

**Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico de compromiso orgánico en amiloidosis: Parte 3/3 Año 2020**  
*Clinical Practice Guidelines for diagnosis of organic involvement of amyloidosis: Part 3/3 Year 2020*  
*Guia de prática clínica para o diagnóstico de envolvimento orgânico da amiloidose: Parte 3/3 Ano 2020*

María Lourdes Posadas Martínez<sup>1</sup>, María Adela Aguirre<sup>2</sup>, Gustavo Greloni<sup>3</sup>, Sebastian Marciano<sup>4</sup>, Diego Pérez de Arenaza<sup>5</sup>, Marcelo Rugiero<sup>6</sup>, Mauricio Tomei<sup>7</sup>, Verónica Peuchot<sup>8</sup>, Elsa Nucifora<sup>9</sup>, Lucas Sebastián Aparicio<sup>10</sup>, Luciana León Cejas<sup>11</sup>, Rosario Luxardo<sup>3</sup>, Paula Popelka<sup>12</sup>, Ricardo Reisin<sup>11</sup>, Pamela Seilikovivh<sup>13</sup>, Carlos Federico Varela<sup>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 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, Buenos Aires, Argentina. E-mail de contacto: [posadas.lourdes@gmail.com](mailto:posadas.lourdes@gmail.com)
2. Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
3. Sección de Nefrología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
4. Sección de Hepatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
5. Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
6. Departamento de Neurología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
7. Clínica Giuliani Charata, Chaco, Argentina.
8. Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
9. Sección de Hematología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
10. Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
11. Sección de Neurología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.
12. Especialista en Clínica Médica Medicina Nuclear. Argentina.
13. Sanatorio Privado San Gerónimo, Santa Fé, Argentina

### Abreviaturas

AA: Amiloidosis por amiloide sérico A  
 AL: Amiloidosis por cadena liviana de inmunoglobulina  
 ATTR: Amiloidosis por transtiretina  
 ATTRwt: amiloidosis por transtiretina salvaje  
 ATTRv: amiloidosis por transtiretina mutada o variante  
 AGREE: Appraisal of Guidelines Research Evaluation.  
 CADT: Compound Autonomic Dysfunction Test  
 COMPASS-31: Composite Autonomic Symptom Score 31  
 ETD: Evidence to Decision  
 g: gramo  
 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  
 RIGHT: Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare  
 QST: Quantitative Sensory Testing

### 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. No asume condiciones coexistentes que modifican el curso de la enfermedad. 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:

En pacientes con sospecha de amiloidosis se recomienda:

- Medición de la creatinina como evaluación inicial para el diagnóstico del compromiso renal en el paciente con sospecha de amiloidosis renal.
- Medición y caracterización de la proteinuria de 24 hs para el diagnóstico de compromiso renal en pacientes con sospecha de amiloidosis renal.
- Biopsia de piel con tinción inmunohistoquímica para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes con diagnóstico genético de ATTR, que presenten signos o síntomas sugestivos de neuropatía de fibra fina.
- Biopsia de piel con tinción inmunohistoquímica para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes con sospecha de amiloidosis, que presenten signos o síntomas sugestivos de neuropatía de fibra fina.
- Estudios de conducción nerviosa evaluando fibras motoras y sensitivas para el diagnóstico de neuropatía de fibras gruesas en pacientes con diagnóstico o sospecha de amiloidosis.
- Prueba de QST para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes con diagnóstico genético de ATTR, que presenten signos o síntomas sugestivos de neuropatía de fibras finas.
- Test de cuantificación sudorípara (Sudoscán) para diagnóstico precoz de neuropatía autonómica periférica (incluso en asintomáticos) en pacientes con sospecha de neuropatía autonómica por amiloidosis.
- Medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con criterios de Ewing para el diagnóstico de disautonomía en pacientes con sospecha de neuropatía autonómica por amiloidosis.
- Medición de hipotensión ortostática con técnica adecuadamente estandarizada para el diagnóstico precoz de compromiso autonómico en el paciente con sospecha de neuropatía autonómica por amiloidosis o diagnóstico de amiloidosis sistémica

Se sugiere realizar:

- Prueba de QST para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes con amiloidosis o sospecha de amiloidosis, que presenten signos o síntomas sugestivos de neuropatía de fibras finas.
- Medición de fosfatasa alcalina para evaluación inicial del compromiso hepático en el paciente con amiloidosis.

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

Recibido: 2020-11-13 Aceptado: 2021-06-02

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n4.30903>



© Universidad Nacional de Córdoba

**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. It is not assumed to change the coexistence conditions of the disease process. 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:

- Measured value of creatinine be used as a preliminary assessment for the diagnosis of renal involvement in patients with suspected renal amyloidosis.
  - 24-hour proteinuria be measured and characterized to diagnose renal involvement in patients with suspected renal amyloidosis.
  - Immunohistochemical staining of skin biopsy for patients genetically diagnosed with ATTR, for early diagnosis of neuropathy. The signs or symptoms of these patients suggest the presence of fine fiber neuropathy.
  - Skin biopsy and immunohistochemical staining for early diagnosis of neuropathy. These patients show signs or symptoms suggesting fine fiber neuropathy.
  - Conduct nerve conduction studies on motor and sensory fibers to diagnose total fiber neuropathy in patients who are diagnosed or suspected of having amyloidosis.
  - Test (Sudoscans) is recommended for the early diagnosis of peripheral autonomic neuropathy (even in asymptomatic patients) in patients with suspected autonomic neuropathy due to amyloidosis.
  - Ewing's standard to measure heart rate variability to diagnose autonomic hypofunction in patients with autonomic neuropathy suspected of having amyloidosis.
  - Measure orthostatic hypotension to diagnose early autonomic hypotension for patients with amyloidosis or systemic amyloidosis suspected of autonomic neuropathy.
- It is suggested:
- QST test to diagnose neuropathy early for patients genetically diagnosed with ATTR, if they show signs or symptoms suggesting fine fiber neuropathy
  - Measure alkaline phosphatase to initially assess liver involvement in patients with amyloidosis.

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

**Resumo****Method: Resumo**

**Method:** Replace the various forms of PICO with specific testes. Giulio bus companies before 2019, Spain and Spain. The grade certificate recommended to your system (<http://www.gradeworkinggroup.org/index.htm>). As the recommended classification criteria, it is recommended to you (recommended or opposed) and recommended to you (recommended to you). As recommended by FINA, it is Ferramenta, which is composed of GLIA para barreiras e facilitadores em sua 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. Não tem como premissa condições de coexistência que modificarão o curso da doença. 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.

**Resumo das recomendações**

Em pacientes com suspeita de amiloidose, é recomendado

- Medido da creatinina seja usado como uma avaliação preliminar para o diagnóstico de envolvimento renal em pacientes com suspeita de amiloidose renal.
- Dosagem e as características da proteinúria de 24 horas sejam usadas para diagnosticar o envolvimento renal em pacientes com suspeita de amiloidose renal.
- Para pacientes com diagnóstico genético de ATTR, a coloração imunohistoquímica da biópsia de pele é recomendada para o diagnóstico precoce de neuropatia. Os sinais ou sintomas desses pacientes indicam a presença de neuropatia de fibra fina.
- Biópsia de pele e coloração imunohistoquímica para pacientes com suspeita de amiloidose para o diagnóstico precoce de neuropatia. Esses pacientes apresentam sinais ou sintomas sugestivos de neuropatia fibrilar.
- Condução nervosa das fibras motoras e sensoriais para diagnosticar ou suspeitar de amiloidose.
- Para pacientes com diagnóstico genético de ATTR, se os sinais ou sintomas indicarem a presença de neuropatia de fibra fina, é recomendado o uso do teste QST para o diagnóstico precoce de neuropatia.
- Teste quantitativo do suor (Sudscan) é recomendado para neuropatia autonômica periférica (mesmo assintomáticos) em pacientes com suspeita de neuropatia autonômica por amiloidose.
- Padrão de Ewing para medir a variabilidade da frequência cardíaca a fim de diagnosticar anormalidades autonômicas.
- Medir a hipotensão ortostática por meio de técnicas padronizadas adequadas para o diagnóstico precoce de disfunção autonômica em pacientes com suspeita de neuropatia autonômica ou amiloidose sistêmica causada por amiloidose.

Sugere-se:

- Teste QST é recomendado para o diagnóstico precoce de neuropatia para pacientes com amiloidose ou suspeita de amiloidose, se seus sinais ou sintomas indicarem a presença de neuropatia de fibra fina,
- Medir a fosfatase alcalina para avaliar inicialmente o envolvimento do fígado em pacientes com amiloidose.

**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.

El compromiso renal es frecuente en la AL y AA, siendo raro en la amiloidosis ATTR [5]. Puede manifestarse mediante proteinuria en rango nefrótico y progresar a insuficiencia renal [6], con lo cual el diagnóstico precoz es importante para evitar el daño irreversible del órgano con necesidad de diálisis o la muerte del paciente.

Los pacientes pueden tener, con menor frecuencia, compromiso hepático. Se manifiesta principalmente como hepatomegalia y alteración de la fosfatasa alcalina hepática [6].

Puede existir compromiso del sistema nervioso periférico y/o autónomo. El compromiso del sistema nervioso periférico genera alteraciones sensitivas, como dolor o parestesias. La disautonomía se manifiesta con hipotensión ortostática, diarrea o constipación y trastornos de erección [6].

El objetivo de esta guía es elaborar recomendaciones basadas en la evidencia que permitan realizar un adecuado diagnóstico de compromiso renal, nervioso y hepático, 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 [7,8]. 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 [9].

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

### Elaboración de preguntas

Las preguntas estuvieron centradas en la especificidad y sensibilidad de las pruebas diagnósticas en amiloidosis, utilizando el formato PICO [10] (ANEXO I. Preguntas PICO). Se 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 [11]. Se categorizaron los desenlaces utilizando metodología GRADE: 7 a 9: crítico; 4 a 6: importante; 1 a 3 de importancia limitada [10].

### Revisión de evidencia

Se realizó un protocolo de búsqueda bibliográfica en PubMed siguiendo las recomendaciones de las guías NICE [12] durante julio-agosto del 2019, en inglés y español. (ANEXO II. Conceptos y protocolos de búsqueda). Dos evaluadores independientes realizaron la inclusión de artículos por título/abstract mediante la plataforma Rayyan [13]. (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 [14]. 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).

### 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 del inglés "Evidence to Decision" (Anexo 3B y 4B Resumen de evidencia y Anexo 5B ETD). 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) [14]. Las recomendaciones finales fueron evaluadas con la herramienta GLIA (The GuideLine Implementability Appraisal) para barreras y facilitadores de la implementación [15,16]. 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.

No asume condiciones coexistentes. 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.

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

### Medición de creatinina y el diagnóstico de compromiso renal en pacientes con amiloidosis.

**Recomendación 19:** Se recomienda la medición de la creatinina como evaluación inicial para el diagnóstico del compromiso renal en el paciente con sospecha de amiloidosis renal.

**FUERTE**  
(calidad de evidencia moderada)

#### Consideraciones en la implementación

- La creatinina sérica marca alteración de la función renal. Su valor normal no descarta compromiso orgánico por la amiloidosis.
- La evaluación renal en amiloidosis debería contar con orina de 24 horas para electroforesis de proteínas, creatinina y la tasa de filtración glomerular estimada y albúmina sérica.

### Proteinuria de 24 horas y el diagnóstico de compromiso renal en pacientes con amiloidosis.

**Recomendación 20:** Se recomienda la medición y caracterización de la proteinuria de 24 hs para el diagnóstico de compromiso renal en pacientes con sospecha de amiloidosis renal.

**FUERTE**  
(calidad de evidencia moderada)

#### Consideraciones en la implementación

- La evaluación renal en amiloidosis debería contar con orina de 24 horas para electroforesis de proteínas, creatinina y la tasa de filtración glomerular estimada y albúmina sérica.
- Luego de medir proteinuria, habría que caracterizar como está integrada esa proteinuria a través de la inmunolectroforesis urinaria. La proteinuria de la amiloidosis es glomerular con poco componente Bence Jones (como diagnóstico diferencial de mieloma múltiple). La proteinuria no Bence Jones es característica de la amiloidosis.
- El análisis del patrón de excreción de proteínas urinarias y el valor de creatinina son un método no invasivo y confiable para detectar el grado de lesión tubulointersticial como el factor pronóstico (requerimiento de diálisis y muerte) más importante en la amiloidosis renal y para determinar la respuesta al tratamiento de los pacientes
- El compromiso orgánico renal según los expertos [17] se da por: verificación de biopsia directa con evidencia clínica o de laboratorio de disfunción orgánica o, si se ha confirmado depósitos de amiloide en otro sitio con proteinuria de 24 horas > 0.5 g/día siendo predominantemente albúmina y habiendo excluido otras causas de proteinuria (p. Ej., Diabetes mellitus mal controlada o hipertensión no controlada).

### Biopsia de piel con tinción para fibra fina y el diagnóstico de neuropatía periférica en pacientes con diagnóstico genético de amiloidosis TTR o sospecha de neuropatía autonómica por amiloidosis.

**Recomendación 21:** Se recomienda la realización de biopsia de piel con tinción inmunohistoquímica para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes con diagnóstico genético de ATTR, que presenten signos o síntomas sugestivos de neuropatía de fibra fina.

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

**Recomendación 22:** Se sugiere la realización de la biopsia de piel con tinción inmunohistoquímica para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes con sospecha de amiloidosis, que presenten signos o síntomas sugestivos de neuropatía de fibra fina.

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

**Consideraciones en la implementación**

- La biopsia de piel con tinción para fibras finas es el Gold standard para diagnosticar neuropatía de fibras finas, pero no es patognomónica de amiloidosis.
- La biopsia abarca dermis y epidermis. Un neurólogo puede entrenarse para evaluar la cuantificación de fibras intraepidérmicas y un patólogo puede observar en la dermis si hay depósito de amiloide con tinción rojo Congo.
- Tiene valor para definir el estadio entre sintomático del paciente y asintomático. Si el paciente no tiene ni síntomas ni signos habitualmente no se le pide biopsia.
- Accesibilidad limitada de la práctica. Actualmente solo un centro en el país la realiza y no todos los prestadores sociales la cubren.

**Estudios de conducción nerviosa evaluando fibras motoras y sensitivas y el diagnóstico de neuropatía de fibras gruesas en pacientes con diagnóstico o sospecha de amiloidosis.**

**Recomendación 23:** Se recomienda la realización de estudios de conducción nerviosa evaluando fibras motoras y sensitivas para el diagnóstico de neuropatía de fibras gruesas en pacientes con diagnóstico o sospecha de amiloidosis.

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

**Consideraciones en la implementación**

- Ante un paciente con síntomas, un estudio normal no descarta compromiso de fibras finas.
- Brinda hallazgos tardíos. Se necesita un estadio más avanzado de la neuropatía para ser anormal.
- Una prueba normal no descarta ni aleja la posibilidad en estudios iniciales, ya que evalúa fibra gruesa, cuyo compromiso es más tardío.

**Umbral sensitivos (Quantitative Sensory Testing QST) y el diagnóstico de neuropatía periférica en pacientes con sospecha de neuropatía sensitiva amiloidótica o mutación ATTR confirmada.**

**Recomendación 24:** Se recomienda la realización de la prueba de QST para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes con diagnóstico genético de ATTR, que presenten signos o síntomas sugestivos de neuropatía de fibras finas.

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

**Recomendación 25:** Se sugiere la realización de la prueba de QST para el diagnóstico precoz de neuropatía en pacientes con amiloidosis o sospecha de amiloidosis, que presenten signos o síntomas sugestivos de neuropatía de fibras finas.

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

**Consideraciones en la implementación**

- Ante la sospecha clínica, con un estudio negativo de QST, se sugiere considerar la opción de biopsia piel con cuantificación de fibras intraepidérmicas.
- Para que la prueba sea válida requiere la estandarización de los equipos, de los protocolos de examen y entrenamiento de los evaluadores.
- Es una prueba psicofísica. Depende de la colaboración y atención del paciente.
- Un QST anormal en un paciente sintomático avala el diagnóstico de neuropatía de fibras finas.
- No está disponible en todo el país, necesita de un equipo especial.

**Test de cuantificación sudorípara, técnicamente llamado Sudoscan y diagnóstico de neuropatía autonómica periférica (incluso en asintomáticos) en pacientes con sospecha de neuropatía autonómica por amiloidosis.**

**Recomendación 26:** Se recomienda, basados en la literatura, el Test de cuantificación sudorípara (Sudoscan) para diagnóstico precoz de neuropatía autonómica periférica (incluso en asintomáticos) en pacientes con sospecha de neuropatía autonómica por amiloidosis.

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

**Consideraciones en la implementación**

- Equipo caro, ampliamente usado en Europa. Sin experiencia en el país.
- Tiene valor diagnóstico de afectación de las fibras finas, no patognomónico de amiloidosis.
- Valor pronóstico en cuanto a la gravedad y de la distribución corporal de la insuficiencia sudorípara [18,19].
- Permiten evaluar la disautonomía y estimar el riesgo de neuropatía autonómica cardíaca [20].
- A diferencia de la biopsia, la prueba del sudor es no invasiva, y no tiene riesgo de sangrado ni infección en el sitio de la biopsia
- Existen escalas clínicas para evaluar la disautonomía como el CADT (24-0) [21] y el Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS-31) [22,23] recomendadas por expertos en amiloidosis [24].
- Necesita mandatoriamente otros estudios complementarios para hacer diagnóstico.

**Variabilidad de la frecuencia cardíaca y el diagnóstico de neuropatía autonómica en paciente con amiloidosis.**

**Recomendación 27:** Se recomienda la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con criterios de Ewing para el diagnóstico de disautonomía en pacientes con sospecha de neuropatía autonómica por amiloidosis.

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

**Consideraciones en la implementación** → Son pruebas válidas si se realizan respetando los estándares para la implementación de cada técnica.

- Tiene buena reproducibilidad manteniendo la estandarización.
- Necesita perturbación hemodinámica para realizarlo (sentado/parado, Valsalva). No todas tienen la misma performance.
- Requiere que el efecto cardíaco sea normal para poder medir disautonomía (no arritmias, trastornos del ritmo, etc.)
- Requiere estabilidad hemodinámica
- Las pruebas no son específicas de amiloidosis, si sensible para detección precoz de disautonomía aún en pacientes asintomáticos
- La positividad en una prueba adecuadamente estandarizada es válida para aceptar el diagnóstico de disautonomía.

**Hipotensión ortostática y el diagnóstico de compromiso autonómico en paciente con amiloidosis.**

**Recomendación 28:** Se recomienda la medición de hipotensión ortostática con técnica adecuadamente estandarizada para el diagnóstico precoz de compromiso autonómico en el paciente con sospecha de neuropatía autonómica por amiloidosis o diagnóstico de amiloidosis sistémica

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

**Consideraciones en la implementación**

- Permite diagnosticar hipotensión ortostática, pero no su origen.
- La prueba positiva indica grado de severidad, con formas graves de la enfermedad. Permite inducir conducta para el médico (fármacos, nutrición, logística en cuidados domiciliarios, etc.).
- La dificultad de esta prueba es su interpretación en el contexto de amiloidosis cuando el paciente tiene insuficiencia cardíaca u otro problema (Ej.: nefropatía en AL).
- La utilidad de la medición de hipotensión es evaluar compromiso autonómico central (que puede corresponder entre otras causas a un corazón desnervado), la hipotensión ortostática no es un subrogante necesario de compromiso cardíaco. Los pacientes con ATTR con compromiso neuropático sin infiltración miocárdica pueden tener hipotensión ortostática.

**Fosfatasa alcalina y el diagnóstico de compromiso hepático en amiloidosis.**

**Recomendación 29:** Se sugiere la medición de fosfatasa alcalina para evaluación inicial del compromiso hepático en el paciente con amiloidosis.

**DEBIL**  
(calidad evidencia baja) de

**Consideraciones en la implementación**

El dosaje de fosfatasa alcalina (FAL) en sangre, es una de las herramientas que evaluaría el compromiso hepático como parte de la extensión de una enfermedad sistémica

- No se utiliza para modificar tratamiento ni representa un factor pronóstico en forma aislada
- La FAL normal en un paciente con amiloidosis podría ser un subrogante de menor insuficiencia cardíaca y menor compromiso hepático.
- Según las comunidades científicas, la afectación hepática por amiloide se puede hacer con FAL 1.5 o extensión total del hígado > 15 cm en ausencia de falla cardíaca, o verificación directa de la biopsia con evidencia de laboratorio de disfunción orgánica [17,25]. En esta guía la búsqueda basada en la evidencia fue para FAL dada la simplicidad y sencillez de la prueba.
- Fosfatasa alcalina > 1.5 veces el límite superior al límite normal, se sugiere evaluar con una tomografía computarizada del abdomen o ultrasonido para evaluar la afectación hepática [26].

## 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 adecuó 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, dentro de 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:**

Quienes participaron en el trabajo 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-sistemica-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. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec;17(12):3458-71. doi: 10.1681/ASN.2006050460.
6. Milani P, Merlini G, Palladini G. Light Chain Amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018 Mar 1;10(1):e2018022. doi: 10.4084/MJHID.2018.022.
7. 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.
8. 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.
9. 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%AAdndice>
10. Schünemann H, Brožek 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.
11. 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.
12. 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>
- 13...D a Q. Rayyan QCRI, the Systematic Reviews web app. [internet]. [citado 29 Jun 2020]. Disponible en: <https://rayyan-prod.qcri.org/welcome>
14. Giussani AI, Criniti JM, Malla CG, Manzotti M, Díaz M, Catalano HN. Como se define una recomendación en medicina en base al grado (grading of recommendations assessment, development and evaluation). *Revista argentina de medicina*. 2014;2: 39-43.
15. 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.
16. GLIA. [Internet]. [cited 15 May 2020]. Disponible en: <http://nutmeg.med.yale.edu/glia>
17. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Femand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, Merlini G, Moreau P, Ronco P, Santhorawala V, Sezer O, Solomon A, Gâteaux G. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005 Aug;79(4):319-28. doi: 10.1002/ajh.20381.
18. Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res*. 2009 Apr;19(2):79-87. doi: 10.1007/s10286-008-0506-8.
19. Lauria G, Lombardi R. Skin biopsy: a new tool for diagnosing peripheral neuropathy. *BMJ*. 2007 Jun 2;334(7604):1159-62. doi: 10.1136/bmj.39192.488125.BE.
20. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-93. doi: 10.2337/dc10-1303. Erratum in: *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2725.
21. Denier C, Ducot B, Husson H, Lozeron P, Adams D, Meyer L, Said G, Planté-Bordeneuve V. A brief compound test for assessment of autonomic and sensory-motor dysfunction in familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2007 Dec;254(12):1684-8. doi: 10.1007/s00415-007-0617-5.
22. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2015 Jul;22(7):1124-30. doi: 10.1111/ene.12717.
23. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc*. 2012 Dec;87(12):1196-201. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013.
24. 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*. 2021 Jun;268(6):2109-2122. doi: 10.1007/s00415-019-09688-0.
25. Weber N, Mollee P, Augustson B, Brown R, Catley L, Gibson J, Harrison S, Ho PJ, Horvath N, Jaksic W, Joshua D, Quach H, Roberts AW, Spencer A, Szer J, Talaulikar D, To B, Zannettino A, Prince HM. Management of systemic AL amyloidosis: recommendations of the Myeloma Foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group. *Intern Med J*. 2015 Apr;45(4):371-82. doi: 10.1111/imj.12566.
26. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastritis E, van de Donk N, Gay F, Hegenbart U, Hajek R, Zweegman S, Bruno B, Straka C, Dimopoulos MA, Einsele H, Boccadoro M, Sonneveld P, Engelhardt M, Terpos E. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia*. 2018 Sep;32(9):1883-1898. doi: 10.1038/s41375-018-0209-7.
27. 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