

**Anexo V del artículo:**

Posadas Martinez, M. L., Aguirre, M. A., Belziti, C., Brouet, E., Forte, A. L., Greloni, G., Marciano, S., Matoso, M. D., Perez de Arenaza, D., Pitzus, A. E., Rugiero, M., Saez, S., Sorroche, P., Tomei, M., Zinser, B., Peuchot, V., & Nucifora, E. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico de la amiloidosis: Parte 1/3. Año 2020: Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2021;78(1):74-82. doi: 10.31053/1853.0605.v78.n1.30824.



© Universidad Nacional de Córdoba

**ANEXO V. ETD: DE LA EVIDENCIA A LA DECISIÓN.**

**PREGUNTA 01**

<b>¿Debería usarse tinción con rojo Congo en tejidos para el diagnóstico de amiloidosis en pacientes con sospecha?</b>	
<b>POBLACIÓN:</b>	Pacientes con sospecha de amiloidosis
<b>INTERVENCIÓN:</b>	la biopsia de tejido con tinción con rojo Congo
<b>PROPUESTA DE LA PRUEBA:</b>	Diagnóstico de amiloidosis
<b>ROL DE LA PRUEBA:</b>	Ayudar al profesional a diagnosticar amiloidosis ante su sospecha.
<b>ENTORNO:</b>	Institución de alta complejidad
<b>ANTECEDENTES:</b>	<p>La tinción rojo Congo permite detectar amiloide en la microscopía óptica. La unión del Rojo Congo aumenta la anisotropía natural del amiloide, lo que indica que las moléculas de rojo Congo alargadas y planas están alineadas paralelas al eje de la fibrilla del amiloide y entre sí, revelando así la ultraestructura del amiloide. (<a href="#">Linke 2006</a>; <a href="#">Sipe and Cohen 2000</a>; <a href="#">Merlini and Bellotti 2003</a>; <a href="#">Papa and Lachmann 2018</a>)</p> <p>El diagnóstico se basa en el examen histológico de un espécimen de tejido que contiene amiloide y la detección de una birrefringencia verde-amarillo-naranja característica bajo luz polarizada.(Merlini, Seldin, and Gertz 2011; Pepys 2006; R. P. Linke 2000; Reinhold P. Linke 2006) Habitualmente, el material positivo para la tinción por el colorante rojo Congo también muestra birrefringencia bajo luz polarizada de color verde manzana y este se considera el patrón oro para el diagnóstico de amiloide. De hecho, la presencia de birrefringencia verde-manzana es incluso obligatoria para este diagnóstico en algunos estudios y en opinión de expertos. (Giorgadze et al. 2004; Cooper 1969; Gertz 2004; Marcus et al. 2012; Clement and Truong 2014)</p> <p>. Sin embargo, la especificidad de este criterio se basa en condiciones muy estrictas de tinción y evaluación. (Reinhold P. Linke 2006) Sin embargo, este método tiene sus limitaciones ya que ha demostrado ser poco fiable en algunos casos en particular con una cantidad muy pequeña de amiloide. (Cooper 1969; Sen and Başdemir 2003; R. P. Linke 2000; Papa and Lachmann 2018)</p>
<b>CONFLICTO DE INTERÉS:</b>	El equipo elaborador declara no presentar conflicto de interés.

**EVALUACIÓN**

Clement, Cecilia G., and Luan D. Truong. 2014. "An Evaluation of Congo Red Fluorescence for the Diagnosis of Amyloidosis." *Human Pathology* 45 (8): 1766–72.

Cooper, J. H. 1969. "An Evaluation of Current Methods for the Diagnostic Histochemistry of Amyloid." *Journal of Clinical Pathology* 22 (4): 410–13.

Gertz, Morie A. 2004. "The Classification and Typing of Amyloid Deposits." *American Journal of Clinical Pathology* 121 (6): 787–89.

Giorgadze, Tamar A., Natsuko Shiina, Zubair W. Baloch, John E. Tomaszewski, and Prabodh K. Gupta. 2004. "Improved Detection of Amyloid in Fat Pad Aspiration: An Evaluation of Congo Red Stain by Fluorescent Microscopy." *Diagnostic Cytopathology* 31 (5): 300–306.

Linke, Reinhold P. 2006. "Congo Red Staining of Amyloid: Improvements and Practical Guide for a More Precise Diagnosis of Amyloid and the Different Amyloidoses." In *Protein Misfolding, Aggregation, and Conformational Diseases*, edited by Vladimir N. Uversky and Anthony L. Fink, 4:239–76. Protein Reviews. Boston, MA: Springer US.

Linke, R. P. 2000. "Highly Sensitive Diagnosis of Amyloid and Various Amyloid Syndromes Using Congo Red Fluorescence." *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology* 436 (5): 439–48.

Marcus, Alan, Evita Sadimin, Maurice Richardson, Lauri Goodell, and Billie Fyfe. 2012. "Fluorescence Microscopy Is Superior to Polarized Microscopy for Detecting Amyloid Deposits in Congo Red-Stained Trepine Bone Marrow Biopsy Specimens." *American Journal of Clinical Pathology* 138 (4): 590–93.

Merlini, Giampaolo, and Vittorio Bellotti. 2003. "Molecular Mechanisms of Amyloidosis." *The New England Journal of Medicine* 349 (6): 583–

96.

Merlini, Giampaolo, David C. Seldin, and Morie A. Gertz. 2011. "Amyloidosis: Pathogenesis and New Therapeutic Options." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (14): 1924–33.

Papa, Riccardo, and Helen J. Lachmann. 2018. "Secondary, AA, Amyloidosis." *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 44 (4): 585–603.

Pepys, Mark B. 2006. "Amyloidosis." *Annual Review of Medicine* 57: 223–41.

Sen, Sait, and Gülçin Başdemir. 2003. "Diagnosis of Renal Amyloidosis Using Congo Red Fluorescence." *Pathology International* 53 (8): 534–38.

Sipe, J. D., and A. S. Cohen. 2000. "Review: History of the Amyloid Fibril." *Journal of Structural Biology* 130 (2-3): 88–98.

Problema		
¿El problema es una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no</li> <li><input type="radio"/> Probablemente si</li> <li><input checked="" type="radio"/> Si</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		Es la base del diagnóstico. Es un problema no contar con ello.
Precisión		
Cómo es la precisión del test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy imprecisa</li> <li><input type="radio"/> Imprecisa</li> <li><input type="radio"/> Precisa</li> <li><input checked="" type="radio"/> Muy precisa</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		<p>Necesita cumplir con requisitos técnicos la muestra. Entrenamiento (operador dependiente). Compromiso en la pesquisa de la entidad por parte del equipo tratante. Se considera muy precisa contemplando que se realice en un centro que trabaje con estándares adecuados para su pesquisa</p> <p>La sensibilidad depende del tejido. No está clara en la literatura en cuanto especificidad.</p>
Efectos deseables		
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Triviales</li> <li><input type="radio"/> Pequeños</li> <li><input type="radio"/> Moderados</li> <li><input checked="" type="radio"/> Grandes</li> <li><input type="radio"/> Varían</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		Permite certeza diagnóstica
Efectos indeseables		
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grande</li> <li><input type="radio"/> Moderado</li> <li><input checked="" type="radio"/> Pequeño</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		<p>El daño potencial depende del procedimiento de la toma de muestra. Hematoma en el sitio de toma de muestra. Dependiendo del centro y del tipo de amiloidosis el test podría tener diferente rédito.</p>
Certeza en la evidencia de la precisión del test		
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la precisión del test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		La <b>confianza en la evidencia es ALTA</b> , en cuanto a riesgo de que los resultados estén sesgados. Aplicando GRADE la <b>calidad de la evidencia es ALTA</b> , siendo poco probable que Investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto.

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

Certeza en la evidencia de los efectos de la prueba ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre cualquier beneficio directo crítico o importante y sobre efectos adversos del test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		Basados en el efecto deseado de llegar a un diagnóstico en el paciente, se consideró que la evidencia es adecuada.
Certeza en la evidencia del manejo de los efectos de la prueba ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre el efecto del manejo guiado por los resultados de la prueba?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		<p>Si bien no se incluyeron estudios que evaluaran específicamente este punto de interés, los algoritmos de las guías es el paso inicial para el diagnóstico</p> <p>Inicia el camino diagnóstico para el paciente.</p>
Certeza de la evidencia del resultado/manejo de la prueba ¿Que tan Seguro es el vínculo entre los resultados de la prueba y la decisión en gestión?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		Si bien no se incluyeron estudios que evaluaran específicamente este punto de interés, en la práctica ante un paciente con tinción con rojo Congo positivo en tejidos solicitado por sospecha de amiloidosis, los profesionales tomarán conductas activas para el abordaje de dicho paciente y su condición clínica.
Certeza de los efectos ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de la prueba?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		La certeza de la evidencia de que el efecto es beneficiosos en cuanto a la posibilidad de hacer diagnóstico es alta.
Valores ¿Hay incertidumbre importante o variable sobre cuánto valora la gente los resultados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad importante</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente incertidumbre o variabilidad importante</li> <li><input type="radio"/> Probablemente NO incertidumbre o variabilidad importante</li> <li><input type="radio"/> NO Incertidumbre o variabilidad importante</li> </ul>		<p>En muy variable la posición del paciente ante la posibilidad de ser diagnosticado.</p> <p>Depende morbilidad, y de las opciones que el paciente tenga de potencia; tratamiento o curación.</p>
Balance de efectos ¿El equilibrio entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A favor de la comparación</li> <li>○ Probablemente a favor de la comparación</li> <li>○ No favorece ni a la comparación, ni a la intervención</li> <li>○ Probablemente favorece la intervención</li> <li>● Favorece la intervención</li> <li>○ Varía</li> <li>○ No lo sabemos</li> </ul>		<p>Permite el diagnóstico de certeza.</p> <p>Puede hacerse con tejido de sitios clínicamente no afectados (grasa subcutánea, glándulas salivales menores o mucosa rectal); o afectados (riñón, nervio, hepática). Esto permite seleccionar sitios con menor riesgo de sangrado.</p>
---	--	---

**Recursos requeridos**  
¿Cuán grandes son los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costos grandes</li> <li>● Costos moderados</li> <li>○ Costos y ahorros insignificantes</li> <li>○ Ahorros moderados</li> <li>○ Grandes ahorros</li> <li>○ Variables</li> <li>○ no lo sabemos</li> </ul>		<p>Para el centro de alta complejidad no representa un gran costo.</p> <p>En argentina, el procedimiento para la toma de la muestra puede ser costoso en algunas zonas del país que depende de conservación y traslado de la muestra.</p>

**Certeza en la evidencia de los recursos requeridos**  
¿Cuál es la certeza de la evidencia de los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>○ baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> <li>● No se incluyen estudios</li> </ul>		<p>SI bien no se incluyeron estudios de costos, en argentina hay cobertura completa tanto en el sector estatal como privado y es costeable por los financiadores.</p>

**Costo-efectividad**  
¿La costo-efectividad de la intervención es a favor de la intervención o de la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A favor de la comparación</li> <li>○ Probablemente a favor de la comparación</li> <li>○ No favorece ni a la comparación, ni a la intervención</li> <li>○ Probablemente favorece la intervención</li> <li>● Favorece la intervención</li> <li>○ Varía</li> <li>○ No incluimos estudios</li> </ul>		

**Equidad**  
¿Cuál es sería el impacto sobre la equidad en salud?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce</li> <li>○ Probablemente reduce</li> <li>● Probablemente no tenga impacto</li> <li>○ Probablemente incremente</li> <li>○ Incrementa</li> <li>○ Varía</li> <li>○ No lo sabemos</li> </ul>		

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

Aceptabilidad ¿Es la práctica aceptable por todos los interesados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no</li> <li><input type="radio"/> Probablemente si</li> <li><input checked="" type="radio"/> Si</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		La práctica sería ampliamente aceptada por todos los actores del sistema de salud, ya que permite un diagnóstico oportuno.

  

Factibilidad ¿Es la intervención factible de ser implementada?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no</li> <li><input type="radio"/> Probablemente si</li> <li><input checked="" type="radio"/> SI</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		

**RESUMEN DE JUICIOS**

PROBLEMA	JUICIO						
	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sabemos
PRECISIÓN DE LA PRUEBA	Muy imprecisa	<b>Imprecisa</b>	Precisa	<b>muy precisa</b>		Varia	No lo sabemos
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	<b>Pequeño</b>	Moderado	<b>Grande</b>		Varia	No lo sabemos
EFFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderado	<b>Pequeño</b>	Trivial		Varia	No lo sabemos
CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE LA PRECISIÓN DE LA PRUEBA	Muy baja	<b>Baja</b>	<b>Moderada</b>	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	<b>Moderada</b>	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS	Muy baja	Baja	<b>Moderada</b>	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	Muy baja	Baja	Moderada	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
CERTEZA EN LOS EFECTOS	Muy baja	Baja	Moderada	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
VALORES	Incertidumbre importante o variable	<b>Probablemente Incertidumbre importante o variable</b>	Probablemente no incertidumbre importante o variable	No incertidumbre importante o variable			
BALANCE DE EFECTOS	A favor de la comparación	Probablemente a favor de la	Ni a favor de la intervención, ni	Probablemente a favor de la	<b>A favor de la intervención</b>	Varia	No lo sabemos

## GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V

		comparación	la comparación	intervención			
<b>RECURSOS REQUERIDOS</b>	Costos Grandes	<b>Costos moderados</b>	Ahorros y costos insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varia	No lo sabemos
<b>CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE RECURSOS REQUERIDOS</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			<b>No se incluyeron estudios</b>
<b>COSTO-EFECTIVIDAD</b>	A favor de la comparación	Probablemente a favor de la comparación	Ni a favor de la intervención, ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	<b>A favor de la intervención</b>	Varia	No se incluyeron estudios
<b>EQUIDAD</b>	Reduce	Probablemente reduce	<b>Probablemente no tiene impacto</b>	Probablemente incrementa	Incrementa	Varia	No lo sabemos
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no	Probablemente si	<b>Si</b>		Varia	No lo sabemos
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no	Probablemente si	<b>Si</b>		Varia	No lo sabemos

### TIPO DE RECOMENDACIÓN

Fuerte recomendación contra la intervención	Recomendación condicional contra la intervención	Recomendación condicional para la intervención o la comparación	Recomendación condicional para la intervención	Fuerte recomendación para la intervención
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### CONCLUSIONES

#### Recomendación

En pacientes con sospecha de amiloidosis, se **recomienda** la confirmación de amiloidosis en el tejido mediante biopsia y tinción con Rojo Congo con característica birrefringencia verde bajo luz polarizada.

- Dependiendo del centro y del tipo de amiloidosis el test podría tener diferente rédito.
- Necesita cumplir con requisitos técnicos la muestra. Entrenamiento (operador dependiente). Compromiso en la pesquisa de la entidad por parte del equipo tratante.
- Inicia el camino diagnóstico para el paciente con sospecha de amiloidosis.
- Puede hacerse con tejido de sitios clínicamente no afectados (grasa subcutánea, glándulas salivales menores o mucosa rectal); o afectados (riñón, nervio, hepática). Esto permite seleccionar sitios con menor riesgo de sangrado.
- Sugerimos una biopsia por aspiración o biopsia de grasa o glándulas salivales menores como la técnica inicial dado el menor riesgo de sangrado grave. La sensibilidad diagnóstica es mayor en la afectación multiorgánica en las personas que se sospecha amiloidosis sistémica (AL, proteína AA o transtiretina) que en pacientes con un solo órgano involucrado
- En argentina, el procedimiento para la toma de la muestra puede ser costoso en algunas zonas del país que depende de conservación y traslado de la muestra

#### Justificación

El grupo de especialistas consultados consideró la evidencia de investigación presentada, así como su experiencia clínica y emitió su juicio sobre la pregunta con lo que se elaboró posteriormente la recomendación.

### RESUMEN DE REFERENCIAS

#### PREGUNTA 02

Debería usarse la microscopía electrónica en tejidos para el diagnóstico de amiloidosis en pacientes con sospecha?

<b>POBLACIÓN:</b>	Pacientes con sospecha de amiloidosis
<b>INTERVENCIÓN:</b>	microscopía electrónica en biopsia de tejido
<b>PROPUESTA DE LA PRUEBA:</b>	Diagnóstico de amiloidosis
<b>ROL DE LA PRUEBA:</b>	Ayudar al profesional a diagnosticar amiloidosis ante su sospecha.
<b>ENTORNO:</b>	Institución de alta complejidad

<b>ANTECEDENTES:</b>	<p>La biopsia se puede realizar en sitios clínicamente no afectados (grasa subcutánea, glándulas salivales menores o mucosa rectal); o afectados (riñón, nervio, hepática).</p> <p>Sugerimos una biopsia por aspiración o biopsia de grasa o glándulas salivales menores como la técnica inicial dado el menor riesgo de sangrado grave. La sensibilidad diagnóstica es mayor en la afectación multiorgánica en las personas que se sospecha amiloidosis sistémica (AL, proteína AA o transtiretina) que en pacientes con un solo órgano involucrado</p> <p>La tinción con rojo Congo es un colorante que se depositó en las fibrillas de amiloide bajo la luz polarizada se puede observar un dicroísmo. Esta tinción debe de ir acompañado de la microscopia electrónica ya que esta última demuestra el depósito fibrilar y la caracterización de la proteína.</p> <p>En comparación con la microscopía óptica basada en rojo Congo, la inmunomicroscopía electrónica es más específico</p> <p>La microscopía electrónica permite diagnosticar amiloidosis en tejidos en forma inequívoca. Tiene mayor sensibilidad que la microscopía óptica ya que puede detectar cantidades ínfimas de material amiloide y reduce significativamente dificultades con la calidad de la muestra. Su uso en ámbitos clínicos si bien está ampliamente difundido, no se realiza rutinariamente, debido a la falta de disponibilidad del método en forma masiva. Se reserva su uso para pacientes con alta sospecha de amiloidosis con biopsias negativas para rojo Congo y tioflavina. (Gertz and Rajkumar 2010; Papa and Lachmann 2018)</p> <p>Una vez demostrado el depósito de amiloide se debe caracterizar la proteína depositada. Para esto existe la espectrofotometría de masa que es el Gold estándar y la inmunomicroscopía</p> <p>la espectrometría de masa permite la correcta caracterización de la proteína amiloide en todos los casos. La caracterización de la proteína tiene implicancias en cuanto al tratamiento y pronóstico de la enfermedad</p>
<b>CONFLICTO DE INTERÉS:</b>	<p>El equipo elaborador declara no presentar conflicto de interés.</p>

**EVALUACIÓN**

Gertz, Morie A., and S. Vincent Rajkumar, eds. 2010. *Amyloidosis*. Totowa, NJ: Humana Press.

Papa, Riccardo, and Helen J. Lachmann. 2018. "Secondary, AA, Amyloidosis." *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 44 (4): 585–603.

Problema		
¿El problema es una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no</li> <li><input type="radio"/> Probablemente si</li> <li><input checked="" type="radio"/> Si</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		<p>La mayoría de las sospecha las define la tinción con rojo congo, pero hay escenarios en donde es de utilidad para la confirmación</p>
Precisión		
Cómo es la precisión del test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy imprecisa</li> <li><input type="radio"/> Imprecisa</li> <li><input type="radio"/> Precisa</li> <li><input checked="" type="radio"/> Muy precisa</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		
Efectos deseables		
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Triviales</li> <li><input type="radio"/> Pequeños</li> <li><input type="radio"/> Moderados</li> <li><input checked="" type="radio"/> Grandes</li> <li><input type="radio"/> Varían</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		<p>Permite certeza diagnóstica</p>
Efectos indeseables		
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grande</li> <li><input type="radio"/> Moderado</li> <li><input checked="" type="radio"/> Pequeño</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		<p>El daño potencial depende del procedimiento de la toma de muestra.</p> <p>Hematoma en el sitio de toma de muestra.</p> <p>Dependiendo del centro y del tipo de amiloidosis el test podría tener diferente rédito.</p>
---	--	--

**Certeza en la evidencia de la precisión del test**  
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la precisión del test?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		<p>La <b>confianza en la evidencia es ALTA</b>, en cuanto a riesgo de que los resultados estén sesgados. Aplicando GRADE la <b>calidad de la evidencia es ALTA</b>, siendo poco probable que Investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto.</p>

**Certeza en la evidencia de los efectos de la prueba**  
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre cualquier beneficio directo crítico o importante y sobre efectos adversos del test?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		<p>Basados en el efecto deseado de llegar a un diagnóstico en el paciente, se consideró que la evidencia es adecuada.</p>

**Certeza en la evidencia del manejo de los efectos de la prueba**  
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre el efecto del manejo guiado por los resultados de la prueba?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		<p>Inicia el camino diagnóstico para el paciente cuando no se dispone de tinción de rojo Congo.</p>

**Certeza de la evidencia del resultado/manejo de la prueba**  
¿Qué tan Seguro es el vínculo entre los resultados de la prueba y la decisión en gestión?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		<p>Si bien no se incluyeron estudios que evaluaran específicamente este punto de interés, en la práctica ante un paciente con microscopía electrónica positiva en tejidos solicitado por sospecha de amiloidosis, los profesionales tomarán conductas activas para el abordaje de dicho paciente y su condición clínica.</p>

**Certeza de los efectos**  
¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de la prueba?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		<p>La certeza de la evidencia de que el efecto es beneficiosos en cuanto a la posibilidad de hacer diagnóstico es alta.</p>

**Valores**  
¿Hay incertidumbre importante o variable sobre cuánto valora la gente los resultados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad importante</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente incertidumbre</li> <li><input type="radio"/></li> </ul>		<p>En muy variable la posición del paciente ante la posibilidad de ser diagnosticado.</p>

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

variabilidad importante <input type="radio"/> Probablemente NO incertidumbre <input type="radio"/> variabilidad importante <input type="radio"/> NO Incertidumbre o variabilidad importante		Depende morbilidad, y de las opciones que el paciente tenga de potencia; tratamiento o curación.
--	--	--

**Balance de efectos**  
 ¿El equilibrio entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> A favor de la comparación <input type="radio"/> Probablemente a favor de la comparación <input type="radio"/> No favorece ni a la comparación, ni a la intervención <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input checked="" type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sabemos		Permite el diagnóstico de certeza.  Puede hacerse con tejido de sitios clínicamente no afectados (grasa subcutánea, glándulas salivales menores o mucosa rectal); o afectados (riñón, nervio, hepática). Esto permite seleccionar sitios con menor riesgo de sangrado.

**Recursos requeridos**  
 ¿Cuán grandes son los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Costos grandes <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Grandes ahorros <input type="radio"/> Variables <input type="radio"/> no lo sabemos		Dependen del procesamiento, traslado y conservación de la muestra.

**Certeza en la evidencia de los recursos requeridos**  
 ¿Cuál es la certeza de la evidencia de los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> No se incluyen estudios		

**Costo-efectividad**  
 ¿La costo-efectividad de la intervención es a favor de la intervención o de la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> A favor de la comparación <input type="radio"/> Probablemente a favor de la comparación <input type="radio"/> No favorece ni a la comparación, ni a la intervención <input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención <input checked="" type="radio"/> Favorece la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No incluimos estudios		Habitualmente se envía la muestra de inicio con la solicitud de tinción con rojo Congo  Es útil para realizar otros diagnósticos diferenciales.

**Equidad**  
 ¿Cuál es sería el impacto sobre la equidad en salud?

GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce</li> <li>● Probablemente reduce</li> <li>○ Probablemente no tenga impacto</li> <li>○ Probablemente incremente</li> <li>○ Incrementa</li> <li>○ Varía</li> <li>○ No lo sabemos</li> </ul>		<p>En argentina no todos accederían a la práctica, ya que algunos financiadores no la reconocen.</p> <p>Depende de la cantidad de muestras obtenidas.</p>

**Aceptabilidad**

¿Es la práctica aceptable por todos los interesados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente si</li> <li>○ Si</li> <li>○ Varía</li> <li>○ No lo sabemos</li> </ul>		Algunos financiadores aún no la reconocen.

**Factibilidad**

¿Es la intervención factible de ser implementada?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>○ Probablemente si</li> <li>○ SI</li> <li>● Varía</li> <li>○ No lo sabemos</li> </ul>		Según región del país contemplada

**RESUMEN DE JUICIOS**

PROBLEMA	JUICIO						
	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sabemos
PRECISIÓN DE LA PRUEBA	Muy imprecisa	Imprecisa	Precisa	<b>muy precisa</b>		Varia	No lo sabemos
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	<b>Pequeño</b>	Moderado	<b>Grande</b>		Varia	No lo sabemos
EFFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderado	<b>Pequeño</b>	Trivial		Varia	No lo sabemos
CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE LA PRECISIÓN DE LA PRUEBA	Muy baja	<b>Baja</b>	<b>Moderada</b>	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	<b>Moderada</b>	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
CERTAINTY OF THE EVIDENCE MANAGEMENT'S EFFECTS	Muy baja	Baja	<b>Moderada</b>	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	Muy baja	Baja	Moderada	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

<b>CERTEZA EN LOS EFECTOS</b>	Muy baja	Baja	Moderada	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
<b>VALORES</b>	Incertidumbre importante o variable	<b>Probablemente Incertidumbre importante o variable</b>	Probablemente no incertidumbre importante o variable	No incertidumbre importante o variable			
<b>BALANCE DE EFECTOS</b>	A favor de la comparación	Probablemente a favor de la comparación	Ni a favor de la intervención, ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	<b>A favor de la intervención</b>	Varia	No lo sabemos
<b>RECURSOS REQUERIDOS</b>	Costos Grandes	<b>Costos moderados</b>	Ahorros y costos insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varia	No lo sabemos
<b>CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE RECURSOS REQUERIDOS</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			<b>No se incluyeron estudios</b>
<b>COSTO-EFECTIVIDAD</b>	A favor de la comparación	Probablemente a favor de la comparación	Ni a favor de la intervención, ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	<b>A favor de la intervención</b>	Varia	No se incluyeron estudios
<b>EQUIDAD</b>	Reduce	<b>Probablemente reduce</b>	Probablemente no tiene impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varia	No lo sabemos
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no	<b>Probablemente si</b>	Si		Varia	No lo sabemos
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		<b>Varia</b>	No lo sabemos

**TIPO DE RECOMENDACIÓN**

Fuerte recomendación contra la intervención	Recomendación condicional contra la intervención	Recomendación condicional para la intervención o la comparación	Recomendación condicional para la intervención	<b>Fuerte recomendación para la intervención</b>
○	○	○	○	○

**CONCLUSIONES**

**Recomendación**

Se **recomienda** en pacientes con sospecha de amiloidosis, la confirmación mediante microscopía electrónica en el tejido de biopsia.

- La mayoría de las sospechas las define la tinción con rojo Congo, pero hay escenarios en donde es de utilidad para la confirmación
- Inicia el camino diagnóstico para el paciente con sospecha de amiloidosis cuando no se cuenta con tinción con rojo Congo.
- En comparación con la microscopía óptica basada en rojo Congo, la inmunomicroscopía electrónica es más específico
- Es útil para realizar otros diagnósticos diferenciales.
- Puede hacerse con tejido de sitios clínicamente no afectados (grasa subcutánea, glándulas salivales menores o mucosa rectal); o afectados (riñón, nervio, hepática). Esto permite seleccionar sitios con menor riesgo de sangrado.
- En argentina, el procedimiento para la toma de la muestra puede ser costoso en algunas zonas del país que depende de conservación y traslado de la muestra.
- En la actualidad, en argentina, no todos los financiadores cubren la práctica

**Justificación**

El grupo de especialistas consultados consideró la evidencia de investigación presentada, así como su experiencia clínica y emitió su juicio sobre la pregunta con lo que se elaboró posteriormente la recomendación.

**RESUMEN DE REFERENCIAS**

**PREGUNTA 03**

<b>¿Debería usarse espectrometría para la tipificación de la proteína en pacientes con amiloidosis?</b>	
<b>POBLACIÓN:</b>	Pacientes con amiloidosis
<b>INTERVENCIÓN:</b>	espectrometría en biopsia de tejido
<b>PROPUESTA DE LA PRUEBA:</b>	tipificación de la proteína

<b>ROL DE LA PRUEBA:</b>	Ayudar al profesional a diagnosticar tipo de amiloidosis ante su sospecha.
<b>ENTORNO:</b>	Institución de alta complejidad
<b>ANTECEDENTES:</b>	La técnica de microdissección láser y el análisis proteómico basado en la espectrometría de masa en tándem constituyen una herramienta sensible y específica para el diagnóstico de amiloidosis. Actualmente se han convertido en el patrón oro para la tipificación de la o las proteínas originantes del amiloide en tejidos. La microdissección se realiza en la muestra de tejido teñida con rojo Congo y se extrae el material congofílico, se lo coloca en una fase soluble y se somete al análisis del espectrómetro de masa. El resultado se compara con bibliotecas de secuencias de aminoácidos y se obtiene la o las proteínas que originaron la fibrilla. (Sethi et al. 2012; Picken 2015; Vrana et al. 2014; Mollee et al. 2013; Hill and Mollee 2017; Dogan 2012; Inc. and Kernel Networks Inc. 2019; Gordon, Kannan, and Gousset 2018; Egli, n.d.; Simone 2000; Papa and Lachmann 2018)
<b>CONFLICTO DE INTERÉS:</b>	El equipo elaborador declara no presentar conflicto de interés.

**EVALUACIÓN**

Dogan, Ahmet. 2012. "Classification of Amyloidosis by Mass Spectrometry-Based Proteomics." *Amyloid and Related Disorders*. [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-389-3\\_21](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-389-3_21).

Egli, Adrian. n.d. "The Reproducibility of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF) Based Typing: Employment of Bioinformatics." <https://doi.org/10.26226/morressier.56d5ba2dd462b80296c94fca>.

Gordon, Ana, Shravan Kumar Kannan, and Karine Gousset. 2018. "A Novel Cell Fixation Method That Greatly Enhances Protein Identification in Microproteomic Studies Using Laser Capture Microdissection and Mass Spectrometry." *PROTEOMICS*. <https://doi.org/10.1002/pmic.201700294>.

Hill, Michelle M., and Peter N. Mollee. 2017. "Mass Spectrometry Analysis for Amyloidosis Typing - Is the Future Bright for Its Clinical Implementation?" *Expert Review of Proteomics*. <https://doi.org/10.1080/14789450.2017.1322905>.

Inc., Kernel Networks, and Kernel Networks Inc. 2019. "Amyloidosis Typing Using Mass Spectrometry-Based Proteomics: A New Accurate Tool for Difficult Typing." *Case Medical Research*. <https://doi.org/10.31525/ct1-nct03984721>.

Mollee, Peter, Patricia Renaut, Samuel Boros, Dorothy Loo, and Michelle Hill. 2013. "Diagnosis Of Amyloidosis Subtype By Laser-Capture Microdissection (LCM) and Tandem Mass Spectrometry (MS) Proteomic Analysis." *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.v122.21.5295.5295>.

Papa, Riccardo, and Helen J. Lachmann. 2018. "Secondary, AA, Amyloidosis." *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 44 (4): 585–603.

Picken, Maria M. 2015. "Proteomics and Mass Spectrometry in the Diagnosis of Renal Amyloidosis." *Clinical Kidney Journal*. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv087>.

Sethi, Sanjeev, Julie A. Vrana, Jason D. Theis, Nelson Leung, Anjali Sethi, Samih H. Nasr, Fernando C. Fervenza, Lynn D. Cornell, Mary E. Fidler, and Ahmet Dogan. 2012. "Laser Microdissection and Mass Spectrometry-based Proteomics Aids the Diagnosis and Typing of Renal Amyloidosis." *Kidney International*. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.108>.

Simone, N. 2000. "Laser Capture Microdissection: Beyond Functional Genomics to Proteomics." *Molecular Diagnosis*. <https://doi.org/10.1054/modi.2000.19808a>.

Vrana, J. A., J. D. Theis, S. Dasari, O. M. Mereuta, A. Dispenzieri, S. R. Zeldenrust, M. A. Gertz, P. J. Kurtin, K. L. Grogg, and A. Dogan. 2014. "Clinical Diagnosis and Typing of Systemic Amyloidosis in Subcutaneous Fat Aspirates by Mass Spectrometry-Based Proteomics." *Haematologica*. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.102764>.

<b>Problema</b> ¿El problema es una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> No lo sabemos		La definición del tipo de proteína tiene implicancias en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.  Es prioritario porque te permite guiar el tratamiento con alta precisión.  Es útil también si el paciente tiene más de un tipo de amiloidosis
<b>Precisión</b> Cómo es la precisión del test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy imprecisa <input type="radio"/> Imprecisa <input type="radio"/> Precisa <input checked="" type="radio"/> Muy precisa <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> No lo sabemos		
<b>Efectos deseables</b> ¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Triviales</li> <li><input type="radio"/> Pequeños</li> <li><input type="radio"/> Moderados</li> <li><input checked="" type="radio"/> Grandes</li> <li><input type="radio"/> Varían</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		Permite certeza diagnóstica

**Efectos indeseables**

¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grande</li> <li><input type="radio"/> Moderado</li> <li><input checked="" type="radio"/> Pequeño</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		El daño potencial depende del procedimiento de la toma de muestra. Hematoma en el sitio de toma de muestra. Dependiendo del centro y del tipo de amiloidosis el test podría tener diferente rédito.

**Certeza en la evidencia de la precisión del test**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la precisión del test?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		La <i>confianza en la evidencia es ALTA</i> , en cuanto a riesgo de que los resultados estén sesgados. Aplicando GRADE la <i>calidad de la evidencia es ALTA</i> , siendo poco probable que Investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto.

**Certeza en la evidencia de los efectos de la prueba**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre cualquier beneficio directo crítico o importante y sobre efectos adversos del test?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		Basados en el efecto deseado de llegar a un diagnóstico de certeza en el paciente, se consideró que la evidencia es adecuada.

**Certeza en la evidencia del manejo de los efectos de la prueba**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre el efecto del manejo guiado por los resultados de la prueba?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		La tipificación de la proteína permite el diagnóstico del tipo de amiloidosis, lo que permitiría su abordaje específico.

**Certeza de la evidencia del resultado/manejo de la prueba**

¿Qué tan Seguro es el vínculo entre los resultados de la prueba y la decisión en gestión?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		La tipificación de la proteína permite el diagnóstico del tipo de amiloidosis, lo que permitiría su abordaje específico.

**Certeza de los efectos**

¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de la prueba?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> </ul>		La certeza de la evidencia de que el efecto es beneficiosos en cuanto a la posibilidad de hacer diagnóstico es alta.

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Alta</li> <li>○ No incluimos estudios</li> </ul>		
---	--	--

**Valores**  
¿Hay incertidumbre importante o variable sobre cuánto valora la gente los resultados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Incertidumbre o variabilidad importante</li> <li>● Probablemente incertidumbre o variabilidad importante</li> <li>○ Probablemente NO incertidumbre o variabilidad importante</li> <li>○ NO Incertidumbre o variabilidad importante</li> </ul>		<p>En muy variable la posición del paciente ante la posibilidad de ser diagnosticado.</p> <p>Depende morbimortalidad, y de las opciones que el paciente tenga de potencia; tratamiento o curación.</p>

**Balance de efectos**  
¿El equilibrio entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A favor de la comparación</li> <li>○ Probablemente a favor de la comparación</li> <li>○ No favorece ni a la comparación, ni a la intervención</li> <li>○ Probablemente favorece la intervención</li> <li>● Favorece la intervención</li> <li>○ Varía</li> <li>○ No lo sabemos</li> </ul>		<p>Permite el diagnóstico de certeza.</p> <p>Puede hacerse con tejido de sitios clínicamente no afectados (grasa subcutánea, glándulas salivales menores o mucosa rectal); o afectados (riñón, nervio, hepática). Esto permite seleccionar sitios con menor riesgo de sangrado.</p>

**Recursos requeridos**  
¿Cuán grandes son los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costos grandes</li> <li>○ Costos moderados</li> <li>○ Costos y ahorros insignificantes</li> <li>○ Ahorros moderados</li> <li>○ Grandes ahorros</li> <li>○ Variables</li> <li>● no lo sabemos</li> </ul>		<p>Argentina no cuenta actualmente con el recurso</p>

**Certeza en la evidencia de los recursos requeridos**  
¿Cuál es la certeza de la evidencia de los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>○ baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> <li>● No se incluyen estudios</li> </ul>		

**Costo-efectividad**  
¿La costo-efectividad de la intervención es a favor de la intervención o de la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A favor de la comparación</li> <li>○ Probablemente a favor de la comparación</li> <li>○ No favorece ni a la comparación, ni a la intervención</li> <li>● Probablemente favorece la intervención</li> <li>○ Favorece la intervención</li> <li>○ Varia</li> <li>○ No incluimos estudios</li> </ul>		<p>Su utilización excluye la necesidad de microscopía electrónica. La toma de muestra es igual, pero se prepara distinto la muestra. Entrenamiento, compra de equipo y cobertura de la práctica.</p>
---	--	--

**Equidad**  
¿Cuál es sería el impacto sobre la equidad en salud?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reduce</li> <li>○ Probablemente reduce</li> <li>○ Probablemente no tenga impacto</li> <li>○ Probablemente incremente</li> <li>○ Incrementa</li> <li>○ Varia</li> <li>○ No lo sabemos</li> </ul>		<p>En argentina no todos accederían a la práctica, no se encuentra cubierta por los financiadores.</p>

**Aceptabilidad**  
¿Es la práctica aceptable por todos los interesados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente si</li> <li>○ Si</li> <li>○ Varia</li> <li>○ No lo sabemos</li> </ul>		<p>Algunos financiadores no la reconocen.</p>

**Factibilidad**  
¿Es la intervención factible de ser implementada?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>● Probablemente si</li> <li>○ SI</li> <li>○ Varia</li> <li>○ No lo sabemos</li> </ul>		

**RESUMEN DE JUICIOS**

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sabemos
PRECISIÓN DE LA PRUEBA	Muy imprecisa	Imprecisa	Precisa	muy precisa		Varia	No lo sabemos
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sabemos
EFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varia	No lo sabemos
CERTEZA EN LA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

EVIDENCIA DE LA PRECISIÓN DE LA PRUEBA								incluyeron estudios
CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	<b>Moderada</b>	<b>Alta</b>				No se incluyeron estudios
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS	Muy baja	Baja	<b>Moderada</b>	<b>Alta</b>				No se incluyeron estudios
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	Muy baja	Baja	Moderada	<b>Alta</b>				No se incluyeron estudios
CERTEZA EN LOS EFECTOS	Muy baja	Baja	Moderada	<b>Alta</b>				No se incluyeron estudios
VALORES	Incertidumbre importante o variable	<b>Probablemente Incertidumbre importante o variable</b>	Probablemente no incertidumbre importante o variable	No incertidumbre importante o variable				
BALANCE DE EFECTOS	A favor de la comparación	Probablemente a favor de la comparación	Ni a favor de la intervención, ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	<b>A favor de la intervención</b>	Varia		No lo sabemos
RECURSOS REQUERIDOS	Costos Grandes	Costos moderados	Ahorros y costos insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varia		<b>No lo sabemos</b>
CERTEZA EN LA EVIDENCIA RECURSOS REQUERIDOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta				<b>No se incluyeron estudios</b>
COSTO-EFECTIVIDAD	A favor de la comparación	Probablemente a favor de la comparación	Ni a favor de la intervención, ni la comparación	<b>Probablemente a favor de la intervención</b>	A favor de la intervención	Varia		No se incluyeron estudios
EQUIDAD	<b>Reduce</b>	Probablemente reduce	Probablemente no tiene impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varia		No lo sabemos
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	<b>Probablemente si</b>	Si		Varia		No lo sabemos
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		<b>Varia</b>		No lo sabemos

**TIPO DE RECOMENDACIÓN**

Fuerte recomendación contra la intervención	Recomendación condicional contra la intervención	Recomendación condicional para la intervención o la comparación	Recomendación condicional para la intervención	Fuerte recomendación para la intervención
---	--	---	--	---

**CONCLUSIONES**

**Recomendación**

- Se **recomienda** en pacientes con amiloidosis, la tipificación de la proteína mediante espectrometría de masa.
- La definición del tipo de proteína tiene implicancias en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.
  - La inmunomicroscopía permite la correcta caracterización de la proteína amiloide en prácticamente todos los casos y representa una alternativa viable a la masa espectrometría.
  - SU utilización excluye la necesidad de microscopía electrónica
  - No se realiza en Argentina

**Justificación**

El grupo de especialistas consultados consideró la evidencia de investigación presentada, así como su experiencia clínica y emitió su juicio sobre la pregunta con lo que se elaboró posteriormente la recomendación.

**RESUMEN DE REFERENCIAS**

**PREGUNTA 04**

¿Debería usarse inmunomicroscopía electrónica para la tipificación de la proteína en pacientes con amiloidosis?	
<b>POBLACIÓN:</b>	Pacientes con amiloidosis
<b>INTERVENCIÓN:</b>	inmunomicroscopía electrónica en biopsia de tejido
<b>PROPUESTA DE LA PRUEBA:</b>	tipificación de la proteína
<b>ROL DE LA PRUEBA:</b>	Ayudar al profesional a diagnosticar tipo de amiloidosis ante su sospecha.
<b>ENTORNO:</b>	Institución de alta complejidad
<b>ANTECEDENTES:</b>	<p>la inmunomicroscopía permite la correcta caracterización de la proteína amiloide en prácticamente todos los casos y representa una alternativa viable a la masa espectrometría.</p> <p>La tinción positiva para kappa o lambda indica amiloidosis AL; para transtiretina indica amiloidosis ATTR (mutada o wild type); para el componente amiloide A sérico indica amiloidosis secundaria (AA)</p> <p>La tinción inmunohistoquímica sólo debe realizarse si se cuenta con anticuerpos de calidad y en centros con una considerable experiencia con los anticuerpos, ya que los falsos negativos y los falsos positivos son comunes en manos inexpertas.</p> <p>La caracterización de la proteína tiene implicancias en cuanto al tratamiento y pronóstico de la enfermedad.</p> <p>El tipo amiloidosis puede diagnosticarse en biopsias realizando inmunohistoquímica en tejidos, utilizando anticuerpos monoclonales. Este método es el más utilizado actualmente en todo el mundo para definir la entidad y está ampliamente aceptado en los centros de referencia. (R. P. Linke, Gärtner, and Michels 1995; Reinhold P. Linke 2015; Picken, Herrera, and Dogan 2015; Palladini et al. 2017; Lane et al. 2017; Lachmann et al. 2007; Papa and Lachmann 2018)</p> <p>La técnica de inmunomicroscopía electrónica consiste en el análisis de una muestra de tejido en el microscopio electrónico con anticuerpos monoclonales con sales de oro específicos para determinadas proteínas amiloidogénicas.</p> <p>Este método permite una caracterización comparable a la espectrometría de masa, si bien su disponibilidad es menor a esta última en todo el mundo. (Arbustini et al. 2002; T. Ishii and Haga 1978; Tsuyoshi Ishii and Haga 1976) El Profesor Giampaolo Merlini de la Universidad de Pavia es quien ha tenido más experiencia en este método y ha compartido generosamente en varias oportunidades su experiencia con la tesista. Además, la tesista tuvo la oportunidad de utilizar este método para resolución de casos clínicos sin diagnóstico certero.</p>
<b>CONFLICTO DE INTERÉS:</b>	El equipo elaborador declara no presentar conflicto de interés.

**EVALUACIÓN**

Arbustini, Eloisa, Laura Verga, Monica Concardi, Giovanni Palladini, Laura Obici, and Giampaolo Merlini. 2002. "Electron and Immuno-Electron Microscopy of Abdominal Fat Identifies and Characterizes Amyloid Fibrils in Suspected Cardiac Amyloidosis." *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 9 (2): 108–14.

Ishii, T., and S. Haga. 1978. "PRESENCE OF IMMUNOGLOBULINS IN AMYLOID FIBRILS OF SENILE PLAQUES. IMMUNO-FLUORESCENT AND IMMUNO-ELECTRON MICROSCOPIC EVIDENCES." *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. <https://doi.org/10.1097/00005072-197809000-00203>.

Ishii, Tsuyoshi, and Seiichi Haga. 1976. "Immuno-Electron Microscopic Localization of Immunoglobulins in Amyloid Fibrils of Senile Plaques." *Acta Neuropathologica*. <https://doi.org/10.1007/bf00685368>.

Lachmann, Helen J., Hugh J. B. Goodman, Janet A. Gilbertson, J. Ruth Gallimore, Caroline A. Sabin, Julian D. Gillmore, and Philip N. Hawkins. 2007. "Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis." *The New England Journal of Medicine* 356 (23): 2361–71.

Lane, Thirusha, Jennifer H. Pinney, Janet A. Gilbertson, David F. Hutt, Dorota M. Rowczenio, Shameem Mahmood, Sajitha Sachchithanantham, et al. 2017. "Changing Epidemiology of AA Amyloidosis: Clinical Observations over 25 Years at a Single National Referral Centre." *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis* 24 (3): 162–66.

Linke, Reinhold P. 2015. "Diagnosis of Minimal Amyloid Deposits by Congo Red Fluorescence and Amyloid Type-Specific Immunohistochemistry: A Review." *Current Clinical Pathology*. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-19294-9\\_14](https://doi.org/10.1007/978-3-319-19294-9_14).

Linke, R. P., H. V. Gärtner, and H. Michels. 1995. "High-Sensitivity Diagnosis of AA Amyloidosis Using Congo Red and Immunohistochemistry Detects Missed Amyloid Deposits." *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society* 43 (9): 863–69.

Palladini, Giovanni, Eloisa Riva, Marco Basset, Francesca Russo, Paolo Milani, Ettore Pasquinucci, Andrea Foli, et al. 2017. "Prognostication of Survival and Progression to Dialysis in AA Amyloidosis." *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The*

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

Official Journal of the International Society of Amyloidosis 24 (sup1): 136–37.

Papa, Riccardo, and Helen J. Lachmann. 2018. "Secondary, AA, Amyloidosis." *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 44 (4): 585–603.

Picken, Maria M., Guillermo A. Herrera, and Ahmet Dogan. 2015. *Amyloid and Related Disorders: Surgical Pathology and Clinical Correlations*. Humana Press.

Problema		
¿El problema es una prioridad?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no</li> <li><input type="radio"/> Probablemente si</li> <li><input checked="" type="radio"/> Si</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		<p>La definición del tipo de proteína tiene implicancias en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.</p> <p>La inmunomicroscopía permite la correcta caracterización de la proteína amiloide en prácticamente todos los casos y representa una alternativa viable a la masa espectrometría.</p> <p>La tinción positiva para kappa o lambda indica amiloidosis AL; para transtiretina indica amiloidosis ATTR (mutada o wild type); para el componente amiloide A sérico indica amiloidosis secundaria (AA)</p>
Precisión		
Cómo es la precisión del test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy imprecisa</li> <li><input type="radio"/> Imprecisa</li> <li><input type="radio"/> Precisa</li> <li><input checked="" type="radio"/> Muy precisa</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		
Efectos deseables		
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Triviales</li> <li><input type="radio"/> Pequeños</li> <li><input type="radio"/> Moderados</li> <li><input checked="" type="radio"/> Grandes</li> <li><input type="radio"/> Varían</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		Permite certeza diagnóstica
Efectos indeseables		
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grande</li> <li><input type="radio"/> Moderado</li> <li><input checked="" type="radio"/> Pequeño</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		<p>El daño potencial depende del procedimiento de la toma de muestra.</p> <p>Hematoma en el sitio de toma de muestra.</p> <p>Dependiendo del centro y del tipo de amiloidosis el test podría tener diferente rédito.</p>
Certeza en la evidencia de la precisión del test		
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la precisión del test?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		<p>La <b>confianza en la evidencia es ALTA</b>, en cuanto a riesgo de que los resultados estén sesgados. Aplicando GRADE la <b>calidad de la evidencia es ALTA</b>, siendo poco probable que Investigación adicional tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto.</p>
Certeza en la evidencia de los efectos de la prueba		
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre cualquier beneficio directo crítico o importante y sobre efectos adversos del test?		

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		Basados en el efecto deseado de llegar a un diagnóstico de certeza en el paciente, se consideró que la evidencia es adecuada.

**Certeza en la evidencia del manejo de los efectos de la prueba**  
 ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre el efecto del manejo guiado por los resultados de la prueba?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		La tipificación de la proteína permite el diagnóstico del tipo de amiloidosis, lo que permitiría su abordaje específico.

**Certeza de la evidencia del resultado/manejo de la prueba**  
 ¿Qué tan Seguro es el vínculo entre los resultados de la prueba y la decisión en gestión?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		La tipificación de la proteína permite el diagnóstico del tipo de amiloidosis, lo que permitiría su abordaje específico.

**Certeza de los efectos**  
 ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de la prueba?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		La certeza de la evidencia de que el efecto es beneficiosos en cuanto a la posibilidad de hacer diagnóstico es alta.

**Valores**  
 ¿Hay incertidumbre importante o variable sobre cuánto valora la gente los resultados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad importante</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente incertidumbre o variabilidad importante</li> <li><input type="radio"/> Probablemente NO incertidumbre o variabilidad importante</li> <li><input type="radio"/> NO Incertidumbre o variabilidad importante</li> </ul>		<p>En muy variable la posición del paciente ante la posibilidad de ser diagnosticado.</p> <p>Depende morbimortalidad, y de las opciones que el paciente tenga de potencia; tratamiento o curación.</p>

**Balance de efectos**  
 ¿El equilibrio entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> A favor de la comparación</li> <li><input type="radio"/> Probablemente a favor de la comparación</li> <li><input type="radio"/> No favorece ni a la comparación, ni a la intervención</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favorece la intervención</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		<p>Permite el diagnóstico de certeza.</p> <p>Puede hacerse con tejido de sitios clínicamente no afectados (grasa subcutánea, glándulas salivales menores o mucosa rectal); o afectados (riñón, nervio, hepática). Esto permite seleccionar sitios con menor riesgo de sangrado.</p>

--	--	--

**Recursos requeridos**  
¿Cuán grandes son los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Costos grandes</li> <li>○ Costos moderados</li> <li>○ Costos y ahorros insignificantes</li> <li>○ Ahorros moderados</li> <li>○ Grandes ahorros</li> <li>○ Variables</li> <li>○ no lo sabemos</li> </ul>		<p>Hay un único centro que lo realiza, ubicado en Italia.</p> <p>Se necesita recursos para la conservación, traslado de la muestra y los permisos para el traslado internacional del material biológico.</p>

**Certeza en la evidencia de los recursos requeridos**  
¿Cuál es la certeza de la evidencia de los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>○ baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> <li>● No se incluyen estudios</li> </ul>		

**Costo-efectividad**  
¿La costo-efectividad de la intervención es a favor de la intervención o de la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A favor de la comparación</li> <li>○ Probablemente a favor de la comparación</li> <li>○ No favorece ni a la comparación, ni a la intervención</li> <li>○ Probablemente favorece la intervención</li> <li>○ Favorece la intervención</li> <li>○ Varia</li> <li>● No incluimos estudios</li> </ul>		<p>Hay un único centro en el mundo, ubicado en Italia que realiza la práctica.</p>

**Equidad**  
¿Cuál es sería el impacto sobre la equidad en salud?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Reduce</li> <li>○ Probablemente reduce</li> <li>○ Probablemente no tenga impacto</li> <li>○ Probablemente incremente</li> <li>○ Incrementa</li> <li>○ Varia</li> <li>○ No lo sabemos</li> </ul>		<p>En argentina no todos accederían a la práctica, no se encuentra cubierta por los financiadores.</p>

**Aceptabilidad**

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

Es la práctica aceptable por todos los interesados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sabemos		Algunos financiadores no la reconocen.
Factibilidad Es la intervención factible de ser implementada?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente si <input type="radio"/> SI <input checked="" type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sabemos		Un solo centro en el mundo en Italia realiza la práctica.  La tinción inmunohistoquímica sólo debe realizarse si se cuenta con anticuerpos de calidad y en centros con una considerable experiencia con los anticuerpos, ya que los falsos negativos y los falsos positivos son comunes en manos inexpertas.

**RESUMEN DE JUICIOS**

PROBLEMA	JUICIO						
	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sabemos
PRECISIÓN DE LA PRUEBA	Muy imprecisa	Imprecisa	Precisa	muy precisa		Varia	No lo sabemos
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sabemos
EFFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varia	No lo sabemos
CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE LA PRECISIÓN DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios
CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios
CERTAINTY OF THE EVIDENCE MANAGEMENT'S EFFECTS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios
CERTEZA EN LOS EFECTOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios
VALORES	Incertidumbre importante o variable	Probablemente Incertidumbre importante o variable	Probablemente no incertidumbre importante o variable	No incertidumbre importante o variable			
BALANCE DE EFECTOS	A favor de la comparación	Probablemente a favor de la comparación	Ni a favor de la intervención, ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención		<b>A favor de la intervención</b>	Varia No lo sabemos
RECURSOS REQUERIDOS	Costos Grandes	Costos moderados	Ahorros y costos insignificantes	Ahorros moderados		Ahorros grandes Varia	No lo sabemos

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

<b>CERTEZA EN LA EVIDENCIA RECURSOS REQUERIDOS</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			<b>No se incluyeron estudios</b>
<b>COSTO-EFECTIVIDAD</b>	A favor de la comparación	Probablemente a favor de la comparación	Ni a favor de la intervención, ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	<b>A favor de la intervención</b>	Varia	No se incluyeron estudios
<b>EQUIDAD</b>	<b>Reduce</b>	Probablemente reduce	Probablemente no tiene impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varia	No lo sabemos
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no	<b>Probablemente si</b>	Si		Varia	No lo sabemos
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no	Probablemente si	<b>Si</b>		<b>Varia</b>	No lo sabemos

**TIPO DE RECOMENDACIÓN**

Fuerte recomendación contra la intervención	Recomendación condicional contra la intervención	Recomendación condicional para la intervención o la comparación	Recomendación condicional para la intervención	<b>Fuerte recomendación para la intervención</b>
---	--	---	--	--

**CONCLUSIONES**

**Recomendación**

Se **recomienda** en pacientes con amiloidosis, la tipificación de la proteína mediante inmunomicroscopía óptica y/o electrónica, en la medida que haya anticuerpos confiables.

- La definición del tipo de proteína tiene implicancias en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.
- La inmunomicroscopía permite la correcta caracterización de la proteína amiloide en prácticamente todos los casos y representa una alternativa viable a la masa espectrometría.
- Solo un centro en Italia realiza la práctica.

**Justificación**

El grupo de especialistas consultados consideró la evidencia de investigación presentada, así como su experiencia clínica y emitió su juicio sobre la pregunta con lo que se elaboró posteriormente la recomendación.

**RESUMEN DE REFERENCIAS**

**PREGUNTA 05**

<b>¿Debería usarse medición de cadenas livianas en suero para el diagnóstico de amiloidosis AL?</b>	
<b>POBLACIÓN:</b>	Pacientes con amiloidosis
<b>INTERVENCIÓN:</b>	Medición de cadenas kappa y lambda en suero
<b>PROPUESTA DE LA PRUEBA:</b>	Diagnóstico de amiloidosis AL
<b>ROL DE LA PRUEBA:</b>	Ayudar al profesional a diagnosticar amiloidosis AL ante su sospecha.
<b>ENTORNO:</b>	Institución de alta complejidad
<b>ANTECEDENTES:</b>	<p>En pacientes con sospecha de amiloidosis AL, tiene valor encontrar un nivel elevado de lagunas de las dos cadenas (Kappa o Lambda) con alteración de la relación entre ambas</p> <p>La relación anormal de cadena ligera libre de suero es evidencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales. (es menos frecuente una enfermedad linfoproliferativa crónica B)</p> <p>Algunas consideraciones</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Las FLC monoclonales se encuentran también en pacientes con otras neoplasias malignas de células B, como mieloma y MGUS.</li> <li>-Las FLC aumentan en la enfermedad renal crónica porque aumenta la vida media.</li> </ul>

<b>SUBGRUPOS:</b>	Pacientes con amiloidosis AL
<b>CONFLICTO DE INTERÉS:</b>	El equipo elaborador declara no presentar conflicto de interés.

**EVALUACIÓN**

**Problema**  
¿El problema es una prioridad?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> No lo sabemos	La relación anormal de cadena ligera libre de suero es evidencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales. El resultado es positivo cuando hay un nivel elevado de kappa o lambda junto con una relación alterada de la cadena ligera libre de kappa a lambda libre. (1)  Algunas consideraciones -Las FLC monoclonales se encuentran también en pacientes con otras neoplasias malignas de células B, como mieloma y MGUS. -Las FLC aumentan en la enfermedad renal crónica porque aumenta la vida media.	La medición de cadenas livianas libres en suero es uno de los test más sensibles para hacer diagnóstico de amiloidosis AL.  En el contexto de diagnóstico de amiloidosis, permiten asumir el diagnóstico de tipo de amiloidosis AL y el pronóstico.  A nivel local, es uno de los criterios que se utiliza para equiparar la capacidad diagnóstica del Gold standard que es la espectrometría de masa.

**Precisión**  
Cómo es la precisión del test?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy imprecisa <input type="radio"/> Imprecisa <input checked="" type="radio"/> Precisa <input type="radio"/> Muy precisa <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> No lo sabemos	Un estudio investigó la eficacia de FLC-MDPA en la distinción entre amiloidosis AL y desórdenes no malignos de células plasmáticas. Los grupos difirieron en el perfil de paraproteínas. Aplicaron la técnica en forma ciega en pacientes con diferente diagnóstico, encontrando que la eficacia de FLC-MDPA para distinguir entre amiloidosis AL y desórdenes no malignos de células plasmáticas presentó una Sensibilidad del 92,5% (IC95% 78-98) y una especificidad de 77,2% (IC95% 58-88), con un VPN de 91,9%, and VPP de 78,7%. (2)	Si bien la técnica es analíticamente dificultosa, en el escenario de pacientes con diagnóstico confirmado de amiloidosis por biopsia, el test resulta preciso para el diagnóstico de AL.  La presencia de amiloidosis y cadenas livianas altas en forma aislada no hace diagnóstico de amiloidosis AL, es uno de los criterios. El Gold standard es la espectrometría de masa

**Efectos deseables**  
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Moderados <input checked="" type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sabemos		El diagnóstico oportuno es importante. La ausencia de cadenas livianas pone en duda el diagnóstico de amiloidosis AL.

**Efectos indeseables**  
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> No lo sabemos		La intervención es segura, teniendo solo el riesgo de una venopunción de vena periférica.

**Certeza en la evidencia de la precisión del test**  
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la precisión del test?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta		AL ser estudios principalmente observacionales retrospectivos se encuentran alcanzado por sesgos propios del tipo de diseño.

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

○ No incluimos estudios		
-------------------------	--	--

**Certeza en la evidencia de los efectos de la prueba**  
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre cualquier beneficio directo crítico o importante y sobre efectos adversos del test?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>● Alta</li> <li>○ No incluimos estudios</li> </ul>		<p>La ausencia de cadenas livianas pone en duda el diagnóstico de amiloidosis AL.</p> <p>Su presencia es uno de los criterios diagnósticos para tipificación de AL en pacientes con amiloidosis</p>

**Certeza en la evidencia del manejo de los efectos de la prueba**  
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre el efecto del manejo guiado por los resultados de la prueba?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>● Alta</li> <li>○ No incluimos estudios</li> </ul>		<p>La medición de cadenas livianas libres en suero es uno de los test más sensibles para hacer diagnóstico de amiloidosis.</p> <p>En el contexto de diagnóstico de amiloidosis, permiten asumir el diagnóstico de tipo de amiloidosis AL y el pronóstico.</p>

**Certeza de la evidencia del resultado/manejo de la prueba**  
¿Qué tan Seguro es el vínculo entre los resultados de la prueba y la decisión en gestión?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>● Alta</li> <li>○ No incluimos estudios</li> </ul>	Solo un 3% de los pacientes con test negativo padecen amiloidosis AL.	Si bien, no se han incluido trabajos que evalúen la evidencia en el manejo de los efectos de la prueba, la ausencia de cadenas livianas pone en duda el diagnóstico de amiloidosis AL.

**Certeza de los efectos**  
¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de la prueba?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>○ Baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>● Alta</li> <li>○ No incluimos estudios</li> </ul>		La certeza de la evidencia de que el efecto es beneficiosos en cuanto a la posibilidad de hacer diagnóstico es alta.

**Valores**  
¿Hay incertidumbre importante o variable sobre cuánto valora la gente los resultados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Incertidumbre o variabilidad importante</li> <li>○ Probablemente incertidumbre o variabilidad importante</li> <li>● Probablemente NO incertidumbre o variabilidad importante</li> <li>○ NO Incertidumbre o variabilidad importante</li> </ul>		Probablemente no haya variabilidad en el valor que los pacientes le atribuyen a la práctica.

**Balance de efectos**  
¿El equilibrio entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A favor de la comparación</li> <li>○ Probablemente a favor de la comparación</li> <li>○ No favorece ni a la comparación, ni a la intervención</li> <li>○ Probablemente favorece la intervención</li> <li>● Favorece la intervención</li> <li>○ Varia</li> <li>○ No lo sabemos</li> </ul>		<p>La medición de cadenas livianas libres en suero es uno de los test más sensibles para hacer diagnóstico de amiloidosis AL.</p> <p>En el contexto de diagnóstico de amiloidosis, permiten asumir el diagnóstico de tipo de amiloidosis AL y el pronóstico.</p> <p>La intervención es segura, teniendo solo el riesgo de una venopunción de vena periférica.</p>
---	--	---

**Recursos requeridos**  
¿Cuán grandes son los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costos grandes</li> <li>● Costos moderados</li> <li>○ Costos y ahorros insignificantes</li> <li>○ Ahorros moderados</li> <li>○ Grandes ahorros</li> <li>○ Variables</li> <li>○ no lo sabemos</li> </ul>		<p>En un centro de alta complejidad, se utilizan recursos ya existentes que podrían economizar la práctica al ser compartida.</p> <p>Se necesita personal entrenado para la práctica.</p>

**Certeza en la evidencia de los recursos requeridos**  
¿Cuál es la certeza de la evidencia de los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Muy baja</li> <li>○ baja</li> <li>○ Moderada</li> <li>○ Alta</li> <li>● No se incluyen estudios</li> </ul>		

**Costo-efectividad**  
¿La costo-efectividad de la intervención es a favor de la intervención o de la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ A favor de la comparación</li> <li>○ Probablemente a favor de la comparación</li> <li>○ No favorece ni a la comparación, ni a la intervención</li> <li>○ Probablemente favorece la intervención</li> <li>○ Favorece la intervención</li> <li>● Varia</li> <li>○ No incluimos estudios</li> </ul>		<p>Dependerá de cada centro considerado.</p>

**Equidad**  
¿Cuál es sería el impacto sobre la equidad en salud?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce</li> <li>● Probablemente reduce</li> <li>○ Probablemente no tenga impacto</li> <li>○ Probablemente incremente</li> <li>○ Incrementa</li> <li>○ Varia</li> <li>○ No lo sabemos</li> </ul>		<p>Si se recomienda la práctica, posiblemente haya reducción de equidad por las características regionales. Pacientes graves que requieran el estudio, pero se encuentren a una gran distancia del centro especializado, no podrá acceder a la práctica y tal vez no todos los prestadores cubran la intervención.</p>

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

Aceptabilidad ¿Es la práctica aceptable por todos los interesados?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sabemos		La práctica sería ampliamente aceptada por todos los actores del sistema de salud, ya que permite un diagnóstico oportuno.

  

Factibilidad ¿Es la intervención factible de ser implementada?		
JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente si <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sabemos		En centros de alta complejidad, hay laboratorios que podrían implementarlo.  Haría falta evaluación de costo efectividad en cada región, entre instaurar la práctica versus los costos del traslado y conservación de la muestra.

**RESUMEN DE JUICIOS**

PROBLEMA	JUICIO							
	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sabemos	
PRECISIÓN DE LA PRUEBA	Muy imprecisa	Imprecisa	Precisa	muy precisa		Varia	No lo sabemos	
EFFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sabemos	
EFFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varia	No lo sabemos	
CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE LA PRECISIÓN DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios	
CERTEZA EN LOS EFECTOS DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE MANAGEMENT'S EFFECTS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios	
CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios	
CERTEZA EN LOS EFECTOS	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios	
VALORES	Incertidumbre importante o variable	Probablemente Incertidumbre importante o variable	Probablemente no incertidumbre importante o variable	No incertidumbre importante o variable				
BALANCE DE EFECTOS	A favor de la	Probablemente a	Ni a favor de la	Probablemente a		A favor de la	Varia	No lo sabemos

## GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V

	comparación	favor de la comparación	la intervención, ni la comparación	favor de la intervención	<b>intervención</b>		
<b>RECURSOS REQUERIDOS</b>	Costos Grandes	<b>Costos moderados</b>	Ahorros y costos insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	Varia	No lo sabemos
<b>CERTEZA EN LA EVIDENCIA RECURSOS REQUERIDOS</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			<b>No se incluyeron estudios</b>
<b>COSTO-EFECTIVIDAD</b>	A favor de la comparación	Probablemente a favor de la comparación	Ni a favor de la intervención, ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	<b>Varia</b>	No se incluyeron estudios
<b>EQUIDAD</b>	Reduce	<b>Probablemente reduce</b>	Probablemente no tiene impacto	Probablemente incrementa	Incrementa	Varia	No lo sabemos
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no	<b>Probablemente si</b>	Si		Varia	No lo sabemos
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no	Probablemente si	<b>Si</b>		Varia	No lo sabemos

### TIPO DE RECOMENDACIÓN

Fuerte recomendación contra la intervención	Recomendación condicional contra la intervención	Recomendación condicional para la intervención o la comparación	Recomendación condicional para la intervención	<b>Fuerte recomendación para la intervención</b>
---	--	---	--	--

### CONCLUSIONES

#### Recomendación

Se **recomienda** en pacientes con sospecha de amiloidosis AL, la medición de las cadenas livianas libres sérica para evaluación de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales.

- La medición de cadenas livianas libres en suero es uno de los test más sensibles para hacer diagnóstico de amiloidosis AL.
- En el contexto de diagnóstico de amiloidosis, permiten asumir el diagnóstico de tipo de amiloidosis AL, que tiene implicancias en cuanto al tratamiento y el pronóstico.
- La intervención es segura, teniendo solo el riesgo de una venopunción de vena periférica.
- El balance de efectos es a favor de realizar la práctica ante la sospecha de un paciente con amiloidosis AL.

#### Justificación

El grupo de especialistas consultados consideró la evidencia de investigación presentada, así como su experiencia clínica y emitió su juicio sobre la pregunta con lo que se elaboró posteriormente la recomendación.

### RESUMEN DE REFERENCIAS

1. Gillmore JD, Wechalekar A, Bird J, Cavenagh J, Hawkins S, Kazmi M, Lachmann HJ, Hawkins PN, Pratt G, Committee., BCSH. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis.. Br J Haematol.; 2015.
2. Gatt ME, Kaplan B, Yogev D, Slyusarevsky E, Pogrebjiski G, Golderman S, et al.. The use of serum free light chain dimerization patterns assist in the diagnosis of AL amyloidosis.. Br J Haematol.; 2018.

### PREGUNTA 06

Debería usarse inmunofijación sérica y urinaria para el diagnóstico de amiloidosis AL en pacientes con amiloidosis?

<b>POBLACIÓN:</b>	Pacientes con sospecha de amiloidosis
<b>INTERVENCIÓN:</b>	Inmunofijación de proteína en sangre y orina
<b>PROPUESTA DE LA PRUEBA:</b>	Diagnóstico de amiloidosis AL
<b>ROL DE LA PRUEBA:</b>	Ayudar al profesional a diagnosticar amiloidosis AL ante su sospecha.
<b>ENTORNO:</b>	Institución de alta complejidad

<b>ANTECEDENTES:</b>	
<b>SUBGRUPOS:</b>	Pacientes con amiloidosis AL
<b>CONFLICTO DE INTERÉS:</b>	El equipo elaborador declara no presentar conflicto de interés.

**EVALUACIÓN**

**Problema**  
¿El problema es una prioridad?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> No lo sabemos	Las técnicas de inmunofijación diseñadas para identificar cadenas ligeras detectarán la proteína monoclonal sérica o urinaria entre el 80-90% de las amiloidosis AL.  Hay un subgrupo de pacientes que tiene niveles de proteína monoclonal muy pequeños que solo pueden detectarse por inmunofijación.	

**Precisión**  
Cómo es la precisión del test?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy imprecisa <input type="radio"/> Imprecisa <input checked="" type="radio"/> Precisa <input type="radio"/> Muy precisa <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> No lo sabemos		Es menos sensible que la detección de cadena livianas libres en suero, pero si está presente en pacientes con sospecha, es precisa.

**Efectos deseables**  
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Triviales <input type="radio"/> Pequeños <input type="radio"/> Moderados <input checked="" type="radio"/> Grandes <input type="radio"/> Varían <input type="radio"/> No lo sabemos		La probabilidad de obtener un beneficio es alta, ya que la presencia de proteína por inmunofijación permite el diagnóstico de amiloidosis AL.

**Efectos indeseables**  
¿Cuán sustanciales son los efectos indeseables anticipados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Grande <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> No lo sabemos		La intervención es segura, teniendo solo el riesgo de una venopunción de vena periférica.  Puede resultar una molestia y complejo para el paciente la recolección de orina de 24 horas.

**Certeza en la evidencia de la precisión del test**  
¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre la precisión del test?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No incluimos estudios	La inmunofijación por electroforesis sérica (IFE), con un límite de detección de 50 mg/dL, identificó la proteína monoclonal en 15/50(30%) personas de una cohorte global de pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL, en 7/17 (41% (IC95% 15–67) en los casos de diagnóstico temprano y 8/33, 24% (IC95% 9–40) en	AL ser estudios principalmente observacionales retrospectivos se encuentran alcanzado por sesgos propios del tipo de diseño.  La certeza en la precisión de la prueba es moderada, principalmente por verse afectada por tamaños muestrales pequeños e IC95% amplios.

	<p>pacientes bajo tratamiento. (1)</p> <p>La electroforesis por inmunofijación de alta resolución con gel de agarosa (HR-IFE). La sensibilidad global para la técnica de HR-IFE en suero fue del 95% (IC95% 89–98, 109/115), para cadenas kappa del 83% (IC95% 67–94, 25/30) y para cadenas lambda del 99% (IC95% 94–100, 84/85). La sensibilidad global para la técnica de HR-IFE en orina fue del 95% (IC95% 89–98, 109/115), para cadenas kappa del 97% (IC95% 85–100, 29/30) y para cadenas lambda del 94% (IC95% 87–98, 80/85). La sensibilidad global para la técnica de HR-IFE combinada en sangre y en orina fue del 100% (115/115), para cadenas kappa del 100% (30/30) y para cadenas lambda del 100% (85/85).</p> <p>La sensibilidad global para la técnica IFE semiautomático en suero fue del 80% (IC95% 72–87, 92/115), para cadenas kappa del 60% (IC95% 42–76, 18/30) y para cadenas lambda del 87% (IC95% 79–93, 74/85). La sensibilidad global para la técnica IFE semiautomático en orina fue del 67% (IC95% 58–75, 77/115), para cadenas kappa del 70% (IC95% 52–84, 21/30) y para cadenas lambda del 65% (IC95% 55–75, 56/85). La sensibilidad global para la técnica combinada de IFE semiautomático en suero y en orina fue del 96% (IC95% 91–98, 110/115), para cadenas kappa del 90% (IC95% 75–97, 27/30) y para cadenas lambda del 98% (IC95% 92–100, 83/85). (2)</p>	<p>La precisión mejora al combinar la inmunofijación en sangre y en orina.</p>
--	---	--

**Certeza en la evidencia de los efectos de la prueba**  
 ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre cualquier beneficio directo crítico o importante y sobre efectos adversos del test?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		<p>Si bien la certeza en que los efectos beneficiosos es alta porque su positividad permite el diagnóstico, el resultado depende de especificidad del anticuerpo utilizado.</p>

**Certeza en la evidencia del manejo de los efectos de la prueba**  
 ¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre el efecto del manejo guiado por los resultados de la prueba?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		<p>En el contexto de diagnóstico de amiloidosis, permiten asumir el diagnóstico de tipo de amiloidosis AL y el pronóstico.</p>

**Certeza de la evidencia del resultado/manejo de la prueba**  
 ¿Qué tan Seguro es el vínculo entre los resultados de la prueba y la decisión en gestión?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		<p>Si bien, no se han incluido trabajos que evalúen la evidencia en el manejo de los efectos de la prueba, la ausencia de la proteína por inmunofijación en suero y orina pone en duda el diagnóstico de amiloidosis AL.</p>

**Certeza de los efectos**  
 ¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos de la prueba?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> Baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input checked="" type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> No incluimos estudios</li> </ul>		<p>La certeza de la evidencia de que el efecto es beneficiosos en cuanto a la posibilidad de hacer diagnóstico es alta.</p>

**Valores**  
 ¿Hay incertidumbre importante o variable sobre cuánto valora la gente los resultados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad importante</li> <li><input type="radio"/> Probablemente incertidumbre o variabilidad importante</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente NO incertidumbre o variabilidad importante</li> <li><input type="radio"/> NO Incertidumbre o variabilidad importante</li> </ul>		Probablemente no haya variabilidad en el valor que los pacientes le atribuyen a la práctica.
---	--	--

**Balance de efectos**  
¿El equilibrio entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> A favor de la comparación</li> <li><input type="radio"/> Probablemente a favor de la comparación</li> <li><input type="radio"/> No favorece ni a la comparación, ni a la intervención</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favorece la intervención</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> No lo sabemos</li> </ul>		<p>En el contexto de diagnóstico de amiloidosis, permiten asumir el diagnóstico de tipo de amiloidosis AL y el pronóstico.</p> <p>La intervención es segura, teniendo solo el riesgo de una venopunción de vena periférica y recolección de orina de 24 horas.</p>

**Recursos requeridos**  
¿Cuán grandes son los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Costos grandes</li> <li><input type="radio"/> Costos moderados</li> <li><input type="radio"/> Costos y ahorros insignificantes</li> <li><input type="radio"/> Ahorros moderados</li> <li><input type="radio"/> Grandes ahorros</li> <li><input checked="" type="radio"/> Variables</li> <li><input type="radio"/> no lo sabemos</li> </ul>		En Argentina dependerá de cada centro.

**Certeza en la evidencia de los recursos requeridos**  
¿Cuál es la certeza de la evidencia de los recursos requeridos (costos)?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Muy baja</li> <li><input type="radio"/> baja</li> <li><input type="radio"/> Moderada</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input checked="" type="radio"/> No se incluyen estudios</li> </ul>		

**Costo-efectividad**  
¿La costo-efectividad de la intervención es a favor de la intervención o de la comparación?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> A favor de la comparación</li> <li><input type="radio"/> Probablemente a favor de la comparación</li> <li><input type="radio"/> No favorece ni a la comparación, ni a la intervención</li> <li><input type="radio"/> Probablemente favorece la intervención</li> <li><input type="radio"/> Favorece la intervención</li> <li><input checked="" type="radio"/> Varía</li> </ul>		Dependerá de cada centro considerado.

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

<input type="radio"/> No incluimos estudios		
---	--	--

**Equidad**  
¿Cuál es sería el impacto sobre la equidad en salud?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> Reduce <input type="radio"/> Probablemente reduce <input checked="" type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incremente <input type="radio"/> Incrementa <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sabemos		En la actualidad es una práctica cubierta

**Aceptabilidad**  
¿Es la práctica aceptable por todos los interesados?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sabemos		La práctica sería ampliamente aceptada por todos los actores del sistema de salud, ya que permite un diagnóstico oportuno.

**Factibilidad**  
¿Es la intervención factible de ser implementada?

JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente si <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> No lo sabemos		En centros de alta complejidad, hay laboratorios que podrían implementarlo.  Haría falta evaluación de costo efectividad en cada región, entre instaurar la práctica versus los costos del traslado y conservación de la muestra.

**RESUMEN DE JUICIOS**

PROBLEMA	JUICIO						
	No	Probablemente no	Probablemente si	Si		Varia	No lo sabemos
PRECISIÓN DE LA PRUEBA	Muy imprecisa	Imprecisa	Precisa	muy precisa		Varia	No lo sabemos
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varia	No lo sabemos
EFECTOS INDESEABLES	Grande	Moderado	Pequeño	Trivial		Varia	No lo sabemos
CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE LA PRECISIÓN DE LA PRUEBA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			No se incluyeron estudios

**GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS – Anexo V**

<b>CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE LOS EFECTOS DE LA PRUEBA</b>	Muy baja	Baja	Moderada	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
<b>CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF MANAGEMENT'S EFFECTS</b>	Muy baja	Baja	Moderada	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
<b>CERTAINTY OF THE EVIDENCE OF TEST RESULT/MANAGEMENT</b>	Muy baja	Baja	Moderada	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
<b>CERTEZA EN LOS EFECTOS</b>	Muy baja	Baja	Moderada	<b>Alta</b>			No se incluyeron estudios
<b>VALORES</b>	Incertidumbre importante o variable	Probablemente Incertidumbre importante o variable	<b>Probablemente no incertidumbre importante o variable</b>	No incertidumbre importante o variable			
<b>BALANCE DE EFECTOS</b>	A favor de la comparación	Probablemente a favor de la comparación	Ni a favor de la intervención, ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	<b>A favor de la intervención</b>	Varia	No lo sabemos
<b>RECURSOS REQUERIDOS</b>	Costos Grandes	Costos moderados	Ahorros y costos insignificantes	Ahorros moderados	Ahorros grandes	<b>Varia</b>	No lo sabemos
<b>CERTEZA EN LA EVIDENCIA DE RECURSOS REQUERIDOS</b>	Muy baja	Baja	Moderada	Alta			<b>No se incluyeron estudios</b>
<b>COSTO-EFECTIVIDAD</b>	A favor de la comparación	Probablemente a favor de la comparación	Ni a favor de la intervención, ni la comparación	Probablemente a favor de la intervención	A favor de la intervención	<b>Varia</b>	No se incluyeron estudios
<b>EQUIDAD</b>	Reduce	Probablemente reduce	<b>Probablemente no tiene impacto</b>	Probablemente incrementa	Incrementa	Varia	No lo sabemos
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no	Probablemente si	<b>Si</b>		Varia	No lo sabemos
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no	<b>Probablemente si</b>	<b>Si</b>		Varia	No lo sabemos

**TIPO DE RECOMENDACIÓN**

Fuerte recomendación contra la intervención	Recomendación condicional contra la intervención	Recomendación condicional para la intervención o la comparación	Recomendación condicional para la intervención	<b>Fuerte recomendación para la intervención</b>
---	--	---	--	--

**CONCLUSIONES**

**Recomendación**

**Recomendación 6:** Se **recomienda** en pacientes con sospecha de amiloidosis AL, la Inmunofijación sérica y urinaria para la evaluación de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales.

**FUERTE**  
(calidad de evidencia alta)

**Recomendación 7:** Se **recomienda** en pacientes con sospecha de amiloidosis AL, la medición de las cadenas livianas libres sérica, más la Inmunofijación sérica y urinaria para la evaluación de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales.

**FUERTE**  
(calidad de evidencia alta)

- La inmunofijación sérica y urinaria en el contexto de un paciente con amiloidosis, permite asumir el diagnóstico de tipo AL, que tiene implicancias en cuanto al tratamiento y el pronóstico.
- La intervención es segura, teniendo solo el riesgo de una venopunción de vena periférica y la recolección de orina de 24.

- El balance de efectos es a favor de realizar la práctica ante la sospecha de un paciente con amiloidosis AL.
- Hay que considerar que el resultado depende de la especificidad del anticuerpo utilizado.
- En caso de no contar con inmunofijación, la electroforesis de proteínas séricas, más ampliamente disponible, permite detectar la inmunoglobulina monoclonal intacta observándose una banda localizada o un pico en menos del 50 por ciento de los pacientes con amiloidosis AL.
- En pacientes con sospecha de amiloidosis AL, se recomienda la medición de la relación de FLC e Inmunofijación sérica y urinaria para evaluación de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales. La combinación permite detectar prácticamente a todos los casos.
- La evidencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales se puede realizar mediante la demostración de presencia sérica o urinaria de una proteína M, relación anormal de cadena libre ligera de suero o células plasmáticas clonales en la médula ósea.

### Justificación

El grupo de especialistas consultados consideró la evidencia de investigación presentada, así como su experiencia clínica y emitió su juicio sobre la pregunta con lo que se elaboró posteriormente la recomendación.

### RESUMEN DE REFERENCIAS

1. Miyazaki K, Suzuki K.. Capillary electrophoresis/immunosubtraction as a better alternative to immunofixation for detecting and immunotyping serum monoclonal proteins in patients with immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis.. *Amyloid*; 2016.
2. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, et al.. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine.. *Clin Chem.*; 2009.