibilidad para el trasplante¹⁷:**
 - ✓ Diagnóstico histológico confirmado de amiloidosis y tipificación precisa que demuestre amiloidosis AL.
 - ✓ Evidencia clara de discrasia clonal de células plasmáticas.
 - ✓ Edad >18 años y <70 años (los pacientes mayores de 70 años deben ser discutidos en un equipo multidisciplinar y evaluados para determinar su elegibilidad en un centro de excelencia con experiencia).
 - ✓ Afectación de al menos un órgano vital (la afectación de los tejidos blandos sola o el depósito de amiloide en la médula ósea sola no se consideran afectación de un órgano vital).
 - ✓ Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 40\%$, clase NYHA < III.
 - ✓ Saturación de oxígeno $\geq 95\%$ en aire ambiente, DLCO > 50%.

- ✓ Presión arterial sistólica en supino ≥ 90 mm Hg.
 - ✓ Estado funcional ECOG ≤ 2 , a menos que esté limitado por neuropatía periférica.
 - ✓ Bilirrubina directa < 2 mg/dL.
 - ✓ NT-proBNP $< 5,000$ pg/mL.
 - ✓ Troponina I $< 0,1$ ng/mL, Troponina T < 60 ng/L y Troponina T AS < 75 ng/mL.
 - ✓ eGFR > 30 ml/min/m² [los pacientes con eGFR < 30 ml/min/m² y que aún no están en diálisis tienen un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal durante el trasplante: ajustar la dosis de melfalán (140 mg/m²) o diferir el trasplante].
 - ✓ Los pacientes en programa de diálisis crónico y estable por enfermedad renal terminal no deben ser excluidos si se cumplen otros criterios de elegibilidad.
- **Criterios de exclusión** para el trasplante:
 - ✓ Arritmias ventriculares y auriculares sintomáticas y/o médicamente refractarias.
 - ✓ Derrame pleural sintomático y/o médicamente refractarios.
 - ✓ Insuficiencia cardíaca descompensada.
 - ✓ Hipotensión ortostática refractaria al tratamiento médico.
 - ✓ Deficiencia de factor X con nivel de factor X de $< 25\%$ o/y evidencia de hemorragia activa.
 - ✓ Afectación gastrointestinal extensa con evidencia de hemorragia digestiva activa o riesgo de hemorragia.

Se recomienda revisar los criterios de elegibilidad tras 2 ciclos de tratamiento, si al diagnóstico el paciente inicialmente no era candidato a trasplante.

Aunque puede realizarse el trasplante sin tratamiento previo, recomendamos realizar una inducción previa al trasplante si **infiltración medular por células plasmáticas** $> 10\%$ o si se prevé un **retraso** en el TAPH.



RECOMENDACIÓN



La selección cuidadosa de los pacientes es fundamental para el éxito del trasplante de progenitores hematopoyéticos en la amiloidosis AL.



Resumen de recomendaciones del tratamiento en primera línea en candidatos a TAPH

• Introducción

- ✓ Considerar si plasmocitosis en médula ósea >10% y/o diferencia CLLs en suero >100 mg/L, deterioro orgánico de causa amiloidótica rápidamente progresivo o se prevé retraso en la realización del TAPH.
- ✓ Se recomienda D-VCd. Se administran 2 a 4 ciclos (ciclos de 28 días). Monitorizar tras cada ciclo respuesta al tratamiento, si menos que respuesta parcial después de 2 ciclos, o RP tras 4 ciclos o del TAPH, considerar cambio de tratamiento.
- ✓ Diferir TAPH si respuesta completa hematológica con la terapia de inducción. En este caso completar 6 ciclos D-VCd y después daratumumab hasta completar 24 ciclos.

• Movilización y obtención de células progenitoras de sangre periférica (CPSP) después de 2 a 4 ciclos. En pacientes con afectación cardíaca valorar realizar la movilización bajo ingreso hospitalario para monitorización.

- ✓ G-CSF 10 - 16 mcg/kg/día (dosis única o dividida).
- ✓ Plerixafor a demanda o planificado.
- ✓ Evitar ciclofosfamida.

• Acondicionamiento: El acondicionamiento estándar se realiza con Melfalán 200 mg/m², aunque se debe adaptar al riesgo:

- ✓ MEL 200: si edad ≤ 65 años, estadio cardíaco I y eGFR > 30 ml/min/m².
- ✓ MEL 200 versus no realizar TAPH (discusión multidisciplinar): si edad 66 a 70 años y/o estadio cardíaco II y/o eGFR 30 - 50 ml/min/m².
- ✓ MEL 140: si eGFR ≤ 30 ml/min/m². Hay mayor riesgo de fallo renal agudo y enfermedad renal en fase terminal, se puede considerar si el paciente está en fase de diálisis crónica estable.

• Infusión de las CPSP: Tanto su administración como el acondicionamiento se recomienda hacerlo en régimen de ingreso hospitalario en un centro con experiencia en trasplante en pacientes con amiloidosis.

• El papel del mantenimiento post-trasplante no está claro en la amiloidosis AL, en general, se recomienda vigilancia estrecha. Considerar mantenimiento con daratumumab si plasmocitosis medular ≥ 20% y FISH de alto riesgo [del 17p, t(4;14), t(14;16) y t(14;20)].

2.1.2 Pacientes No Candidatos a Trasplante Autólogo

El Grupo de Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León recomienda el régimen de D-VCd 6 ciclos (ciclos de 28 días), posteriormente daratumumab en monoterapia cada 28 días, hasta 24 ciclos o progresión orgánica.

El esquema D-VCd es el único tratamiento aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para la amiloidosis sistémica de cadenas ligeras en pacientes de nuevo diagnóstico.

Otras opciones para pacientes de nuevo diagnóstico, con resultados inferiores:

- Ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (**CyBorD**). Menos eficaz en pacientes con la t(11;14).
- Bortezomib, melfalán y dexametasona (**BMDex**), hasta respuesta hematológica completa (mínimo 6 ciclos, máximo 8 ciclos). Puede mejorar el mal pronóstico tanto de t(11;14) como de la ganancia 1(q21).

Recomendamos monitorizar la respuesta al tratamiento tras cada ciclo. Si no se obtiene el menos una respuesta parcial después de 2 ciclos, recomendamos considerar el cambio de tratamiento.

Recomendaciones en situaciones especiales:

- Si existe insuficiencia renal severa, evitar melfalán.
- Si existe neuropatía previa, evitar bortezomib o disminuir la dosis de éste.

Paciente frágil

En caso de pacientes frágiles, que no puedan recibir tratamientos basados en bortezomib, se recomienda:

- Tratamiento estándar recomendado Daratumumab monoterapia.
- Melfalán y dexametasona (**MDex**), hasta respuesta hematológica completa (mínimo 6 ciclos, máximo 9 ciclos).
- Ciclofosfamida y dexametasona (**CyDex**) o Ciclofosfamida y prednisona.

2.1.3 Esquema general del tratamiento de primera línea^{1,2}

Tratamiento adaptado al riesgo (según el *estadio Mayo revisado*):

Siempre que sea posible, se debe ofrecer al paciente la posibilidad de recibir tratamiento como parte de un ensayo clínico.



1. *Riesgo bajo (estadio I) e intermedio (estadios II y IIIa):*

- Candidato a trasplante: TAPH con o sin inducción (D-VCd x 4).
- No candidato: D-VCd.
 - ✓ Alternativas: CyBorD, BMDex o MDex.

2. *Alto riesgo (estadio IIIb):*

- **Daratumumab** en monoterapia, hay poca evidencia en estos pacientes, la recomendación se basa en los datos en pacientes en recaída y la buena tolerancia.
- Alternativas:
 - ✓ D-VCd, iniciando daratumumab en monoterapia e introduciendo los otros agentes terapéuticos secuencialmente.
 - ✓ D-VCd (valorar omitir la ciclofosfamida), BMDex con bortezomib semanal, MDex. En todos, comenzar con dosis bajas de bortezomib (0.7-1.0 mg/m²) y dexametasona o repartir ésta en dos días, si buena tolerancia, aumentar dosis en el siguiente ciclo.
- Recomendamos monitorización estrecha de los efectos del tratamiento, con ingreso hospitalario en el primer ciclo, si afectación cardíaca grave.
- Se recomienda la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos, especialmente con terapias dirigidas al amiloide.

Si insuficiencia renal severa, D-VCd, evitar melfalán.

Si neuropatía, D-VCd con dosis reducidas de bortezomib o sin él, o MDex.

Valoración de trasplante de órgano sólido:

- *Trasplante cardíaco* en pacientes muy seleccionados: fallo cardíaco persistente con afectación extra-cardíaca mínima y preferiblemente en RC hematológica.
- *Trasplante renal* en pacientes seleccionados: en enfermedad renal crónica en estadio terminal si han alcanzado al menos RPMB¹⁹.
- El *trasplante hepático* no se recomienda en amiloidosis AL.



RECOMENDACIONES

- Evaluar el riesgo antes del tratamiento de primera línea:
 - Determinar estadio cardiaco (Clínica Mayo) y renal.
 - Valorar al diagnóstico y/o tras 2 ciclos de tratamiento (después de obtener respuesta) elegibilidad para trasplante de células hematopoyéticas.
 - Considerar comorbilidades relevantes.
 - Recomendamos realizar un tratamiento adaptado al riesgo (estadio Mayo revisado) y comorbilidades.

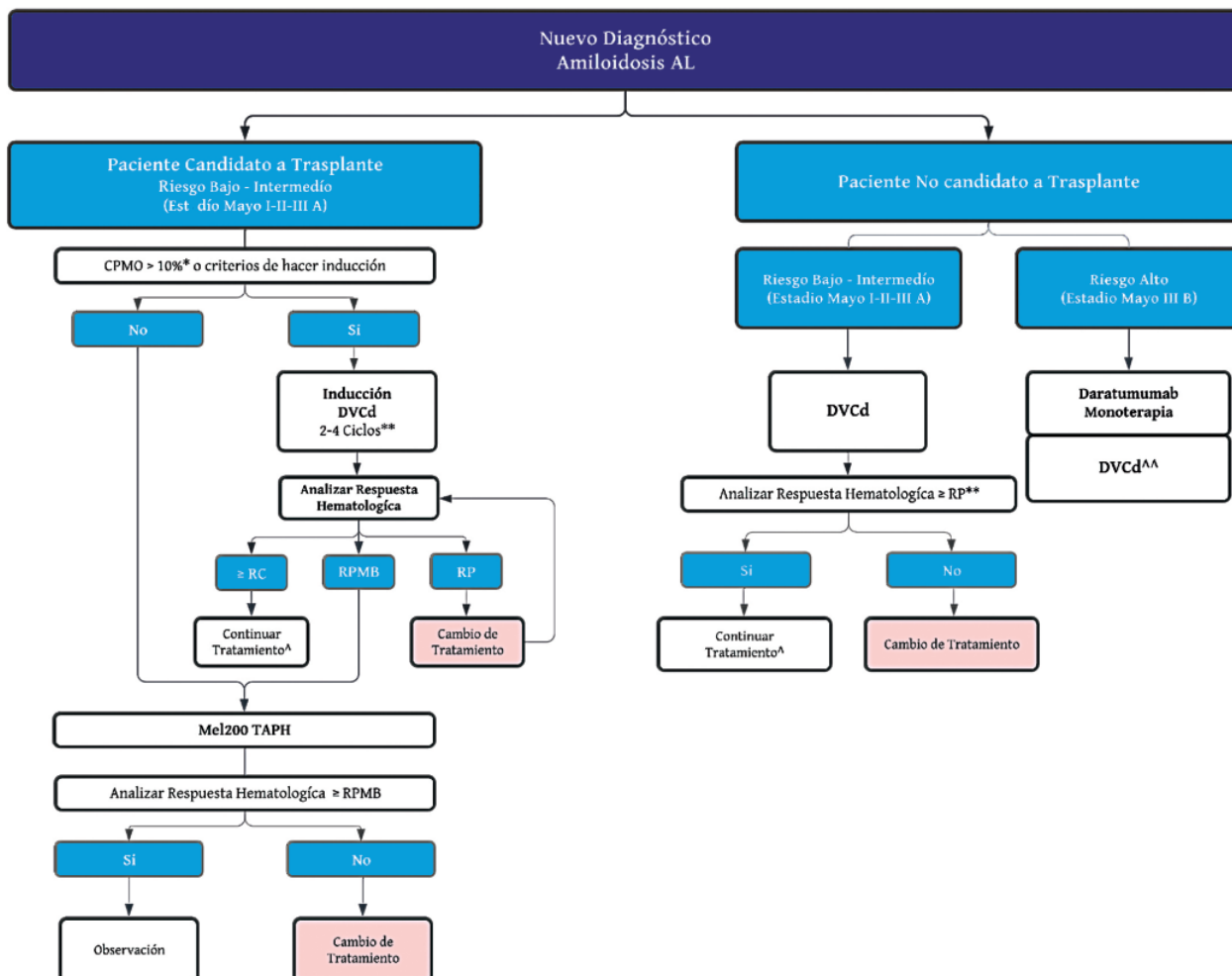


Valoración de la respuesta:

- El objetivo es reducir de forma rápida y profunda el nivel de la cadena ligera libre afecta.
- Recomendamos hacer controles frecuentes, antes de cada ciclo o, al menos, cada 2 meses.
- Recomendamos realizar cambio temprano de tratamiento si no se consigue respuesta hematológica.
- El objetivo final es conseguir una respuesta hematológica y de órgano a largo plazo, si la tolerancia al tratamiento lo permite.
- En caso de remisión completa, sería recomendable realizar estudio de enfermedad mínima residual por citometría de flujo en médula ósea.



2.1.4 Algoritmo general del tratamiento de primera línea



* El Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammopatías Monoclonales de Castilla y León avala la praxis de administrar tratamiento de inducción pre-trasplante CPMO ≤10% según criterio clínico o si el tiempo de espera previsto para el TAPH es superior a 3 meses

** Cambio de Tratamiento si tras 2 ciclos no se ha obtenido -RP

^ Esquema de Tratamiento D-VCD y según criterio clínico considerar la interrupción del tratamiento tras 24 ciclos

^^ Iniciando daratumumab en monoterapia e introduciendo los otros agentes terapéuticos secuencialmente

2.2 Tratamiento de pacientes en recaída o refractarios

2.2.1 Cuándo iniciar tratamiento en la recaída

El momento del inicio del tratamiento en la recaída es controvertido. En general, existe un acuerdo de que no se debe esperar la progresión orgánica para reanudar el tratamiento.

Se debe tener en cuenta, además del estado general del paciente, la afectación orgánica y el nivel de CLLs al diagnóstico, la profundidad de la respuesta después del tratamiento inicial y el aumento de la diferencia de CLLs en la recaída.

En un estudio de la Clínica Mayo se demostró que incluso concentraciones bajas de cadena ligera de amiloide en suero son suficientes para causar deterioro de la función orgánica. Los pacientes con progresión orgánica en el momento del tratamiento de segunda línea tuvieron una supervivencia significativamente inferior a los pacientes cuya función orgánica no estaba deteriorada²⁰.

Algunos pacientes pueden tener progresión orgánica incluso en ausencia de aumento de la diferencia de CLLs. En estos casos, recomendamos iniciar tratamiento si se documenta persistencia o reaparición del clon patológico y se excluyan otras causas de progresión orgánica. Algunos otros pacientes pueden tener función orgánica estable a pesar de la reaparición o aumento de la concentración sérica de la cadena ligera libre amiloide.

En la mayoría de los casos, la recaída hematológica predice una progresión orgánica que seguramente ocurrirá en unos pocos meses y, por lo tanto, requiere vigilancia estrecha. Se debe tener en cuenta la presentación y la gravedad de la afectación orgánica al diagnóstico (sobre todo cardíaca) para valorar si la recaída puede causar una enfermedad incapacitante y potencialmente mortal. En estos casos, se debe valorar el reinicio de tratamiento precozmente.

Puede considerarse progresión de diferencia de CLLs de alto riesgo un aumento de al menos 50% en la diferencia de CLLs desde el valor alcanzado después del tratamiento inicial, con un valor absoluto de >2 mg/dL.

En pacientes frágiles, que pueden ser particularmente sensibles a la toxicidad de los tratamientos, la monitorización estrecha podría considerarse como una alternativa.

2.2.2 Tratamiento de la amiloidosis AL refractaria o en recaída

Se recomienda tratar a los pacientes con amiloidosis en recaída o progresión en el contexto de ensayos clínicos si fuera posible.

La decisión acerca del esquema de tratamiento a elegir debe estar guiada por la respuesta y toxicidad a tratamientos previos, siendo posible el retratamiento si la duración de la respuesta fue prolongada.



El Grupo de Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León recomienda Daratumumab en monoterapia o en combinación con bortezomib y dexametasona (Dvd) como el estándar de tratamiento en recaída para los pacientes con amiloidosis AL, siempre que el paciente no sea refractario a Daratumumab.

Si el TAPH se ha diferido en primera línea, valorar realizarlo en la recaída, con las mismas indicaciones y de igual manera que lo recomendado en primera línea.

Daratumumab, en monoterapia y en combinación con bortezomib y dexametasona (Dvd), ha demostrado eficacia en estudios retrospectivos y prospectivos fase 2 en pacientes refractarios o en recaída, además de ser muy bien tolerado en general²¹⁻²⁴.

Al igual que en el mieloma, los inmunomoduladores (lenalidomida^{25,26} y pomalidomida²⁷⁻²⁹) y otros inhibidores de proteosoma (carfilzomib³⁰ e ixazomib^{31,32}) han demostrado eficacia en el tratamiento de la amiloidosis AL.

Daratumumab puede ser preferible en casos con afectación cardiaca, en este caso, evitar el uso de carfilzomib, dada su potencial toxicidad cardiaca. En casos con neuropatía periférica evitar bortezomib, por ejemplo, empleando esquemas con lenalidomida o carfilzomib³⁰.

La combinación de pomalidomida y dexametasona (Pd) también se ha investigado en ensayos fase 1 y 2. En pacientes con amiloidosis AL en recaída tratados previamente con bortezomib, alquilantes y lenalidomida la respuesta a Pd fue rápida (mediana respuesta 1 mes) y el 30% alcanzaron al menos RPMB. Además, en una serie europea con más de 150 pacientes, se confirmó la actividad de esta combinación en pacientes muy pretratados con un impacto positivo sobre la supervivencia global.

- **Pacientes no refractarios a daratumumab:**
 - ✓ Daratumumab en combinación con bortezomib y dexametasona.
 - ✓ Daratumumab en monoterapia para pacientes refractarios a bortezomib o que no puedan recibirlo.

- **Pacientes refractarios a daratumumab:**
 - ✓ Bortezomib asociado a dexametasona y/o ciclofosfamida.
 - ✓ Lenalidomida (generalmente en dosis más bajas que en el mieloma) sola o con dexametasona, tener en cuenta la posibilidad de incrementos asintomáticos de NT-proBNP y BNP. Ajustar dosis si existe insuficiencia renal.
 - ✓ Pomalidomida y dexametasona, de elección si insuficiencia renal y refractariedad a daratumumab y bortezomib. También puede haber incrementos asintomáticos de NT-proBNP y BNP.
 - ✓ MDex, si el paciente tiene neuropatía significativa.

- **Otros fármacos:**
 - ✓ Ixazomib asociado a dexametasona, o a lenalidomida y dexametasona.
 - ✓ Bendamustina-rituximab. Valorar en casos de amiloidosis AL con el CM subtipo IgM.
 - ✓ En pacientes con la traslocación t(11:14), considerar la utilización de regímenes con venetoclax (ciclos de 21 ó 28 días)^{24,33}.

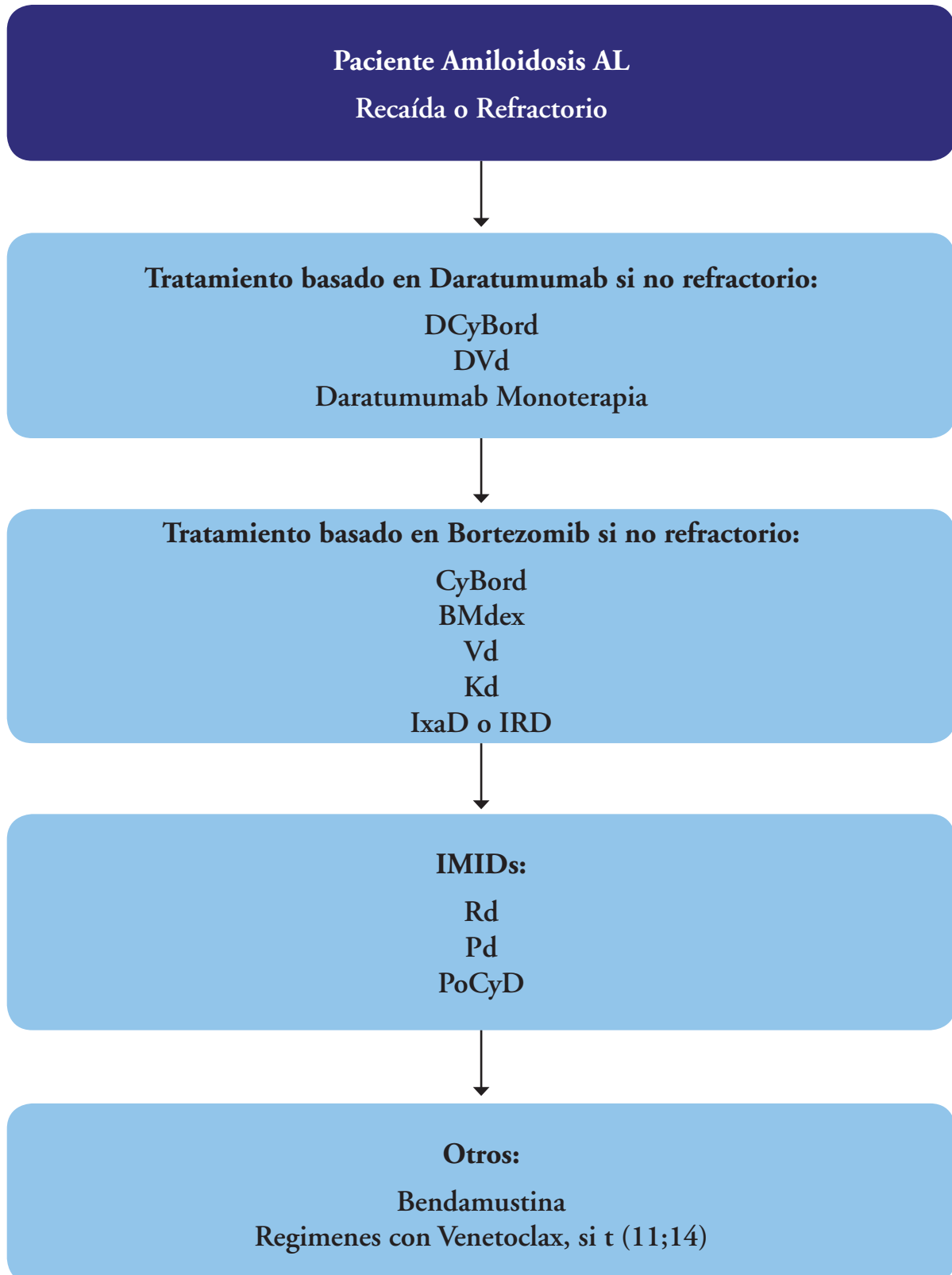


SEGUIMIENTO Y RECAÍDA

- Hacer seguimiento estrecho basado en la respuesta conseguida.
- Si hay un incremento de la cadena ligera afecta, vigilar estrechamente, porque usualmente precede a la progresión orgánica.
- En pacientes con afectación cardíaca severa al diagnóstico no esperar a la progresión orgánica para tratar la recaída.
- En la recaída, puede repetirse el tratamiento de primera línea, pero habitualmente se asocia con una supervivencia libre de progresión más corta.
- Los fármacos y esquemas de tratamiento utilizados en el mieloma múltiple también pueden ser efectivos en la amiloidosis AL refractaria o en recaída.



2.2.3 Esquema del tratamiento de pacientes refractarios o en recaída





3.- Criterios de respuesta y progresión^{8,34,35}

En 2012 se publicaron los criterios de respuesta hematológica y orgánica determinados por la Sociedad Internacional de Amiloidosis (ISA). El objetivo del tratamiento en la amiloidosis AL es prolongar la Supervivencia Global siendo fundamental conseguir una respuesta hematológica rápida y profunda que posibilite la recuperación de los órganos afectados. Se ha demostrado que alcanzar una respuesta completa (RC) es la variable con mayor impacto en la supervivencia de los pacientes. La respuesta cardíaca también se ha asociado a una mejoría en la SG.

HEMATOLÓGICA

Respuesta Completa (RC):

- ✓ Inmunofijación sérica y urinaria negativas.
- ✓ Ratio cadenas ligeras libres normal.

Respuesta Parcial Muy Buena (RPMB):

- ✓ Diferencia cadenas ligeras libres afectada - no afectada < 4 mg/dL.

Respuesta Parcial (RP):

- ✓ Disminución de la diferencia cadenas ligeras libres > 50%.

No Respuesta, enfermedad estable (EE):

- ✓ No conseguir al menos respuesta parcial y no progresión.

Progresión:

- ✓ Desde RC, cualquier proteína monoclonal detectable o una ratio anormal de cadenas ligeras libres (la cadena ligera debe duplicarse).
- ✓ Desde RP o EE, 50% de aumento en la proteína M sérica > 0.5 g/dL o 50% de aumento en proteína M urinaria > 200 mg/día; debe haber un pico visible.
- ✓ Aumento de la cadena ligera libre del 50% a > 10 mg/dL (100 mg/L).

Estos criterios de respuesta no aplican en los pacientes con una diferencia de CLLs en el momento del diagnóstico < 5mg/dL (20% de los pacientes), grupo en el que dos estudios han demostrado mejor SG si la diferencia de CLLs post-tratamiento fue < 1mg/dL.

CARDIACA (ISA 2012)**Respuesta NT-proBNP:**

- ✓ Descenso > 30% y > 300 ng/L si el basal \geq 650 ng/L.

Progresión NT-proBNP:

- ✓ Incremento >30% y > 300 ng/L.

Progresión Troponina:

- ✓ Incremento \geq 33%.

Respuesta clase NYHA:

- ✓ Disminución \geq 2 clases NYHA si basal 3 ó 4.

Progresión Fracción de Eyección:

- ✓ Descenso \geq 10%.

CARDIACA³⁶ (Muchar E. ASH 2021 #2720)

- **carCR:** nadir NT-proBNP \leq 250 pg/mL o BNP \leq 80 pg/mL.
- **carVGPR:** reducción NT-proBNP/BNP >60%.
- **carPR:** reducción NT-proBNP/BNP 31-60%.
- **carNR:** reducción NT-proBNP/BNP <30%.



RENAL (ISA 2012)

Respuesta:

- ✓ Disminución del 50% (al menos 0,5 g/día) de la proteinuria de 24 horas (la proteína urinaria debe ser > 0,5 g/día pretratamiento).
- ✓ El aclaramiento de creatinina y la creatinina no debe empeorar en un 25% sobre los basales.

Progresión:

- ✓ Aumento del 50% (al menos 1 g / día) de la proteinuria a más de 1 g/ día o 25% de empeoramiento de la creatinina sérica o del aclaramiento de creatinina.

RENAL (Muchar E. ASH 2021 #2721)

- **renCR:** proteinuria < 200 mg/24 h.
- **renVGPR:** reducción proteinuria/24 h > 60%.
- **renPR:** reducción proteinuria/24 h 31 - 60%.
- **renNR:** reducción proteinuria/24 h ≤ 30%.

HEPÁTICA

Respuesta:

- ✓ 50% de disminución en el valor anormal de la fosfatasa alcalina.
- ✓ Disminución radiológica del tamaño del hígado al menos 2 cm.

Progresión:

- ✓ Aumento del 50% de la fosfatasa alcalina por encima del valor más bajo.

NERVIO

Respuesta:

- ✓ Mejora en la velocidad de conducción nerviosa del electromiograma (raro).

Progresión:

- ✓ Neuropatía progresiva por electromiografía o velocidad de conducción nerviosa.



4.- Tratamiento de soporte^{1,37,38}

- Tratar la afectación orgánica en coordinación con el **especialista correspondiente**.
- Los diuréticos y la restricción de sal son la base del tratamiento de la **sobrecarga de volumen** debida a insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico o al propio tratamiento. En la **insuficiencia cardíaca por amiloidosis**, evitar los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina, y utilizar con precaución los bloqueantes de los canales de calcio.
- Si **fibrilación auricular**, la amiodarona es el antiarrítmico preferido. Utilizar con precaución la digoxina.
- La midodrina y las medias de compresión pueden ser útiles en la **hipotensión ortostática** relacionada con la disfunción autonómica.
- **Gabapentina o pregabalina** si dolor neuropático.
- El apoyo nutricional es importante para garantizar una **ingesta calórica adecuada** (recomendamos realizar una evaluación del estado nutricional).
- Profilaxis frente a la reactivación del virus del herpes zóster en pacientes en tratamiento con daratumumab o bortezumib.
- Valorar **profilaxis antibiótica** con trimetoprima/sulfametoxazol o levofloxacino en pacientes tratados con dosis altas de corticoides o daratumumab, respectivamente.
- Valorar **profilaxis antitrombótica** con heparina de bajo peso molecular, sobre todo en los primeros meses de tratamiento. Hay que tener en cuenta que los pacientes con amiloidosis tienen aumentado el riesgo de hemorragia.

Seguimiento de la afectación cardíaca

- NT-proBNP y troponina:
 - ✓ Mensualmente durante el tratamiento hematológico.
 - ✓ Cada 3-4 meses después de completar el tratamiento.
- Cada 6 meses:
 - ✓ ECG.
 - ✓ Ecocardiograma/resonancia magnética cardíaca.
 - ✓ Evaluación por cardiología.
- Cada 12 meses:
 - ✓ ECG Holter de 24 horas.



Esquemas de tratamiento

| Esq. | Fármaco | Dosis diaria | Días | Ciclos | |
|-------------------------|------------------------|---|--|------------------|--|
| | | | | Duración | Número |
| D-VCd | Daratumumab subcutáneo | 1.800 mg | Ciclos 1 y 2: sem. C 3 - 6 cada 2 sem. C 7 - 24: c. 4 sem. | 28 días | 6 ciclos de D-VCd. D monoterapia |
| | Bortezomib | 1,3 mg/m ² | Semanal | | |
| | Ciclofosfamida | 300 -500mg/m ² | Semanal | | |
| | Dexametasona | 40 (o 20) mg | Semanal | | |
| CyBorD | Ciclofosfamida | 300 mg/m ² vo | Semanal | 28 días | 6 ciclos |
| | Bortezomib | 1,3 mg/m ² | Días 1, 4, 8 y 11 | | |
| | Dexametasona | 40 mg | Semanal | | |
| CVD | Ciclofosfamida | 350 mg/m ² vo | Días 1, 8 y 15 | 28 días | 8 ciclos máximo |
| | Bortezomib | 1,3 mg/m ² | Días 1, 4, 8 y 11 | | |
| | Dexametasona | 20 mg | Días 1, 4, 8 y 11 | | |
| BMDex | Bortezomib | 1,3 mg/m ² | C 1 y 2: 1, 4, 8, 11 | 28 días | 6 - 8 |
| | | | C 3 - 8: 1, 8, 15, 22 | 35 días | |
| | Melfalán | 0,22 mg/kg | Días 1 a 4 | 28 ó 35 | |
| | Dexametasona | 40 mg | Días 1 a 4 | | |
| MDex | Melfalán | 0,22 mg/kg | Días 1 a 4 | 28 días | 6 - 9 |
| | Dexametasona | 40 mg | Días 1 a 4 | | |
| Dara. monot. | Daratumumab | 1.800 mg | Ciclos 1 y 2: sem. C 3 - 6 cada 2 sem. C 7 y sig.: c. 4 sem. | 28 días | |
| DVd | Daratumumab subcutáneo | 1.800 mg | 8 veces sem. 8 v. cada 2 sem. Sig.: c. 4 sem. | 35 días | |
| | Bortezomib | 1 ó 1,3 mg/m ² | Días 1, 8, 15, 22 | | |
| | Dexametasona | 20 mg | Igual que dara. | | |
| LenDex | Lenalidomida | 15 mg | Días 1 a 21 | 28 días | |
| | Dexametasona | 10 ó 20 mg | Días 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 | Cada 2 ciclos | |
| Pom-Dex | Pomalidomida | 2, 3 ó 4 mg | Días 1 a 28 | 28 días | |
| | Dexametasona | 20 ó 40 mg | Días 1, 8, 15 y 22 | | |
| Carf-Dex | Carfilzomib | 20 mg/m ² , día 1 27 mg/m ² , 8 y sig. | Días 1, 8 y 15 | 28 días | |
| | Dexametasona | 20 ó 40 mg | Días 1, 8, 15 y 22 | | |
| Ixa-Dex | Ixazomib | 4 mg | Días 1, 8 y 15 | 28 días | |
| | Dexametasona | 20 mg | Días 1, 8, 15 y 22 | | |
| IRd | Ixazomib | 4 mg | Días 1, 8 y 15 | 28 días | |
| | Lenalidomida | 15 mg | Días 1 a 21 | | |
| | Dexametasona | 40 mg | Semanal | | |
| Ven +/- Dex | Venetoclax | Rampa inicial hasta 400 mg | Diario | | |
| | Dexametasona | 20 mg | Semanal | | |



Bibliografía

1. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*;2020(1):363-71.
2. Vaxman I, Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):304-11.
3. Hasib Sidiqi M, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2021. *Blood Cancer J* 2021;11(5):90.
4. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2004;22(18):3751-7.
5. Venner CP. AL amyloidosis cardiac staging updated using BNP. *Blood* 2019;133(3):184-5.
6. Muchtar E, Kumar SK, Gertz MA, Grogan M, AbouEzzeddine OF, Jaffe AS, et al. Staging systems use for risk stratification of systemic amyloidosis in the era of high-sensitivity troponin T assay. *Blood* 2019;133(7):763-6.
7. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30(9):989-95.
8. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimmich C, Foli A, Ho AD, et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood* 2014;124(15):2325-32.
9. Daratumumab, ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona para el tratamiento de los pacientes con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico. Informes de posición de la SEHH (IPS) [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/informes-de-posicion-de-la-sehh-ips/124732-daratumumab-ciclofosfamida-bortezomib-y-dexametasona-para-el-tratamiento-de-los-pacientes-con-amiloidosis-al-de-nuevo-diagnostico>
10. Milani P, Basset M, Nuvolone M, Benigna F, Rodigari L, Lavatelli F, et al. Indicators of profound hematologic response in AL amyloidosis: complete response remains the goal of therapy. *Blood Cancer J* 2020;10(8):90.

11. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, Lavatelli F, Perfetti V, Obici L, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007;110(2):787-8.
12. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Kumar SK, Dingli D, et al. Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leuk Lymphoma* 2010;51(12):2181-7.
13. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385(1):46-58.
14. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2020;38(28):3252-60.
15. Ravichandran S, Cohen OC, Law S, Foard D, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Impact of early response on outcomes in AL amyloidosis following treatment with frontline Bortezomib. *Blood Cancer J* 2021;11(6):118.
16. Wechalekar AD, Whelan C. Encouraging impact of doxycycline on early mortality in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Blood Cancer J* 2017;7(3):e546.
17. Shen K-N, Fu W-J, Wu Y, Dong Y-J, Huang Z-X, Wei Y-Q, et al. Doxycycline Combined With Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone Chemotherapy for Newly Diagnosed Cardiac Light-Chain Amyloidosis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2022;145(1):8-17.
18. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, Hegenbart U, Kastritis E, Landau H, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2022;29(1):1-7.
19. Angel-Korman A, Stern L, Sarosiek S, Sloan JM, Doros G, Sanchorawala V, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis. *Kidney Int* 2019;95(2):405-11.
20. Palladini G, Merlini G. When should treatment of AL amyloidosis start at relapse? Early, to prevent organ progression. *Blood Adv* 2019;3(2):212-5.
21. Abeykoon JP, Zanwar S, Dispenzieri A, Gertz MA, Leung N, Kourelis T, et al. Daratumumab-based therapy in patients with heavily-pretreated AL amyloidosis. *Leukemia* 2019;33(2):531-6.
22. Lecumberri R, Krsnik I, Askari E, Sirvent M, González-Pérez MS, Escalante F, et al. Treatment with daratumumab in patients with relapsed/refractory AL amyloidosis: a multicentric retrospective study and review of the literature. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2020;27(3):163-7.
23. Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Arai S, Witteles RM, Liedtke M. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017;130(7):900-2.
24. Premkumar VJ, Lentzsch S, Pan S, Bhutani D, Richter J, Jagannath S, et al. Venetoclax induces deep hematologic remissions in t(11;14) relapsed/refractory AL amyloidosis. *Blood Cancer J* 2021;11(1):10.



25. Sancharawala V, Wright DG, Rosenzweig M, Finn KT, Fennessey S, Zeldis JB, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007;109(2):492-6.
26. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Hayman SR, Kumar SK, Geyer SM, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007;109(2):465-70.
27. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, LaPlant B, Hayman SR, Kumar SK, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood* 2012;119(23):5397-404.
28. 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):2120-3.
29. Milani P, Sharpley F, Schönland SO, Basset M, Mahmood S, Nuvolone M, et al. Pomalidomide and dexamethasone grant rapid haematologic responses in patients with relapsed and refractory AL amyloidosis: a European retrospective series of 153 patients. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 2020;27(4):231-6.
30. Manwani R, Mahmood S, Sachchithanatham S, Lachmann HJ, Gillmore JD, Yong K, et al. Carfilzomib is an effective upfront treatment in AL amyloidosis patients with peripheral and autonomic neuropathy. *Br J Haematol* 2019;187(5):638-41.
31. Kastritis E, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Schönland SO, Kim K, Sancharawala V, et al. Ixazomib-dexamethasone (Ixa-Dex) vs physician's choice (PC) in relapsed/refractory (RR) primary systemic AL amyloidosis (AL) patients (pts) by prior proteasome inhibitor (PI) exposure in the phase III TOURMALINE-AL1 trial. *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):8546-8546.
32. Cohen OC, Sharpley F, Gillmore JD, Lachmann HJ, Sachchithanatham S, Mahmood S, et al. Use of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed amyloid light-chain amyloidosis. *Br J Haematol* 2020;189(4):643-9.
33. Nahi H, Kashif M, Klimkowska M, Karvouni M, Wallblom A, Gran C, et al. Low dose venetoclax as a single agent treatment of plasma cell malignancies harboring t(11;14). *Am J Hematol* 2021;96(8):925-33.
34. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Feraud JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005;79(4):319-28.
35. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Sancharawala V, Landau H, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;26(11):2317-25.
36. Muchtar E, Dispenzieri A. #2720: Graded Cardiac Response Criteria for AL Amyloidosis: The Impact of Depth of Cardiac Response on Survival [Internet]. 2021. Disponible en: <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper149222.html>
37. Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, Buadi FK, Leung N, et al. Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clin Proc* 2021;96(6):1546-77.

38. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021;42(16):1554-68.



**Grupo de Estudio de Gammapatías
Monoclonales de Castilla y León**