

Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico de compromiso orgánico de amiloidosis: Parte 2/3. Año 2020

Clinical Practice Guidelines for diagnosis of organic involvement of amyloidosis: Part 2/3. Year 2020

Guia de prática clínica para o diagnóstico de envolvimento orgânico da amiloidose: Parte 2/3 Ano 2020

María Lourdes Posadas Martínez^{1,6}, Elsa Nucifora², César Belziti³, Miguel Ángel Auteri⁴, María Adela Aguirre¹, Ariel Edgardo Pitzus⁴, Laura Dragonetti⁵, Diego Pérez de Arenaza³, Verónica Peuchot¹

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 plantea un desafío diagnóstico dada la naturaleza poco frecuente de la enfermedad y la dificultad en el acceso a métodos diagnósticos.
- Una vez identificada la amiloidosis es imperativo evaluar el compromiso de órgano.
- El electrocardiograma, el ecocardiograma transtorácico doppler, la resonancia magnética con gadolinio y el centellograma óseo con pirofosfato son métodos complementarios claves en la evaluación de compromiso cardíaco.

1. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.
2. Sección de Hematología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
3. Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
4. Clínica Giuliani Charata. Chaco. Argentina.
5. Departamento de imágenes cardíacas, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.
6. Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica, CONICET-Instituto Universitario del Hospital Italiano, Hospital Italiano de Buenos Aires. E-mail de contacto: posadas.lourdes@gmail.com

Abreviaturas

AA: Amiloidosis por amiloide sérico A
 AL: Amiloidosis por cadena liviana de inmunoglobulina
 ATTR: Amiloidosis por transtretina
 ATTRwt: amiloidosis por transtretina salvaje
 ATTRv: amiloidosis por transtretina mutada o variante
 AGREE: Appraisal of Guidelines Research Evaluation.
 BNP: péptidos natriuréticos (BNP o proBNP)
 ECG: electrocardiograma
 ETD: Evidence to Decision
 GPC: guía de práctica clínica.
 GLIA: The GuideLine Implementability Appraisal
 GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
 IFE: electroforesis por inmunofijación
 LGE: realce tardío de gadolinio (late gadolinium enhancement)
 LS: longitudinal strain
 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
 RIGHT: Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare
 RMC: resonancia magnética cardíaca
 SSFP: secuencias de cine
 VEC: volumen extracelular

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.

Cómo 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.

Resumen de recomendaciones

En pacientes con sospecha de amiloidosis, se recomienda realizar:

- Un electrocardiograma como evaluación inicial a todo paciente con amiloidosis.
- Ecocardiograma Doppler convencional como imagen inicial de elección para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con sospecha de compromiso cardíaco por amiloidosis.
- Ecocardiograma con deformación (strain) para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con un ecocardiograma convencional sugestivo o indeterminado de amiloidosis.
- Resonancia magnética cardíaca (RMC) con gadolinio para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con estudios previos sugestivos o indeterminados de amiloidosis.
- RMC con técnica de mapeo T1 para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con estudios previos sugestivos de amiloidosis y disfunción renal o contraindicación para recibir gadolinio, como alternativa a la RMC con gadolinio.
- RMC con técnica de mapeo T1, medición de volumen extracelular y la cuantificación de la extensión del compromiso cardíaco para el diagnóstico y medición del compromiso cardíaco por amiloidosis en pacientes con estudios previos sugestivos de amiloidosis.

Se sugiere realizar:

- RMC con técnica de mapeo T1 y medición del volumen extracelular para el diagnóstico precoz por amiloidosis en pacientes con estudios previos sugestivos de amiloidosis.
- Medición de péptido natriurético tipo B para el rastreo y diagnóstico de amiloidosis cardíaca.
- Centellograma con pirofosfato para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca, diferenciando ATTR (positiva) del resto.

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

Recibido: 2020-11-12 Aceptado: 2021-06-02

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n1.30897>



© Universidad Nacional de Córdoba

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. 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.

Summary of recommendations

For patients with suspected amyloidosis, it is recommended:

- Electrocardiogram be used as a preliminary assessment for all patients with amyloidosis.
- Doppler echocardiography conventional be used as the initial image of the first choice for cardiac amyloidosis in patients diagnosed with suspected heart involvement due to amyloidosis.
- Echocardiographic strain diagnosis for patients with amyloidosis prompted by conventional echocardiography or uncertain.
- Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) be used for the diagnosis of cardiac amyloidosis in patients with previous studies suggesting or uncertain amyloidosis.
- T1 mapping technology for cardiac MRI to diagnose myocardial amyloidosis as an alternative to MRI, for patients with kidney failure or contraindication to other studies
- Cardiac MRI examination with T1 localization technique for patients who have previously studied amyloidosis, and measure the extracellular volume and quantify the degree of cardiac involvement in order to diagnose and measure the cardiac involvement caused by amyloidosis.

It is suggested:

- Cardiac MRI with T1 mapping technique and extracellular volume measurement for the early diagnosis of amyloidosis in patients with previous studies suggestive of amyloidosis.
- Measurement of type B-type natriuretic peptide measurement be used for screening and diagnosis of cardiac amyloidosis.
- Pyrophosphate scintigraphy to make a preliminary diagnosis of patients with suspected cardiac amyloidosis, so as to distinguish ATTR (positive) from other patients.

Key words: amyloidosis; diagnosis; immunoglobulin light-chain amyloidosis; amyloidosis, familial

Resumo

Method: Foi gerada uma lista de questões com o formato PICO focada na especificidade e sensibilidade dos testes diagnósticos em amiloidose. A busca no PubMed foi realizada no período de julho a agosto de 2019, em inglês e espanhol. Os níveis de evidência e graus de recomendação são baseados no sistema GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>). As recomendações foram graduadas de acordo com sua direção (a favor ou contra) e de acordo com a força (forte e fraca). As recomendações finais foram avaliadas com a ferramenta GLIA para barreiras e facilitadores em sua implementação.

Interpretação das recomendações: Recomendações fortes indicam alta confiança, a favor ou contra, de uma intervenção. Este guia usa a linguagem "recomendada" ao definir uma recomendação forte. Recomendações fracas indicam que os resultados para uma intervenção, favorável ou desfavorável, são duvidosos. Nesse caso, a linguagem "é sugerida" é utilizada, quando uma recomendação fraca é definida.

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 a todos os envolvidos na política de saúde para ajudar a garantir que os arranjos necessários sejam feitos para fornecer cuidados adequados.

Resumo das recomendações para diagnóstico

Em pacientes com suspeita de amiloidose, é recomendado:

- Um eletrocardiograma como avaliação preliminar.
- Doppler convencional seja usado como primeira escolha para o diagnóstico de amiloidose cardíaca em pacientes com suspeita de amiloidose.
- Ecocardiografia deformada para o diagnóstico de pacientes com amiloidose ou ecocardiografia convencional incerta
- Ressonância magnética cardíaca (RMC) anterior seja usada para o diagnóstico de amiloidose cardíaca em pacientes que realizaram estudos sugestivos ou incertos sobre amiloidose.
- Mapeamento T1 para diagnosticar amiloidose cardíaca com RMC em pacientes com amiloidose e insuficiência renal ou contra-indicações de uso.
- Mapamento T1 para pacientes que estudaram previamente a amiloidose para medir o volume extracelular e quantificar o grau de envolvimento cardíaco para diagnosticar e medir o grau de envolvimento cardíaco em pacientes com amiloidose para exame de RMC.

Sugere-se:

- Mapamento T1 e medição do volume extracelular para RMC para diagnosticar a amiloidose precocemente.
- Medir o peptídeo natriurético do tipo B para rastrear e diagnosticar a amiloidose cardíaca.
- Cintilografia com pirofosfato para fazer um diagnóstico preliminar de pacientes com suspeita de amiloidose cardíaca, de modo a distinguir ATTR (positivo) de outros pacientes.

Palavras chave: amiloidose; diagnóstico; amiloidose de cadeia leve de imunoglobulina; amiloidose familiar

ANTECEDENTES

La amiloidosis es una enfermedad crónica poco frecuente y subdiagnosticada [1]. Se define por el depósito de proteínas mal plegadas en distintos órganos, lo que conlleva a manifestaciones que inicialmente se superponen e imitan condiciones más prevalentes, lo que implica un desafío para su reconocimiento [1,2]. Produce disfunción orgánica progresiva, con lo cual, el diagnóstico temprano es vital para prevenir el daño irreversible de los órganos [3].

Las amiloidosis sistémicas más frecuentes son: AL, AA, ATTRwt y ATTRv [4], y son las que abordaremos en esta guía.

Entre los órganos que pueden afectarse en la amiloidosis, el corazón es de especial interés por su impacto en el pronóstico. La amiloidosis cardíaca es una miocardiopatía infiltrativa con alta morbi mortalidad [5]. Su prevalencia y pronóstico varía según el tipo de proteína amiloidogénica. La prevalencia es del 100% en la ATTRwt [6–9], 60% en AL [8,10,11], en ATTRv depende de la mutación, siendo poco frecuente en la mutación V50M y del 90% en los pacientes con la mutación T60A [12]. La amiloidosis cardíaca tiene menor sobrevida en AL [13], ATTRv [8,12,14] y ATTRwt [12,15].

El objetivo de esta guía es elaborar recomendaciones basadas en la evidencia que permitan realizar un adecuado diagnóstico de compromiso cardíaco en pacientes con amiloidosis sistémica en la atención especializada a través de un proceso de elaboración validado. Para el desarrollo de la misma se tuvo en cuenta la disponibilidad de los métodos diagnósticos en Latinoamérica en general y Argentina en particular.

La población de estudio son pacientes con sospecha o diagnóstico de amiloidosis [16,17]. 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 [18].

La Guía fue realizada de novo basándose en estándares de calidad metodológico, 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 de 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 [18] y el manual actualizado "Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud" [19]. 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

Las preguntas estuvieron centradas en la especificidad y sensibilidad de las pruebas diagnósticas, utilizando el formato PICO [19]. Se generó un "mapa de preguntas" (Figura 1 y 2), que constituye el esqueleto de esta guía y que tiene doble finalidad. Por una parte, sirve para comprobar que se han cubierto todos los aspectos del alcance de la guía; por otra, servirá a los usuarios de la guía para conocer si en este documento encontrarán la respuesta a una determinada cuestión. Para el "mapa de preguntas", el equipo elaborador generó un listado de 74 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 [20]. Se categorizaron los desenlaces utilizando metodología GRADE: 7 a 9: crítico; 4 a 6: importante; 1 a 3 de importancia limitada, para distinguir entre las categorías de importancia [19].

Figura 1. Mapa de conceptos de diagnóstico de amiloidosis AL y su tipificación.

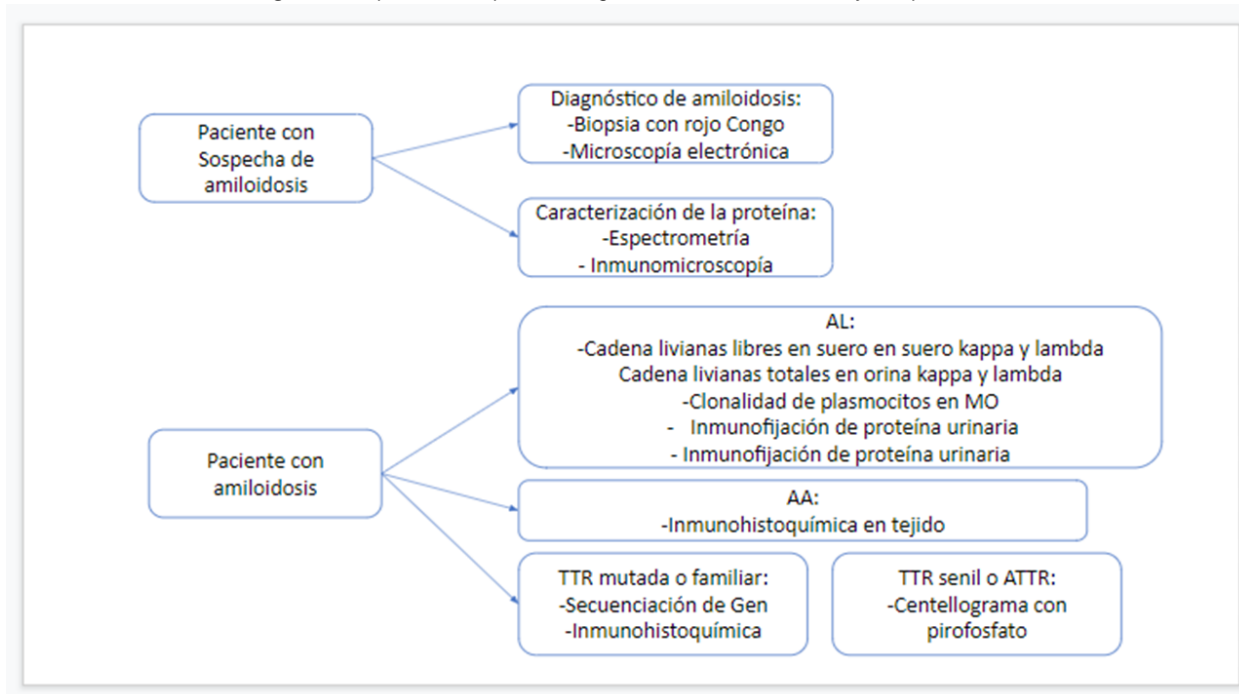
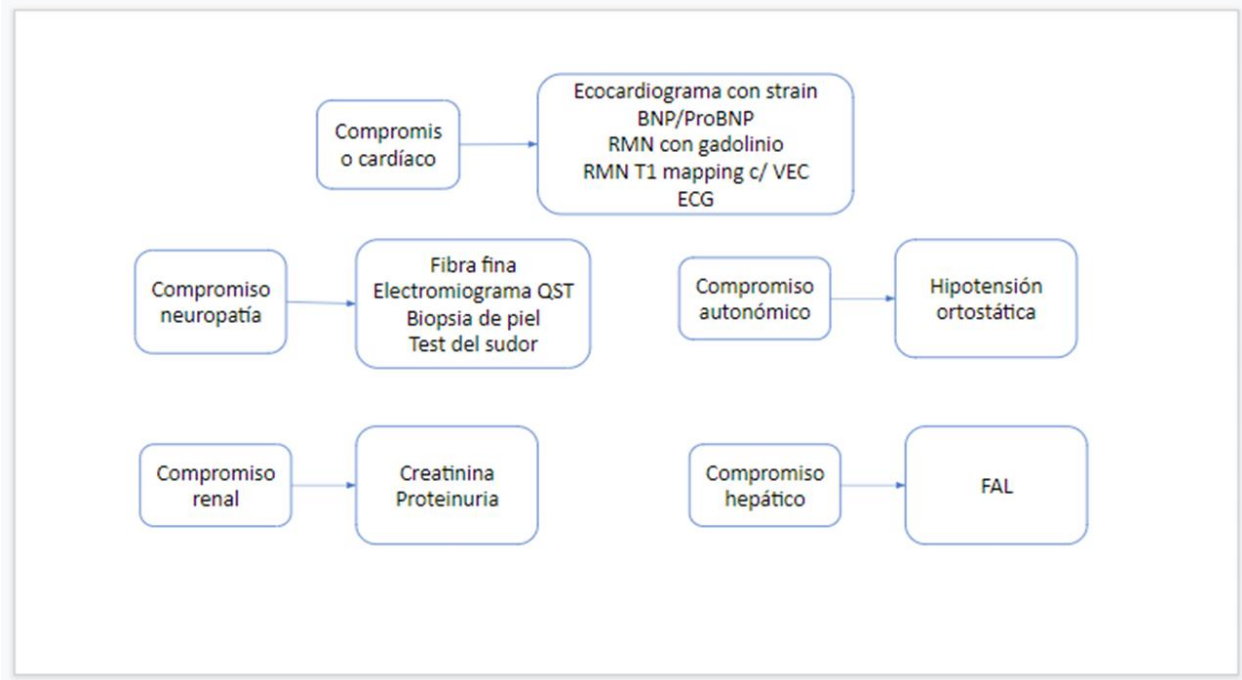


Figura 2. Mapa de conceptos de compromiso orgánico para evaluar extensión de la enfermedad una vez realizado el diagnóstico de amiloidosis.



Revisión de evidencia

Se realizó un protocolo de búsqueda bibliográfica en PubMed, siguiendo las recomendaciones de las guías NICE [21], durante julio-agosto del 2019, en inglés y español. Se recolectaron todos los artículos encontrados en la búsqueda, hasta el año 2019 inclusive. Dos evaluadores independientes realizaron la inclusión de los artículos por título/resumen mediante la plataforma Rayyan [22] (Figura 3 y 4).

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 [23]. 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 [1]. La evidencia se clasificó en alta, moderada, baja, muy baja (Anexo IV. Resumen de evidencia).

Figura 3. Selección de artículos para cada uno de los conceptos de búsqueda.

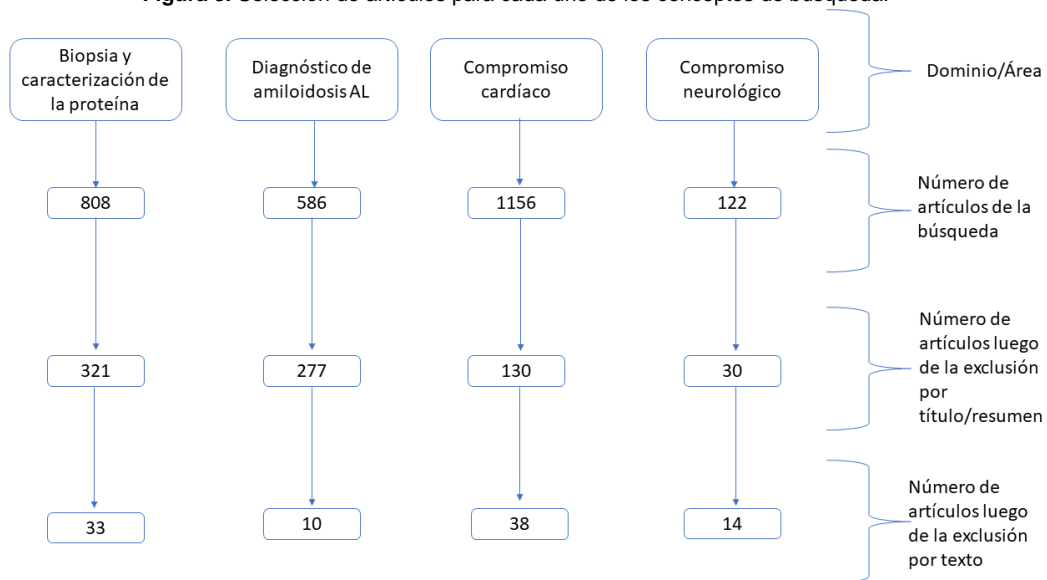
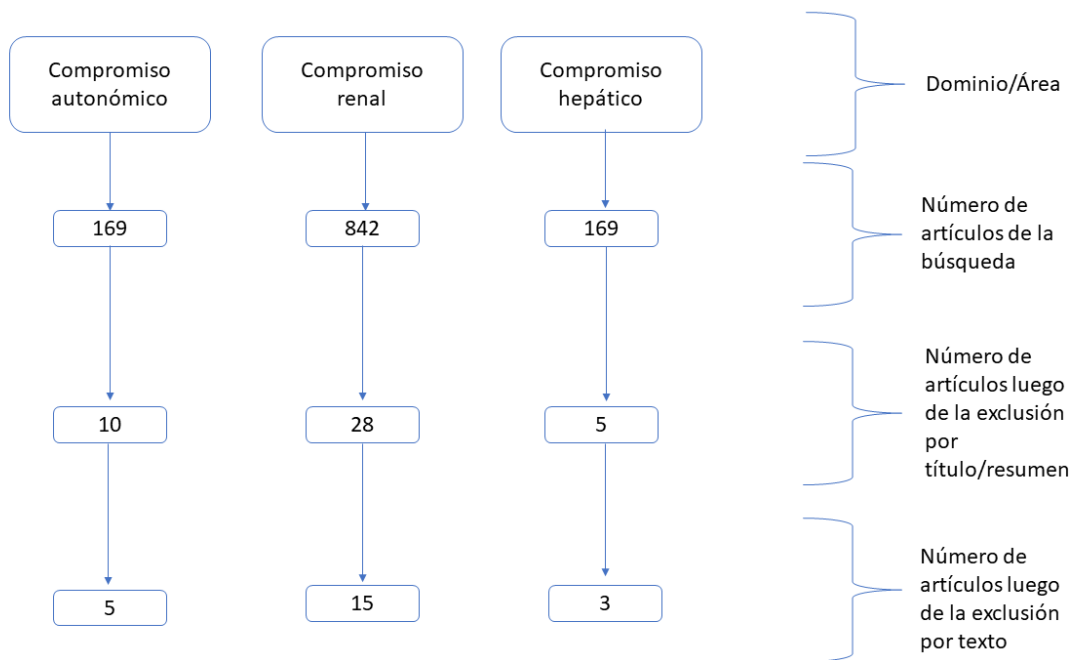


Figura 3. Continuación



Cuestiones generales necesarias para el uso, la correcta interpretación e implementación de las 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) [23]. Las recomendaciones finales fueron evaluadas con la herramienta GLIA para barreras y facilitadores de la implementación [24,25]. 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.

Una vez que se confirma el diagnóstico de amiloidosis en un órgano, se debe tipificar la proteína y estudiar el compromiso en otros órganos (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.

RECOMENDACIONES

Electrocardiograma y el diagnóstico de compromiso cardíaco en pacientes con amiloidosis.

Recomendación 10: Se recomienda la realización de un electrocardiograma como evaluación inicial a todo paciente con amiloidosis.

FUERTE
(calidad de evidencia moderada)

Consideraciones en la implementación del electrocardiograma

→ La precisión de ECG, varía según el estadio de enfermedad o grado de compromiso.

GPC DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS

- Un ECG normal no descarta compromiso cardíaco. Un ECG patológico en etapa temprana puede inducir el diagnóstico. Permite aumentar la sospecha de cardiopatía.
- Es de utilidad evaluarlo con otros hallazgos.
- Patrones como hipovoltaje, pseudoinfarto, ondas Q patológicas o fibrilación auricular son hallazgos frecuentes en pacientes con compromiso cardíaco por amiloidosis.
- La frecuencia de hipovoltaje varía según el tipo de amiloidosis.

Ecocardiograma Doppler cardíaco convencional y diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con sospecha de compromiso cardíaco por amiloidosis.

Recomendación 11: Se recomienda la realización del ecocardiograma Doppler (convencional) como imagen inicial de elección para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con sospecha de compromiso cardíaco por amiloidosis.

FUERTE
(calidad de evidencia moderada)

Criterios de decisión y consideraciones adicionales en la implementación de ecocardiograma Doppler convencional

- Contribuye, junto a hallazgos clínicos y electrocardiograma, a aumentar la sospecha de cardiopatía.
- Permite una evaluación anatómica y funcional. Es un estudio inicial que no debería faltar en la evaluación del paciente.
- Útil en el seguimiento.
- La certeza es alta en los casos negativos. Con un ecocardiograma normal, es poco probable que el paciente presente compromiso cardíaco. Aunque siempre debe evaluarse en un contexto y el diagnóstico depende de otros datos o factores, ya que es una práctica operador dependiente.
- La ecocardiografía Doppler y con deformación (de estar disponible) debe realizarse en todos los pacientes con engrosamiento inexplicable de la pared del ventrículo izquierdo y una sospecha clínica de amiloidosis cardíaca[16]. Para aumentar la identificación de esta enfermedad subdiagnosticada, cualquier anomalía ecocardiográfica sugestiva de amiloidosis cardíaca debe llevar a una evaluación adicional. Los parámetros ecocardiográficos deben combinarse con hallazgos electrocardiográficos, clínicos, de biomarcadores y otros hallazgos de imágenes para maximizar la precisión diagnóstica.
- Los criterios para amiloidosis ATTR/AL[17] por ecocardiograma se realiza con exclusión de todas las otras causas de estas manifestaciones cardíacas (hipertensión) y la presencia de: 1) espesor de la pared del ventrículo izquierdo > 12 mm, 2). Ahorro apical relativo de la radiación global de strain longitudinal (LS-, promedio de LS apical / promedio de LS combinada media + basal > 1, y 3) Disfunción diastólica mayor o igual a grado 2.

Ecocardiograma con deformación y__ para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con ecocardiograma convencional sugestivo o indeterminado de amiloidosis.

Recomendación 12: Se recomienda la realización de un ecocardiograma con deformación (strain) para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con un ecocardiograma convencional sugestivo o indeterminado de amiloidosis

FUERTE
(calidad de evidencia moderada)

Consideraciones en la implementación del ecocardiograma con deformación

- No todos los centros tienen strain en Argentina.
 - No todos los prestadores lo cubren.
 - El ecocardiograma con deformación es costo efectivo cuando se solicita en población específica en donde permite un diagnóstico más preciso.
- Resonancia magnética cardíaca con gadolinio y diagnóstico de compromiso cardíaco en paciente con sospecha clínica de amiloidosis cardíaca o amiloidosis sistémica confirmada por biopsia.

Recomendación 13: Se recomienda la realización de resonancia magnética cardíaca (RMC) con gadolinio para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con estudios previos sugestivos o indeterminados de amiloidosis

FUERTE
(calidad de evidencia moderada)

Consideraciones en la implementación de la RMC con gadolinio

- El patrón de realce tardío difuso es muy específico. Informa la naturaleza de la infiltración (amiloide, grasa, fibrosis, etc.).
- El gadolinio se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia renal, muy frecuente en pacientes con AL.
- Puede ser una práctica no factible en pacientes muy obesos o no trasladables por condiciones clínicas.
- El estado del paciente puede ser una limitante, ya que requiere apneas y debe tolerar 1 hora acostado.
- Entre una biopsia endomiocárdica y una RMC con gadolinio es preferible la resonancia: no es cruenta, no es riesgosa y da más información.
- En algunas zonas de nuestro país el uso de RMC se ve limitado al no contar con los equipos adecuados ni con la experiencia necesaria para realizar este tipo de estudios.
- Los criterios diagnósticos para amiloidosis AL/ATTR[17] por RMC, habiendo excluido todas las otras causas de estas manifestaciones cardíacas son: 1) Espesor de la pared del ventrículo izquierdo mayor al límite superior normal por referencia para sexo en cine SSFP CMR (para mujeres/varones 7mm/9mm eje largo y 7mm/8mm para eje corto respectivamente), 2) LGE difusa y 3) Cinética del gadolinio anormal típico para la amiloidosis, con anulación del pool sanguíneo.
- La RMC es útil para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca, particularmente cuando los hallazgos radiográficos son sugestivos o indeterminados.[16]
- En pacientes con amiloidosis sistémica comprobada por biopsia, la presencia de los siguientes hallazgos hace diagnóstico de amiloidosis cardíaca: LGE difuso, anulación del miocardio antes o al mismo tiempo de inversión del pool sanguíneo, y la extensa expansión del VEC se combinan con hallazgos estructurales de aumento del grosor de la pared y masa miocárdica.[16]
- En ausencia de amiloidosis sistémica documentada, las características típicas de la RMC deberían provocar una evaluación adicional de la amiloidosis cardíaca.[16] La RMC generalmente no es capaz de distinguir definitivamente AL de la amiloidosis cardíaca ATTR. Los parámetros de la RMC deben combinarse con electrocardiografía, hallazgos clínicos, biomarcadores y otros de imágenes para maximizar la precisión diagnóstica

Resonancia Magnética Cardíaca con técnica de mapeo T1 y medición del volumen extracelular; y diagnóstico de compromiso cardíaco en paciente con sospecha clínica de amiloidosis cardíaca o amiloidosis sistémica confirmada por biopsia.

Recomendación 14: Se recomienda la realización de RMC con técnica de mapeo T1 para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con estudios previos sugestivos de amiloidosis y disfunción renal o contraindicación para recibir gadolinio, como alternativa a la RMC con gadolinio.

FUERTE
(calidad de evidencia moderada)

Recomendación 15: Se recomienda, de estar disponible, la realización de una RMC con técnica de mapeo T1, medición de volumen extracelular y la cuantificación de la extensión del compromiso cardíacos para el diagnóstico y medición del compromiso cardíaco por amiloidosis en pacientes con estudios previos sugestivos de amiloidosis.

FUERTE
(calidad de evidencia moderada)

Recomendación 16: Se sugiere la realización de una RMC con técnica de mapeo T1 y medición del volumen extracelular para el diagnóstico precoz por amiloidosis en pacientes con estudios previos sugestivos de amiloidosis.

DÉBIL
(calidad de evidencia baja)

Consideraciones en la implementación de la RMC con técnica de mapeo T1

- Es una alternativa a la RM con gadolinio en pacientes con insuficiencia renal que es muy frecuente en pacientes con AL.
- Requiere rangos de referencia específicos de cada centro para la detección temprana de la enfermedad.
- VEC aumenta antes que aparezca el engrosamiento ventricular y los biomarcadores.
- En zonas de nuestro país si bien se realiza RMN, no se cuenta con la técnica de mapeo T1 y la experiencia en esta enfermedad es escasa.
- Los criterios para amiloidosis ATTR/AL[17] por RM, habiendo excluido otras causas son: 1) Espesor de la pared del ventrículo izquierdo mayor al límite superior normal por referencia para sexo en cine SSFP RMC (para mujeres/varones 7mm/9mm eje largo y 7mm/8mm para eje corto respectivamente), 2) VEC global > 0.40 , 3) Realce difuso y 4) Cinética de gadolinio anormal típica para la amiloidosis, con anulación del pool sanguíneo.
- La RMC es útil para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca, particularmente cuando los hallazgos ecocardiográficos son sugestivos o indeterminados.[16]
- En pacientes con amiloidosis sistémica comprobada por biopsia, la presencia de los siguientes hallazgos hace diagnóstico de amiloidosis cardíaca: Realce tardío difuso, anulación del miocardio antes o al mismo tiempo de inversión que el pool sanguíneo, y extensa expansión del VEC se combinan con hallazgos estructurales de aumento del grosor de la pared y masa miocárdica.[16]
- En ausencia de amiloidosis sistémica documentada, las características típicas de la RMC deberían provocar una evaluación adicional de la amiloidosis cardíaca.[16] La RMC generalmente no es capaz de distinguir definitivamente AL de la amiloidosis cardíaca ATTR. Los parámetros de la RMC deben combinarse con electrocardiografía, hallazgos clínicos, biomarcadores y otros de imágenes para maximizar la precisión diagnóstica.

Medición péptidos natriuréticos (BNP o proBNP) y diagnóstico de compromiso cardíaco en paciente con sospecha de amiloidosis cardíaca.

Recomendación 17: Se recomienda la medición de péptido natriurético tipo B para el rastreo y diagnóstico de amiloidosis cardíaca.

FUERTE
(calidad de evidencia moderada)

Consideraciones en la implementación

- Su interpretación debe ser acompañada de una evaluación clínica y otros estudios.
- Un paciente con estudios por imágenes negativas y el BNP/Pro-BNP normal, puede tener algún grado de infiltración amiloide, pero no será clínicamente significativo y no compromete el funcionamiento cardíaco en lo inmediato.
- Su dosaje es complemento de otros estudios, su normalidad descarta compromiso cardíaco, pero no diagnóstico de amiloidosis.
- Actualmente en Argentina es una práctica costosa y no solventada por muchos prestadores.
- Los biomarcadores cardíacos (N terminal-péptido natriurético cerebral, NT-proBNP y troponinas) se usan para estadificación con diferentes puntos de corte.
- En la amiloidosis AL, NT-proBNP tiene 99% de sensibilidad diagnóstica, y todos los pacientes con afección cardíaca tienen una elevación mayor a 332 ng / L NT-proBNP.[26]

Centellograma con pirofosfato y el diagnóstico de compromiso cardíaco en pacientes con sospecha de amiloidosis ATTR.

Recomendación 18: Se recomienda la realización de un centellograma con pirofosfato para el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca, diferenciando ATTR (positiva) del resto.

FUERTE
(calidad de evidencia moderada)

Consideraciones en la implementación del centellograma con pirofosfato

- Permite el hallazgo precoz de afectación cardíaca cuando el paciente está asintomático o cuando el ecocardiograma o la RMC son normales.
- Screening para amiloidosis cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Sirve para seguimiento ante aparición o empeoramiento de síntomas cardíacos.[16,17]
- Puede evitar una biopsia endomiocárdica, con potenciales eventos adversos mayores.
- Requiere testeo previo sugestivo de amiloidosis cardíaca. Algunas entidades pueden dar falsos positivos, como el infarto de miocardio agudo/subagudo, la oxalosis y la miocarditis.
- Diagnóstico clínico de amiloidosis cardíaca ATTR: La presencia de un grado 2 ó 3 de captación miocárdica con la exclusión de célula plasmática clonal (IFE sérica y urinaria y cadenas livianas libres) e imagen cardíaca típica de amiloidosis permite hacer diagnóstico de ATTR.[16,17]
- Centellograma con pirofosfato normal no excluye amiloidosis cardíaca ATTR.
- La captación ávida del marcador no excluye AL.
- Baja sensibilidad para ciertas formas de amiloidosis ATTR cardíaca.
- Es importante la difusión de la práctica, porque para los centros que trabajan en centellografía no genera grandes inversiones y es mucho el aporte diagnóstico.

REVISIÓN Y CALIDAD

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 sigue las guías AGREE y para la publicación en esta revista se adecua el manuscrito para la guía RIGHT.

CONCLUSIONES

La guía de práctica clínica de diagnóstico de amiloidosis (parte 2) presenta recomendaciones para la evaluación de compromiso cardíaco de las amiloidosis sistémicas más prevalentes: AL, AA y ATTR. Estas recomendaciones basadas en la evidencia permitirán realizar un adecuado diagnóstico de compromiso cardíaco en pacientes con amiloidosis sistémica. Las recomendaciones se realizaron a través de un proceso de elaboración validado con el objetivo de mejorar los resultados en la atención especializada de pacientes con amiloidosis teniendo en cuenta la realidad regional en cuanto a la disponibilidad de métodos diagnósticos.

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, dentro de sus actividades de investigación estaba el soporte metodológico de esta guía, el resto del equipo mantuvieron la independencia sin recibir 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:

La GPC de diagnóstico de amiloidosis y sus anexos se encuentran en el repositorio institucional:

<http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/revistas/20200729172605/guia-de-practica-clinica-de-diagnostico-de-amiloidosis-sistematica-v2020-gea.pdf>

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2005 Nov 10;1753(1):11-22. doi: 10.1016/j.bbapap.2005.08.014.
3. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, Gertz MA. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Oct 25;4(1):38. doi: 10.1038/s41572-018-0034-3.
4. 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. E.
5. 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/SNMMI 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. Erratum in: *J Nucl Cardiol*. 2021 Aug;28(4):1761-1762.
6. Cornwell GG 3rd, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P, Pitkanen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med*. 1983 Oct;75(4):618-23. doi: 10.1016/0002-9343(83)90443-6.
7. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc*. 2012 Apr;1(2):e000364. doi: 10.1161/JAHA.111.000364.
8. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 27;165(12):1425-9. doi: 10.1001/archinte.165.12.1425.
9. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG 3rd. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Apr;87(7):2843-5. doi: 10.1073/pnas.87.7.2843.
10. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, Falk RH. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998 Feb;91(2):141-57. doi: 10.1093/qjmed/91.2.141.
11. Mohy D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viot P, Jaccard A. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013 Oct;106(10):528-40. doi: 10.1016/j.acvd.2013.06.051.
12. Oerlemans MIFJ, Rutten KHG, Minnema MC, Raymakers RAP, Asselbergs FW, de Jonge N. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J*. 2019 Nov;27(11):525-536. doi: 10.1007/s12471-019-1299-1.
13. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood*. 2006 Oct 15;108(8):2520-30. doi: 10.1182/blood-2006-03-001164. Epub 2006 Jun 22. .
14. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005 Sep 27;112(13):2047-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489187. PMID: 16186440.

15. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25;166(17):1805-13. doi: 10.1001/archinte.166.17.1805.
16. 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/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *J Card Fail.* 2019 Nov;25(11):e1-e39. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.08.001.
17. 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/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization. *J Card Fail.* 2019 Nov;25(11):854-865. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.08.002.
18. Niveles de Atención Médica y Concepto de Redes de Atención: - La Salud Como Derecho Socia [internet]. [citado 22 May 2020]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/lasaludcomoderechosocial/%C3%ADndice>
19. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013).P. A Orrego & M.X. Rojas (Trans.) Mar 2017. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación. (1a Ed. Español). P. A Orrego & M.X. Rojas (Trans.)Mar 2017. 2017.
20. 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;4(6):80-91.
21. How we develop NICE guidelines | NICE guidelines | NICE guidance | Our programmes | What we do | About | NICE. [internet]. [citado 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>
22. Da Q. Rayyan QCRI, the Systematic Reviews web app. [internet]. [citado 29 Jun 2020]. Disponible en: <https://rayyan-prod.qcri.org/welcome>
23. Giussani AI, Criniti JM, Malla CG, Manzotti M, Díaz M, Catalano HN. Como se define una recomendación en medicina en base al grade (grading of recommendations assessment, development and evaluation). *Revista argentina de medicina.* 2014;2: 39-43.
24. 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.
25. GLIA. [Internet]. [cited 15 May 2020]. Disponible en: <http://nutmeg.med.yale.edu/glia>
26. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Is a Sensitive Marker of Myocardial Dysfunction in AL Amyloidosis. *Circulation.* 2003. pp. 2440-2445. doi:10.1161/01.cir.0000068314.02595.b2