



Serie de casos de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras en un hospital de alta complejidad en Medellín

Case series of light chain systemic amyloidosis in a high complexity hospital in Medellín

» Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas MD. Esp.¹



» María Clara Escobar Millán MD.²



» Juan Felipe Morantes Rubiano MD. Esp.³



¹ Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

² Universidad CES, Medellín, Colombia.

³ Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido el 27 de abril de 2023; aceptado el 11 de octubre de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.514>

Resumen

La amiloidosis es un conjunto de enfermedades raras caracterizada por el depósito anormal de proteínas en los tejidos. Puede afectar cualquier órgano excepto el sistema nervioso central y tener una presentación clínica heterogénea dependiendo del daño al órgano comprometido. **Métodos:** se presenta un estudio descriptivo, retrospectivo de una serie de casos de 11 pacientes en una institución de alta complejidad en Medellín donde se realizó el diagnóstico comprobado de amiloidosis por cadenas ligeras; el objetivo fue describir la presentación clínica, paraclínica e imagenológica de los pacientes, durante un periodo comprendido entre 2014 y 2020. Se realizó una recolección de datos demográficos y clínicos de los registros médicos, para posteriormente compararlos con datos de la literatura. **Resultados:** se encontró un total de 11 pacientes en quienes predominó principalmente el compromiso cardíaco y renal. Los síntomas principalmente referidos fueron edema en extremidades, astenia, adinamia, pérdida de peso y disnea. Los órganos donde se identificó por histopatología el depósito amiloide fueron médula ósea, tracto gastrointestinal, riñón, pulmón y en piel. En el electrocardiograma los dos principales hallazgos fueron un patrón de bajo voltaje y de pseudoinfarto; la hipertrofia ventricular izquierda y el derrame pericárdico fueron hallazgos ecocardiográficos frecuentes. **Conclusión:** el tipo de gammapatía monoclonal de tipo más frecuente en la serie fue por cadenas livianas lambda.

Palabras clave: Amiloidosis; cadenas ligeras de inmunoglobulina; paraproteinemias; insuficiencia cardíaca; insuficiencia renal crónica.

* **Autor para correspondencia:** Kenny Gálvez. Médico Internista Hematólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe.

Correo electrónico: kennygalvez@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.514>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Amyloidosis is a group of rare diseases characterized by the abnormal deposit of proteins in the tissues. It can affect any organ except the central nervous system and have a heterogeneous clinical presentation depending on the damage to the involved organ. **Methods:** We present a descriptive, retrospective case series study of 11 patients with a confirmed diagnosis of light chain amyloidosis in a highly complexity institution in Medellín. The objective was to describe the clinical, paraclinical, and imaging presentation of patients, during a period between 2014 and 2020. A collection of demographic and clinical data from medical records was carried out, to later compare them with data from the literature. **Results:** A total of 11 patients were found, in which cardiac and renal involvement were the most common. The main symptoms reported were edema in the extremities, asthenia, adynamia, weight loss and dyspnea. The organs where the amyloid deposit was identified by histopathology were bone marrow, gastrointestinal tract, kidney, lung and skin. In the electrocardiogram the two main findings were a pattern of low voltage and pseudoinfarction. Left ventricular hypertrophy and pericardial effusion were common echocardiographic findings. **Conclusion:** the most frequent type of monoclonal gammopathy in the series was due to lambda light chains.

Keywords: Amyloidosis; immunoglobulin light chains; paraproteinemias, heart failure, renal insufficiency, chronic.

Introducción

La amiloidosis es un conjunto de enfermedades raras que se caracteriza por el depósito extracelular anormal de diferentes tipos de proteínas en los tejidos, interfiriendo con la función normal de los órganos. El depósito amiloide puede corresponder a una sobreexpresión de una proteína normal, originarse como resultado del depósito de una proteína anormal o estar relacionada a un proceso de envejecimiento del individuo.¹

Entre sus diferentes formas, la amiloidosis de cadenas ligeras es la más común, la cual ocurre en presencia de una proliferación clonal de células plasmáticas, con un aumento en la producción, acumulación y depósito de cadenas livianas con compromiso principalmente a nivel cardíaco, renal, neural, dermatológico y en menor medida gastrointestinal o hepático.² El principal determinante de la sobrevida es el compromiso cardíaco.³ Su presentación clínica es variada y depende de los órganos afectados e incluye falla cardíaca con fracción

de eyección preservada, síndrome nefrótico, disfunción hepática, neuropatía periférica o autonómica, entre otros.⁴ En los últimos años ha habido múltiples avances en su identificación y diagnóstico, así como en la disponibilidad de agentes quimioterapéuticos que han mejorado la sobrevida de los pacientes.³ De allí que el pilar de su manejo es el diagnóstico temprano y el inicio de tratamiento antes de que haya daño de órgano irreversible, lo cual se asocia a una alta mortalidad.⁵

Materiales y métodos

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos de once pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras valorados en el servicio de hematología del Hospital Pablo Tobón Uribe en la ciudad de Medellín, Colombia durante el periodo comprendido entre noviembre del 2014 y mayo de 2020. Se realizó una recolección de datos demográficos y clínicos de los registros médicos, incluyendo edad, sexo, motivo de consulta, hallazgos en

imagen (electrocardiograma, ecocardiograma, holter y resonancia magnética cardíaca). Adicionalmente, se hace revisión de estudios de hematología (electroforesis de proteínas e inmunofijación, medición de cadenas ligeras libres, aspirado y biopsia de médula ósea y/o biopsia de órgano comprometido), esquema de tratamiento administrado, tiempo de seguimiento y evolución clínica. Estos datos se expresan como frecuencias absolutas, relativas y promedios; por el pequeño número de pacientes no se realizaron análisis estadísticos. Los criterios de respuesta a quimioterapia se definen según el estudio de Palladini et al. del 2012.⁶

Resultados

Se analizan 11 pacientes, 6 mujeres y 5 hombres, con una edad promedio de 60.8 años; los síntomas más comunes referidos por los pacientes fueron la presencia de edemas, astenia y/o adinamia, pérdida de peso y disnea. De los pacientes estudiados, 8 tuvieron compromiso renal, uno de ellos dado por síndrome nefrótico, otro paciente evolucionó hacia enfermedad renal terminal con requerimiento

de terapia de reemplazo renal. El 90 % de los pacientes presentó compromiso cardíaco, dado por hipertrofia ventricular izquierda; todos tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (definida como fracción de eyección ≥ 50 %). Otros hallazgos frecuentes en el ecocardiograma fueron la presencia de derrame pericárdico y engrosamiento valvular. En general los pacientes tuvieron una disminución del *strain* longitudinal global, con mayor compromiso de los segmentos mediales y basales frente al apical. En el electrocardiograma (ECG) y holter, el 45 % de los pacientes presentó bajo voltaje y patrón de pseudoinfarto. Algunos pacientes presentaron arritmias no sostenidas como taquicardia atrial (45 %) y taquicardia ventricular (18 %). En la resonancia magnética cardíaca (RMC) cuatro pacientes presentaron realce tardío de gadolinio subendocárdico. El 63 % de los pacientes tenía una clasificación NYHA ≥ 2 . Los otros sistemas más frecuentemente comprometidos fueron el sistema nervioso periférico (dado por neuropatía periférica) en seis pacientes y tejidos blandos (dado por macroglosia, púrpura periorbitaria y/o equimosis en piel) en cinco pacientes (Tablas 1 y 2).

Tabla 1.

Frecuencia de síntomas reportados y órganos comprometidos en paraclínicos de extensión

Síntomas		Órganos afectados	
Presentación	Total (%)	Órgano	Total (%)
Edemas	9 (81.8)	Riñón	8 (72.7)
Astenia o adinamia	7 (63.6)	Tracto gastrointestinal	6 (54.5)
Pérdida de peso	7 (63.6)	SNP	6 (54.5)
Disnea	7 (63.6)	SNA	4 (36.3)
Ortopnea	3 (27.2)	Tejidos blandos	5 (45.4)
Disnea paroxística nocturna	1 (9)	Pulmón	3 (27.2)
Palpitaciones	1 (9)	Hígado	2 (18)
Tos	1 (9)	Músculo	1 (9)

Nota: SNP = Sistema nervioso periférico; SNA = Sistema nervioso autónomo

Tabla 2.

Características del electrocardiograma/holter, ecocardiograma y resonancia magnética

Pruebas complementarias	Total (%)
Electrocardiograma/Holter	
Bajo voltaje	5 (45.4)
Patrón de pseudoinfarto	5 (45.4)
Trastorno de la conducción AV de primer grado	3 (27.2)
Taquicardia auricular	5 (45.4)
Taquicardia ventricular no sostenida	2 (18)
Ecocardiograma transtorácico	
Hipertrofia ventricular izquierda	10 (90.9)
Derrame pericárdico	5 (45.4)
Engrosamiento valvular	3 (27.2)
FEVI*	61.18 % ± 4.62
Diámetro del septo interventricular*	15.45 mm ± 2.58
Relación strain apical/promedio en segmentos medial y basal*	2.08 ± 0.45
Alteraciones de la contractilidad	0 (0)
Resonancia magnética cardíaca	
FEVI*	65 % ± 4.56
Realce tardío de gadolinio subendocárdico	4 (36.3)

Notas: *Promedio y desviación estándar; AV = auriculoventricular; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo

En el 81 % de los pacientes se identificó una subpoblación de plasmocitos en médula ósea ≥ 10 %, siendo la mediana del 10 %. A los pacientes que se les realizó cariotipo y/o FISH, se identificó la translocación t (11;14) en dos casos y reordenamiento del gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas (IGH) en un caso.

Todos los pacientes tuvieron diagnóstico histológico de amiloidosis por presencia de

tinción de rojo Congo positiva en uno o más órganos; el sitio más frecuente fue médula ósea (36.3 % de los pacientes), seguido de tracto gastrointestinal, riñón, pulmón y piel. No se realizó biopsia endomiocárdica a ningún paciente. En todos los casos se identificó componente monoclonal en la electroforesis de proteínas con inmunofijación y alteración de la relación Kappa/Lambda (Tabla 3).

Tabla 3.
Estudios de gammapatía monoclonal y biopsia de órganos comprometidos

Estudios de hematología	Total (%)
Biopsia de órgano con tinción de rojo Congo positiva	
Médula ósea	4 (36.3)
Tracto gastrointestinal	3 (27.2)
Riñón	3 (27.2)
Pulmón	3 (27.2)
Piel	3 (27.2)
Glándula salival	2 (18)
Hígado	1 (9)
Ganglio	1 (9)
Músculo	1 (9)
Tipo de gammapatía monoclonal	
Lambda	4 (36.3)
IgG Lambda (L)	3 (27.2)
Kappa	1 (9)
IgG Kappa (K)	3 (27.2)
Alteración de la relación K/L	11 (100)
Estudios en médula ósea	
Plasmocitos $\geq 10\%$	9 (81.8)
IGH/MYEOV t(11:14) por FISH	2 (18)
Reordenamiento del gen IGH (14q32) por FISH	1 (9)

Nota: IgG= inmunoglobulina G, IGH= inmunoglobulin heavy locus, MYEOV= myeloma over-expressed, t = translocación, FISH = hibridación fluorescente in situ

El esquema de quimioterapia más frecuentemente recibido fue ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD) en 10 pacientes. Ningún paciente fue sometido a trasplante autólogo de células madre. Durante el tiempo de seguimiento dos pacientes presentaron respuesta completa, uno muy

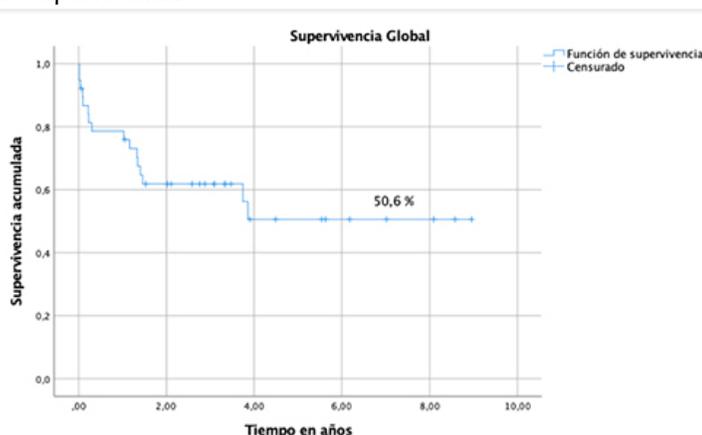
buena respuesta parcial, cuatro respuesta parcial, y uno recaída. No se describió la respuesta a quimioterapia del resto de pacientes. Cinco de los pacientes estudiados fallecieron. Se estimó una media y mediana de supervivencia en la Tabla 4 con una curva de supervivencia en la Figura 1.

Tabla 4.
Media y mediana de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Desv. Error	IC = 95 %		Estimación	Desv. Error	IC = 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
25.58	8.717	8.495	42.666	14.714	7.623	0	29.656

Nota: IC= Intervalo de confianza

Figura 1.
Curva de supervivencia



Discusión

Las cadenas ligeras de la amiloidosis AL pueden infiltrar cualquier órgano con excepción del sistema nervioso central, llevando a una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Por lo general, los pacientes se presentan con síntomas inespecíficos, siendo los más frecuentemente referidos en la literatura la presencia de fatiga, disnea, edema periférico, constipación o diarrea, parestesias y pérdida de peso,⁷ lo cual es acorde a lo encontrado en esta serie de pacientes.

El compromiso cardíaco es la principal causa de morbimortalidad y ocurre en aproximadamente el 50 % de los casos.⁸ Los hallazgos en ECG, ecocardiograma y RMC son compatibles con lo reportado en series más grandes de pacientes, siendo banderas rojas para sospechar amiloidosis cardíaca la presencia de: hipertrofia ventricular izquierda, especialmente si es discordante con el voltaje en el ECG (bajo voltaje). Personas mayores que se presentan con falla cardíaca con fracción de eyección preservada en ausencia de otras causas, derrame pleural o pericárdico, alteración del *strain* longitudinal global que respeta los segmentos apicales, engrosamiento de las válvulas cardíacas, dilatación biauricular y engrosamiento del septo interventricular

en ecocardiograma, así como T1 nativo elevado, patrón de realce tardío de gadolinio subendocárdico y aumento del volumen extracelular en la RMC.^{9,10} Sin embargo, estos hallazgos no permiten diferenciar de la amiloidosis cardíaca por transtirretina (TTR).

El compromiso renal se caracteriza por proteinuria y desarrollo de falla renal progresiva y se manifiesta como edema periférico, por lo que debe sospecharse en cualquier paciente con síndrome nefrótico de etiología no diabética. La infiltración del tracto gastrointestinal lleva a malabsorción y pérdida de peso. El compromiso del sistema nervioso autónomo puede llevar a hipotensión ortostática y del SNP a una neuropatía periférica desmielinizante o un síndrome del túnel del carpo (especialmente bilateral). La presencia de macroglosia y púrpura periorbitaria son casi patognomónicos, pero son poco frecuentes y suelen aparecer de forma tardía. Adicionalmente, este diagnóstico debe considerarse en todos los pacientes con gammapatía monoclonal (de significado incierto o mieloma múltiple *smoldering*) que tengan fatiga, edema, pérdida de peso o parestesias inexplicadas.^{4,11}

La prueba diagnóstica de referencia en la amiloidosis es la identificación del depósito amiloide en el órgano afectado, la cual se realiza bajo luz polarizada con la tinción de rojo

Congo y se caracteriza por la birrefringencia color verde manzana en los tejidos analizados.⁸ El diagnóstico histopatológico se realizó en todos los pacientes de nuestra serie. Con frecuencia es posible realizar el diagnóstico con biopsias menos invasivas (de grasa abdominal y glándulas salivales) como se evidenció en el 45 % de nuestros pacientes. Así mismo, es crucial caracterizar el tipo de fibrilla amiloide involucrada ya que permite plantear el tratamiento específico de la causa; para esto se utiliza la espectrometría de masas, poco disponible en nuestro medio.

Se describe que el infiltrado en la médula ósea de células plasmáticas por lo general es pequeño, con una mediana del 10 %, ³ que fue la misma calculada en nuestro estudio. Contrario al mieloma múltiple (que puede coexistir), aún no es claro el papel del FISH al momento de definir el tratamiento y pronóstico de los pacientes con amiloidosis AL. Al parecer, las mutaciones en FISH se asocian con una menor sobrevida global y sobrevida libre de progresión, siendo la más frecuente la translocación t(11;14) que está presente en un 39 % de casos y la hiperdiploidía, en el 38 %.¹² La presencia de la t(11;14) también predice una menor respuesta a las terapias basadas en bortezomib.⁴ Esta translocación también fue la más frecuente en nuestro estudio.

El tratamiento de la amiloidosis de cadenas ligeras se basa en la eliminación del clon de células plasmáticas que produce las cadenas ligeras amiloidogénicas.⁸ Aproximadamente el 20 % de los pacientes serán elegibles para trasplante autólogo de células madre.⁵ En estos pacientes está indicada una terapia de inducción basada en bortezomib, que mostró mejores desenlaces frente a aquellos que no recibieron terapia de inducción.¹³

La sobrevida de los pacientes que no son candidatos a trasplante ha mejorado con el

tiempo por la aparición de nuevos esquemas de tratamiento. El primer régimen en mostrar una respuesta hematológica fue la combinación de melfalán y dexametasona (MDex).¹⁴ Luego, la introducción de regímenes basados en bortezomib mostraron mejoría en la respuesta, tal como se evidenció en un estudio fase III que comparó MDex frente a MDex más bortezomib (BMDex) en el cual hubo mayor respuesta hematológica en este segundo grupo (79 % versus 52 %; p 0.002), traducándose en mayor sobrevida libre de progresión y sobrevida global con una disminución de dos veces la tasa de mortalidad.¹⁵ Lo anterior, hace que sea una opción terapéutica razonable en pacientes recién diagnosticados.⁴ EL bortezomib también se ha combinado con ciclofosfamida y dexametasona (CyBorD) mostrando buenas tasas de respuesta hematológica.^{16,17} El daratumumab (DARA) es una terapia altamente efectiva contra las células plasmáticas y es el primer medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la amiloidosis AL.^{4,5} El estudio ANDROMEDA comparó CyBorD con CyBorD + DARA y demostró mayores tasas de respuesta hematológica, así como respuesta cardíaca y renal, lo que lo convirtió en el nuevo estándar de terapia para amiloidosis AL.^{18,19}

Tras el inicio de la terapia, es vital monitorizar la respuesta. Se han descrito cuatro niveles de respuesta hematológica y de órgano (respuesta completa, muy buena respuesta parcial, respuesta parcial y no respuesta).⁶ Por lo general la respuesta de órgano se retrasa más que la respuesta hematológica. La meta a largo plazo del tratamiento debe ser lograr respuesta de órgano y una profunda respuesta clonal.³ Así como en el mieloma múltiple, la enfermedad mínima residual negativa mejora la sobrevida en amiloidosis AL.⁴ Con los cambios en los estándares de cuidado, la sobrevida ha mejorado en los últimos cuarenta años, siendo previamente una enfermedad inevitablemente fatal. Son predictores clave de la sobrevida

la gravedad del compromiso cardiaco y la capacidad de lograr una respuesta hematológica profunda y duradera.²⁰

Conclusiones

La amiloidosis sistémica se caracteriza por una presentación heterogénea con síntomas inespecíficos, lo cual dificulta el diagnóstico oportuno conduciendo a una identificación tardía cuando existe daño irreversible a órgano. Entre sus diferentes formas, la amiloidosis de cadenas ligeras es la más común. La identificación temprana en conjunto con los nuevos estándares de cuidado, han permitido un aumento en la sobrevida global, sin embargo, sigue siendo poco conocida y descrita en nuestro país. El presente trabajo expone las formas clínicas de presentación de una serie de casos diagnosticados en un hospital de alta complejidad en Medellín, mostrando grandes similitudes con la literatura internacional en los hallazgos clínicos y de imagen, así como en estudios de médula ósea y biopsia de órganos comprometidos. Los hallazgos más frecuentes fueron los síntomas constitucionales inexplicados, la falla cardiaca con fracción de eyección preservada y el compromiso renal y del tracto gastrointestinal. Finalmente se expone la media y mediana de supervivencia con la realización de una curva de supervivencia.

Aspectos éticos

Teniendo en cuenta la Resolución 8430 de 1993 en su artículo 11, se puede clasificar como una investigación sin riesgo, dado que se basa en la revisión de historias clínicas, salvaguardando la salud y confidencialidad de los participantes. Para la realización de la investigación se han seguido los principios éticos promulgados en la Declaración de Helsinki. El Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe en el acta 19/2019 aprueba la revisión de historias clínicas con fines

de investigación.

Fuente de financiación

Los autores no reportan una fuente de financiación para la realización del estudio.

Conflicto de interés

Los autores no reportan conflictos de interés.

Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la concepción, diseño del estudio, adquisición y análisis de los resultados y en la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas. Médico Internista, Hematólogo del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

María Clara Escobar Millán. Médica general Universidad CES, Medellín, Colombia.

Juan Felipe Morantes Rubiano. Médico residente de Medicina Interna Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Referencias

1. Fontana M, Ćorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease [Internet]. JACC. Cardiovascular imaging. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.023>
2. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Melita H. Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease [Internet]. European Journal of Internal Medicine. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.07.022>
3. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management

- of AL amyloidosis in 2020 [Internet]. *Blood*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006913>
4. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment [Internet]. *American Journal of Hematology*. 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.26569>
 5. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations [Internet]. *Blood Cancer Journal*. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00486-4>
 6. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes [Internet]. *Journal of Clinical Oncology*. Wolters Kluwer; 2012. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.7614>
 7. Lacouture-Fierro JA, Mejía-Buriticá L, Ribero-Vargas DA. Amiloidosis AL: conceptos actuales [Internet]. *Medicina y Laboratorio*. 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.36384/01232576.572>
 8. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis [Internet]. *The Lancet*. Elsevier; 2016. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
 9. Villalba L, Daquarti G, Corneli M. Imágenes en amiloidosis cardiaca [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.32407/rcon/2020154/0090-0097>
 10. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association [Internet]. *Circulation*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>
 11. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0040-5>
 12. Ozga M, Zhao Q, Benson Jr. D, Elder P, Williams N, Bumma N, et al. AL amyloidosis: The effect of fluorescent in situ hybridization abnormalities on organ involvement and survival [Internet]. *Cancer Medicine*. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cam4.3683>
 13. Cornell RF, Fraser R, Costa L, Goodman S, Estrada-Merly N, Lee C, et al. Bortezomib-Based Induction Is Associated with Superior Outcomes in Light Chain Amyloidosis Patients Treated with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Regardless of Plasma Cell Burden [Internet]. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.11.018>
 14. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. A Trial of Three Regimens for Primary Amyloidosis: Colchicine Alone, Melphalan and Prednisone, and Melphalan, Prednisone, and Colchicine. *N Engl J Med*. 1997 abril 24;336(17):1202-7.
 15. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis [Internet]. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01285>
 16. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SDJ, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival [Internet]. *Blood*. 2012. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-388462>
 17. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis [Internet]. *Blood*. 2012. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390930>
 18. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar

AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis [Internet]. *New England Journal of Medicine*. 2021. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028631>

19. Palladini G. Advances in the treatment of light chain amyloidosis: Current Opinion in Oncology [Internet]. LWW. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000881>

20. Staron A, Zheng L, Doros G, Connors LH, Mendelson LM, Joshi T, et al. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study [Internet]. *Blood Cancer Journal*. Nature Publishing Group; 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00529-w>