

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS: PARTE 1/3. AÑO 2020

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DIAGNOSIS OF AMYLOIDOSIS: PART 1/3. YEAR 2020

GUIA DE PRÁTICA CLÍNICA PARA O DIAGNÓSTICO E TIPIFICAÇÃO DA AMILOIDOSE: PARTE 1/3. ANO 2020

María Lourdes Martínez Posadas<sup>1,7</sup>, María Adela Aguirre<sup>1</sup>, César Belziti<sup>1</sup>, Eva Brouet<sup>2</sup>, Miguel Ángel Auter<sup>4</sup>, Ana Luz Forte<sup>2</sup>, Gustavo Greloni<sup>1,3</sup>, Sebastián Marciano<sup>1</sup>, María Dolores Matoso<sup>1</sup>, Diego Pérez de Arenaza<sup>1,3</sup>, Ariel Edgardo Pitzus<sup>4</sup>, Marcelo Rugiero<sup>1</sup>, Soledad Saez<sup>1</sup>, Patricia Sorroche<sup>1,3</sup>, Mauricio Tomei<sup>5</sup>, Bettina Zinser<sup>6</sup>, Verónica Peuchot<sup>1</sup>, Elsa Nucifora<sup>1,3</sup>.

La amiloidosis sistémica es una enfermedad poco frecuente que suele ser pasada por alto debido a que los síntomas pueden parecerse a los de otras enfermedades. Existen diversos tipos de amiloidosis, las cuales difieren también en su tratamiento. El diagnóstico de la amiloidosis se realiza con biopsia, generalmente de grasa abdominal, aunque en algunas oportunidades se pueda requerir biopsia de otras partes del cuerpo. Para evaluar los órganos afectados por la amiloidosis se suelen solicitar estudios complementarios como análisis de laboratorio y métodos de imágenes. El diagnóstico temprano y oportuno es importante ya que el tratamiento varía en gran medida en función de la enfermedad específica y grado de severidad de esta.

**Conceptos clave:**

- La amiloidosis es una enfermedad poco frecuente, subdiagnosticada, definida por el depósito en el espacio extracelular de proteínas mal plegadas.

- El primer paso en su diagnóstico, consiste en identificar los depósitos de amiloide mediante anatomía patológica con tinción de Rojo Congo y tioflavina.

- Posteriormente se debe identificar la proteína involucrada, dado que define el tratamiento y el pronóstico.

**Resumen:**

**Métodos:** Se generó un listado de preguntas con el formato PICO centradas en la especificidad y sensibilidad de las pruebas diagnósticas en amiloidosis. Se realizó la búsqueda en PubMed durante julio-agosto del 2019, en inglés y español. Los niveles de evidencia y los grados de recomendación se basan en el sistema GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>). Las recomendaciones se graduaron según su dirección (a favor o en contra) y según fuerza (fuertes y débiles). Las recomendaciones finales fueron evaluadas con la herramienta GLIA para barreras y facilitadores en la implementación de éstas.

**Interpretación de recomendaciones:** Las recomendaciones fuertes indican alta confianza, ya sea a favor o en contra, de una intervención. En esta guía se utiliza el lenguaje "se recomienda" cuando se define una recomendación fuerte. Las recomendaciones débiles indican que los resultados para una intervención, favorable o desfavorable, son dudosos. En este caso, se utiliza el lenguaje "se sugiere", cuando se define una recomendación débil.

**Como utilizar estas pautas:** Las recomendaciones deben ser interpretadas en el contexto de la atención especializada, con estudios diagnósticos validados y realizados por médicos entrenados. Se asume que el médico tratante tiene alto nivel de sospecha de amiloidosis. Asume que los estudios diagnósticos son realizados por médicos entrenados con métodos validados y estandarizados. Esta guía es relevante para los profesionales de la salud y los involucrados en las políticas sanitarias, para ayudar a asegurar que existan los acuerdos necesarios para brindar la atención adecuada.

**Recomendaciones**

En pacientes con sospecha de amiloidosis se recomienda:

- La confirmación en el tejido mediante biopsia y tinción con rojo Congo con la característica birrefringencia verde bajo luz polarizada.
  - La confirmación mediante microscopía electrónica en el tejido de biopsia.
  - La tipificación de la proteína mediante espectrometría de masa.
  - La tipificación de la proteína mediante inmunomicroscopía óptica y/o electrónica, en la medida que haya anticuerpos confiables.
  - La medición de las cadenas livianas libres séricas para evaluación de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales.
  - La Inmunofijación sérica y urinaria para la evaluación de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales.
  - 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.

En pacientes con sospecha de amiloidosis se sugiere:

- Demostración de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales mediante la demostración de plasmocitos clonales por la técnica más sensible disponible en la médula ósea para el diagnóstico de amiloidosis de tipo AL.
- La confirmación de amiloidosis ATTRv mediante secuenciación de ADN del gen TTR amiloidogénico de los 4 exones en pacientes con sospecha de amiloidosis por ATTRv

**Palabras clave:** amiloidosis; diagnóstico; amiloidosis de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas; amiloidosis familiar.

**Abstract:**

**Method:** Use the PICO format to generate a series of questions, focusing on the specificity and sensitivity of the amyloidosis diagnostic test. PubMed searches were conducted in English and Spanish from July to August 2019. The level of evidence and recommendation are based on the GRADE system (<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>). The recommendations are graded according to their direction (for or against) and strength (strong and weak). Finally, it is recommended to use GLIA tools to evaluate the obstacles and facilitators in implementation.

**Suggested explanation:** A strong suggestion indicates a high degree of trust in support or opposition to the intervention. When defining a strong recommendation, this guide uses the "recommended" language. The weaker recommendations indicate that the outcome of the intervention (favorable or unfavorable) is doubtful. In this case, if a weak recommendation is defined, the "recommendation" language is used.

**How to use these guidelines:** Recommendations must be explained within the scope of special care in validated diagnostic studies conducted by specially trained doctors.

1. Hospital Italiano de Buenos Aires
2. Laboratorio de Anatomía Patológica de Villa Angela. Chaco.
3. Departamento de Medicina del Instituto Universitario del Hospital Italiano.
4. Centro Médico de Avanzada. Chaco.
5. Clínica Giuliani. Chaco
6. Consultorio Externo Clínica Giuliani. Chaco
7. E-mail de contacto: [posadas.lourdes@gmail.com](mailto:posadas.lourdes@gmail.com)

Recibido: 2020-11-05 Aceptado: 2021-02-09

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n1.30824>



© Universidad Nacional de Córdoba

Presumably, the attending physician has a high degree of suspicion of amyloidosis. It assumes that diagnostic research is conducted by well-trained doctors using a validated standardized method. This guide is intended for health care professionals and those involved in health care policies to help ensure that the necessary agreements have been reached to provide appropriate care.

#### Recommendations

For patients with suspected amyloidosis, it is recommended:

- Confirmation in the tissue by biopsy and Congo red staining with the characteristic green birefringence under polarized light is recommended.
- Confirmation by electron microscopy of the biopsy tissue is recommended.
- Protein typing by mass spectrometry is recommended.
- Protein typing by optical and / or electronic immunomicroscopy is recommended, as long as there are reliable antibodies.
- Measurement of serum free light chains is recommended for evaluation of a monoclonal plasma cell proliferative disorder.
- Serum and urinary immunofixation is recommended for evaluation of a monoclonal plasma cell proliferative disorder.
- Measurement of serum free light chains, plus serum and urinary immunofixation is recommended for the evaluation of a monoclonal plasma cell proliferative disorder.

For patients suspected of having amyloidosis, it is suggested:

- Demonstration of a monoclonal plasma cell proliferative disorder by demonstration of clonal plasma cells by the most sensitive technique available in the bone marrow for the diagnosis of AL-type amyloidosis.
- Confirmation of ATTRv amyloidosis by DNA sequencing of the 4-exon amyloidogenic TTR gene in patients with suspected ATTRv amyloidosis.

*Keywords: amyloidosis; diagnosis; immunoglobulin light-chain amyloidosis; amyloidosis, familial.*

#### Resumo

**Method:** Use o formato PICO para gerar uma série de perguntas, com foco na especificidade e sensibilidade do teste diagnóstico de amiloidose. Pesquisas PubMed foram conduzido em inglês e espanhol de julho a agosto de 2019. O nível de evidência e as recomendações são baseadas no sistema GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>). As recomendações são avaliadas de acordo com sua direção (a favor ou contra) e força (forte e fraca). Enfim, é recomendado o uso de ferramentas GLIA para avaliar os obstáculos e facilitadores em implementação.

**Explicação sugerida:** uma sugestão forte indica um alto nível de confiança no apoio ou oposição à intervenção. Ao definir recomendações fortes, este guia usa uma linguagem "recomendada". As recomendações mais fracas indicam que o resultado da intervenção (favorável ou desfavorável) é duvidoso. Nesse caso, se uma recomendação fraca for definida, a linguagem de "recomendação" será usada.

**Como usar essas diretrizes:** As recomendações devem ser explicadas no contexto de cuidados especializados e estudos de diagnóstico validados realizados por médicos treinados. Suponha que o médico assistente suspeite de um alto nível de amiloidose. Ele presumiu que a pesquisa diagnóstica foi conduzida por médicos bem treinados usando métodos padronizados validados. Este guia se aplica a profissionais de saúde e todos os envolvidos na política de saúde para ajudar a garantir que os arranjos necessários sejam feitos para fornecer cuidados adequados.

Em pacientes com suspeita de amiloidose, é recomendado:

- Confirmação do tecido por biópsia e coloração com vermelho do Congo com a birrefringência verde característica sob luz polarizada é recomendada.
- Confirmação por microscopia eletrônica do tecido da biópsia é recomendada.
- Tipagem de proteínas por espectrometria de massa é recomendada.
- Tipagem de proteínas por imunomicroscopia ótica e / ou eletrônica é recomendada, desde que haja anticorpos confiáveis.
- Medição das cadeias leves livres séricas é recomendada para avaliação de um distúrbio proliferativo de células plasmáticas monoclonais.
- Imunofixação sérica e urinária é recomendada para avaliação de um distúrbio proliferativo de células plasmáticas monoclonais.
- Medição das cadeias leves livres séricas, além da imunofixação sérica e urinária, é recomendada para a avaliação de um distúrbio proliferativo de células plasmáticas monoclonais.

Em pacientes com suspeita de amiloidose, sugere-se:

- A demonstração de um distúrbio proliferativo de células plasmáticas monoclonais demonstrando de plasmócitos clonais pela técnica mais sensível disponível na medula óssea para o diagnóstico de amiloidose do tipo AL.
- A confirmação da amiloidose ATTRv por sequenciamento de DNA do gene TTR amiloidogênico de 4 exon em pacientes com suspeita de amiloidose ATTRv.

*Palavras-chave: amiloidose; diagnóstico; amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina; amiloidose familiar.*

#### Abreviaturas

AA: Amiloidosis por amiloide sérico A

ADN: Ácido dexossirribonucleico

AL: Amiloidosis por cadena liviana de inmunoglobulina

AL-CRAB: amiloidosis con hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas líticas

ATTR: Amiloidosis por transtiretina

ATTRwt: amiloidosis por transtiretina salvaje

ATTRv: amiloidosis por transtiretina mutada o variante

AGREE: Appraisal of Guidelines Research Evaluation.

ETD: Evidence to Decision

FLC: cadenas ligeras libres

GPC: guía de práctica clínica.

GLIA: The GuideLine Implementability Appraisal

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Organismo del Departamento de Salud en el Reino Unido.

PICO: pregunta con población, intervención, comparador y outcome/resultado.

## Antecedentes

La amiloidosis es una enfermedad crónica poco frecuente, subdiagnosticada, que se define por el depósito de proteínas mal plegadas que forman fibrillas de amiloide que se acumulan en diversos tejidos en el espacio extracelular<sup>[1]</sup>. Estas fibrillas pueden identificarse en muestras de biopsia por la congofilia y la birrefringencia. La identidad química de la proteína debe caracterizarse sin ambigüedades mediante un análisis de secuencia de proteínas cuando sea posible<sup>[2,3]</sup> dado que define tratamiento y pronóstico. Actualmente, existen más de 36 proteínas identificadas que pueden producir amiloidosis<sup>[4]</sup> en humanos y para la identificación de la proteína amiloidogénica existen técnicas altamente específicas como la espectrometría de masa y la inmunohistoquímica con microscopía electrónica.

Las cuatro formas más frecuentes de amiloidosis sistémica son la amiloidosis AL, AA, ATTRwt y ATTRv<sup>[5]</sup> y son las que abordaremos en esta guía.

La incidencia en Argentina es de 6.46 (IC 95%: 3.17-9.74) para ATTRwt, 6.13 (IC 95%: 2.57-9.7) para AL y 1.21 (IC 95%: 0.56 a 2.99) para AA<sup>[6]</sup>. En la AL, históricamente amiloidosis primaria, las fibrillas se componen de fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales. Los pacientes pueden presentar solamente amiloidosis o tener otra discrasia de células plasmáticas asociada (mieloma múltiple, Macroglobulinemia de Waldenström)<sup>[7]</sup>; La amiloidosis AA, históricamente conocida como amiloidosis secundaria a inflamación crónica, puede desarrollarse en trastornos inflamatorios crónicos. Se caracteriza por el depósito extracelular de fibrillas derivadas de la proteína amiloide A sérica (SAA); La amiloidosis variante (ATTRv), es la forma más prevalente de amiloidosis hereditaria siendo autosómica dominante. El gen que codifica la TTR se encuentra en el cromosoma 18 y es altamente polimórfico, con más de 140 variantes de las cuales 130 son amiloidogénicas<sup>[8]</sup>. La variante más reportada y estudiada mundialmente es la p. V50M<sup>[9]</sup>. La ATTRwt, relacionada con el envejecimiento, típicamente involucra al corazón generando una miocardiopatía restrictiva. Es causada por el depósito de transtiretina no mutada<sup>[10]</sup>.

La amiloidosis es un trastorno multisistémico. Suele manifestarse con síntomas y signos vagos, afectando el corazón, riñones, hígado, tracto gastrointestinal, sistema nervioso periférico, pulmones, tejidos blandos<sup>[11]</sup>. En América Latina en general, y en Argentina en particular, la disponibilidad de recursos diagnósticos es limitado. Ambos factores predisponen al subdiagnóstico de esta rara enfermedad.

El objetivo de esta guía es elaborar recomendaciones basadas en la evidencia, a través de un proceso de elaboración validado, que permitan realizar un adecuado diagnóstico, caracterización y evaluación de compromiso orgánico de pacientes con sospecha de amiloidosis sistémica, para ser utilizadas en la atención especializada. Los beneficios esperados son: sistematizar el diagnóstico de la enfermedad en la atención especializada en el marco del "Grupo de estudio de amiloidosis", unificar el manejo de los pacientes con amiloidosis entre los diferentes profesionales de la salud y mejorar los resultados en la atención. La población de estudio son pacientes con sospecha o diagnóstico de amiloidosis<sup>[12,13]</sup>. Los usuarios principales previstos de la guía son profesionales de salud generalistas

y especialistas como, clínicos, hematólogos, nefrólogos, neurólogos, cardiólogos, gastroenterólogos, hepatólogos, dermatólogos, bioquímicos en el ámbito de centros de atención especializada o tercer nivel de atención de Latinoamérica<sup>[14]</sup>.

La Guía fue realizada de *novo* basándose en estándares de calidad metodológica, dada la ausencia de Guías de Práctica Clínica (GPC). El Equipo Elaborador fue conformado por un grupo interdisciplinario de profesionales del Hospital Italiano de Buenos Aires con experiencia disciplinar y metodológica y profesionales potenciales usuarios de la Guía (equipo clínico y metodológico). El Panel de Experto se conformó con especialistas de diversas instituciones representadas por distintas profesiones, especialidades y regiones del país. Se utilizaron como herramientas metodológicas para el desarrollo de esta GPC, el Manual Metodológico GRADE 2017<sup>[18]</sup> y el manual actualizado "Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud"<sup>[19]</sup>. La guía se fragmentó en tres partes: parte 1 diagnóstico y caracterización del tipo de proteína, parte 2 diagnóstico y evaluación de compromiso orgánico cardíaco y parte 3 diagnóstico y evaluación de compromiso orgánico renal neurológico y hepático.

## Evidencia

### Elaboración de preguntas

Las preguntas estuvieron centradas en la especificidad y sensibilidad de las pruebas diagnósticas en amiloidosis, utilizando el formato PICO<sup>[16]</sup>. Se generó un listado de preguntas priorizando luego mediante el método Hanlon. Se generó una lista de preguntas según puntaje descendente, eligiendo las primeras 23 para trabajar en esta guía<sup>[15]</sup> ([ANEXO I. Preguntas PICO](#)). Se categorizaron los desenlaces utilizando metodología GRADE: 7 a 9: crítico; 4 a 6: importante; 1 a 3 de importancia limitada<sup>[16]</sup>.

### Revisión de evidencia

Se realizó la búsqueda bibliográfica en PubMed, siguiendo las recomendaciones de las guías NICE<sup>[17]</sup>, durante julio-agosto del 2019, en inglés y español. Se recolectaron todos los artículos encontrados en la búsqueda, hasta el año 2019 inclusive. ([ANEXO II. Conceptos y protocolos de búsqueda](#)). Dos evaluadores independientes realizaron la inclusión de los artículos por título/resumen mediante la plataforma Rayyan<sup>[18]</sup>. ([ANEXO III. Selección de artículos](#)). Un evaluador realizó el resumen de la evidencia previo a la actividad "del marco de la evidencia a la decisión" propuesto por la metodología GRADE para la elaboración de una recomendación/guía<sup>[19]</sup>. Se fijó como umbral para evaluación de la certeza un valor de 0.6, tal como propone GRADE, penalizando la precisión si el límite inferior del intervalo de confianza tocaba ese valor<sup>[1]</sup>. La evidencia se clasificó en alta, moderada, baja, muy baja. ([ANEXO IV. Resumen de evidencia](#)).

### Elaboración de recomendaciones

Para la toma de decisión se contemplaron todos los dominios del marco de evidencia propuesto por GRADE para preguntas diagnósticas. Las recomendaciones se redactaron a partir del perfil de la evidencia, la tabla de evidencia y la tabla SoF conforme a un marco de traspaso de la Evidencia a la Decisión ([ANEXO V ETD: de la](#)

**Evidencia a la Decisión).** Las consideraciones para cada práctica son opinión de expertos. Las recomendaciones se graduaron según su dirección (a favor o en contra) y según fuerza (fuertes y débiles)<sup>[19]</sup>. Las recomendaciones finales fueron evaluadas con la herramienta GLIA para barreras y facilitadores de la implementación<sup>[20,21]</sup>. Posteriormente, fueron seleccionadas las recomendaciones claves por consenso formal y se señalan junto a la numeración subrayada. Las recomendaciones claves servirán de seguimiento de la implementación a través de indicadores que están en proceso.

**Cuestiones generales necesarias para el uso, la correcta interpretación e implementación de las recomendaciones.**

Esta guía cubre los aspectos diagnósticos de adultos con sospecha o diagnóstico de amiloidosis en la atención especializada. Es relevante para los profesionales de la salud y los involucrados en las políticas sanitarias, para asegurar que existan los acuerdos necesarios para brindar la atención adecuada.

Se asume la experiencia clínica del panel derivada de la interacción con los pacientes. Confía que el balance entre la

magnitud de los efectos deseables y los indeseables es a favor/en contra /o condicional de la intervención. Asume que el médico tratante tiene un alto nivel de sospecha, que el paciente es evaluado clínicamente y que se entiende los riesgos y beneficios de los estudios solicitados/realizados. Las recomendaciones 3 y 4 aplican para la identificación de todos los tipos de amiloidosis, una vez confirmada el depósito de amiloidosis. Esta guía no aborda el estudio de la enfermedad subyacente en los casos de amiloidosis AA. Una vez que se confirma el diagnóstico de amiloidosis en un órgano, se debe tipificar la proteína y estudiar el compromiso en otros órganos ([Ver Anexo II](#). Figura 2). Se asume que los estudios complementarios lo realizan e interpretan profesionales entrenados, el método para la realización está estandarizado y el equipo validado. Se asume que los estudios se realizarán según el mejor estándar de cuidado, con el espíritu de desarrollarse localmente y mejorar el diagnóstico de las personas con amiloidosis (Anexo GCP completa).

## Recomendaciones

**Recomendación 1:** Se **recomienda**, en pacientes con sospecha de amiloidosis, la confirmación en el tejido mediante biopsia y tinción con rojo Congo con característica birrefringencia verde bajo luz polarizada.

**FUERTE**  
(calidad de evidencia alta)

### Consideraciones en la implementación de tinción con rojo Congo en biopsia de tejido

- 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 que cuando está comprometido un solo órgano.
- En Argentina, el procedimiento para la toma de la muestra puede ser costoso en algunas zonas del país que dependen de la conservación y traslado de la muestra.
- Dependiendo del centro y del tipo de amiloidosis la prueba podría tener diferente rédito.
- Necesita cumplir con requisitos técnicos de la muestra. Entrenamiento (operador dependiente). Compromiso en la pesquisa de la entidad por parte del equipo tratante.

**Recomendación 2:** Se **recomienda** en pacientes con sospecha de amiloidosis, la confirmación mediante microscopía electrónica en el tejido de biopsia.

**FUERTE**  
(calidad de evidencia alta)

### Consideraciones en la implementación de microscopía electrónica en biopsia de tejido

- 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 específica.
- Es útil para realizar 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.

**Recomendación 3:** Se **recomienda**, en pacientes con amiloidosis, la tipificación de la proteína mediante espectrometría de masa

**FUERTE**  
(calidad de evidencia alta)

---

**Consideraciones en la implementación de 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 espectrometría de masa.
- Su utilización excluye la necesidad de microscopía electrónica.
- No se realiza actualmente en Argentina.

**Recomendación 4:** Se **recomienda**, en pacientes con amiloidosis, la tipificación de la proteína mediante inmunomicroscopía óptica y/o electrónica, en la medida que haya anticuerpos confiables.

**FUERTE**  
(calidad de evidencia alta)

---

**Consideraciones en la implementación de inmunomicroscopía electrónica**

- 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 espectrometría de masa.
- Solo un centro en Italia realiza la práctica.

**Recomendación 5:** 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.

**FUERTE**  
(calidad de evidencia alta)

- 
- La medición de cadenas livianas libres en suero es una de las pruebas 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.

**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)

#### Consideraciones en la implementación de inmunofijación de proteína sérica y urinaria

- 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 horas.
- 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 % 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.

**Recomendación 8:** Se **sugiere** demostración de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales mediante la demostración de plasmocitos clonales por la técnica más sensible disponible en la médula ósea para el diagnóstico de amiloidosis de tipo AL.

**CONSENSO**  
(calidad de evidencia muy baja)

#### Consideraciones en la implementación de medición de clonalidad en médula ósea

- La demostración de células plasmáticas clonales en médula ósea y el porcentaje de esta sirven para diagnóstico y pronóstico respectivamente.
- La amiloidosis AL que tienen más del 10% de células plasmáticas de médula ósea tienen un pronóstico pobre, similar al de los pacientes con AL-CRAB.

**Recomendación 9:** Se **sugiere** la confirmación de amiloidosis ATTRv mediante secuenciación de ADN del gen TTR amiloideogénico de los 4 exones en pacientes con sospecha de amiloidosis por ATTRv.

**CONSENSO**  
(calidad de evidencia muy baja)

#### Consideraciones en la implementación de la secuenciación de ADN del gen TTR

Secuenciación del gen TTR de los 4 exones<sup>[23]</sup> aun con sospecha sintomática con antecedentes familiares con mutación conocida dada la existencia de doble mutaciones.

- Correlacionar entre la mutación y los órganos comprometidos.
- La presencia de la mutación no confirma enfermedad dado que hay portadores con penetrancia incompleta.
- La ausencia de la mutación excluye el diagnóstico de ATTRv.
- Su presencia debe ir acompañada de asesoramiento genético para el paciente y familiares<sup>[24]</sup>.
- Aunque la espectrometría de masas puede demostrar una diferencia de masa entre las variantes de proteína de tipo salvaje y TTR en suero, no especifica el sitio y el tipo de aminoácido sustituido, por lo tanto, generalmente se requiere secuenciación de ADN. Técnicas actuales detectan el 99% de las mutaciones que causan enfermedades<sup>[25]</sup>.

#### Revisión:

La revisión externa está contemplada en el proceso ciego de revisión por pares de la revista a la que se sube el manuscrito. El proceso de escritura del desarrollo completo de la guía (ver Anexo GCP completo) sigue las guías AGREE y para la publicación en esta revista se adecua el manuscrito para la guía RIGHT.

#### Limitaciones de responsabilidad:

Los autores firmantes somos públicamente responsables de su contenido. Todos los autores han contribuido a la preparación del trabajo, reúnen las condiciones de autoría y han aprobado la versión final del mismo.

**Fuentes de apoyo:**

VP recibió una beca de investigación por PTC BIO. Entre sus actividades de investigación estaba el soporte metodológico de esta guía. El resto del equipo metodológico y elaborador de la guía no recibió financiamiento. La difusión de la guía es responsabilidad de sus elaboradores.

**Originalidad:**

Declaramos que el trabajo es original y no ha sido previamente publicado ni está en proceso de revisión por ninguna otra revista.

**Cesión de derechos:**

Los autores ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la RFCM y realizar la traducción en inglés.

**Conflicto de interés:**

Para el diseño, implementación, escritura y difusión de este proyecto los autores mantuvieron la independencia sin presentar conflicto con otros autores, instituciones, laboratorios, profesionales u otros.

**Acceso a la GPC:**

El proceso de cada etapa junto con su desarrollo completo y anexos se encuentra disponible en <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/revistas/20200729172605/guia-de-practica-clinica-de-diagnostico-de-amiloidosis-sistematica-v2020-gea.pdf>

Sugerencias para futuras investigaciones: Debido a los avances en el diagnóstico de amiloidosis, principalmente mediante los métodos de imágenes, esta guía servirá de base, pudiendo ser revisada para potenciales actualizaciones.

Limitaciones: si bien esta GPC fue realizada con revisión de un único repositorio, la información sobre el manejo de la amiloidosis en países de bajos recursos como el nuestro es escasa, así como también los métodos diagnósticos utilizados. Esta guía pretende sistematizar, mediante la información recabada y valorada, el diagnóstico de amiloidosis en países en vías de desarrollo.

## Bibliografía

- Nuvolone M, Merlini G. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 May 1;32(5):770-780. doi: 10.1093/ndt/gfw305.
- Picken MM, Herrera GA, Dogan A. *Amyloid and Related Disorders: Surgical Pathology and Clinical Correlations*. 2<sup>o</sup> ed. Humana Press; 2015.
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016 Dec;23(4):209-213. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986.
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Sipe JD, Westermark P. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018 Dec;25(4):215-219. doi: 10.1080/13506129.2018.1549825.
- Hazenberg BP. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013 May;39(2):323-45. doi: 10.1016/j.rdc.2013.02.012.
- Aguirre MA, Boietti BR, Nucifora E, Sorroche PB, González Bernaldo de Quirós F, Giunta DH, Posadas-Martínez ML. Incidence rate of amyloidosis in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Amyloid*. 2016 Sep;23(3):184-187. doi: 10.1080/13506129.2016.1207626.
- Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):1-12. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.1.
- Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN, Obici L, Westermark P, Grateau G, Wechalekar AD. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat*. 2014 Sep;35(9):E2403-12. doi: 10.1002/humu.22619.
- Maurer MS, Hanna M, Grogan M, Dispenzieri A, Witteles R, Drachman B, Judge DP, Lenihan DJ, Gottlieb SS, Shah SJ, Steidley DE, Ventura H, Murali S, Silver MA, Jacoby D, Fedson S, Hummel SL, Kristen AV, Damy T, Planté-Bordeneuve V, Coelho T, Mundayat R, Suhr OB, Waddington Cruz M, Rapezzi C; THAOS Investigators. Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul 12;68(2):161-72. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.596.
- Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, Wechalekar A, Gibbs SD, Venner CP, Wassef N, McCarthy CA, Gilbertson JA, Rowczenio D, Hawkins PN, Gillmore JD, Lachmann HJ. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013 Apr 22;2(2):e000098. doi: 10.1161/JAHA.113.000098.
- Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020 Jul 7;324(1):79-89. doi: 10.1001/jama.2020.5493.
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, Fontana M, Gheysens O, Gillmore JD, Glaudemans AWJM, Hanna MA, Hazenberg BPC, Kristen AV, Kwong RY, Maurer MS, Merlini G, Miller EJ, Moon JC, Murthy VL, Quarta CC, Rapezzi C, Ruberg FL, Shah SJ, Slart RHJA, Verberne HJ, Bourque JM. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMML expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019 Dec;26(6):2065-2123. doi: 10.1007/s12350-019-01760-6.
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, Fontana M, Gheysens O, Gillmore JD, Glaudemans AWJM, Hanna MA, Hazenberg BPC, Kristen AV, Kwong RY, Maurer MS, Merlini G, Miller EJ, Moon JC, Murthy VL, Quarta CC, Rapezzi C, Ruberg FL, Shah SJ, Slart RHJA, Verberne HJ, Bourque JM. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMML expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol*. 2020 Apr;27(2):659-673. doi: 10.1007/s12350-019-01761-5.
- Niveles de atención médica y concepto de redes de atención [Internet]. La Salud Como Derecho Social. [consultado el 22 May 2020]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/lasaludcomoderechosocial/niveles-de-atencion-medica>.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español)*. Orrego PA, Rojas MX (Trad.) 2017. Disponible en: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>
- Cruz GV, Fernández AR, López FJF. Determinación de prioridades por el Método Hanlon en el laboratorio de análisis clínicos en un hospital de 2do nivel de atención. *Waxapa*. 2012;1:(6) 80-91.

17. How we develop NICE guidelines. National Institute for Health and Care Excellence. [consultado 29 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/how-we-develop-nice-guidelines>
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
19. Giussani AI, Criniti JM, Malla CG, Manzotti M, Díaz M, Catalano HN. Como se define una recomendación en medicina en base el GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) *Revista Argentina de Medicina*. 2014 Sep;2(3): 39–43.
20. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, Essaihi A, Hsiao A, Michel G, O'Connell R. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2005 Jul 27;5:23. doi: 10.1186/1472-6947-5-23.
21. GLIA. GuideLine Implementability Appraisal. Yale University. 2005-2011 [consultado 15 May 2020]. Disponible: <http://nutmeg.med.yale.edu/glia>
22. Introducción al Manual GRADE. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. *Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª Ed. en español)*. Orrego PA, Rojas MX (Trad.) 2017. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/translations/es/handbook.html#h.2s8eyo1>
23. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Lousada I, Suhr OB, Merlini G. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2020 Jan 6. doi: 10.1007/s00415-019-09688-0.
24. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, Grogan M, Kristen AV, Lousada I, Nativi-Nicolau J, Cristina Quarta C, Rapezzi C, Ruberg FL, Witteles R, Merlini G. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019 Sep;12(9):e006075. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.
25. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Feb 20;8:31. doi: 10.1186/1750-1172-8-31.