

***Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Servicio de Clínica Médica. Área de Investigación de Medicina Interna. Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA)***

## **Guía de práctica clínica de tratamiento de pacientes con amiloidosis sistémica**

Artículo de revista

*Pre-print 2022*

***Cita sugerida:*** Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Servicio de Clínica Médica. Área de Investigación de Medicina Interna. Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA). Guía de práctica clínica de tratamiento de pacientes con amiloidosis sistémica. *Trovare Repositorio Institucional [Preprint]. 2022 [citado AAAA MM DD]: 100 p. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/revistas/20210311154855/preprint-gea-2021.pdf>*

Este documento integra la colección Artículos de revista de Trovare Repositorio Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



**GUÍA DE PRÁCTICA  
CLÍNICA DE  
TRATAMIENTO DE  
PACIENTES CON  
AMILOIDOSIS SISTÉMICA**

*Grupo de estudio de amiloidosis  
Argentina*

*Versión 5. Octubre 2022*

# GUIA DE PRACTICA CLINICA DE TRATAMIENTO DE PACIENTES CON AMILOIDOSIS SISTÉMICA-

## Tabla de contenidos

1.Abreviaturas	3
2.Resumen	6
<b>3.Recomendaciones</b>	<b>6</b>
<b>4.Introducción Y Planteo Del Problema</b>	<b>6</b>
<b>5.Objetivos</b>	<b>9</b>
6. Alcance y propósito	9
6.1. Alcance	9
6.1.a. Destinatarios	9
6.1.b Nivel de atención	9
6.1.c. Población	9
6.1.d Aspectos de la atención	10
6.1.e Beneficios sanitarios esperados	10
6.2. Propósito	10
6.3. ¿Cómo usar estas guías?	10
7. Métodos	11
7.1. Composición del equipo	11
7.2. Interacción grupal y procesos	14
7.3. Declaración y gestión de intereses en competencia.	15
7.4. Selección de preguntas y resultados de interés.	17
7.4.a. Generación de un listado de preguntas.	17
7.4.b. Estructuración de la pregunta en formato PICO	17
7.4.c. Selección e Importancia de los Desenlaces	17
7.5. Revisión de evidencia y desarrollo de recomendaciones	21

7.5.a. Revisión	21
7.5.a.1. Búsqueda bibliográfica	21
7.5.a.2. Resumen de evidencia y evaluación de su calidad	34
7.5.b. Desarrollo de recomendaciones	35
7.5.c. Evaluación de implementación de recomendaciones	35
7.6. Revisión del documento	38
7.7 Monitorización y auditoría	38
8. Cómo usar estas recomendaciones	<b>39</b>
<b>9. Cuestiones generales necesarias para la correcta interpretación e implementación de las recomendaciones.</b>	<b>39</b>
9.1. Valores asumidos y preferencias	39
10. Las preguntas y 11. recomendaciones se exponen por separado para cada amiloidosis	<b>40</b>
<b>12. Planes de actualización de las guías</b>	<b>40</b>
13. Conclusiones	<b>40</b>
14. Bibliografía	<b>40</b>

## Abreviaturas

a: años

A: amiloidosis

AA: amiloidosis por depósito de proteína amiloide A sérico

ACV: accidente cerebrovascular

ADM: altas dosis de melfalán

ADN: ácido desoxirribonucleico

AGREE: Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica (Appraisal of Guidelines Research Evaluation)

AINEs: Antiinflamatorios no esteroides

AL: amiloidosis por depósito de cadenas livianas de inmunoglobulina

ALK: agente alquilante

AMSTAR-2: Herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

anti-IL-1: anti-interleuquina 1

anti-TNF: anti factor de necrosis tumoral

AR: artritis reumatoide

ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina

ARN: ácido ribonucleico

ARNi: ácido ribonucleico interferente

ATTR: amiloidosis por depósito de transtiretina

ATTRh o ATTRm o ATTRv: amiloidosis por depósito de transtiretina mutada o variante

ATTRwt: amiloidosis por depósito de transtiretina de tipo salvaje

B2m: beta 2 microglobulina

BD: bortezomib + dexametasona

Bil: bilirrubina

BMD: bortezomib + melfalán + dexametasona

BNP: péptidos natriuréticos (BNP o proBNP)

BZM: bortezomib

CDAI: índice de actividad clínica de la enfermedad (Clinical Disease Activity Index)

Células/kg: células por kilogramo

CIBMTR: Centro para la Investigación Internacional de Trasplantes de Sangre y Médula

CLD: ciclofosfamida + lenalidomida + dexametasona

cm: centímetros

CMAP: potencial de acción muscular compuesto (compound muscle action potential)

CPCo: cociente proteína/creatinina en orina

CONSORT: Estándares consolidados de informes de ensayos (Consolidated Standards of

Reporting Trials)

CTD: ciclofosfamida + talidomida + dexametasona

CyBorD: ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona

DARA: daratumumab

DEX: dexametasona

dFLC: Diferencias en las cadenas livianas libres

DLCO: Capacidad de difusión de dióxido de carbono

DPD: difosfonato

DS: desvío estándar

EA: evento adverso

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ECG: electrocardiograma

ECOG: Grupo de Oncología Cooperativa del Este (Eastern Cooperative Oncology Group)

EE: error estándar

eGFR: tasa de filtrado glomerular estimada

EMG: electromiografía

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ETD: Evidencia a la Decisión (Evidence to Decision)

ETN: Etanercept

EV: endovenoso

FAL: fosfatasa alcalina

FAME/FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FAP: polineuropatía amiloide familiar

FDA: Administración de alimentos y medicamentos (Food and Drug Administration)

FE: fracción de eyección

FEO2: fracción de eyección de oxígeno

FLC: cadenas livianas libres

FMF: Fiebre mediterránea familiar

g: gramos

g/24 hs: gramos en 24 horas

GB: glóbulos blancos

g/día: gramos por día

GPC: guía de práctica clínica

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos

GLIA: Evaluación de implementabilidad de la guía (The GuideLine Implementability Appraisal)

GOT: aspartato aminotransferasa

GPT: transaminasa glutámico pirúvica

GRADE: Calificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

HR: hazard ratio

HRa: hazard ratio ajustado

HRc: hazard ratio crudo

hs: horas

IC95%: intervalo de confianza del 95%

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

IECA: inhibidor del receptor de angiotensina

IFX: Infliximab

IIQ: intervalo intercuartil

IMC: índice de masa corporal

IMCm: índice de masa corporal modificado

IMiD: inmunomoduladores

IP: inhibidores de proteosoma

IRC: insuficiencia renal crónica

ITT: intención a tratar

IV: intravenoso

IUHI: Instituto universitario de Buenos Aires

$\kappa/\lambda$ : relación kappa/lambda

kg: kilogramo

L/min: litros por minuto

m<sup>2</sup>: metro cuadrado

MBPR: muy buena respuesta parcial

MD: melfalán + dexametasona

MDa: melfalán + dexametasona atenuado

MDP: metilendifosfonato

MeSH: Medical Subjects Headings

mg: miligramo

mg/día: miligramo por día

mg/dl: miligramo por decilitro

mg/kg: miligramo por kilogramo

mg/l: miligramos por litro

mg/m<sup>2</sup>: miligramos por metro cuadrado

mg/min: miligramos por minuto

MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto

ml: mililitros

ml/min: mililitro por minuto

ml/min/m<sup>2</sup>: mililitro por minuto por metro cuadrado

MM: mieloma múltiple

mm<sup>3</sup>: milímetros cúbicos

mmhg: milímetros de mercurio

mNIS+7: Puntuación de deterioro de neuropatía modificada +7 (modified Neuropathy Impairment Score +7)

MP: melfalán + prednisona

MTR: mortalidad relacionada al trasplante

MTX: metotrexato

N/A: no aplica

ng/l: nanogramos por litro

NI: no información

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

NIH: Instituto Nacional de Salud (National Institute of Health)

NIS: Puntuación de deterioro de neuropatía (Neuropathy Impairment Score)

NIS+7: Pruebas de nervios. Puntuación de deterioro de neuropatía (NIS) más 7

NIS-LL: Puntuación de deterioro de neuropatía en los miembros inferiores (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs)

NIS-UL: Puntuación de deterioro de neuropatía en los miembros superiores (Neuropathy Impairment Score in the Upper Limbs)

NR: no responde

NT-proBNP: péptido natriurético

NYHA: Asociación del corazón de Nueva York (New York Heart Association)

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PCR: proteína C reactiva

PG: propilenglicol

pg/ml: picogramo por mililitro

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

PS: performance status

PYP: pirofosfato

QOL-DN: Cuestionario de calidad de vida de Norfolk-neuropatía diabética (The Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy questionnaire)

QT: quimioterapia

R: recomendación

RC: respuesta completa

RHG: respuesta hematológica general



RIGHT: Informe de elementos para las directrices de práctica en el cuidado de la salud (Reporting Items for practice Guidelines in HealThcare)

RP: respuesta parcial

ROBINS-I: Riesgo de sesgo en estudios no aleatorios de intervención (Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Intervention)

RoB: Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo en estudios aleatorizados

RR: Riesgo Relativo

SAA: amiloide sérico A

SC: subcutáneo

SEM: error estándar de la media

SF-36: Encuesta de salud del formulario corto -36

SG: sobrevida global

SLP: sobrevida libre de progresión

SNC: Sistema nervioso central

SoF: Tabla de resumen de hallazgos (Summary of findings)

SWOG: Grupo de Oncología del Suroeste (Southwest Oncology Group)

TCH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

TCZ: tocilizumab

TFG: tasa de filtrado glomerular

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

THAOS: Transthyretin-Associated Amyloidosis Outcome Survey

TNF: factor de necrosis tumoral

tto: tratamiento

TTR: transtiretina

TUDCA: Ácido tauroursodeoxicólico

UBA: universidad de Buenos Aires

µg/Kg: microgramos por kilogramo

µg/Kg/día: microgramos por kilogramo por día

µg/ml: microgramos por mililitro

UI: Unidades internacionales

USD: dólares estadounidenses

VAD: vincristina + adriamicina + dexametasona

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VI: ventrículo izquierdo

VMP: bortezomib + melfalán + dexametasona

VO: vía oral

vs: versus



## 2. Resumen

La guía de práctica clínica de tratamiento de la amiloidosis presenta recomendaciones para el tratamiento de las amiloidosis sistémicas más prevalentes: AL, AA y ATTR. Estas recomendaciones basadas en la evidencia permitirán realizar un adecuado tratamiento de pacientes con amiloidosis sistémica en la atención especializada a través de un proceso de elaboración validado. Esta guía de práctica clínica pretende mejorar resultados en la atención de pacientes con amiloidosis, teniendo en cuenta la realidad en cuanto a los tratamientos disponibles en Argentina, que, al igual que el resto de Latinoamérica, cuenta con medios distintos a los países del norte y limitada información sobre el manejo de la amiloidosis. Frente a esta situación, desarrollamos la guía de práctica clínica de tratamiento de amiloidosis.

## 3. Resumen de recomendaciones

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento para la amiloidosis AA.	
Recomendación	
1.	En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con tocilizumab (dosis sugerida 8 mg/kg), endovenoso, con intervalo a determinar según parámetros de inflamación, por vía endovenosa, ya que podría mejorar la proteinuria y aumentar la tasa de filtrado glomerular.
2.	En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con tocilizumab (dosis sugerida 8 mg/kg), endovenoso, ya que podría producir mejoría de la sintomatología justificado por el freno en la actividad inflamatoria.
3.	En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con infliximab (dosis sugerida 3-5 mg/kg) en infusión endovenosa, con intervalo a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría producir ya que podría mejorar la proteinuria y función renal, pero la evidencia es muy incierta.
4.	En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con infliximab (dosis sugerida 3-5 mg/kg) en infusión endovenosa, con intervalo a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría producir mejoría de la sintomatología justificado por el freno en la actividad inflamatoria, pero la evidencia es muy incierta.

5. En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con etanercept (dosis sugerida 25 mg) por vía subcutánea, con intervalo a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría mejorar la proteinuria y función renal.
6. En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con etanercept (dosis sugerida 25 mg) por vía subcutánea, con intervalo a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría producir mejoría de la sintomatología justificado por el freno en la actividad inflamatoria.
7. En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con canakinumab (dosis sugerida 150 mg), por vía subcutánea, con intervalo a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría mejorar la proteinuria y función renal, pero la evidencia es muy incierta.
8. En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con canakinumab (dosis sugerida 150 mg), por vía subcutánea, con intervalo a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría producir mejoría de la sintomatología justificado por el freno en la actividad inflamatoria, pero la evidencia es muy incierta.
9. En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con anakinra (dosis sugerida 100 mg/día), por vía subcutánea, ya que podría mejorar la proteinuria y función renal, pero la evidencia es muy incierta.
10. En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con anakinra (dosis sugerida 100 mg/día), por vía subcutánea ya que podría producir mejoría de la sintomatología justificado por el freno en la actividad inflamatoria, pero la evidencia es muy incierta.

mg: miligramos

mg/día: miligramos por día

mg/kg: miligramos por kilogramos de peso

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento para la cardiopatía por ATTR.

**Recomendación**

1. En pacientes con cardiopatía por ATTRv y en ausencia de disponibilidad de otra droga de eficacia aprobada, se sugiere el tratamiento con doxiciclina 100 mg/12 hs y ácido ursodeoxicólico 250 mg/8 hs vía oral ya que podría reducir la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es muy incierta.

2. En pacientes con cardiopatía por ATTRwt y en ausencia de disponibilidad de otra droga de eficacia aprobada, se sugiere el tratamiento con doxiciclina 100 mg/12 hs y ácido ursodeoxicólico 250 mg/8 hs vía oral ya que podría reducir la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es muy incierta.
3. En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA) y en presencia de otras drogas con eficacia aprobadas, no se sugiere el tratamiento con inotersen 300 mg subcutáneo semanal para mejoría de respuesta de órgano, pero la evidencia es incierta.
4. En pacientes con ATTRwt con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA) y en presencia de otras drogas con eficacia aprobadas, no se sugiere el tratamiento con inotersen 300 mg subcutáneo semanal para mejoría de respuesta de órgano, pero la evidencia es incierta.
5. En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional  $\leq 2$  (NYHA), se sugiere el tratamiento con patisiran 0,3 mg/kg endovenoso una vez cada 3 semanas o el uso de otros esquemas disponibles con eficacia aprobada ya que podría estabilizar el avance o generar una mejoría de respuesta de órgano, pero la evidencia es incierta.
6. En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA) y en presencia de otras drogas con eficacia aprobadas, no se sugiere el tratamiento con diflunisal 250 mg dos veces al día, vía oral, para evitar la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es muy incierta.
7. En pacientes con ATTRwt con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA) y en ausencia de otros tratamientos con eficacia aprobada, no se sugiere el tratamiento con diflunisal 250 mg dos veces al día, vía oral, ya que podría evitar la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es muy incierta.
8. En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA), se sugiere el tratamiento con Tafamidis 80 mg (tafamidis meglumina 80 mg/tafamidis ácido libre 61 mg) vía oral, una vez por día, dado que es probable que reduzca la mortalidad global, mortalidad cardiovascular e internaciones cardiovasculares y la progresión de la cardiopatía.
9. En pacientes con ATTRwt con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA), se sugiere el tratamiento con Tafamidis 80 mg (tafamidis meglumina 80 mg/tafamidis ácido libre 61 mg) vía oral, una vez por día, dado que es probable que reduzca la mortalidad global, mortalidad cardiovascular e internaciones cardiovasculares y la progresión de la cardiopatía.

10. En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA), se sugiere el tratamiento con Tafamidis 20 mg, vía oral, una vez por día, ya que podría reducir la mortalidad global, mortalidad cardiovascular e internaciones cardiovasculares y la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es incierta.
11. En pacientes con ATTRwt con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA), se sugiere el tratamiento con Tafamidis 20 mg, vía oral, una vez por día, ya que podría reducir la mortalidad global, mortalidad cardiovascular e internaciones cardiovasculares y la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es incierta

ATTRv: Amiloidosis por depósito de transtiretina tipo variante

ATTRwt: Amiloidosis por depósito de transtiretina tipo salvaje

mg: miligramos

NYHA: Asociación del Corazón de Nueva York (New York Heart Association)

Tabla 3. Recomendaciones de tratamiento para la polineuropatía por ATTRv.

Recomendación
1. En pacientes con amiloidosis ATTRv y neuropatía estadio I y II, se sugiere el tratamiento con inotersen 300 mg subcutáneo semanal para estabilizar el avance de la neuropatía (mNIS+7) y calidad de vida (QOL-DN).
2. En pacientes con amiloidosis ATTRv y neuropatía estadio I y II, se sugiere el tratamiento con patisiran 0,3 mg/kg endovenoso una vez cada 3 semanas para estabilizar el avance la neuropatía (NIS) y calidad de vida (QOL-DN).
3. En pacientes con amiloidosis ATTRv y neuropatía estadio I, se sugiere el tratamiento con tafamidis 20 mg vía oral, una vez por día, para enlentecer el avance de la neuropatía (NIS LL) y la calidad de vida (QOL-DN-mBMI).
4. En pacientes con amiloidosis ATTRv y neuropatía sintomática y en ausencia de otros tratamientos con eficacia aprobada, se sugiere el tratamiento con diflunisal 250 mg dos veces al día, vía oral, para evitar la progresión de la neuropatía (NIS+7).
ATTRv: Amiloidosis por depósito de transtiretina tipo variante mg: miligramos mBMI: índice de masa corporal modificado mNIS+7: Puntuación de deterioro de neuropatía modificada +7 NIS: Puntuación de deterioro de neuropatía NIS LL: Puntuación de deterioro de neuropatía en los miembros inferiores

QOL-DN: Cuestionario de calidad de vida de Norfolk-neuropatía diabética

Tabla 4. Recomendaciones de tratamiento para amiloidosis por cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL).

**Recomendación**

1. En pacientes con amiloidosis AL seleccionados, se recomienda el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas posterior a una inducción con esquemas basados en bortezomib, con dosis a adecuar según las características del paciente, dado que es probable que profundice la respuesta hematológica y de órgano, la durabilidad de estas y mejore la sobrevida.
2. En pacientes con amiloidosis AL seleccionados en centros especializados, se recomienda el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con acondicionamiento con melfalán, ya que podría profundizar la respuesta hematológica y de órgano, la durabilidad de estas y mejorar la sobrevida, pero la evidencia es incierta.
3. En pacientes con amiloidosis AL no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, se recomienda el tratamiento de primera línea con regímenes basados en Bortezomib: bortezomib + dexametasona; CyBorD (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona), bortezomib + melfalán + dexametasona, dado que es probable que logre mayor tasa de respuesta hematológica, respuesta de órgano y aumente la sobrevida.
4. En pacientes con amiloidosis AL no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas y con contraindicación o inaccesibilidad al bortezomib, se recomienda el tratamiento de primera línea con agentes alquilantes (melfalán) asociados a corticoides (dexametasona) dado que es probable que logre la respuesta hematológica y la respuesta de órgano y mejore la sobrevida.
5. En pacientes con amiloidosis AL, se sugiere el tratamiento de primera línea con regímenes basados en Daratumumab, (Daratumumab-CyborD), siempre que esté disponible para su uso, ya que podría lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida, pero la evidencia es incierta.

**6. En pacientes con amiloidosis AL con compromiso cardíaco NYHA 3-4, se recomienda el tratamiento de primera línea con esquemas que incluyan Daratumumab (Daratumumab-dexametasona, Daratumumab-Cybord) ya que podría lograr respuesta hematológica, de órgano y sobrevida, siempre que esté disponible para su uso, pero la evidencia es incierta.**

7. En pacientes con amiloidosis AL no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, no se sugiere el tratamiento como primera línea con inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) para lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida, pero la evidencia es incierta.

**8. En pacientes con amiloidosis AL refractarios o con recaída, no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, se recomienda el tratamiento con regímenes basados en Bortezomib: bortezomib + dexametasona, CyBorD (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona), bortezomib + melfalán + dexametasona, siempre que no haya recibido esquemas basados en bortezomib como tratamiento previo, dado que probablemente logre mayor tasa de respuesta hematológica, respuesta de órgano y aumente la sobrevida.**

9. En pacientes con amiloidosis AL refractarios o con recaída, se sugiere el tratamiento con Daratumumab, siempre que esté disponible para su uso, ya que podría lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida, pero la evidencia es incierta.

10. En pacientes con amiloidosis AL refractarios o con recaída, no se sugiere el tratamiento con inmunomoduladores, para lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida, de haber otros fármacos disponibles, pero la evidencia es incierta.

**11. En pacientes con amiloidosis AL refractarios o con recaída, no se recomienda el tratamiento con talidomida, para lograr la respuesta hematológica, la respuesta órgano y mejorar la sobrevida, pero la evidencia es muy incierta.**

NYHA: Asociación del corazón de Nueva York (New York Heart Association)



## 4.Introducción y Planteo Del Problema

Las cuatro causas más frecuentes de amiloidosis sistémica son la amiloidosis por depósito de inmunoglobulinas (AL), secundaria (AA), por transtiretina de tipo salvaje (ATTRwt) o variante (ATTRv) [1], las cuales abordaremos en esta guía. El tratamiento de las mismas es dirigido, específico y de soporte. En esta guía nos referiremos al tratamiento dirigido y específico de la amiloidosis AL, AA, ATTRwt, ATTRv. No se aborda el tratamiento de soporte, ni el tratamiento de la enfermedad de base en la AA.

- AL: Amiloidosis de cadenas livianas, históricamente amiloidosis primaria, en que las fibrillas se componen de fragmentos de cadenas livianas de inmunoglobulinas monoclonales [2]. La incidencia en EE.UU es de 5 a 12 personas por millón por año[3]. En Argentina se estima en 11 personas por millón por año[4], sin embargo, la incidencia podría ser mayor[5] en Latinoamérica donde los datos son escasos[6–8]. El diagnóstico precoz en la amiloidosis AL es uno de los principales factores asociados al pronóstico y respuesta al tratamiento[9].El objetivo del tratamiento es erradicar el clon productor de la cadena liviana, para lograr así la respuesta hematológica y de órgano, minimizando la toxicidad de los tratamientos y optimizando el tratamiento de soporte [9,10]. El tratamiento de primera línea se basa en regímenes con bortezomib seguido de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Sin embargo, solo el 20% de los pacientes son elegibles para el mismo. En los pacientes no candidatos a TCPH, los regímenes terapéuticos se basan en la combinación de dexametasona, agentes alquilantes, inhibidores de proteasomas, inmunomoduladores o daratumumab, guiándose en la estratificación de riesgo, las comorbilidades y la funcionalidad del paciente para la elección del esquema terapéutico[11].
- AA: Amiloidosis AA, históricamente conocida como secundaria a la inflamación crónica. Puede desarrollarse en trastornos inflamatorios a largo plazo, y se caracteriza por el depósito extracelular de fibrillas derivadas de la proteína amiloide A (SAA) sérica [12]. En países con alto nivel de desarrollo socioeconómico, la amiloidosis AA es una entidad poco frecuente. En los Estados Unidos el 7% de las biopsias renales con diagnóstico histológico de amiloidosis tiene AA [13]. En los países en vías de desarrollo, donde hay una mayor

prevalencia de enfermedades infecciosas insuficientemente tratadas, la incidencia de la amiloidosis AA es probablemente elevada. En Argentina, la densidad de incidencia (personas/millón de habitantes) ajustada a la población de riesgo de amiloidosis, en una Organización de Salud Prepaga de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, fue estimada en 2/1000000 pacientes/año [4]. La amiloidosis AA se origina como complicación de un desorden inflamatorio crónico que estimula una respuesta de fase aguda (citoquinas) en forma repetitiva intermitente o sostenida y prolongada [14]. El aumento de citoquinas proinflamatorias, entre ellas IL-6, IL-1 y TNF, induce la síntesis hepática de SAA [14–20]. El SAA se deposita en forma fibrilar en diferentes órganos o sistemas, causando principalmente disfunción renal lo que lleva a un elevado riesgo de mortalidad a mediano plazo [14,17,21]. Entre las enfermedades de base subyacentes de amiloidosis AA se encuentran las infecciones crónicas como tuberculosis, abscesos, fístulas y osteomielitis, bronquiectasias, psoriasis, las enfermedades autoinflamatorias hereditarias como la fiebre mediterránea familiar y los síndromes hereditarios de fiebres periódicas o recurrentes, artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal y neoplasias como la enfermedad de Castleman, la macroglobulinemia de Waldenström y el adenoma hepatocelular. En otros casos la causa subyacente puede no ser aparente, dando lugar a la amiloidosis AA de origen idiopático. La causa puede también presentar signos o síntomas tiempo después que la amiloidosis se manifieste clínicamente [14,17,18]. Desde la aparición del cuadro que origina la liberación de IL-1, IL-6 y TNF hasta que la amiloidosis se manifiesta clínicamente pueden pasar desde meses hasta años [17,18]. La prevención de la amiloidosis AA es mandatorio en pacientes con una enfermedad inflamatoria crónica. La elección del régimen de tratamiento depende completamente de la causa subyacente de la inflamación crónica. Si la misma no se pudiera identificar, habiéndose descartado fehacientemente causas infecciosas, se postula que debería realizarse el tratamiento específico, inhibiendo la actividad de las citoquinas IL-1, IL-6 y el TNF que regulan la transcripción hepática de SAA. [19,22–28]. Actualmente, en nuestro conocimiento, faltan estudios clínicos aleatorizados controlados que investiguen el tratamiento específico para la amiloidosis AA en diferentes contextos. El diseño de la estrategia de este tipo de tratamiento se basa, principalmente, en

opiniones de expertos. Las drogas para el tratamiento específico no están aprobadas actualmente por las agencias regulatorias de medicamentos (ANMAT) para el uso específico en la amiloidosis AA y deben ser usadas “off label”.

- ATTRwt: La ATTRwt ha cobrado una mayor relevancia en el último tiempo gracias a la incorporación de métodos diagnósticos no invasivos como la cámara gamma con difosfonatos y/o pirofosfato. La adecuada performance diagnóstica del método y su amplia disponibilidad ha posibilitado la incorporación de la técnica incluso en estrategias de screening frente a subgrupos de interés como por ejemplo pacientes con insuficiencia cardiaca, fracción de eyección preservada, el estudio de la hipertrofia ventricular así como también ante la evidencia de estenosis aórtica severa con bajo flujo-bajo gradiente, entre otras. La prevalencia e incidencia reportada varía según las series, en estudios de autopsia en pacientes adultos mayores de 80 años se encontraron depósitos de sustancia amiloide por TTR en el 25% de los corazones y este porcentaje asciende al 32% si los pacientes presentaban insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada y edad mayor a 75 años [29–32]. En los pacientes internados por insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada, se ha demostrado la presencia de depósitos cardiacos de TTR en el 13% de los estudios, (IC 95%, 7.2%–19.5%). A su vez, se diagnóstico amiloidosis ATTRwt en el 16% de los pacientes que se sometieron a un reemplazo valvular aórtico percutáneo (TAVR) por estenosis aórtica severa, y en el 5% de los pacientes con sospecha de miocardiopatía hipertrófica [29];[30,33]. La incidencia de amiloidosis en Argentina ajustada a la población de la Ciudad de Buenos Aires es de 6.46 personas/millón de habitantes para la amiloidosis ATTRwt, mientras que la prevalencia es aún desconocida [4]. El tratamiento farmacológico de la cardiopatía por ATTR está orientado al tratamiento de soporte de la insuficiencia cardiaca y al específico para ATTR, este último es el abordado por esta guía. El tratamiento farmacológico específico (disponible o en desarrollo) está orientado a:

- Bloquear la síntesis de proteínas: patisiran e inotersen.
- Estabilizar el tetrámero TTR: diflunisal, tafamidis, molécula AG10.
- Remover las fibrillas: doxiciclina, ácido ursodesoxicólico, molécula PRXC004.

- ATTRv: La amiloidosis ATTRv es una enfermedad que se caracteriza por el depósito extracelular de la proteína amiloide transtiretina con compromiso multisistémico por afección de diferentes órganos y tejidos; entre ellos sistema nervioso, ocular, corazón y riñón. Se produce por la presencia de mutaciones en el gen que codifica a la transtiretina, proteína sintetizada en mayor parte por el hígado que circula normalmente en su forma homotetramérica. Hoy se conocen al menos 120 mutaciones, la gran mayoría relacionadas con la reducción de la estabilidad de la forma tetramérica de la proteína y en última instancia con el desarrollo de ATTRv. La mutación más frecuente a nivel mundial es la Val50Met. Si bien en sus inicios ha sido asociada a regiones endémicas como Suecia, Japón y Portugal, la incidencia en regiones no endémicas está aumentado debido al mayor conocimiento de la enfermedad y la disponibilidad del test genético. Existen diferentes tratamientos disponibles para los pacientes con ATTRv, algunos de ellos aún en etapas de investigación. El manejo de los pacientes con ATTRv requiere un abordaje multidisciplinario, incluyendo el tratamiento sintomático, el tratamiento según el órgano involucrado (trasplante cardíaco o renal en caso de enfermedad avanzada) y la terapia específica para inhibir la producción de la transtiretina o evitar su depósito en los tejidos. El trasplante hepático ha sido la primera estrategia utilizada para disminuir la producción de la proteína precursora transtiretina. Debido a las limitaciones asociadas al procedimiento es que en los últimos años se han desarrollado nuevas drogas para el tratamiento de los pacientes con polineuropatía por ATTR, especialmente para pacientes en estadios tempranos de la enfermedad (estadio I y II) aumentando su sobrevida. Con el objetivo de suprimir la producción hepática de transtiretina existen actualmente moléculas terapéuticas genéticas: los ARN de interferencia y los oligonucleótidos antisentido. Europa y EE.UU aprobaron dentro de este grupo el uso de patisirán e inotersen como inhibidores de la síntesis de la transtiretina (TTR) en el hígado en pacientes adultos con polineuropatía estadios I y II asociada a ATTR. Otras drogas como AKCEA-TTR-LRx y vutrisiran están en estudio. La disociación del tetrámero de TTR en subunidades monoméricas

es un proceso clave en la formación de la fibra amiloide. Con el objetivo de estabilizar dicho precursor tetramérico circulante de la TTR, Europa y algunos países de Asia y Sudamérica aprobaron el uso de tafamidis en pacientes adultos con polineuropatía estadio I. Otras drogas estabilizadoras como el diflunisal, AG10 y epigallocatequina-3-galato presente en el té verde están en estudio. Por último se evalúan tratamientos que podrían favorecer la remoción de los depósitos amiloides de los tejidos. Dentro de este grupo se encuentran el complejo doxiciclina-ácido tauroursodeoxicólico, y los anticuerpos monoclonales específicamente dirigidos contra la proteína depositada en la fibrilla amiloide.

América Latina cuenta con una realidad distinta respecto a los países del Norte y Europa. La disponibilidad de recursos, así como la información sobre el tratamiento de la amiloidosis en países en desarrollo es limitada. En Argentina, la amiloidosis sistémica se encuentra enmarcada dentro de la ley 26.689 de enfermedades poco frecuentes[34–36]. Sin embargo, su manejo respecto al diagnóstico y tratamiento implica un desafío clínico y en el desarrollo de guías de práctica, justificado por la ausencia de aprobación de medicamentos por los entes reguladores, los altos costos de éstos con precios no regulables, drogas que se encuentran en estudio y evidencia científica de moderada-baja calidad.

Nuestro objetivo es elaborar recomendaciones basadas en la evidencia, mediante un proceso de elaboración validado, en conjunto con la experiencia del panel de expertos y los recursos disponibles, que permitan realizar un adecuado manejo de pacientes con amiloidosis sistémica en la atención especializada local. Los beneficios esperados son: sistematizar el tratamiento en la atención especializada en el marco del “Grupo de estudio de amiloidosis”, unificar el manejo entre los diferentes profesionales de la salud y mejorar los resultados. La población de estudio son pacientes con diagnóstico de amiloidosis sistémica. Los usuarios principales previstos de la guía son profesionales de salud generalistas, clínicos, cardiólogos, hematólogos, nefrólogos y bioquímicos, en el ámbito de centros de atención especializada de Latinoamérica.

En este artículo, se abordan las preguntas priorizadas por el panel de expertos en el tratamiento dirigido a la amiloidosis sistémica. No aborda el tratamiento de soporte.

**ESTA GUÍA CONTÓ CON EL FINANCIAMIENTO A TRAVÉS DE UN GRANT DE UN BECARIO DE INVESTIGACIÓN DE AMILOIDOSIS POR PTC BIO. EL EQUIPO ELABORADOR Y METODOLÓGICO TUVIERON INDEPENDENCIA EN SU DISEÑO. GENERACION E IMPLEMENTACION DE LA GUIA.**

## 5.Objetivos

Elaborar recomendaciones basadas en la evidencia que permitan realizar un adecuado tratamiento de pacientes con amiloidosis sistémica en la atención especializada a través de un proceso de elaboración validado.

## 6. Alcance y propósito

### Acerca de la Guía

La guía de práctica clínica de tratamiento de pacientes con amiloidosis tiene como fin contribuir a mejorar la atención de los pacientes con enfermedades poco frecuentes como la amiloidosis a nivel de los servicios de salud de atención especializada en el marco del “Grupo de Estudio de Amiloidosis” (GEA).

### 6.1. Alcance

Para la definición del alcance de la guía y las recomendaciones previstas, se conformó un equipo elaborador constituido por médicos clínicos, especialistas, bioquímicos y metodólogos referentes en amiloidosis. Si bien no se considera la visión del paciente en esta instancia, ésta se encuentra en plan de implementación en segunda instancia.

#### 6.1.a. Destinatarios

Profesionales de salud generalistas y especialistas como, clínicos, hematólogos, nefrólogos, neurólogos, cardiólogos, gastroenterólogos, hepatólogos, dermatólogos, anatomopatólogos, diagnóstico por imágenes, bioquímicos y todos los que están involucrados en la atención de pacientes y familias con amiloidosis.

#### 6.1.b Nivel de atención

Atención especializada o tercer nivel de atención [37].

#### 6.1.c. Población

Pacientes con diagnóstico de amiloidosis sistémica AL, ATTR y/o AA. Se considera diagnóstico de amiloidosis al cuadro clínico y su confirmación por biopsia y/o estudios complementarios aceptados como diagnóstico.

#### **6.1.d Aspectos de la atención**

Los aspectos de la atención que se abordarán serán el tratamiento dirigido a la amiloidosis AL, ATTR variante y salvaje y AA secundaria a enfermedades autoinflamatorias. No se aborda el tratamiento de soporte para ninguna de las amiloidosis ni el tratamiento a la enfermedad de base en la AA.

#### **6.1.e Beneficios sanitarios esperados**

Los beneficios esperados con esta guía son unificar el manejo y tratamiento de los pacientes con amiloidosis sistémica AL, ATTR y AA secundaria a enfermedades autoinflamatorias entre los diferentes profesionales de salud.

### **6.2. Propósito**

El propósito de la guía es sistematizar el tratamiento de la enfermedad en la atención especializada. Se busca mejorar la sobrevida global y la respuesta hematológica y de órganos, reducir la progresión de sus complicaciones y reducir la morbi-mortalidad.

### **6.3. ¿Cómo usar estas guías?**

Las guías son recomendaciones para la atención de personas en condiciones o circunstancias clínicas específicas. Esta guía clínica de tratamiento de la amiloidosis se basa en la mejor evidencia disponible de efectividad clínica, e intenta facilitar a los profesionales de la salud la toma de decisiones informadas sobre la atención médica adecuada.

El escenario de la amiloidosis plantea un desafío único en términos de enfermedad poco frecuente, drogas en estudio, ausencia de aprobación por entes reguladores de drogas, sumado a la necesidad de generar información científica de calidad para guiar la práctica clínica y la toma de decisiones. El tratamiento dirigido de la amiloidosis debe ser indicado y supervisado por un



médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis. Los contenidos de esta guía no reemplazan los conocimientos y habilidades del médico tratante. Los autores de la guía limitan su responsabilidad, siendo la guía una orientación al tratamiento sin sustituir el juicio médico actuante en cada caso. Las drogas para esta enfermedad en la actualidad no están aprobadas por la ANMAT para la amiloidosis, a excepción del tafamidis, y deben ser usadas *off label* o en el contexto de un ensayo clínico. Las recomendaciones están sujetas a actualización según la realidad local y la evidencia científica disponible.

La guía está organizada en un apartado metodológico que narra cómo fueron realizadas y un apartado de recomendaciones en donde encontrará primero un resumen de estas y luego información adicional de cada una de ellas.

## 7. Métodos

### 7.1. Composición del equipo

La Guía fue realizada *de novo* basándose en estándares de calidad metodológico, dada la ausencia de Guías de Práctica Clínica (GPC) locales. El Equipo Elaborador fue conformado por un grupo interdisciplinario de profesionales del Hospital Italiano de Buenos Aires con experiencia temática, metodológica y profesionales potenciales usuarios de la Guía. El Panel de Consenso se conformó por distintas profesiones y especialidades. Todos los participantes firmaron la declaración de conflictos de intereses.

Tabla 1. Equipo elaborador de la Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la amiloidosis sistémica.

Director: **Elsa Nucifora**

Coordinación:

Coordinadores temáticos	Coordinador metodológico
<b>Elsa Nucifora</b>	<b>Maria Lourdes Posadas-Martinez</b>
Médica Especialista en Hematología, Sección Hematología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires	MD, MgS, PhD. Medica staff del area de investigación en medicina interna

Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA)-IMTIB	Investigadora del departamento de investigación Investigador Asistente del CONICET GEA-IMTIB
<b>María Adela Aguirre</b>	
Médica Especialista en Medicina Interna. Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires Profesora titular del IUHI. Departamento de Medicina Doctoranda en Medicina Clínica, tema Amiloidosis AA GEA-IMTIB	

### Equipo Multidisciplinario

El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.

Anatomía Patológica, Cardiología, Clínica, Nefrología, Neurología, Hematología, Gastroenterología, Imágenes, Laboratorio,

<b>Baratta Sergio</b>	<b>Villanueva Eugenia</b>
Médico Cardiólogo Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Austral	Médica especialista en cardiología Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires
<b>Belziti Cesar</b>	<b>Perez de Arenaza Diego</b>
Jefe de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Italiano de Buenos Aires- Sub Jefe del Equipo de Trasplante Cardíaco, Hospital Italiano de Buenos Aires Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología	Médico especialista en cardiología Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires Jefe de Sección de Imágenes de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires
<b>Dumont Carlos</b>	<b>Quiroga Alejandro</b>
Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Privado de Rosario. Grupo Gamma.	Servicio de Cardiología Fundación Favaloro. Grupo de Miocardiopatías Familiares del Hospital Universitario Fundación Favaloro.
<b>Higa Claudio</b>	<b>Rivas Carlos</b>
Médico especialista en Cardiología. Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina	Médico especialista en Cardiología. Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina
<b>Streitenberger Gisela</b>	<b>Volberg Verónica</b>

Servicio de Cardiología. Hospital El Cruce. Buenos Aires. Argentina.	Médica especialista en cardiología Jefe de ecocardiografía y Doppler vascular periférico, Hospital de Clínicas, Buenos Aires
<b>Adrián Fernández</b>	<b>Cristian Calandra</b>
Servicio de Cardiología Fundación Favalaro. Jefe del Grupo de Miocardiopatías Familiares del Hospital Universitario Fundación Favalaro.	Médico especialista en neurología. Neurólogo en Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce", Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.
<b>Brulc Erika</b>	<b>Rugiero Marcelo</b>
Médica Especialista en Hematología, Sección Hematología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires	Médico Neurólogo Hospital Italiano de Buenos Aires
<b>Sorroche Patricia</b>	<b>Saez Soledad</b>
Bioquímica UBA 1977. Jefe Área Química automatizada y Química Especial Lab. Central HI. Directora del departamento de Bioquímica aplicada Facultad de Bioquímica IUHI	Bioquímica egresada de la UBA. Actualmente en el sector de Proteínas del Laboratorio Central del HIBA. Especialista en docencia universitaria para profesionales de la salud. Docente en la carrera de Bioquímica del IUHI
<b>Ricardo Reisin</b>	<b>Valeria Salutto</b>
Médico Neurólogo Especialista en Enfermedades Neuromusculares Jefe Servicio Neurología Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.	Médica especialista en neurología. Médica neuróloga del Servicio de Neurología del Hospital Lanari. Miembro Comisión Directiva de SOLANE (Sociedad Latinoamericana de Enfermedades Neuromusculares)
<b>Eugenia Conti</b>	<b>Luciana Leon Cejas</b>
Médica neuróloga. Servicio de neurología, Hospital Británico	Especialista en Medicina interna y Neurología Especialista en Enfermedades Neuromusculares. Servicio Neurología Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina
<b>Andrea Lautre</b>	
Médica Neuróloga Servicio de Neurofisiología de FLENI.	

**Equipo metodológico**

<b>Maria Lourdes Posadas-Martinez</b>	<b>Marcelina Carretero</b>
MD, MgS, PhD. Medica staff del area de investigacion en medicina interna Investigadora del departamento de investigación Investigador Asistente del CONICET	Médica. Fellow de investigación clínica 2018-2020. Becaria de investigación del Registro Institucional de Amiloidosis. Alumna regular de Maestría en Investigación Clínica del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.
<b>Agustina Negro</b>	<b>Dolores Ulacia</b>
Estudiante de Bioquímica del Instituto Universitario del Hospital Italiano, programa de investigación de alumnos del IUHI en el Registro Institucional de Amiloidosis.	Estudiante de Medicina del Instituto Universitaria del Hospital Italiano, programa de investigación de alumnos del IUHI en el Registro Institucional de Amiloidosis

### Comité de redacción

María Adela Aguirre, Elsa Nucifora, Marcelina Carretero, Lourdes Posadas-Martinez

Comite de pacientes

A incorporar una vez finalizadas las recomendaciones, en proceso

## 7.2. Interacción grupal y procesos

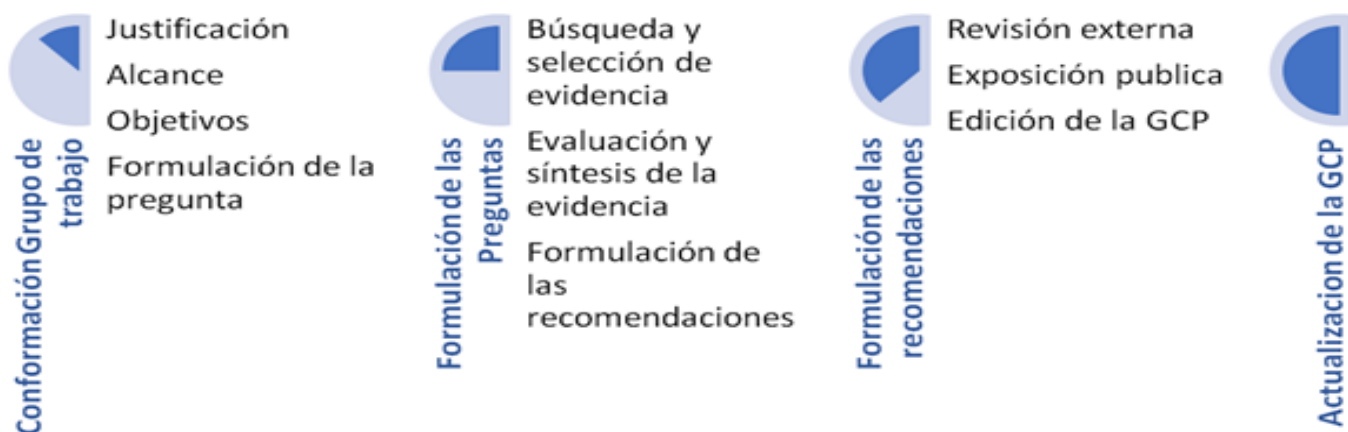


Figura 1. Procesos para el desarrollo de la Guía de Práctica Clínica.

Las guías de práctica clínica son un “conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes” [38].

Se utilizaron como herramientas metodológicas para el desarrollo de esta GPC, el Manual Metodológico actualizado “Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud” [39] y la “Guía para la adaptación de Guías” [40].

Como actividad inicial (luego de la conformación del equipo elaborador), se desarrolló un listado de temas/problemas considerados importantes de ser revisados por parte del equipo. Para ello se utilizó el método Hanlon [41] como herramienta para priorizar temas y una vez obtenido el mapa de preguntas, se utilizó la aproximación GRADE para el refinamiento de las mismas y la elaboración de las recomendaciones en la guía [42][43].



Figura 2. Proceso desarrollado por parte del equipo elaborador en la construcción de una Guía de Práctica Clínica.

### 7.3. Declaración y gestión de intereses en competencia

Los integrantes del equipo elaborador declararon sus conflictos de interés al inicio y fin de la guía.

Tabla 2. Conflicto de Intereses de los integrantes del equipo elaborador.

Nombre	Apellido	Especialidad	Presenta conflicto de Intereses Personales	1 Tipo de interés/Compañía	1. Fecha de CI	2.Tipo de interés/Compañía /fecha	2. Fecha de CI	3.Tipo de interés/Compañía /fecha	3. Fecha de CI	4.Tipo de interés/Compañía /fecha	4. Fecha de CI
María Lourdes	Posadas Martínez	Equipo técnico metodológico	Sí	ptc bio	3/08/2019	pfizer congreso	02/02/2020	pfizer beca	01/06/2019	JANSEN	1/6/2019
Eugenia	Villanueva	Cardiologo	No								
Elsa Mercedes	Nucifora	Hematologo	No								
María Adela	Aguirre	Clínico	Sí	inscripción a ISA 2020/Pfizer/2020	14/09/2020	Honorarios por disertación/PTC Bio/2019	26/09/2019				
Diego	Pérez de Arenaza	Cardiologo	No								
Erika Bárbara	Brulc	Hematologo	Sí	Congresos Roche,		congreso amgen		congreso Jansen			
Sergio	Baratta	Cardiologo	Sí	Conferencias, Laboratorio Jansen	20/02/2020	Conferencias, General Electric	17/08/2020	Actualización de biomarcadores, Laboratorio	3/03/2021		

									rio Roche			
Marcelina	Carretero	Equipo técnico metodológico	No									
Agustina	Negro	Bioquímico	No									
Maria Dolores	Ulacia	Estudiante	No									
Andrea	Lautre	Neurologo	Sí	ALNYLANS Estudio Apollo Fase 3 y estudio de extensión desde Febrero 2015 continuando a la fecha. ALNYLANS Estudio Helios desde 2019 continuando a la fecha. ISIS Estudio SC2-Neuro TTR desde 2014 al 2019								
Valeria L	Salutto	Neurologo	No									
Cristian	Calandr	Neurologo	Sí	Cobrar								

Ricardo	a	go		Honorarios como Ponente /PTC Therapeutics						
				1Financiación para curso Avances neuropatías periféricas /Pfeizer PTC 2 Conferencias sobre hTTR/ PTC 2Conferencias sobre hTTR amiloidosis /Pfeizer 3becarios anual /PTC 4 Congresos/ Pfeizer						
Ricardo	Reisin	Neurologo	Sí							
Luciana	Leon Cejas	Neurologo	Sí	Honorarios por disertación Pfizer, PTC therapeu						



				tics, Takeda, CSL Berhing,							
Alberto	Fernandez	Cardiologo	No								
Gisela Marina	Streitenberger	Cardiologo	Sí	PTC terapeu- tics	23/04/20 21	Cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria					
CARLOS	DUMONT	Cardiologo	No								

## 7.4. Selección de preguntas y resultados de interés

### 7.4.a. Generación de un listado de preguntas.

En esta primera etapa, el interés se centró en la efectividad y seguridad de los tratamientos de amiloidosis. En base a estos motivos que impulsaron el desarrollo de una guía, el equipo elaborador generó un listado de preguntas que al ser respondidas pudieron generar recomendaciones. De esta manera se consiguió un "mapa de preguntas", que constituye el esqueleto del contenido 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 GPC para conocer si en este documento encontrarán la respuesta a una determinada cuestión [44].

Para la generación del "mapa de preguntas" de la guía, parte del equipo elaborador (equipo técnico y equipo clínico) generó un listado de 55 preguntas. Luego, para elegir cuáles serían las definitivas y el orden para trabajarlas, se utilizó el método Hanlon. Con este instrumento se priorizaron las preguntas aportándole a cada una de ellas un puntaje contemplando 4

componentes: magnitud, severidad, eficiencia y factibilidad. Se generó una lista de preguntas según puntaje descendente, eligiendo las primeras para trabajar en esta guía (Tabla 3) [45].

#### 7.4.b. Estructuración de la pregunta en formato PICO

##### Preguntas en formato PICO.

Las preguntas se refinaron mediante la estrategia PICO, que establece cuatro componentes específicos:

- Población: los pacientes o la población a quien las recomendaciones están destinadas a ser aplicadas
  - Intervención: terapia u otra intervención en investigación (p.ej. Intervención experimental o el factor de exposición en un estudio observacional)
  - Comparador: la intervención alterna o la intervención en el grupo control
- Desenlace de interés (O de la sigla por la palabra en inglés Outcome) o en nuestro caso target de la prueba diagnóstica [46].

#### 7.4.c. Selección e Importancia de los Desenlaces

##### Seleccionar Desenlaces y evaluar su importancia

Una vez que el equipo elaborador aprobó el set de preguntas que deben ser evaluadas en la guía para formular recomendaciones, los integrantes del equipo consideraron todos los desenlaces que son importantes o críticos para los pacientes al momento de la toma de decisiones, utilizando metodología GRADE [47].

En esta etapa el equipo técnico y el equipo clínico utilizaron un formulario con cada pregunta, en donde otorgaron puntajes a los outcomes según la importancia de los desenlaces. Se refinaron las preguntas según el puntaje descendente.

Para facilitar la calificación de los desenlaces de acuerdo a su importancia, se asignó un puntaje numérico en escala del 1 al 9 (7 a 9: crítico; 4 a 6: importante; 1 a 3 de importancia

limitada) para distinguir entre las categorías de importancia, tal como sugiere la metodología GRADE [48].

Tabla 3. Listado de preguntas PICO, evaluación Hanlon y selección de desenlaces GRADE.

Amiloidosis	Preguntas	Hanlon	GRADE
AA	1) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Tocilizumab para respuesta de órgano?	9,43055 5556	Crítico
AA	2) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA ¿cuál es la efectividad del Tocilizumab para la mortalidad?	10,56	Importante,no crítico
AA	3) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Infliximab para respuesta de órgano?	10,296	Crítico
AA	4) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Infliximab para mortalidad?	9,24	Importante,no crítico
AA	5) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad de Etanercept para respuesta de órgano?	9	Crítico
AA	6) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad de Etanercept para mortalidad?	10,032	Importante,no crítico
AA	7) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Canakinumab para respuesta al órgano?	13,7109 375	Crítico
AA	8) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Canakinumab para mortalidad?	12,1875	Importante,no crítico
AA	9) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Anakinra para respuesta al órgano?	11,8125	Crítico
AA	10) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Anakinra para mortalidad?	11,8125	Importante,no crítico
ATTR cardiaca	11) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Doxiciclina para respuesta al órgano?	17,8125	Importante,no crítico
ATTR cardiaca	12) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Doxiciclina para mortalidad?	14,3541 6667	Importante,no crítico
ATTR cardiaca	13) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Ursodesoxicólico para respuesta al órgano?	8,96	Importante,no

			crítico
ATTR cardiaca	14) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Ursodesoxicólico para mortalidad?	9,76	Importante, no crítico
ATTR cardiaca	15) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Intersen para respuesta al órgano?	3,90625	Crítico
ATTR cardiaca	16) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Intersen para mortalidad?	3,3046875	Crítico
ATTR cardiaca	17) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Patisiran para respuesta al órgano?	4,296875	Crítico
ATTR cardiaca	18) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Patisiran para mortalidad?	3,796875	Crítico
ATTR cardiaca	19) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Diflunisal para respuesta al órgano?	11,8125	Importante, no crítico
ATTR cardiaca	20) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Diflunisal para mortalidad?	11,1796875	Importante, no crítico
ATTR cardiaca	21) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Tafamidis para respuesta al órgano?	8,296875	Importante, no crítico
ATTR cardiaca	22) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Tafamidis para mortalidad?	6,333333333	Importante, no crítico
ATTR polineuropatía	23) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Inotersen para respuesta de órgano?	9,375	Crítico
ATTR polineuropatía	24) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Inotersen para mortalidad?	4,75	Crítico
ATTR polineuropatía	25) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Patisiran para respuesta de órgano?	9,375	Crítico
ATTR polineuropatía	26) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Patisiran para mortalidad?	5	Crítico
ATTR polineuropatía	27) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Diflunisal para respuesta de órgano?	1,5	Importante, no crítico

ATTR polineuropatía	28) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Diflunisal para mortalidad?	1	Importante, no crítico
ATTR polineuropatía	29) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Tafamidis para respuesta de órgano?	8,75	Crítico
ATTR polineuropatía	30) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Tafamidis para mortalidad?	0	Importante, no crítico
ATTR polineuropatía	31) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad de la curcumina para mortalidad?		Limitada
AL	32) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Melphalan-Dexametasona para respuesta de órgano?	13,2	importante, no crítico
AL	33) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Melphalan-Dexametasona para mortalidad?	12,06	importante, no crítico
AL	34) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Melphalan-Dexametasona para respuesta hematológica?	13,8	importante, no crítico
AL	35) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona para respuesta de órgano?	23,24	Crítico
AL	36) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona para mortalidad?	21,06	Crítico
AL	37) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona para respuesta hematológica?	22,96	Crítico
AL	38) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Daratumumab para respuesta de órgano?	14,112	Crítico
AL	39) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Daratumumab para mortalidad?	14,112	Crítico
AL	40) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Daratumumab para respuesta hematológica?	14,112	Crítico
AL	41) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del trasplante de médula ósea para respuesta de órgano?	25,8	Crítico
AL	42) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del trasplante de médula ósea para mortalidad?	25,8	Crítico
AL	43) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del trasplante de médula ósea para respuesta hematológica?	24,64	Crítico

AL	44) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de la Talidomida para respuesta de órgano?	6,272	importante, no crítico
AL	45) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de la Talidomida para mortalidad?	7,04	importante, no crítico
AL	46) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de la Talidomida para respuesta hematológica?	10,98	importante, no crítico
AL	47) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los Inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) para respuesta de órgano?	14,96	importante, no crítico
AL	48) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los Inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) para mortalidad?	15,62	importante, no crítico
AL	49) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los Inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) para respuesta hematológica?	17,52	Crítico
AL	50) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) para respuesta de órgano?	17,92	Crítico
AL	51) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) para mortalidad?	17,696	Crítico
AL	52) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) para respuesta hematológica?	18,368	Crítico
Trasplante	53) En pacientes con diagnóstico de ATTRv ¿cuál es la efectividad del trasplante hepático para respuesta de órgano?	7,26	Crítico
Trasplante	54) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis renal ¿cuál es la efectividad del trasplante renal para respuesta de órgano?	23,2653 0613	Crítico
Trasplante	55) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardiaco ¿cuál es la efectividad del trasplante cardiaco para respuesta de órgano?	14,0379 0088	Crítico

## 7.5. Revisión de evidencia y desarrollo de recomendaciones

## 7.5.a. Revisión

### 7.5.a.1. Búsqueda bibliográfica

La búsqueda de evidencia se realizó mediante una estrategia de búsqueda que comenzó con la elaboración por parte del equipo clínico y metodológico de los conceptos de búsqueda correspondientes a los componentes de las diferentes preguntas en formato PICO. También se definieron filtros y períodos de búsqueda. Se elaboraron protocolos de búsqueda para cada pregunta siguiendo las recomendaciones de las guías NICE, para garantizar la reproducibilidad del trabajo (Tabla 5) [49]. A continuación se expone un *template* de lo utilizado (Tabla 4).

Tabla 4. <i>Template</i> de protocolos de búsqueda.	
Ítems	
Pregunta a Revisar	<b>00. ¿Cuál es la efectividad del tratamiento con ..... en pacientes con amiloidosis.?</b>
Objetivos	a. Estimar la efectividad del XXXX para el tratamiento de amiloidosis XXXX. b. Estimar la seguridad del XXXX para el tratamiento de amiloidosis XXXX
Conceptos de búsqueda	Tratamiento Intervención terapéutica (trasplante de corazón, trasplante de médula, doxiciclina, etc.) Efectividad (muerte, respuesta de órgano global, respuesta específica de órgano, calidad de vida, etc)/Seguridad (eventos adversos) Población (tipo de amiloidosis)
Subgrupo o subpoblación	N/A
Búsqueda	Fuentes: Pubmed/EMBASE/Cochrane/Epistemokus Diseño de estudios: restricción de reporte de casos Periodo de publicación: hasta 2020. Idiomas: Inglés y español Filtro: Humanos

<p><b>Los métodos que se utilizarán para revisar la evidencia</b></p>	<p>Para la revisión de la evidencia se utilizarán las guías de reporte para cada diseño encontrado utilizando la última versión publicada en Equator y las herramientas de evaluación de nivel de confianza según riesgo de sesgo recomendada por la Agencia de Investigación y Calidad Sanitaria del Departamento de Salud y Servicios humanos de Estados Unidos [50] .</p> <p>Además, en el caso de encontrarse revisiones sistemáticas con metaanálisis se realizará la tabla SOF siguiendo la metodología GRADE.</p> <p>Los hallazgos y conclusiones serán documentados en una tabla de resumen de hallazgos desarrollada en la plataforma GRADEpro, con las recomendaciones del Manual GRADE 2017.</p>
---	---

Se utilizaron como fuentes el repositorio de citas de Pubmed, EMBASE, Cochrane y Epistemokus. La búsqueda se realizó durante julio-septiembre del 2020, en idiomas inglés y español. Se incluyeron los artículos publicados hasta 2020. Se excluyeron trabajos realizados en animales y aquellos artículos con diseño tipo reporte de caso o cartas. Se realizó un testeo de sensibilidad de la búsqueda mediante los principales artículos de la especialidad aportados por el grupo clínico y un segundo chequeo a partir de estos trabajos aportados mediante la técnica de “bola de nieve”. Una posible limitación es que la mayoría de la evidencia encontrada pertenece a estudios observacionales, siendo la evidencia variable entre muy baja a moderada. Esto encuentra su justificación por ser la amiloidosis una enfermedad rara, huérfana, con dificultad para enrolar gran cantidad de pacientes en los estudios realizados. Adicionalmente, es que las perspectivas terapéuticas están en desarrollo.

Tabla 4. Criterios de búsqueda bibliográfica por Preguntas PICO.

Número de preguntas	Conceptos	Número de pregunta	Preguntas
1-2	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All	1	1) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Tocilizumab para respuesta de órgano?



	Fields])		
			2) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA ¿cuál es la efectividad del Tocilizumab para la mortalidad?
3-4	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND infliximab		3) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Infliximab para respuesta de órgano?
			4) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Infliximab para mortalidad?
5-6	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields])		5) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad de Etanercept para respuesta de órgano?
			6) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad de Etanercept para mortalidad?
7-8	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND "interleukin 1 receptor antagonist protein" OR "canakinumab")		7) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido cual es la efectividad del Canakinumab para respuesta al órgano?
			8) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Canakinumab para mortalidad?
9-10	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) and ( "interleukin 1 receptor antagonist protein" OR "anakinra")		9) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Anakinra para respuesta al órgano?
			10) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Anakinra para mortalidad?
11-12	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields])		11) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Doxiciclina para respuesta al órgano?

	AND doxycycline		
		12	12) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Doxiciclina para mortalidad?
13-14	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ursodeoxycholic	13	13) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Ursodesoxicólico para respuesta al órgano?
		14	14) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Ursodesoxicólico para mortalidad?
15-16	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ( "Inotersen"[All Fields] OR Inotersen[Text Word])	15	15) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Inotersen para respuesta al órgano?
		16	16) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Inotersen para mortalidad?
17-18	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ( "patisiran"[All Fields] OR Patisiran[Text Word])	17	17) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Patisiran para respuesta al órgano?
		18	18) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Patisiran para mortalidad?
19-20	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ( "diflunisal"[MeSH Terms] OR Diflunisal[Text Word])	19	19) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Diflunisal para respuesta al órgano?
		20	20) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Diflunisal para mortalidad?
21-22	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ( "tafamidis"[All Fields] OR Tafamidis[Text Word])	21	21) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Tafamidis para respuesta al órgano?
		22	22) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del de Tafamidis para mortalidad?
23-24	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields])	23	1) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Inotersen para respuesta de órgano?

	OR "amyloidoses"[All Fields] AND ( "Inotersen"[All Fields] OR Inotersen[Text Word])		
		24	2) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Inotersen para mortalidad?
25-26	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ( "patisiran"[All Fields] OR Patisiran[Text Word])	25	3) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Patisiran para respuesta de órgano?
		26	4) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Patisiran para mortalidad?
27-28	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ( "diflunisal"[MeSH Terms] OR Diflunisal[Text Word])	27	5) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Diflunisal para respuesta de órgano?
		28	6) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Diflunisal para mortalidad?
29-30	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ( "tafamidis"[All Fields] OR Tafamidis[Text Word])	29	7) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Tafamidis para respuesta de órgano?
		30	7) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del Tafamidis para mortalidad?
31	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("curcumin"[MeSH Terms] OR "curcumin"[All Fields] OR "curcumin s"[All Fields] OR "curcumine"[All Fields] OR "curcumins"[All Fields])	31	8) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del curcumina para mortalidad?
32-33-34	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("melphalan"[MeSH Terms] OR "melphalan"[All	32	9) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Melphalan-Dexametasona para respuesta de órgano?

	Fields])		
		33	10) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Melphalan-Dexametasona para mortalidad?
		34	11) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Melphalan-Dexametasona para respuesta hematológica?
35-36-37	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("cyborg"[All Fields] OR "cyborgs"[All Fields] OR ("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "cyclophosphamide"[All Fields] OR "cyclophosphamide"[All Fields] OR "cyclophosphamide s"[All Fields] OR "cyclophosphamides"[All Fields]) AND ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "bortezomib s"[All Fields]))	35	12) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona para respuesta de órgano?
		36	13) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona para mortalidad?
		37	14) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona para respuesta hematológica?
38-39-40	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("daratumumab"[Supplementary Concept] OR "daratumumab"[All Fields])	38	15) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Daratumumab para respuesta de órgano?
		39	16) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Daratumumab para mortalidad?
		40	17) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Daratumumab para respuesta hematológica?

41-42-43	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("bone marrow transplantation"[MeSH Terms] OR bone marrow cell transplantation[Text Word]) OR ("stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR stem cell transplantation[Text Word]) OR ("stem cell transplantation"[MeSH Terms] OR stem cell transplantation[Text Word]) AND autologous[All Fields])	41	18) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del trasplante de médula ósea para respuesta de órgano?
		42	19) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del trasplante de médula ósea para mortalidad?
		43	20) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del trasplante de médula ósea para respuesta hematológica?
44-45-46	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("thalidomide"[MeSH Terms] OR "thalidomide"[Text Word])	44	21) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de la Talidomida para respuesta de órgano?
		45	22) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de la Talidomida para mortalidad?
		46	23) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de la Talidomida para respuesta hematológica?
47-48-49	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("lenalidomide"[All Fields] OR "lenalidomide"[MeSH Terms] OR "lenalidomide"[All Fields] OR "lenalidomide s"[All Fields])	47	24) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los Inmunomoduladores (lenalidomida,pomalidomida) para respuesta de órgano?
		48	25) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los Inmunomoduladores (lenalidomida,pomalidomida)

			para mortalidad?
			26) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los Inmunomoduladores 49 (lenalidomida,pomalidomida)para respuesta hematológica?
50-51-52	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "bortezomib s"[All Fields] OR ("carfilzomib"[Supplementary Concept] OR "carfilzomib"[All Fields]) OR ("ixazomib"[Supplementary Concept] OR "ixazomib"[All Fields]))		27) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) para respuesta de órgano?
			28) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) para mortalidad?
			29) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) para respuesta hematológica?
53	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("liver transplantation"[MeSH Terms] OR ("liver"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "liver transplantation"[All Fields] OR ("hepatic"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]) OR "hepatic transplantation"[All Fields])		1) En pacientes con diagnóstico de ATTRv ¿cuál es la efectividad del trasplante hepático para respuesta de órgano?
54	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("kidney transplantation"[MeSH Terms] OR ("kidney"[All Fields] AND "transplantation"[All Fields]))		2) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis renal ¿cuál es la efectividad del trasplante renal para respuesta de órgano?

	"transplantation"[All Fields] OR "kidney transplantation"[All Fields])		
55	"amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND "cardiacTransplantation"[All Fields]	55	3) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardiaco ¿cuál es la efectividad del trasplante cardiaco para respuesta de órgano?

Una vez finalizada la búsqueda, se realizó la inclusión de artículos por título/resumen por 3 evaluadores independientes, mediante la plataforma Rayyan. En aquellos artículos en los que no hubo acuerdo, se llegó a consenso mediante discusión de pares (Tabla 6).

Tabla 6. Conceptos y protocolos de búsqueda en línea. Selección de artículos.					
Preguntas	Dominio/Área	Número de artículos de la búsqueda	Número de artículos luego de la exclusión por título/abstract (Rayan)	Número de artículos luego de la exclusión por texto de calidad	Número de artículos incluidos
1-2	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("tocilizumab"[Supplementary Concept] OR "tocilizumab"[All Fields])	53	5	3	5+
3-4	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND infliximab	54	7	5	5
5-6	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("etanercept"[MeSH Terms] OR "etanercept"[All Fields])	57	8	4	4
7-8	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND	54	4	0	4

	"interleukin 1 receptor antagonist protein" OR "canakinumab")				
9-10	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) and ( "interleukin 1 receptor antagonist protein" OR "anakinra")	90	15	4	4
11-12-13-14	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND doxycycline ("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ursodeoxycholic	42	5	3	3
15-16	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ( "Inotersen"[All Fields] OR Inotersen[Text Word])	21	2	1	3*
17-18	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ( "patisiran"[All Fields] OR Patisiran[Text Word])	43	4	1	2**
19-20	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ( "diflunisal"[MeSH Terms] OR Diflunisal[Text Word])	55	7	4	5**
21-22	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ( "tafamidis"[All Fields] OR Tafamidis[Text Word])	134	7	4	5***
23-24	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ( "Inotersen"[All Fields] OR Inotersen[Text Word])	20	4	1	1
25-26	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND (	43	6	2	2



	"patisiran"[All Fields] OR Patisiran[Text Word])				
27-28	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("diflunisal"[MeSH Terms] OR Diflunisal[Text Word])	55	8	3	3
29-30	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("tafamidis"[All Fields] OR Tafamidis[Text Word]))	134	24	15	15
31	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("curcumin"[MeSH Terms] OR "curcumin"[All Fields] OR "curcumin s"[All Fields] OR "curcumine"[All Fields] OR "curcumins"[All Fields])	27	2	0	0
32-33-34	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("melphalan"[MeSH Terms] OR "melphalan"[All Fields])	639	31	5	5
35-36-37	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("cyborg"[All Fields] OR "cyborgs"[All Fields] OR (("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "cyclophosphamide"[All Fields] OR "cyclophosphamide"[All Fields] OR "cyclophosphamide s"[All Fields] OR "cyclophosphamides"[All Fields]) AND ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "bortezomib s"[All Fields])))	95	13	8	8
38-39-40	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("daratumumab"[Supplementary	61	14	11	11

	Concept] OR "daratumumab"[All Fields])				
41-42-43	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("bone marrow transplantation"[MeSH Terms] OR bone marrow cell transplantation[Text Word])	45	27	22	22
44-45-46	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("thalidomide"[MeSH Terms] OR "thalidomide"[Text Word])	193	11*	2	2
47-48-49	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("lenalidomide"[All Fields] OR "lenalidomide"[MeSH Terms] OR "lenalidomide"[All Fields] OR "lenalidomide s"[All Fields])	163	20	9	9
50-51-52	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidoses"[All Fields]) AND ("bortezomib"[MeSH Terms] OR "bortezomib"[All Fields] OR "bortezomib s"[All Fields] OR "carfilzomib"[Supplementary Concept] OR "carfilzomib"[All Fields]) OR ("ixazomib"[Supplementary Concept] OR "ixazomib"[All Fields]))	371	40	25	25

+Se agregaron dos artículos por estrategia de bola de nieve.

\*El panel de expertos agregó dos artículos.

\*\*El panel de expertos agregó un artículo.

\*\*\* Abstract incluido

### 7.5.a.2. Resumen de evidencia y evaluación de su calidad

Un único investigador realizó la evaluación de los artículos, excluyendo por texto cuando no corresponden a la pregunta a contestar. Los artículos que contenían información para contestar la pregunta de interés fueron evaluados metodológicamente para valorar la calidad del reporte con las guías de reporte para cada diseño encontrado utilizando la última versión publicada en Equator (<https://www.equator-network.org>). Para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos según calidad de reporte, se utilizaron las siguientes herramientas: 1) RoB para estudios aleatorizados [51], 2) ROBINS-I para estudios no aleatorizados [52] 3) Herramientas de evaluación de cohorte y serie de casos de NIH para estudios de una sola rama de intervención [53] y 4) AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas [54]. Posteriormente se juzgó la calidad de la evidencia mediante metodología GRADE [48,55].

La evidencia de cada artículo se resumió en un texto junto con el juicio de calidad para que el panel de expertos cuente con el cuerpo de la evidencia resumido antes de la actividad “del marco de la evidencia a la decisión” propuesto por la metodología GRADE para la elaboración de una recomendación/guía [56]. La tabla de evidencia constaba de la siguiente información: pregunta pico, diseño del estudio, intervención, comparación, resultados con desenlaces de interés, número de pacientes, riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión, medidas de efecto, conclusión (Anexo IV. Tablas de resumen de hallazgos. SoF)

La evidencia se clasificó en alta, moderada, baja, muy baja o sin estudios [57].

### 7.5.b. Desarrollo de recomendaciones

Para la toma de decisión se contemplaron todos los dominios del marco de evidencia propuesto por GRADE para preguntas terapéuticas. El grupo de especialistas consultados consideró la evidencia de investigación presentada así como su experiencia clínica y emitió su juicio sobre la pregunta con lo que se elaboró posteriormente la recomendación. Las recomendaciones se redactaron a partir del perfil de la evidencia, la tabla de evidencia en el contexto del perfil de evidencia y tabla SoF conforme a un Marco de traspaso de la Evidencia a la Decisión del inglés “*Evidence to Decision*” (EtD), es decir, la recomendación (Ver anexo III Resumen de evidencia; Anexo IV Tablas de resumen de hallazgos. SoF; Anexo V. De la Evidencia a la Decisión. ETD).

Las recomendaciones se clasificaron en fuertes y débiles [56]. Se redactaron como “**se recomienda**” (cuando el beneficio es claramente superior a los riesgos y costos; se aplica a la mayoría de los pacientes; la mayoría de las personas querrían recibir la intervención; puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones) y “**se sugiere**” (cuando se balancean con menor margen los riesgos y beneficios, o la evidencia no lo muestra con consistencia; la mejor acción puede variar según circunstancias o valores del paciente o la sociedad; implica ayudar a los pacientes a tomar una decisión consistente con sus valores; la mayoría de los pacientes querrían recibir la intervención pero muchos podrían no aceptarla; al instituir políticas, plantear la discusión con la participación de todos los interesados), para las fuertes y débiles respectivamente [42].

Las recomendaciones fueron valoradas conforme al marco de la Evidencia de la Decisión según establece GRADE, basándose en la calidad de la evidencia; el balance entre beneficios y riesgos; la aceptación de los pacientes y el impacto en los recursos en un formulario en el drive donde los evaluadores estaban ciegos al resto de las respuestas. Contestaron por si o por no, en caso de que se justificara.

Para el desarrollo de las recomendaciones, se consideraron los costes en base a la experiencia del grupo especialista, dado que no existen estudios a nivel local de costos en amiloidosis. Para la formulación de cada recomendación se tuvo en cuenta la opinión del panel en cuanto a las creencias de los valores y las preferencias de las personas con amiloidosis para las recomendaciones.

### 7.5.c. Evaluación de implementación de recomendaciones

Las recomendaciones finales fueron evaluadas con la herramienta GLIA (The GuideLine Implementability Appraisal) para barreras y facilitadores de la implementación [58,59]. Las preguntas 1 a 9 de GLIA (dimensión GLOBAL) se relacionan con el documento guía en su conjunto y de la 10-26 con cada recomendación individual. La aplicación del GLIA a cada recomendación fue realizada por tres personas independientemente (un experto metodológico y 2 temáticos) para cada recomendación. Del proceso surgieron barreras y facilitadores que se detallan en el Anexo V. GLIA-

#### **7.5.d. Selección de recomendaciones claves**

Por el momento, el equipo se abstiene de seleccionar las recomendaciones claves. El proceso de seguimiento de la implementación a través de indicadores se realizará con la descripción del tratamiento indicado.

#### **7.6. Revisión del documento**

El proceso se completará con la revisión interna y revisión externa por pares al ser publicada.

#### **7.7 Monitorización y auditoría**

Los documentos de la presente guía se subirán como anexos al sitio web trovares (repositorio institucional) y con la publicación de cada apartado de tratamiento.

### **8. Cómo usar estas recomendaciones**

Esta guía comprende a adultos (de 18 años o más), referidos a la atención en centros especializados, con diagnóstico de amiloidosis sistémica: AL, AA secundaria a enfermedades autoinflamatorias, ATTRv o ATTRwt.

Las guías clínicas deben estar dirigidas a cambiar la práctica clínica y deben evitar terminar como "libros de texto basados en evidencia" o hacer recomendaciones sobre temas en los que ya existe una práctica clínica acordada. Como resultado, esta guía no incluye recomendaciones que cubren todos los aspectos del tratamiento. En cambio, la directriz ha tratado de enfocarse en áreas en las que los proveedores o servicios más necesitan asesoramiento, por ejemplo (1) áreas en las que hay una variación inaceptable en la práctica o incertidumbre sobre las mejores prácticas; (2) áreas de práctica insegura; (3) incertidumbre en torno a la configuración óptima del servicio (4) donde hay una falta de evidencia de alta calidad; o (5) donde la nueva evidencia sugiere que la práctica actual puede no ser óptima.

Esta guía es relevante para todos los profesionales de la salud que son responsables de la planificación del tratamiento de las personas con amiloidosis. También se espera que las

recomendaciones sean de gran valor para aquellos involucrados en las políticas sanitarias para ayudar a asegurar que existan los acuerdos necesarios para brindar la atención adecuada.

## **9. Cuestiones generales necesarias para la correcta interpretación e implementación de las recomendaciones.**

### **9.1. Valores asumidos y preferencias**

Para esta guía se asume [60] la experiencia clínica del panel derivada de la interacción con los pacientes y confía que el balance entre la magnitud de los efectos deseables y los indeseables es a favor de la intervención.

### **9.2. Supuestos de la guía**

Esta guía asume que el médico tratante tiene la expertise para el tratamiento de personas con amiloidosis, que el paciente es tratado teniendo en cuenta sus comorbilidades entendiendo riesgos y beneficios de cada tratamiento. El tratamiento es indicado y permanece bajo supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con amiloidosis. El ámbito es en centros especializados.

## 10. Las preguntas

Las preguntas se exponen por separado para cada tipo de amiloidosis.

### **Preguntas PICO para amiloidosis por depósito de proteína amiloide A sérica (AA)**

- 1) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Tocilizumab para respuesta de órgano?
- 2) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA ¿cuál es la efectividad del Tocilizumab para la mortalidad?
- 3) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Infliximab para respuesta de órgano?
- 4) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Infliximab para mortalidad?
- 5) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad de Etanercept para respuesta de órgano?
- 6) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad de Etanercept para mortalidad?
- 7) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Canakinumab para respuesta de órgano?
- 8) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Canakinumab para mortalidad?
- 9) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Anakinra para respuesta de órgano?
- 10) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido ¿cuál es la efectividad del Anakinra para mortalidad?

### **Preguntas PICO para miocardiopatía por ATTRv o ATTRwt**

- 1) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad de la Doxiciclina para respuesta al órgano?

- 2) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad de la Doxiciclina para mortalidad?
- 3) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del ácido Ursodesoxicólico para respuesta al órgano?
- 4) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del ácido Ursodesoxicólico para la mortalidad?
- 5) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Inotersen para respuesta al órgano?
- 6) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Inotersen para mortalidad?
- 7) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Patisiran para respuesta al órgano?
- 8) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Patisiran para mortalidad?
- 9) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Diflunisal para respuesta al órgano?
- 10) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Diflunisal para mortalidad?
- 11) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Tafamidis para respuesta al órgano?
- 12) En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Tafamidis para mortalidad?

### **Preguntas PICO para polineuropatía por ATTRv**

- 1) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del inotersen para respuesta de órgano?
- 2) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Inotersen para mortalidad?



- 3) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Patisiran para respuesta de órgano?
- 4) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Patisiran para mortalidad?
- 5) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Diflunisal para respuesta de órgano?
- 6) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Diflunisal para mortalidad?
- 7) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Tafamidis para respuesta de órgano?
- 8) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del Tafamidis para mortalidad?
- 9) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía familiar por TTR ¿cuál es la efectividad de la curcumina para mortalidad?

### **Preguntas PICO para amiloidosis por cadenas livianas de inmunoglobulinas (AL)**

- 1) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Melfalán-Dexametasona para respuesta de órgano?
- 2) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Melfalán-Dexametasona para mortalidad?
- 3) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL cual es la efectividad del Melfalán-Dexametasona para respuesta hematológica?
- 4) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del esquema Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona para respuesta de órgano?
- 5) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del esquema Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona para mortalidad?
- 6) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del esquema Ciclofosfamida-Bortezomib-Dexametasona para respuesta hematológica?

- 7) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Daratumumab para respuesta de órgano?
- 8) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Daratumumab para mortalidad?
- 9) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del Daratumumab para respuesta hematológica?
- 10) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del trasplante de médula ósea para respuesta de órgano?
- 11) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del trasplante de médula ósea para mortalidad?
- 12) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad del trasplante de médula ósea para respuesta hematológica?
- 13) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de la Talidomida para respuesta de órgano?
- 14) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de la Talidomida para mortalidad?
- 15) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de la Talidomida para respuesta hematológica?
- 16) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los Inmunomoduladores (lenalidomida,pomalidomida) para respuesta de órgano?
- 17) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los Inmunomoduladores (lenalidomida,pomalidomida) para mortalidad?
- 18) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los Inmunomoduladores (lenalidomida,pomalidomida) para respuesta hematológica?
- 19) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) para respuesta hematológica?
- 20) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) para respuesta de órgano?
- 21) En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL ¿cuál es la efectividad de los inhibidores

de proteosomas (bortezomib, carfilzomib, ixazomib) para mortalidad?

## 11. Recomendaciones

Las recomendaciones se exponen por separado para cada tipo de amiloidosis, en tablas.

Las recomendaciones se realizaron en concordancia con las preguntas PICO (Población, Intervención, Comparador, Outcome) seleccionadas. El panel se abstuvo de realizar recomendaciones para el desenlace (outcome en inglés) mortalidad, con excepción de todas las intervenciones para amiloidosis AL y el tafamidis para cardiopatía por ATTR, dada la falta de evidencia para ese desenlace.

### 11.1 Recomendaciones para el tratamiento de la amiloidosis por depósito de proteína amiloide sérica A.

#### *Recomendación 1*

En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con tocilizumab (dosis sugerida 8 mg/kg), por vía endovenosa o subcutánea, con intervalo entre dosis a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría mejorar la proteinuria y aumentar la tasa de filtrado glomerular

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil a favor

#### *Recomendación 2*

En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con tocilizumab (dosis sugerida 8 mg/kg), por vía endovenosa o subcutánea, con intervalo entre dosis a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría producir mejoría de la sintomatología justificado por el freno en la actividad inflamatoria

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil a favor

### Justificación

La calidad de la evidencia disponible es baja y limitada a estudios observacionales o serie de casos, con una sola rama de intervención y escaso número de pacientes.

Los efectos deseables son moderados, con efectos indeseables pequeños, con el balance de efectos a favor de los primeros. En un estudio observacional, retrospectivo, en Japón, se incluyeron 54 pacientes con enfermedades reumáticas complicadas con amiloidosis AA. Veintidós recibieron tocilizumab y treinta dos recibieron inhibidores de TNF. La TFGe mejoró en el 73% de los pacientes con tocilizumab versus el 34% de los pacientes con inhibidor del TNF de los pacientes, RR: 2.12 (IC 95% 1.23-3.64). En el grupo de tocilizumab, 9/13 pacientes normalizaron la proteinuria, mientras que en el grupo de inhibidores de TNF 1/3 normalizó la proteinuria. La mediana de SAA descendió de 219,2 ug/ml al inicio del tratamiento a 5,0 ug/ml en la última observación (Tocilizumab) y de 143,6 a 38,1 ug/ml (inhibidor de TNF)[61]. Entre los eventos adversos se reportaron trastornos hipertensivos (una emergencia hipertensiva que llevó a la suspensión del tocilizumab), infecciones urinarias[62] y del tracto respiratorio superior[63])[64], elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia[65], un paciente interrumpió el tratamiento por paniculitis grave[61].

No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado en que la demora en llegar al diagnóstico y su consecuente demora en el inicio del tratamiento.

Los costos son elevados, con vía de administración endovenosa o subcutánea. La terapia debe ser iniciada por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de amiloidosis AA.

Los altos costos con calidad de evidencia baja podrían dificultar el financiamiento por parte de los prestadores.

### **Recomendación 3**

En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con infliximab (dosis sugerida 3-5 mg/kg) en infusión endovenosa, con intervalo entre dosis a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría mejorar la proteinuria y función renal, pero la evidencia es muy incierta.

Calidad de la evidencia: Muy baja

Fuerza: Débil a favor

#### **Recomendación 4**

En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con infliximab (dosis sugerida 3-5 mg/kg) en infusión endovenosa, con intervalo entre dosis a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría producir mejoría de la sintomatología justificado por el freno en la actividad inflamatoria, pero la evidencia es muy incierta.

Calidad de la evidencia: Muy baja

Fuerza: Débil a favor

#### **Justificación**

La calidad de la evidencia es muy baja, basada en estudios de series de casos.

Los efectos deseables son moderados, con efectos indeseables pequeños, con el balance de efectos a favor de los primeros. En una serie de casos de pacientes con enfermedades reumáticas resistentes a otros tratamientos complicada con amiloidosis AA, se incluyeron 25 pacientes tratados con anti-TNF. De estos, 22 recibieron infliximab y 3 etanercept. La función renal se mantuvo estable o mejoró en 20 (83%) pacientes. La proteinuria de 24 Hs se redujo significativamente después del tratamiento (2.5 g/24hs a 1 g/24hs, mientras que la creatinina sérica se mantuvo estable (1.8 mg/dl a 1.7 mg/dl)[66]. En una serie de casos que involucró 14 pacientes con amiloidosis AA secundaria a artritis reumatoidea, los niveles de PCR y SAA se redujeron drásticamente al final del seguimiento del tratamiento con anti-TNF[67].

No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado en la demora en llegar al diagnóstico y su consecuente demora en el tratamiento.

Los costos son elevados, con vía de administración endovenosa. La terapia debe ser iniciada por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de amiloidosis AA.

Los altos costos con calidad de evidencia muy baja podrían dificultar el financiamiento por parte de los prestadores.

### ***Recomendación 5***

En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con etanercept (dosis sugerida 25 mg) por vía subcutánea, con intervalo entre dosis a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría mejorar la proteinuria y función renal.

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil a favor

### ***Recomendación 6***

En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con etanercept (dosis sugerida 25 mg) por vía subcutánea, con intervalo entre dosis a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría producir mejoría de la sintomatología justificado por el freno en la actividad inflamatoria.

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil a favor

Justificación

La calidad de la evidencia disponible es baja y limitada a un estudio observacional analítico con pocos pacientes y serie de casos.

Los efectos deseables son moderados, con efectos indeseables pequeños, con el balance de efectos a favor de los primeros. En un estudio de cohorte analítico, se incluyeron 86 pacientes con artritis reumatoides complicada con amiloidosis AA. Se compararon 62 pacientes con ciclofosfamida versus 24 con etanercept. Los pacientes con etanercept tenían mayor proteinuria al inicio del tratamiento y mayor duración de la amiloidosis AA. El etanercept mostró una mayor eficacia, con un aumento de la TFGe de  $21,8 \pm 18,9$  a  $24,9 \pm 18,7$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> versus  $29,3 \pm 12,7$  a  $18,6 \pm 9,3$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> para el grupo de ciclofosfamida ( $p= 0,035$ ).[68]. Los principales eventos adversos fueron las infecciones (un paciente con herpes zoster, neumonía aspirativa, sepsis).[68].

No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado en la demora en llegar al diagnóstico y su consecuente demora en el tratamiento.

Los costos son elevados, con vía de administración endovenosa. La terapia debe ser iniciada por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de amiloidosis AA.

Los altos costos con calidad de evidencia muy baja podrían dificultar el financiamiento por parte de los prestadores.

### **Recomendación 7**

En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con canakinumab (dosis sugerida 150 mg), por vía subcutánea, con intervalo entre dosis a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría mejorar la proteinuria y función renal, pero la evidencia es muy incierta.

Calidad de la evidencia: Muy baja

Fuerza: Débil a favor

## Recomendación 8

En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con canakinumab (dosis sugerida 150 mg), por vía subcutánea, con intervalo entre dosis a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría producir mejoría de la sintomatología justificado por el freno en la actividad inflamatoria, pero la evidencia es muy incierta.

Calidad de la evidencia: Muy baja

Fuerza: Débil a favor

### Justificación

La calidad de la evidencia disponible es muy baja y limitada a una revisión sistemática de calidad críticamente baja con evidencia indirecta y una serie de casos.

Los efectos deseables son moderados, con efectos indeseables pequeños, con el balance de efectos a favor de los primeros. En una revisión sistemática en el que se incluyó población con fiebre mediterránea familiar que recibió tratamiento con canakinumab, 24 pacientes tenían amiloidosis renal. En pacientes con síndrome nefrótico ya establecido causado por amiloidosis AA, se observó una reducción significativa de la proteinuria. Además, en pacientes con trasplante renal, no se observaron recurrencias de amiloidosis AA cuando los pacientes estaban en tratamiento con Canakinumab[69].

No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado en la demora en llegar al diagnóstico y su consecuente demora en el tratamiento.

Los costos son elevados, con vía de administración subcutánea. La terapia debe ser iniciada por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de amiloidosis AA.

Los altos costos con calidad de evidencia muy baja podrían dificultar el financiamiento por parte de los prestadores.



### **Recomendación 9**

En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con anakinra (dosis sugerida 100 mg/día), por vía subcutánea, con intervalo entre dosis a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría mejorar la proteinuria y función renal, pero la evidencia es muy incierta.

Calidad de la evidencia: Muy baja

Fuerza: Débil a favor

### **Recomendación 10**

En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AA de causa no infecciosa-de origen no establecido, se sugiere el tratamiento con anakinra (dosis sugerida 100 mg/día), por vía subcutánea, con intervalo entre dosis a determinar según parámetros de inflamación, ya que podría producir mejoría de la sintomatología justificado por el freno en la actividad inflamatoria, pero la evidencia es muy incierta.

Calidad de la evidencia: Muy baja

Fuerza: Débil a favor

### **Justificación**

La calidad de la evidencia disponible es muy baja y limitada a series de casos.

Los efectos deseables son moderados, con efectos indeseables pequeños, con el balance de efectos a favor de los primeros. En una serie de casos retrospectiva, de pacientes con amiloidosis AA secundaria a FMF y resistente a colchicina, se incluyeron 17 pacientes tratados con anti-IL-1. Dos recibieron canakinumab. Seis pacientes se encontraban en hemodiálisis. La mediana de seguimiento fue de 16 meses (3-58). La proteinuria disminuyó en todos los casos, en comparación al valor basal (1606 mg/día a 519 mg/día,  $p = 0,008$ ). Los niveles de creatinina sérica no mejoraron ni empeoraron por este tratamiento. La diarrea crónica observada en un paciente

mejoró por completo después de 6 meses de tratamiento. Los marcadores inflamatorios medidos por PCR y velocidad de eritrosedimentación glomerular se redujeron significativamente en todos los pacientes y se normalizaron en 12 de los 17 pacientes.[70]. las reacciones en el sitio de la inyección fue el evento adverso más frecuente[70][71].

No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado en la demora en llegar al diagnóstico y su consecuente demora en el tratamiento.

Los costos son elevados, con vía de administración subcutánea. La terapia debe ser iniciada por profesionales sanitarios con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de amiloidosis AA.

Los altos costos con calidad de evidencia muy baja podrían dificultar el financiamiento por parte de los prestadores.

Sin disponibilidad en la actualidad de la droga en Argentina.

## 11.2 Recomendaciones para el tratamiendo de la cardiopatía por ATTR.

### **Recomendación 1**

En pacientes con cardiopatía por ATTRv y en ausencia de disponibilidad de otra droga de eficacia aprobada, se sugiere el tratamiento con doxiciclina 100 mg/12 hs y ácido ursodeoxicólico 250 mg/8 hs vía oral ya que podría reducir la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es muy incierta.

Calidad de la evidencia: Muy baja

Fuerza: Débil a favor

### **Recomendación 2**

En pacientes con cardiopatía por ATTRwt y en ausencia de disponibilidad de otra droga de eficacia aprobada, se sugiere el tratamiento con doxiciclina 100 mg/12 hs y ácido ursodeoxicólico 250 mg/8 hs vía oral ya que podría reducir la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es muy incierta.

Calidad de la evidencia: Muy baja

Fuerza: Débil a favor

**Justificación (recomendación 1 y 2):**

- La calidad de la evidencia disponible es muy baja y limitada a estudios de fase II, de una sola rama de intervención y estudios observacionales, con escaso número de pacientes y pérdidas en el seguimiento.
- Los efectos deseables son pequeños, con efectos indeseables (a punto de partida principalmente de la doxiciclina) también pequeños, lo que resulta en un balance entre efectos deseables e indeseables cercanos. En un estudio de fase II, de una sola rama de intervención se incluyeron 17 pacientes con cardiopatía por ATTR clase funcional  $\leq$  a 3 (NYHA). Solo 7 de 17 pacientes completaron el período de seguimiento de 12 meses. De estos, 4 pacientes mantuvieron estables los niveles de NT-proBNP. No hubo progresión clínica en ningún paciente. Los parámetros ecocardiográficos se mantuvieron estables en 5 pacientes y mejoraron en 2. En un estudio retrospectivo, que incluyó 56 pacientes con amiloidosis cardíaca, no se observaron cambios significativos en las medidas clínicas (cambios en la proporción de pacientes en la clase funcional NYHA II-IV), bioquímicas (troponina-T y NT-proBNP), o ecocardiográficas (deformación longitudinal global) a los 22 meses respecto al basal. En este mismo estudio, 6 pacientes abandonaron el tratamiento por los eventos adversos (fotosensibilidad e intolerancia gastrointestinal).
- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que posiblemente hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado en su mecanismo de acción, con efecto lento, generando variabilidad en los pacientes con respecto a la mejoría que aporta el tratamiento.
- El costo del esquema doxiciclina/ácido ursodesoxicólico en comparación con otras terapéuticas utilizadas para la cardiopatía por ATTR, es considerablemente menor.
- El esquema terapéutico está disponible en Argentina y es de relativamente fácil acceso en comparación con otras terapéuticas utilizadas.

**Recomendación 3**

En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional  $\leq$  3 (NYHA) y en presencia de otras drogas con eficacia aprobadas, no se sugiere el tratamiento con inotersen 300 mg subcutáneo

semanal para mejoría de respuesta de órgano, pero la evidencia es incierta.

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil en contra

#### **Recomendación 4**

En pacientes con ATTRwt con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA) y en presencia de otras drogas con eficacia aprobadas, no se sugiere el tratamiento con inotersen 300 mg subcutáneo semanal para mejoría de respuesta de órgano, pero la evidencia es incierta.

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil en contra

#### **Justificación (recomendación 3 y 4):**

- La calidad de la evidencia disponible es baja, limitada a un estudio de fase III, abierto, de una sola rama de intervención, que incluyó 22 pacientes con ATTRv o ATTRwt y cardiopatía moderada a severa, de los cuales 15 cumplieron 12 meses de tratamiento (tiempo de seguimiento corto considerando que es una enfermedad crónica). Un estudio prospectivo, abierto, de una sola rama de intervención, que incluyó 33 pacientes, con ATTRv y ATTRwt, con cardiopatía clase funcional I-III (NYHA), con un tiempo de seguimiento mayor, pero con pocos pacientes y pérdidas en el seguimiento (aportado por el panel de expertos).
- Los efectos deseables son moderados, con efectos indeseables también moderados. Se reportó un episodio de hemorragia intracraneal fatal, que se le atribuyó a la trombocitopenia generada por el inotersen.
- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que posiblemente haya variabilidad en la aceptación del tratamiento, dada por los eventos adversos moderados.
- Con respecto a los recursos necesarios, el inotersen es un medicamento con un costo elevado, que requiere controles de laboratorio periódicos y debe ser indicado y supervisado por un médico con conocimiento en manejo de pacientes con amiloidosis.
- En cuanto a su aplicabilidad, el inotersen no está aprobado por ANMAT en Argentina y para

su acceso debe indicarse “off-label” (lo que dificulta el financiamiento por parte de prestadores) o mediante la incorporación a un ensayo clínico.

### **Recomendación 5**

En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional  $\leq 2$  (NYHA), se sugiere el tratamiento con patisirán 0,3 mg/kg endovenoso una vez cada 3 semanas o el uso de otros esquemas disponibles con eficacia aprobada ya que podría estabilizar el avance o generar una mejoría de respuesta de órgano, pero la evidencia es incierta.

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil ni en contra ni a favor

#### Justificación:

- La calidad de la evidencia es baja, limitada a un estudio de un subgrupo preespecificado que incluyó 126 pacientes con cardiopatía por ATTRv, con clase funcional I-II (NYHA), con evaluación de desenlaces exploratorios y con un seguimiento de 18 meses (tiempo de seguimiento corto considerando que es una enfermedad crónica).
- Los efectos deseables son moderados, con efectos indeseables pequeños, siendo el balance entre efectos deseables e indeseables a favor de los primeros. El patisirán disminuyó el grosor medio de la pared del ventrículo izquierdo, mejoró la deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo, el NT-proBNP y los resultados cardíacos adversos en comparación con placebo en el mes 18, lo que sugiere que patisirán puede detener la progresión de las manifestaciones cardíacas de la ATTRv. Entre sus principales eventos adversos se reportaron los relacionados a la infusión (eritema, dolor abdominal y náuseas), edema periférico.
- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que posiblemente haya variabilidad en la aceptación del tratamiento, al ser un medicamento costoso con calidad de evidencia baja.
- Con respecto a los recursos necesarios, el patisirán es un medicamento con un costo elevado, que requiere ser aplicado en un ámbito hospitalario por personal especializado, con un equipo de infusión específico.

- En cuanto a su aplicabilidad, el patisirán no está aprobado por ANMAT en Argentina y para su acceso debe indicarse “off-label” (lo que dificulta el financiamiento por parte de prestadores) o mediante la incorporación a un ensayo clínico.

### **Recomendación 6**

En pacientes con ATTRV con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA) y en ausencia de otros tratamientos con eficacia aprobada, no se sugiere el tratamiento con diflunisal 250 mg dos veces al día, vía oral, ya que podría evitar la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es muy incierta.

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil en contra

### **Recomendación 7**

En pacientes con ATTRwt con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA) y en ausencia de otros tratamientos con eficacia aprobada, no se sugiere el tratamiento con diflunisal 250 mg dos veces al día, vía oral, ya que podría evitar la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es muy incierta.

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil en contra

### **Justificación (Recomendación 6 y 7):**

- La calidad de la evidencia disponible es muy baja, limitada a ensayos clínicos de una sola rama de intervención y estudios observacionales, con escaso número de pacientes y pérdidas en el seguimiento.
- Los efectos deseables son pequeños, con efectos indeseables moderados, siendo el balance entre efectos deseables e indeseables a favor de los segundos. En un ensayo clínico de una sola rama de intervención, abierto, en el que se incluyeron 13 pacientes con ATTRv y ATTRwt, el 69% de los pacientes tenía clase funcional I o II (NYHA) y 31% clase III o IV. La media de seguimiento fue de  $0.9 \pm 0.3$  años. La media de la masa ventricular izquierda y la fracción de eyección se mantuvieron estables mientras que los biomarcadores

(Troponina I y BNP) mostraron una tendencia al aumento. En otro ensayo clínico de una sola rama de intervención, abierto, que incluyó 40 pacientes con ATTRv, con una media de seguimiento de 38 meses, el 55% de los pacientes tenían clase funcional I-II (NYHA). A los 24 meses, fueron evaluables 21 pacientes. Los parámetros ecocardiográficos (grosor del tabique interventricular y fracción de eyección) se mantuvieron estables a los dos años de iniciado el tratamiento. Sus potenciales efectos secundarios a nivel gastrointestinal, alteración de la función renal, retención hídrica, sangrados e hipertensión hacen que su perfil sea poco adecuado para pacientes con cardiopatía.

- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que hay variabilidad en la aceptación por parte de los pacientes, justificada por el balance entre efectos deseables e indeseables a favor de los segundos.
- Con respecto a los recursos necesarios, el diflunisal se administra por vía oral y tiene menor costo comparado con el resto de las terapéuticas potencialmente utilizables para cardiopatía por ATTR. Sin embargo, al momento de realizada la guía, el diflunisal no se encuentra disponible en Argentina.

### **Recomendación 8**

En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA), se sugiere el tratamiento con Tafamidis 80 mg (tafamidis meglumina 80 mg/tafamidis ácido libre 61 mg) vía oral, una vez por día, dado que es probable que reduzca la mortalidad global, mortalidad cardiovascular e internaciones cardiovasculares y la progresión de la cardiopatía.

Calidad de la evidencia: Moderada

Fuerza: Débil a favor

### **Recomendación 9**

En pacientes con ATTRwt con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA), se sugiere el tratamiento con Tafamidis 80 mg (tafamidis meglumina 80 mg/tafamidis ácido libre 61 mg) vía oral, una vez por día, dado que es probable que reduzca la mortalidad global, mortalidad cardiovascular e internaciones cardiovasculares y la progresión de la cardiopatía.

Calidad de la evidencia: Moderada

Fuerza: Débil a favor

Justificación (Recomendación 8 y 9):

- La calidad de la evidencia global es moderada, basada principalmente en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (ATTR-ACT). El estudio de extensión en el que se evaluaron los resultados a largo plazo del uso de tafamidis, reforzó la evidencia del ensayo clínico.
- Los efectos deseables son moderados, con efectos indeseables triviales, siendo el balance entre efectos deseables e indeseables muy a favor de los primeros. En el ensayo clínico ATTR-CT, se incluyeron 441 pacientes con ATTRv o ATTRwt con cardiopatía clase funcional I-III (NYHA). El seguimiento fue de 30 meses. Tafamidis se asoció con una menor mortalidad por todas las causas, menor tasa de hospitalizaciones relacionadas con causas cardiovasculares (calidad de evidencia moderada). NT-proBNP tuvo un aumento menor entre los pacientes que recibieron tafamidis versus placebo en el mes 30. No hubo cambios significativos al mes 30 con respecto al basal en el grosor del tabique interventricular, la fracción de eyección y la deformación longitudinal global (calidad de evidencia baja).
- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, debido al balance entre efectos deseables e indeseables y su vía de administración oral.
- Con respecto a los recursos necesarios, el tafamidis se administra por vía oral y no requiere de monitorización. El costo es elevado, con la calidad de evidencia global moderada, lo que podría dificultar el financiamiento por parte de los prestadores.

### **Recomendación 10**

En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA), se sugiere el tratamiento con Tafamidis 20 mg, vía oral, una vez por día, ya que podría reducir la mortalidad global, mortalidad cardiovascular e internaciones cardiovasculares y la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es incierta.

Calidad de la evidencia: Baja



Fuerza: Débil a favor

### **Recomendación 11**

En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional  $\leq 3$  (NYHA), se sugiere el tratamiento con Tafamidis 20 mg, vía oral, una vez por día, ya que podría reducir la mortalidad global, mortalidad cardiovascular e internaciones cardiovasculares y la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es incierta.

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil a favor

#### Justificación (Recomendación 10 y 11):

- La calidad de la evidencia global es baja, basada principalmente en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (ATTR-ACT) y el estudio de extensión a largo plazo [72] (aportado por el panel de expertos).
- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros. En el ensayo clínico ATTR-CT, se incluyeron 441 pacientes con ATTRv o ATTRwt con cardiopatía clase funcional I-III (NYHA). El seguimiento fue de 30 meses. Si bien el tafamidis (pool de 80 mg y 20 mg) se asoció con una menor mortalidad por todas las causas (HR: 0.70; IC 95%, 0.51–0.96) y menor tasa de hospitalizaciones relacionadas con causas cardiovasculares (RR: 0.68; 0.56–0.81), cuando se realizó en el estudio de extensión a largo plazo, en el análisis según dosis de tafamidis (80 mg versus 20 mg), la dosificación de 20 mg mostró un hazard ratio para sobrevida global de 0,715 (IC 95% 0,450-1,137), con un intervalo de confianza de 95% que cruza la línea del no efecto.
- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, debido al balance entre efectos deseables e indeseables y su vía de administración oral.
- Con respecto a los recursos necesarios (costos), se administra por vía oral y no requiere de monitorización. El costo es elevado, con la calidad de evidencia global baja, lo que podría dificultar el financiamiento por parte de los prestadores.

### **Buenas prácticas**

A continuación se enumeran 4 conductas de buenas prácticas clínicas desarrolladas en el proceso de elaboración de la guía, para la cardiopatía por ATTR.

- **Buena práctica 1:** La terapéutica del paciente con cardiopatía por ATTR debe estar orientada al tratamiento de soporte, principalmente al manejo de las arritmias e insuficiencia cardiaca y al tratamiento específico de la ATTR.
- **Buena práctica 2:** En el tratamiento de soporte no usar IECA, ARA-II, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio.
- **Buena práctica 3:** En el tratamiento de soporte usar anticoagulación precoz, diuréticos, monitorear las alteraciones de la conducción y trasplante de corazón.
- **Buena práctica 4:** Evaluar la efectividad del tratamiento: objetivo estabilidad/mejoría clínica, bioquímica o ecocardiográfica de la enfermedad.

### 11.3 Recomendaciones para el tratamiendo de la polineuropatía por ATTR.

#### **Recomendación 1**

En pacientes con amiloidosis ATTRv y neuropatía estadio I y II, se sugiere el tratamiento con inotersen 300 mg subcutáneo semanal para estabilizar o enlentecer el avance de la neuropatía (mNIS+7) y calidad de vida (QOL-DN).

Calidad de la evidencia: Moderada

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

#### **Recomendación 2**

En pacientes con amiloidosis ATTRv y neuropatía estadio I y II, se sugiere el tratamiento con patisiran 0,3 mg/kg endovenoso una vez cada 3 semanas para estabilizar o enlentecer el avance la neuropatía (mNIS+7) y calidad de vida (QOL-DN).

Calidad de la evidencia: Moderada

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

### **Recomendación 3**

En pacientes con amiloidosis ATTRv y neuropatía estadio I, se sugiere el tratamiento con tafamidis 20 mg vía oral, una vez por día, para enlentecer el avance de la neuropatía (NIS LL) y la calidad de vida (QOL-DN-mBMI).

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

### **Recomendación 4**

En pacientes con amiloidosis ATTRv y neuropatía sintomática y en ausencia de otros tratamientos con eficacia aprobada, se sugiere el tratamiento con diflunisal 250 mg dos veces al día, vía oral, para evitar la progresión de la neuropatía (NIS+7).

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor

## **11.4 Recomendaciones para el tratamiento de la amiloidosis por depósito de cadenas livianas de inmunoglobulinas AL.**

### **Recomendación 1**

**En pacientes con amiloidosis AL seleccionados, se recomienda el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas posterior a una inducción con esquemas basados en bortezomib, con dosis a adecuar según las características del paciente, dado que es probable que profundice la respuesta hematológica y de órgano, la durabilidad de estas y mejore la sobrevida.**

Calidad de la evidencia: Moderada

Fuerza: Fuerte a favor

#### Justificación:

- La calidad de la evidencia disponible es moderada, basada en un ensayo clínico unicéntrico, abierto, y estudios observacionales. Los esquemas basados en bortezomib

son variables respecto a la dosis, frecuencia, vía de administración, números de ciclos, combinación con otras drogas y el estado basal de los pacientes lo que introduce heterogeneidad entre los estudios, afectando la validez externa.

- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros. En un estudio de cohorte en el que se comparó la inducción con esquemas basados en bortezomib versus no inducción, el HRa para sobrevida global fue de 0.17 (IC95% 0,04-0,76) a favor de la inducción[73]. En un ensayo clínico de fase III, abierto, la tasa de respuesta hematológica a los 12 meses fue del 86% para el grupo que recibió inducción con bortezomib versus 54% para los que no recibieron inducción, RR: 1,60 (IC95% 1,10-2,33)[74]. No se encontraron diferencias en los distintos estudios con respecto a la respuesta del órgano.
- El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado en los efectos deseables moderados, con calidad de evidencia moderada.
- Con respecto a los recursos necesarios, los esquemas basados en bortezomib deben ser administrados en centros especializados, que manejen adecuadamente las infusiones o aplicaciones de la droga. El costo es elevado, pudiendo dificultar el acceso en determinados ámbitos. El costo total del esquema dependerá de la combinación seleccionada. El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas debe realizarse en un centro con experiencia en trasplante. En Argentina, tanto el ámbito público como privado cuentan con dichos centros.

### Consideraciones de implementación

El esquema basado en bortezomib puede tener múltiples formulaciones y combinaciones, dependiendo del centro. Se sugiere el uso de bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>/día, vía subcutánea, los días 1,8,15 y 22 (pudiendo realizarse en forma bisemanal día 1, 4, 8 y 11, por dos ciclos en casos de insuficiencia renal y luego semanal) + dexametasona 40 mg/día, vía oral, los días 1, 8, 15 y 22 + ciclofosfamida 500 mg/día, vía oral (en caso de compromiso digestivo, se sugiere el uso de la formulación endovenosa), los días 1, 8 y 15. En pacientes candidatos a trasplante se sugiere evitar

el melfalán en los esquemas de inducción, dado que podría disminuir la colecta posterior de células progenitoras hematopoyéticas.

En pacientes con compromiso cardíaco inicial es imperativo el ajuste de dosis del bortezomib y de los corticoides. Se sugiere iniciar el bortezomib con dosis de 0,7 mg/m<sup>2</sup>/día y luego ir aumentando hasta la dosis plena según tolerancia. Se sugiere iniciar los corticoides con dosis de 8mg/día, y luego ir aumentando hasta dosis plena según tolerancia.

Para más información sobre la implementación se sugiere consultar el Anexo V. Evidencia a la Decisión.

## **Recomendación 2**

**En pacientes con amiloidosis AL seleccionados en centros especializados, se recomienda el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con acondicionamiento con melfalán, ya que podría profundizar la respuesta hematológica y de órgano, la durabilidad de estas y mejorar la sobrevida, pero la evidencia es incierta.**

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Fuerte a favor

### Justificación:

- La calidad de la evidencia disponible es baja, basada en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, dos ensayos clínicos de una sola rama de intervención y estudios observacionales, en su mayoría retrospectivos, de una sola rama de intervención. El acondicionamiento con melfalán es variable respecto a la dosis. Asimismo, en algunos de los estudios, el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas fue precedido por una inducción. Ambos escenarios afectan la validez externa de los resultados.
- Los efectos deseables e indeseables son grandes. Sin embargo, el panel de expertos consideró que se favorece la intervención, justificado porque los efectos indeseables son manejables cuando el trasplante se realiza en centros especializados y acreditados. Un

ensayo clínico de fase III, aleatorizado, abierto, reportó resultados desfavorables para el trasplante autólogo comparado con la quimioterapia convencional. Sin embargo, la tasa de mortalidad relacionada al trasplante fue elevada, lo que podría justificar los resultados[75]. En un estudio observacional que comparó quimioterapia sola versus trasplante autólogo con acondicionamiento con melfalán a altas dosis, el HR para sobrevida global fue de 5,69 (IC95% 1,71-18,98) a favor del trasplante autólogo + melfalán altas dosis. La tasa de respuesta hematológica fue de 72% (RR 0.76; IC95% 0.53-1.10), la tasa de respuesta completa fue de 28% (RR 0,58; IC95% 0.23-1.47) y la tasa de respuesta de órgano fue de 65% (IC95% 49%-79%)[76]. Con respecto a los efectos indeseables, los más frecuentes fueron las citopenias, mucositis, náuseas y vómitos[77]. Puede haber efectos indeseables a nivel cardíaco, siendo las arritmias lo más frecuente, en población con compromiso cardíaco basal[78]. La tasa de mortalidad relacionada al trasplante depende de los criterios de elegibilidad y la experiencia del centro de trasplante.

- El panel de expertos consideró que posiblemente no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento. El trasplante es el Gold estándar de tratamiento. Los pacientes, por lo general, aceptan en todos los casos (o la gran mayoría), trasplantarse.
- Con respecto a los recursos necesarios, el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas con acondicionamiento con melfalán debe ser realizado en centros especializados, con experiencia en trasplante y adecuado manejo del postoperatorio. Los costos son extensos. Existen centros especializados tanto en el ámbito público como privado.

### Consideraciones de implementación

El acondicionamiento con melfalán es variable respecto a la dosis y debe adecuarse según las características basales del paciente. El rango de dosis es de 140 mg/m<sup>2</sup> a 200 mg/m<sup>2</sup>, vía endovenosa.

Se sugiere realizar la infusión de células madre (día 0) a las 24 a 72 horas después de la última dosis de melfalán.

Para más información sobre la implementación se sugiere consultar el Anexo V. Evidencia a la Decisión.

### **Recomendación 3**

**En pacientes con amiloidosis AL no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, se recomienda el tratamiento de primera línea con regímenes basados en Bortezomib: bortezomib + dexametasona; CyBorD (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona), bortezomib + melfalán + dexametasona, dado que es probable que logre mayor tasa de respuesta hematológica, respuesta de órgano y aumente la sobrevida.**

Calidad de la evidencia: Moderada

Fuerza: Fuerte a favor

#### Justificación:

- La calidad de la evidencia disponible es moderada, basada principalmente en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto. Existen revisiones sistemáticas con calidad de evidencia baja. Los estudios observacionales son, la mayoría, de una sola rama de intervención. Los esquemas basados en bortezomib son variables respecto a la dosis, frecuencia, vía de administración, números de ciclos, combinación con otras drogas y el estado basal de los pacientes lo que introduce heterogeneidad entre los estudios, afectando la validez externa.
- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros. En un ensayo clínico, el esquema bortezomib + melfalán + dexametasona logró una tasa de respuesta hematológica a los 3 meses de 79% versus 52% para el grupo control, con tasas más altas de muy buena respuesta parcial o respuesta completa (64% versus

39%; HR, 2,47; IC95%, 1,30-4,71) y una disminución de la tasa de mortalidad (HR, 0,50; IC95%, 0,27-0,90). Los eventos adversos de grado 3 y 4 (los más comunes fueron citopenia, neuropatía periférica e insuficiencia cardíaca) ocurrieron en el 20% en el grupo de bortezomib + melfalán + dexametasona frente al 10% de los ciclos realizados en el grupo control[79].

- El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado por sus efectos deseables moderados, con calidad de evidencia moderada.
- Con respecto a los recursos necesarios, los esquemas basados en bortezomib deben ser administrados en centros especializados, que manejen adecuadamente las infusiones o aplicaciones de la droga. El costo del bortezomib es elevado, pudiendo dificultar el acceso en determinados ámbitos. El costo total del esquema dependerá de la combinación seleccionada.

### Consideraciones de implementación

Ver consideraciones de implementación en Recomendación 1.

En el caso de optar por el uso combinado con melfalán, el rango de dosis sugerida es de 4-9 mg/m<sup>2</sup>/día, vía oral, día 1 a 4 cada 28 días, de acuerdo a tolerancia del paciente.

Para más información sobre la implementación se sugiere consultar el Anexo V. Evidencia a la Decisión.

### **Recomendación 4**

**En pacientes con amiloidosis AL no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas y con contraindicación o inaccesibilidad al bortezomib, se recomienda el tratamiento de primera línea con agentes alquilantes (melfalán) asociados a corticoides (dexametasona) dado que es probable que logre la respuesta hematológica y la respuesta de órgano y mejore la sobrevida.**

Calidad de la evidencia: Moderada



Fuerza: Fuerte a favor

Justificación:

- La calidad de la evidencia disponible es moderada, basada en una revisión sistemática de calidad críticamente baja, dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, no ciego y estudios observacionales. Las dosis de melfalán y de dexametasona fueron variables intra e inter estudios lo que influye en la validez externa de los resultados.
- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros. En un ensayo clínico se comparó melfalán oral + dexametasona versus altas dosis de melfalán con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. La mediana de supervivencia global fue de 57 meses en el grupo de melfalán + dexametasona y 22 meses en el grupo de altas dosis de melfalán con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (HR 0.57, IC95% 0,32-0,99). Sin embargo, la tasa de mortalidad relacionada al trasplante fue del 24%, lo que podría justificar los resultados. La tasa de respuesta hematológica fue de 52% (IC95% 37%-66%) para el grupo de melfalán oral con dexametasona y 36% (IC95% 23%-51%) para el grupo de altas dosis de melfalán con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas[75]. En un estudio aleatorizado, en el que se comparó el bortezomib + melfalán + dexametasona versus melfalán + dexametasona, la supervivencia global para los pacientes tratados con melfalán + dexametasona fue de 34 meses, la tasa de respuesta hematológica completa al finalizar el 3 ciclo fue de 52% (IC95% 38%-65%); a los 9 meses, la tasa de respuesta cardíaca fue de 28% (IC95% 14%-45%) y la tasa de respuesta renal de 43% (IC95% 26%-61%). En todos los desenlaces, la respuesta fue inferior con melfalán + dexametasona comparada con bortezomib + melfalán + dexametasona[79]. Con respecto a los efectos indeseables, en un estudio observacional retrospectivo, que incluyó 259 pacientes tratados con melfalán + dexametasona, con dosis completas o atenuadas, el 18% experimentaron eventos adversos grados 3 o 4, siendo el más frecuente la retención de líquidos[80].

- El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado por la administración oral de ambos fármacos que componen el esquema, con buena tolerancia.
- Con respecto a los recursos necesarios, el esquema melfalán + dexametasona se administra por vía oral, su costo es accesible en comparación con otras terapéuticas utilizadas para el tratamiento de la amiloidosis AL.
- Actualmente, existe una tendencia al uso de fármacos más novedosos, lo que puede dificultar la disponibilidad del melfalán oral.

### Consideraciones especiales

Las dosis de melfalán y dexametasona pueden variar de acuerdo a las características basales del paciente y su tolerancia.

El rango de dosis sugerido para melfalán es de 4 a 9 mg/m<sup>2</sup> día, vía oral, día 1 a 4 cada 28 días y para la dexametasona es de 20-40 mg/día vía oral, día 1 a 4 cada 28 días.

En pacientes con compromiso cardíaco inicial es imperativo el ajuste de dosis del corticoide. Se sugiere iniciar los corticoides con dosis de 8mg/día, y luego ir aumentando hasta dosis plena según tolerancia.

Para más información sobre la implementación se sugiere consultar el Anexo V. Evidencia a la Decisión.

### **Recomendación 5**

En pacientes con amiloidosis AL, se sugiere el tratamiento de primera línea con regímenes basados en Daratumumab, (Daratumumab-CyborD), siempre que esté disponible para su uso, ya que podría lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida, pero la evidencia es incierta.

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil a favor

Justificación:

- La calidad de la evidencia disponible es baja, basada en un análisis de seguridad de un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, abierto. Los resultados de eficacia si bien son robustos, son preliminares.
- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros. En el reporte preliminar del ensayo clínico ANDROMEDA, se incluyeron 26 pacientes con amiloidosis AL. La tasa de respuesta hematológica fue de 96% (IC95% 82%-99%); la tasa de respuesta cardíaca fue de 53% (IC95% 28%-77%) y la tasa de respuesta renal fue de 83% (IC95% 56%-96%). Los efectos indeseables se reportaron en un 43% (IC95% 24%-63%), siendo los más frecuentes las reacciones a la infusión, diarrea, fatiga y edemas periféricos. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron la lesión renal aguda, caídas, neumonía y celulitis no relacionada al sitio de infusión[81]. El Daratumumab presenta un perfil seguro en pacientes con mieloma múltiple y compromiso renal y/o cardíaco, siendo entonces de particular interés en los pacientes con amiloidosis AL[82].
- El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado por sus efectos deseables grandes.
- Con respecto a los recursos necesarios, el Daratumumab se debe administrar en un centro especializado, que cuente con unidad de terapia intensiva/unidad coronaria por eventuales eventos adversos. Su costo es elevado, con calidad de evidencia baja, lo que podría dificultar el financiamiento. Los costos elevados podrían dificultar el acceso en ciertos ámbitos.

Consideraciones de implementación

La dosis sugerida de Daratumumab es 16 mg/kg semanal, vía subcutánea o endovenosa (En Argentina la formulación disponible es endovenosa), durante 8 semanas, luego cada 2 semanas durante 8 dosis y luego cada 4 semanas.

Ver consideraciones de implementación de Recomendación 1 para el uso del esquema CyBorD.

Para más información sobre la implementación se sugiere consultar el Anexo V. Evidencia a la Decisión.

### **Recomendación 6**

**En pacientes con amiloidosis AL con compromiso cardíaco NYHA 3-4, se recomienda el tratamiento de primera línea con esquemas que incluyan Daratumumab (Daratumumab-dexametasona, Daratumumab-Cybord) ya que podría lograr respuesta hematológica, de órgano y sobrevida, siempre que esté disponible para su uso, pero la evidencia es incierta.**

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Fuerte a favor

#### Justificación:

- La calidad de la evidencia disponible es baja, basada en estudios observacionales, siendo la mayoría con tiempo de seguimiento corto y de una sola rama de intervención.
- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros. En un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico en el que se incluyeron 72 pacientes[83], la sobrevida global al año fue del 95%, la tasa de respuesta hematológica luego de 16 infusiones de daratumumab fue de 83%, la tasa de respuesta cardíaca fue de 29% y la tasa de respuesta renal de 60%. En la administración endovenosa, el evento adverso más frecuente es la reacción alérgica a la infusión con presentación variable (desde prurito hasta anafilaxia). El Daratumumab presenta un perfil seguro en pacientes con mieloma múltiple y compromiso renal y/o cardíaco, siendo entonces, de particular interés en los pacientes con amiloidosis AL[82].

- El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado por sus efectos deseables grandes.
- Con respecto a los recursos necesarios, el Daratumumab se debe administrar en un centro especializado, que cuente con unidad de terapia intensiva/unidad coronaria por eventuales eventos adversos y el manejo adecuado de volumen. Su costo es elevado, con calidad de evidencia baja, lo que podría dificultar el financiamiento. Los costos elevados podrían dificultar el acceso en ciertos ámbitos.

### Consideraciones de implementación

Ver consideraciones de implementación de Recomendación 5 para detalles del uso de Daratumumab.

Ver consideraciones de implementación de Recomendación 1 para el uso de CyBord y/o dexametasona.

Para más información sobre la implementación se sugiere consultar el Anexo V. Evidencia a la Decisión.

### **Recomendación 7**

En pacientes con amiloidosis AL no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, no se sugiere el tratamiento como primera línea con inmunomoduladores (lenalidomida, pomalidomida) para lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida, pero la evidencia es incierta.

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil en contra

Justificación:

- La calidad de la evidencia disponible es baja, basada en un estudio observacional, retrospectivo, en el que se usa un esquema con lenalidomida + dexametasona + bortezomib, siendo el último una piedra angular del tratamiento, lo que puede justificar los resultados. El grupo control es no concurrente, con diferente tiempo de seguimiento.
- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los segundos. En cuanto a los efectos deseables, si bien se reportó una respuesta hematológica del 88%, el esquema de tratamiento incluye bortezomib, lo que puede estar sobreestimando los resultados. En cuanto a los efectos indeseables, los más frecuentes reportados fueron las erupciones cutáneas, las infecciones, las alteraciones hematológicas (citopenias) y trombosis[84].
- El panel de expertos consideró que posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes, justificado por su baja efectividad y mala tolerancia.
- Con respecto a los recursos necesarios, los inmunomoduladores, si bien se administran por vía oral, el tratamiento debe ser indicado y supervisado por un médico especializado que conozca el manejo adecuado de la droga y con acceso a centro especializado. Su costo es elevado, con calidad de evidencia baja, lo que podría dificultar el financiamiento.
- El uso de inmunomoduladores como tratamiento de primera línea para la amiloidosis AL debería reservarse cuando no haya otro tratamiento disponible.

### Consideraciones de implementación

Las dosis de los inmunomoduladores pueden variar acorde a las características basales del paciente y su tolerancia.

El rango de dosis de la lenalidomida es de 5-25 mg/día, vía oral. La dosis sugerida de pomalidomida es de 4 mg/día, vía oral, los días 1 a 21 en un ciclo de 28 días + dexametasona semanal de 20 a 40 mg/día, vía oral.

Para más información sobre la implementación se sugiere consultar el Anexo V. Evidencia a la Decisión.

### **Recomendación 8**

**En pacientes con amiloidosis AL refractarios o con recaída, no elegibles para trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, se recomienda el tratamiento con regímenes basados en Bortezomib: bortezomib + dexametasona, CyBorD (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona), bortezomib + melfalán + dexametasona, siempre que no haya recibido esquemas basados en bortezomib como tratamiento previo, dado que probablemente logre mayor tasa de respuesta hematológica, respuesta de órgano y aumente la sobrevida.**

Calidad de la evidencia: Moderada

Fuerza: Fuerte a favor

#### Justificación:

- La calidad de la evidencia disponible es moderada, basada principalmente en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto. Existen revisiones sistemáticas con calidad de evidencia baja. Los estudios observacionales son, la mayoría, de una sola rama de intervención. Los esquemas basados en bortezomib son variables respecto a la dosis, frecuencia, vía de administración, números de ciclos, combinación con otras drogas y el estado basal de los pacientes lo que introduce heterogeneidad entre los estudios, afectando la validez externa.
- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros. En el ensayo clínico, el esquema bortezomib + melfalán + dexametasona logró una tasa de respuesta hematológica a los 3 meses de 79% versus 52% para el grupo control, con tasas más altas de muy buena respuesta parcial o respuesta completa (64% versus 39%; HR, 2,47; IC95%, 1,30-4,71) y una disminución de la tasa de mortalidad (HR, 0,50;

IC95%, 0,27-0,90). Sin embargo, los eventos adversos de grado 3 y 4 (los más comunes fueron citopenia, neuropatía periférica e insuficiencia cardíaca) en el grupo de bortezomib + melfalán + dexametasona ocurrieron en el 20% frente al 10% de los ciclos realizados en el grupo control[79].

- El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado por sus efectos deseables moderados, con calidad de evidencia moderada.
- Con respecto a los recursos necesarios, los esquemas basados en bortezomib deben ser administrados en centros especializados, que manejen adecuadamente las infusiones o aplicaciones de la droga. El costo del bortezomib es elevado, pudiendo dificultar el acceso en determinados ámbitos. El costo total del esquema dependerá de la combinación seleccionada.

### Consideraciones de implementación

Ver consideraciones de implementación de Recomendación 1.

### **Recomendación 9**

En pacientes con amiloidosis AL refractarios o con recaída, se sugiere el tratamiento con Daratumumab, siempre que esté disponible para su uso, ya que podría lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida, pero la evidencia es incierta.

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil a favor

### Justificación:

- La calidad de la evidencia disponible es baja, basada en estudios observacionales, siendo la mayoría con tiempo de seguimiento corto y de una sola rama de intervención.
- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los primeros. En un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, en el que se incluyeron 72 pacientes, la sobrevida global al año fue del 95%, la tasa de respuesta hematológica fue de 83%



(IC95% 75-92), la tasa de respuesta cardíaca fue de 29% (IC95% 15-45) y la tasa de respuesta renal de 60% (IC95% 45-76). En cuanto a los efectos indeseables, el 19% presentó eventos adversos grado 3[83]. En la administración endovenosa, el evento adverso más frecuente es la reacción alérgica a la infusión con presentación variable (desde prurito hasta anafilaxia). El Daratumumab presenta un perfil seguro en pacientes con mieloma múltiple y compromiso renal y/o cardíaco, siendo entonces de particular interés en los pacientes con amiloidosis AL[82].

- El panel de expertos consideró que no hay variabilidad en la aceptación del tratamiento, justificado por sus efectos deseables grandes.
- Con respecto a los recursos necesarios, el Daratumumab se debe administrar en un centro especializado, que cuente con unidad de terapia intensiva/unidad coronaria por eventuales eventos adversos y el manejo adecuado de volumen. Su costo es elevado, con calidad de evidencia baja, lo que podría dificultar el financiamiento. Los costos elevados podrían dificultar el acceso en ciertos ámbitos.

### Consideraciones de implementación

Ver consideraciones de implementación de Recomendación 5.

### **Recomendación 10**

En pacientes con amiloidosis AL refractarios o con recaída, no se sugiere el tratamiento con inmunomoduladores, para lograr la respuesta hematológica, la respuesta de órgano y mejorar la sobrevida, de haber otros fármacos disponibles, pero la evidencia es incierta.

Calidad de la evidencia: Baja

Fuerza: Débil en contra

*Justificación:*

- La calidad de la evidencia disponible es baja, basada en un estudio observacional, en su mayoría retrospectivos, de una sola rama de intervención.
- Los efectos deseables son moderados con efectos indeseables moderados. En cuanto a los efectos deseables, en un estudio en el que se incluyeron 153 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL refractarios o con recaída, se les realizó terapia con pomalidomida + dexametasona. La mediana de supervivencia fue de 29 meses; la tasa de respuesta hematológica fue de 44% (IC95% 36%-53%); la tasa de respuesta cardíaca fue de 8% (IC95% 3%-15%) y la respuesta renal de 11% (IC95% 5%-19%). Con respecto a los efectos indeseables, los más frecuentes fueron las erupciones cutáneas, las infecciones, las alteraciones hematológicas (citopenias) y trombosis[85]. En un estudio en el que se utilizó lenalidomida como tratamiento en pacientes refractarios o con recaída, se reportó una hemorragia intracraneal fatal[86].
- El panel de expertos consideró que posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes, justificado por su baja efectividad y mala tolerancia.
- Con respecto a los recursos necesarios, los inmunomoduladores, si bien se administran por vía oral, el tratamiento debe ser indicado y supervisado por un médico especializado que conozca el manejo adecuado de la droga y con acceso a centro especializado. Su costo es elevado, con calidad de evidencia baja, lo que podría dificultar el financiamiento.
- El uso de inmunomoduladores como tratamiento de segunda o tercera línea para la amiloidosis AL debería reservarse cuando no haya otro tratamiento disponible.

### Consideraciones de implementación

Ver consideraciones de implementación de Recomendación 7.

### **Recomendación 11**

**En pacientes con amiloidosis AL refractarios o con recaída, no se recomienda el tratamiento con talidomida, para lograr la respuesta hematológica, la respuesta órgano y mejorar la sobrevida, pero la evidencia es muy incierta.**

Calidad de la evidencia: Muy Baja

Fuerza: Fuerte en contra

Justificación:

- La calidad de la evidencia disponible es muy baja, limitada a estudios observacionales descriptivos, con escaso número de pacientes, y con antigüedad de diez años.
- El balance entre efectos deseables e indeseables es a favor de los segundos. En un estudio observacional descriptivo en el que se incluyeron 31 pacientes con amiloidosis AL refractaria o con recaída, se administró talidomida + dexametasona. La tasa de respuesta hematológica fue de 48% (IC95% 30%-67%); la tasa de respuesta de órganos fue de 26% (IC95% 12%-45%). La toxicidad relacionada con el tratamiento fue del 65% (IC95% 45%-81%), siendo la bradicardia sintomática el evento adverso más frecuente.
- El panel de expertos consideró que hay variabilidad importante en la aceptación del tratamiento, justificado por su baja efectividad y mala tolerancia.
- Con respecto a los recursos necesarios, la talidomida se administra por vía oral, su costo es accesible en comparación con otras terapéuticas utilizadas para el tratamiento de la amiloidosis AL.

Consideraciones de implementación

La dosis de talidomida debe adecuarse según las características basales del paciente y su tolerancia. La dosis sugerida es 100 mg/día, vía oral, con incrementos de 100 mg cada 2 semanas, con dosis máxima de 400 mg/día.

***Buenas prácticas***

A continuación se enumeran 4 conductas de buenas prácticas clínicas desarrolladas en el proceso de elaboración de la guía, para la amiloidosis AL.

- **Buena práctica 1:** Al momento de elegir el tratamiento en pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL se debe tener en cuenta el/los órganos/s comprometido/s y considerar las toxicidades y eventos adversos asociados a éste.
- **Buena práctica 2:** Los pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL, jóvenes, sin comorbilidades y buen estado basal, pueden recibir esquemas intensivos seguido de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. Los pacientes frágiles (por edad o comorbilidades preexistentes) o con daño de órgano limitante, deben realizar esquemas ajustados, para lograr un balance entre efectividad y toxicidad[10].
- **Buena práctica 3:** En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL, se debe evaluar la elegibilidad para el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas versus la terapia estándar intensiva o baja intensidad, basándose en el daño de órgano, las comorbilidades y la experiencia del centro.
- **Buena práctica 4:** En pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL se debe evaluar la efectividad del tratamiento, siendo el objetivo lograr al menos una muy buena respuesta parcial[10]. En los pacientes que tienen baja concentración FLC (20 mg/L-50 mg/L) la respuesta debe ser una dFLC menor a 10 mg/L. La concentración del componente monoclonal sérico, cuando está presente, ayuda a evaluar la respuesta en los pacientes que tienen bajos niveles de cadenas livianas circulando. En los pacientes con insuficiencia renal la evaluación de la respuesta es un desafío y requiere a veces biopsia de médula ósea.

## 12. Planes de actualización de las guías

Esta guía se planea actualizar cada 5 años, dado que no contamos con financiamiento dependerá de la disponibilidad del grupo elaborador.

## 13. Conclusiones

Esta guía presenta recomendaciones para el tratamiento de amiloidosis sistémica AL, AA y ATTR. Pretende mejorar resultados en el tratamiento de personas con amiloidosis teniendo en cuenta la realidad regional en cuanto a la disponibilidad de tratamientos. Estas recomendaciones basadas

en la evidencia permitirán realizar un adecuado tratamiento de personas con amiloidosis sistémica en la atención especializada a través de un proceso de elaboración validado.

## 14. Bibliografía

1. Hazenberg BPC. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39: 323–345.
2. Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017: 1–12.
3. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc.* 2019;94: 465–471.
4. Aguirre MA, Boietti BR, Nucifora E, Sorroche PB, González Bernaldo de Quirós F, Giunta DH, et al. Incidence rate of amyloidosis in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Amyloid.* 2016;23: 184–187.
5. Skinner M, Sanchrawala V, Seldin DC, Dember LM, Falk RH, Berk JL, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med.* 2004;140: 85–93.
6. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2020 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2020;95: 848–860.
7. Lecumberri R, Krsnik I, Askari E, Sirvent M, González-Pérez MS, Escalante F, et al. Treatment with daratumumab in patients with relapsed/refractory AL amyloidosis: a multicentric retrospective study and review of the literature. *Amyloid.* 2020; 1–5.
8. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, Gillmore J, Foli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015;126: 612–615.
9. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol.* 2011;29: 1924–1933.
10. Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, Reeder CB, Sher T, Lacy MQ, et al. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc.* 2015;90: 1054–1081.
11. Milani P, Palladini G. Conventional Therapy for Amyloid Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020;143: 365–372.
12. Westermark GT, Fändrich M, Westermark P. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annu Rev Pathol.* 2015;10: 321–344.
13. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME, et al. Renal amyloidosis: origin

- and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8: 1515–1523.
14. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44: 585–603.
  15. Lane T, Gillmore JD, Wechalekar AD, Hawkins PN, Lachmann HJ. Therapeutic blockade of interleukin-6 by tocilizumab in the management of AA amyloidosis and chronic inflammatory disorders: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33: S46–53.
  16. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol.* 2000;7: 64–69.
  17. Palladini G, Riva E, Basset M, Russo F, Milani P, Pasquinucci E, et al. Prognostication of survival and progression to dialysis in AA amyloidosis. *Amyloid.* 2017;24: 136–137.
  18. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Ruth Gallimore J, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural History and Outcome in Systemic AA Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356: 2361–2371.
  19. Lane T, Gillmore JD, Wechalekar AD, Hawkins PN, Lachmann HJ. Therapeutic blockade of interleukin-6 by tocilizumab in the management of AA amyloidosis and chronic inflammatory disorders: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33: S46–53.
  20. Okuda Y, Yamada T, Ueda M, Ando Y. First Nationwide Survey of 199 Patients with Amyloid A Amyloidosis in Japan. *Intern Med.* 2018;57: 3351–3355.
  21. Khalighi MA, Dean Wallace W, Palma-Diaz MF. Amyloid nephropathy. *Clin Kidney J.* 2014;7: 97–106.
  22. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348: 2583–2584.
  23. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, McDermott MF. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis & Rheumatism.* 2004;50: 607–612.
  24. Alexander T. Successful treatment of acute visual loss in Muckle-Wells syndrome with interleukin 1 receptor antagonist. *Ann Rheum Dis.* 2005;64: 1245–1246.
  25. Dinarello CA. The Role of the Interleukin-1–Receptor Antagonist in Blocking Inflammation Mediated by Interleukin-1. *N Engl J Med.* 2000;343: 732–734.
  26. Smolen JS, Lipsky PE. Contemporary Targeted Therapies in Rheumatology. CRC Press; 2007.

27. Hamanoue S, Suwabe T, Hoshino J, Sumida K, Mise K, Hayami N, et al. Successful treatment with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) in a case of AA amyloidosis complicated by familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2015; 1–4.
28. Babaoglu H, Varan O, Kucuk H, Atas N, Satis H, Salman R, et al. Effectiveness of Canakinumab in Colchicine- and Anakinra-Resistant or -Intolerant Adult Familial Mediterranean Fever Patients: A Single-Center Real-Life Study. *J Clin Rheumatol*. 2018. doi:10.1097/RHU.0000000000000873
29. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola I, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in  $\alpha_2$ -macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Annals of Medicine*. 2008. pp. 232–239. doi:10.1080/07853890701842988
30. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36: 2585–2594.
31. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38: 2879–2887.
32. Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher J-C, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 2016;37: 1826–1834.
33. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2: 113–122.
34. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina. 11 Dec 2020 [cited 6 May 2021]. Available: <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado>
35. Infoleg. [cited 6 May 2021]. Available: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/185077/norma.htm>
36. BOLETIN OFICIAL REPUBLICA ARGENTINA - MINISTERIO DE SALUD - Resolución 641/2021. [cited 6 May 2021]. Available: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/240777>
37. Niveles de Atención Médica y Concepto de Redes de Atención: - La Salud Como Derecho Social. [cited 22 May 2020]. Available: <https://sites.google.com/site/lasaludcomoderechosocial/niveles-de-atencion-medica>
38. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de



Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 .; 2018 Feb. Available: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion\\_2/?capitulo](http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo)

39. MSP. Verónica Cruz García, Dr. C. Rogelio Fernández Argüelles, MC. Juan Fernando López Flores. Determinación de prioridades por el Método Hanlon en el laboratorio de análisis clínicos en un hospital de 2do nivel de atención. Waxapa. Ene- Jun 2012;1.
40. De Luca M. Chapman E. Ortiz Z. Schapochnik N. Otheguy L. EME. Guía para la adaptación de Guías de Práctica Clínica. Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires. Academia Nacional de Medicina.; 2008.
41. MSP. Verónica Cruz García, Dr. C. Rogelio Fernández Argüelles, MC. Juan Fernando López Flores. Determinación de prioridades por el Método Hanlon en el laboratorio de análisis clínicos en un hospital de 2do nivel de atención. Waxapa. Ene- Jun 2012;1.
42. 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.
43. 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.
44. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 .; 2018 Feb. Available: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion\\_2/?capitulo](http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo)
45. MSP. Verónica Cruz García, Dr. C. Rogelio Fernández Argüelles, MC. Juan Fernando López Flores. Determinación de prioridades por el Método Hanlon en el laboratorio de análisis clínicos en un hospital de 2do nivel de atención. Waxapa. Ene- Jun 2012;1.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. How we develop NICE guidelines | NICE guidelines | NICE guidance | Our programmes | What we do | About | NICE. [cited 29 Jun 2020]. Available: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/how-we-develop-nice-guidelines>
50. Santaguida PL, Riley CM, Matchar DB. Assessing Risk of Bias as a Domain of Quality in Medical Test Studies. In: Chang SM, Matchar DB, Smetana GW, Umscheid CA, editors. Methods Guide for Medical Test Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.
51. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ . 2019. p. l4898.
52. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355: i4919.
53. Study Quality Assessment Tools. [cited 1 Mar 2021]. Available: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
54. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358: j4008.
55. GRADEpro. [cited 15 Jun 2020]. Available: <http://gradepro.org>
56. 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.
57. Formulación de los resultados de una revisión sistemática con la terminología de GRADE. [cited 15 Jun 2020]. Available: <https://es.cochrane.org/news/formulaci%C3%B3n-de-los-resultados-de-una-revisi%C3%B3n-sistem%C3%A1tica-con-la-terminolog%C3%ADa-de-grade>
58. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, Essaihi A, Hsiao A, Michel G, et al. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. BMC Med Inform Decis Mak. 2005;5: 23.
59. GLIA. [cited 15 May 2020]. Available: <http://nutmeg.med.yale.edu/glia>
60. Introducción al Manual GRADE. [cited 15 May 2020]. Available:

<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/translations/es/handbook.html>

61. Okuda Y, Ohnishi M, Matoba K, Jouyama K, Yamada A, Sawada N, et al. Comparison of the clinical utility of tocilizumab and anti-TNF therapy in AA amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2014;24: 137–143.
62. Ugurlu S, Hacıoglu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdogan H. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12. doi:10.1186/s13023-017-0642-0
63. Ugurlu S, Hacıoglu A, Adibnia Y, Hamuryudan V, Ozdogan H. Tocilizumab in the treatment of twelve cases with aa amyloidosis secondary to familial mediterranean fever. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12. doi:10.1186/s13023-017-0642-0
64. Miyagawa I, Nakayamada S, Saito K, Hanami K, Nawata M, Sawamukai N, et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. *Mod Rheumatol*. 2014;24: 405–409.
65. Yilmaz S, Cinar M, Simsek I, Erdem H, Pay S. Tocilizumab in the treatment of patients with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology* . 2015;54: 564–565.
66. Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, Castro MC, Olivé A, de Haro M, et al. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med*. 2005;118: 552–556.
67. Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, Murakami S, Sakai T, Hirose S, et al. Effective anti-TNF-alpha therapy can induce rapid resolution and sustained decrease of gastroduodenal mucosal amyloid deposits in reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36: 2409–2415.
68. Nakamura T, Higashi S-I, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Effectiveness of etanercept vs cyclophosphamide as treatment for patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Rheumatology* . 2012;51: 2064–2069.
69. Kacar M, Savic S, van der Hilst JCH. The Efficacy, Safety and Tolerability of Canakinumab in the Treatment of Familial Mediterranean Fever: A Systematic Review of the Literature. *J Inflamm Res*. 2020;13: 141–149.
70. Varan Ö, Kucuk H, Babaoglu H, Guven SC, Ozturk MA, Haznedaroglu S, et al. Efficacy and safety of interleukin-1 inhibitors in familial Mediterranean fever patients complicated with amyloidosis. *Mod Rheumatol*. 2019;29: 363–366.
71. Ugurlu S, Ergezen B, Egeli BH, Selvi O, Ozdogan H. Safety and efficacy of anti-interleukin-1 treatment in 40 patients, followed in a single centre, with AA amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Rheumatology* . 2020;59: 3892–3899.

72. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail.* 2021;23: 277–285.
73. Jain T, Kosiorek HE, Kung ST, Shah VS, Dueck AC, Gonzalez-Calle V, et al. Treatment With Bortezomib-based Therapy, Followed by Autologous Stem Cell Transplantation, Improves Outcomes in Light Chain Amyloidosis: A Retrospective Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18: 486–492.e1.
74. Huang X, Wang Q, Chen W, Zeng C, Chen Z, Gong D, et al. Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus autologous stem cell transplantation alone in the treatment of renal AL amyloidosis: a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2014;12: 2.
75. Jaccard A, Moreau P, Leblond V, Leleu X, Benboubker L, Hermine O, et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;357: 1083–1093.
76. Oke O, Sethi T, Goodman S, Phillips S, Decker I, Rubinstein S, et al. Outcomes from Autologous Hematopoietic Cell Transplantation versus Chemotherapy Alone for the Management of Light Chain Amyloidosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23: 1473–1477.
77. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood.* 2002;99: 4276–4282.
78. Girnius S, Seldin DC, Meier-Ewert HK, Sloan JM, Quillen K, Ruberg FL, et al. Safety and efficacy of high-dose melphalan and auto-SCT in patients with AL amyloidosis and cardiac involvement. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49: 434–439.
79. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2020;38. doi:10.1200/JCO.20.01285
80. Palladini G, Milani P, Foli A, Obici L, Lavatelli F, Nuvolone M, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica.* 2014;99: 743–750.
81. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2020;136: 71–80.
82. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387: 1551–1560.

83. Milani P, Fazio F, Basset M, Berno T, Larocca A, Foli A, et al. High rate of profound clonal and renal responses with daratumumab treatment in heavily pre-treated patients with light chain (AL) amyloidosis and high bone marrow plasma cell infiltrate. *Am J Hematol.* 2020;95: 900–905.
84. Kastiris E, Dialoupi I, Gavriatopoulou M, Roussou M, Kanellias N, Fotiou D, et al. Primary treatment of light-chain amyloidosis with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone. *Blood Adv.* 2019;3: 3002–3009.
85. Milani P, Sharpley F, Schönland SO, Basset M, Mahmood S, Nuvolone M, et al. Pomalidomide and dexamethasone grant rapid haematologic responses in patients with relapsed and refractory AL amyloidosis: a European retrospective series of 153 patients. *Amyloid.* 2020;27: 231–236.
86. Palladini G, Russo P, Foli A, Milani P, Lavatelli F, Obici L, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol.* 2012;91: 89–92.