

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TRATAMIENTO DE LA POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

MARCELINA CARRETERO^{1*}, MARÍA S. SÁEZ^{2*}, MARÍA L. POSADAS-MARTÍNEZ³, MARÍA A. AGUIRRE⁴,
PATRICIA SORROCHE², AGUSTINA NEGRO⁵, CRISTIAN R. CALANDRA⁶, VALERIA SALUTTO⁷, ANDREA LAUTRE⁸,
EUGENIA CONTI⁹, LUCIANA LEÓN-CEJAS⁹, RICARDO REISIN⁹, ELSA M. NUCIFORA¹⁰, MARCELO RUGIERO¹¹
*Igual contribución

¹Servicio de Clínica Médica, Área de Investigación en Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires,

²Laboratorio Central, Sección Proteínas, Hospital Italiano de Buenos Aires, ³CONICET, Hospital Italiano de Buenos Aires,

⁴Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁵Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁶Servicio de Neurología, Hospital de Alta Complejidad El Cruce, ⁷División de Neurología, Instituto de Investigaciones

Médicas Alfredo Lanari, ⁸Servicio de Neurología, Sección de Neurofisiología, FLENI, ⁹Servicio de Neurología, Hospital Británico, ¹⁰Servicio de Clínica Médica, Sección de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires,

¹¹Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen Esta guía de práctica clínica de tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar se basa en la mejor evidencia disponible de efectividad clínica. Se generó un listado de preguntas con formato PICO centradas en efectividad y seguridad del tratamiento de polineuropatía amiloidótica familiar. Se realizó la búsqueda en PubMed, Cochrane y Epistemonikos. Los niveles de evidencia y los grados de recomendación se basaron en el sistema GRADE. Las recomendaciones se graduaron según dirección y fuerza y se evaluaron con la herramienta GLIA para su implementación. Resumen de recomendaciones: En pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar y neuropatía estadio I y II, se sugiere el tratamiento con inotersen 300 mg subcutáneo semanal o patisirán 0.3 mg/kg endovenoso una vez cada 3 semanas, dado que, probablemente, estabilicen o enlentezcan el avance de la neuropatía y el empeoramiento de la calidad de vida (calidad de la evidencia moderada; fuerza de la recomendación débil). En pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar y neuropatía estadio I, se sugiere el tratamiento con tafamidis 20 mg vía oral, una vez por día, ya que podría enlentecer el avance de la neuropatía y el empeoramiento en la calidad de vida (calidad de la evidencia baja; fuerza de la recomendación débil), y aquellos con polineuropatía amiloidótica familiar 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, ya que podría evitar la progresión de la neuropatía (calidad de la evidencia baja; fuerza de la recomendación débil).

Palabras clave: amiloidosis, recomendaciones, guía de planificación de la salud, enfoque GRADE, resultado del tratamiento

Abstract *Practice guideline for the treatment of familial amyloid polyneuropathy.* This clinical practice guideline for the treatment of familial amyloid polyneuropathy is based on the best available evidence of clinical effectiveness. A list of questions was generated with a PICO format focused on the effectiveness and safety of the treatment of familial amyloid polyneuropathy. The search was carried out in PubMed, Cochrane and Epistemonikos. The levels of evidence and grades of recommendation were based on the GRADE system. Recommendations were graded according to their direction and their strength and were evaluated with the GLIA tool for their implementation. In patients with familial amyloid polyneuropathy and stage I and II neuropathy, it is suggested: inotersen 300 mg subcutaneous weekly or patisirán 0.3 mg/kg intravenously once every 3 weeks, since they probably stabilize or slow the progression of neuropathy and worsening quality of life (moderate quality of evidence; strength of recommendation weak). In patients with familial amyloid polyneuropathy and stage I neuropathy, treatment with tafamidis 20 mg orally, once a day, is suggested, as it could slow the progression of neuropathy and worsen quality of life (low quality of evidence; strength of recommendation weak). In patients with familial amyloid polyneuropathy and symptomatic neuropathy and in the absence of other treatments with approved efficacy, treatment with oral diflunisal 250 mg twice daily is suggested, as it could prevent the progression of neuropathy (quality evidence low; strength of recommendation weak).

Key words: amyloidosis, recommendations, health planning guideline, GRADE approach, treatment outcome

Glosario de abreviaturas

AA	Amiloidosis por depósito de proteína A sérica	MeSH	Medical subject headings
ADN	Ácido desoxirribonucleico	mNIS+7	Puntuación de deterioro de neuropatía modificada +7 (<i>modified neuropathy impairment score +7</i>)
AGREE	Valoración de las directrices para la investigación y la evaluación (<i>appraisal of guidelines for research & evaluation</i>)	NICE	Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (<i>National Institute of Excellence in Health and Care</i>)
AL	amiloidosis por depósito de cadenas livianas de inmunoglobulinas	NIH	Instituto Nacional de Salud (<i>National Institute of Health</i>)
AMSTAR-2	Herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas (<i>a measurement tool to assess systematic reviews</i>)	NIS	Puntuación de deterioro de neuropatía (<i>neuropathy impairment score</i>)
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica	NIS+7	Pruebas de nervios. Puntuación de deterioro de neuropatía (NIS) más 7 (<i>neuropathy impairment score plus 7</i>)
ARN	Ácido ribonucleico	NIS-LL	Puntuación de deterioro de neuropatía en los miembros inferiores (<i>neuropathy impairment score in the lower limbs</i>)
ARNi	Ácido ribonucleico interferente	NIS-UL	Puntuación de deterioro de neuropatía en los miembros superiores (<i>neuropathy impairment score in the upper limbs</i>)
ATTR	Amiloidosis por depósito de transtiretina	NYHA	Asociación del Corazón de Nueva York (<i>New York Heart Association</i>)
ATTRv/	Amiloidosis por depósito de transtiretina tipo variante	PICO	Población-intervención-comparador-resultados (<i>outcomes</i> , por su sigla en inglés)
ATTRwt	Amiloidosis por depósito de transtiretina de tipo salvaje	QOL-DN	Cuestionario de calidad de vida de Norfolk-neuropatía diabética (<i>The Norfolk quality of life-diabetic neuropathy questionnaire</i>)
CMAP	Potencial de acción muscular compuesto (<i>compound muscle action potential</i>)	RIGHT	Informe de elementos para las directrices de práctica en el cuidado de la salud (<i>reporting items for practice guidelines in healthcare</i>)
CPCo	Cociente proteína/creatinina en orina	RoB	Riesgo de Sesgo (<i>risk of bias</i>)
DS	Desvío estándar	ROBINS-I	Riesgo de sesgo en estudios no aleatorios de intervenciones (<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i>)
ECA	Ensayo clínico aleatorizado	RR	Riesgo relativo
ECOG	Grupo de oncología cooperativa del Este (<i>Eastern cooperative oncology group</i>)	SF-36	Encuesta de salud del formulario corto -36
EE	Error estándar	SoF	Tabla de resumen de hallazgos (<i>summary of findings</i>)
ETD	Evidencia a la decisión (<i>evidence to decision</i>)	TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
FAP	Polineuropatía amiloide familiar	THAOS	Encuesta de resultados de amiloidosis asociada a transtiretina (<i>Transthyretin-associated amyloidosis outcome survey</i>)
FDA	Administración de alimentos y medicamentos (<i>Food And Drug Administration</i>)		
GLIA	Evaluación de implementabilidad de la guía (<i>guideline implementability appraisal</i>)		
GRADE	Calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación (<i>grading of recommendations, assessment, development and evaluation</i>)		
HR	Cociente de riesgo (<i>hazard ratio</i>)		
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%		
IMC	Índice de masa corporal		
IMCm	Índice de masa corporal modificado		

**PUNTOS CLAVE
Conocimiento actual**

- La amiloidosis plantea un desafío en el manejo clínico y en el desarrollo de guías de práctica, dada la naturaleza poco frecuente de la enfermedad, la escasez de tratamientos disponibles y aprobados por los entes reguladores
- El manejo de los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar requiere un abordaje multidisciplinario

Contribución del artículo

- En los últimos años se desarrollaron nuevas drogas para el tratamiento de los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar
- La evidencia científica disponible es limitada y de moderada-baja calidad
- Existe una necesidad urgente de generar información científica de calidad para guiar la práctica clínica y la toma de decisiones

La amiloidosis hereditaria es una enfermedad poco frecuente, que se caracteriza por el depósito extracelular de la proteína amiloide transtiretina con compromiso multisistémico por afección de diferentes órganos y tejidos; entre ellos los del sistema nervioso, ojos, corazón y riñón¹. 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 p.Val50Met². Si bien en sus inicios ha sido asociada a regiones endémicas como Suecia, Japón y Portugal, la incidencia en regiones no endémicas está aumentando debido al mayor conocimiento de la enfermedad y la disponibilidad de la prueba genética.

La ATTRv representa un desafío diagnóstico debido a la variabilidad del cuadro clínico y edad de presentación, al compromiso multisistémico, casos esporádicos y la penetrancia variable de las diferentes mutaciones. Se requiere de la sospecha frente a un cuadro clínico compatible y su confirmación por depósito amiloide en biopsia y/o por la detección de una mutación amiloidogénica por secuenciación del gen⁹.

Existen diferentes tratamientos disponibles para los pacientes con ATTRv y otros aún en etapas de investigación^{4,5}. El manejo de los pacientes con ATTRv requiere un abordaje multidisciplinario, incluyendo el tratamiento sintomático, el 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 tejidos⁵.

El trasplante hepático ha sido la primera estrategia utilizada para disminuir la producción de la proteína precursora transtiretina¹. 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 amiloidótica familiar (polineuropatía por ATTRv), 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 se utilizan actualmente los ARN de interferencia y los oligonucleótidos antisentido⁶. Europa y EE.UU aprobaron dentro de este grupo el uso de patisiran e inotersen como inhibidores de la síntesis de la transtiretina en el hígado en pacientes adultos con polineuropatía estadios I y II asociada a ATTRv⁷. Otras drogas inhibitoras de la síntesis de la transtiretina, como AKCEA-TTR-LRx y vutrisiran están en estudio.

La disociación del tetrámero de transtiretina en subunidades monoméricas es un proceso clave en la formación de la fibra amiloide^{4,8}. Con el objetivo de estabilizar dicho precursor tetramérico circulante, Europa y algunos países de Asia y Sudamérica aprobaron el uso de tafamidis en pacientes adultos con polineuropatía estadio I⁹. Otras drogas estabilizadoras como el diflunisal, AG10 y epigallocatequina-3-galato presente en el té verde están en estudio¹⁰.

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 amiloide depositada en los tejidos¹¹.

El objetivo de esta guía es elaborar recomendaciones basadas en la evidencia, mediante un proceso de elaboración validado, que permitan realizar un adecuado manejo de pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar en la atención especializada. Los beneficios esperados

son: sistematizar el tratamiento de la enfermedad en la atención especializada en el marco del grupo de estudio de amiloidosis, unificar el manejo de los pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar entre los diferentes profesionales de la salud y mejorar los resultados en la atención. La población de estudio son pacientes con diagnóstico de polineuropatía amiloidótica familiar. Los usuarios principales previstos de la guía son profesionales de salud generalistas, clínicos, hematólogos, neurólogos y bioquímicos, en el ámbito de centros de atención especializada o tercer nivel de atención de Latinoamérica.

El equipo elaborador fue conformado por un grupo interdisciplinario de profesionales del Hospital Italiano de Buenos Aires, con experiencia disciplinar y metodológica. El Panel de Expertos se conformó con médicos clínicos, hematólogos, neurólogos, y bioquímicos de diversas instituciones. Se utilizaron como herramientas metodológicas para el desarrollo de esta guía, el Manual Metodológico GRADE 2017¹² y el manual actualizado "Elaboración de guías de práctica clínica en el sistema nacional de salud"¹³.

Métodos

Esta guía de práctica clínica de tratamiento de amiloidosis se basa en la mejor evidencia disponible de efectividad clínica y representa una ayuda a los profesionales de la salud para tomar decisiones informadas sobre la atención médica adecuada. La guía fue confeccionada basándose en estándares de calidad metodológica, dada la ausencia de guías locales de tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar. Está organizada en un apartado metodológico que narra cómo se realizaron las preguntas y un apartado con las recomendaciones pertinentes.

El proceso de cada etapa junto con su desarrollo completo y anexos se encuentra disponible en el repositorio institucional Trovare¹⁴. La redacción de la guía para su publicación sigue los lineamientos de reporte para las guías de práctica en el cuidado de la salud (RIGHT) de Ecuador (<https://www.equator-network.org/>)¹⁵.

Elaboración de preguntas

Las preguntas estuvieron centradas en la efectividad y seguridad del tratamiento para la amiloidosis sistémica. El equipo elaborador generó un listado de 56 preguntas que fueron priorizadas con el método Hanlon, aportándole a cada una un puntaje, contemplando 4 componentes: magnitud, severidad, eficiencia y factibilidad¹⁶. Las preguntas se refinaron mediante la estrategia PICO¹² y se seleccionaron en base a los desenlaces utilizando la metodología GRADE, que permite categorizar a los desenlaces según un puntaje numérico en escala del 1 al 9 (7 a 9: crítico; 4 a 6: importante; 1 a 3 de importancia limitada)¹² (Tabla 1).

TABLA 1.— Preguntas en formato PICO, evaluación Hanlon y selección de desenlaces GRADE. Polineuropatía amiloidótica familiar

Preguntas	Hanlon	GRADE
1) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del inotersen para respuesta de órgano?	9.375	Crítico
2) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del inotersen para mortalidad?	4.75	Crítico
3) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del patisiran para respuesta de órgano?	9.375	Crítico
4) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del patisiran para mortalidad?	5	Crítico
5) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del diflunisal para respuesta de órgano?	1.5	Importante, no crítico
6) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del diflunisal para mortalidad?	1	Importante, no crítico
7) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del tafamidis para respuesta de órgano?	8.75	Crítico
8) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad del tafamidis para mortalidad?	0	Importante, no crítico
9) En pacientes con diagnóstico de polineuropatía por ATTRv ¿cuál es la efectividad de la curcumina para mortalidad?	—	Limitada

ATTRv: amiloidosis por depósito de transtiretina tipo variante; GRADE: calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación (grading of recommendations, assessment, development and evaluation)

Revisión de evidencia

Se realizó un protocolo de búsqueda bibliográfica siguiendo las recomendaciones de las guías NICE¹⁷, utilizando el repositorio de citas PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>) y Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/es>). La búsqueda se realizó durante julio-agosto del 2020, en inglés y español, con selección de los artículos desde el período 2000 hasta 2020. En un segundo paso, se realizó la inclusión de artículos por título/resumen por 2 evaluadores independientes, mediante la plataforma Rayyan (<https://rayyan.ai/>). Como tercer paso, un evaluador revisó la evidencia utilizando las guías de reporte para cada diseño, utilizando la última versión publicada en Equator (<https://www.equator-network.org/>). Se incluyeron los artículos que cumplían con los criterios de redacción para cada guía de reporte (Tabla 2). Finalmente, los artículos incluidos se evaluaron con distintas herramientas de evaluación de confianza, según el diseño:

Los estudios con una sola rama de intervención se evaluaron con las herramientas de evaluación de calidad

del Instituto Nacional de Salud (NIH)¹⁸. Los estudios de cohorte con dos ramas de intervención se evaluaron con la herramienta “Riesgo de sesgo en estudios no aleatorios de intervenciones” (ROBINS-I)¹⁹; los ensayos clínicos aleatorizados se evaluaron con la herramienta “Riesgo de sesgo” (RoB)²⁰.

Tres evaluadores realizaron el resumen de la evidencia de cada artículo 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/guía²¹.

Certeza de la evidencia

La calidad de la evidencia se graduó mediante la herramienta GRADEpro (<https://gradepr.org/>). El sistema GRADE permite valorar la evidencia de manera estandarizada y transparente. Utiliza los siguientes dominios para valorar la calidad de la evidencia: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, imprecisión, inconsistencia, sesgo de publicación. Estos 5 dominios pueden disminuir la calidad

TABLA 2.– Conceptos de búsqueda para cada pregunta. Proceso de selección de artículos utilizando distintas herramientas y número de artículos seleccionados en cada etapa

Droga	Concepto	Nº de artículos de la búsqueda	Nº de artículos luego de excluir por título y resumen	Nº de artículos luego de excluir por texto	Nº de artículos incluidos
Inotersen	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidosis"[All Fields]) AND ("Inotersen"[All Fields] OR Inotersen[Text Word])	20	4	1	1
Patisirán	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidosis"[All Fields]) AND ("patisiran"[All Fields] OR Patisiran[Text Word])	43	6	2	2
Diflunisal	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidosis"[All Fields]) AND ("diflunisal"[MeSH Terms] OR Diflunisal[Text Word])	55	8	3	3
Tafamidis	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidosis"[All Fields]) AND ("tafamidis"[All Fields] OR Tafamidis[Text Word])	134	24	14	14
Curcumina	("amyloidosis"[MeSH Terms] OR "amyloidosis"[All Fields] OR "amyloidosis"[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

de evidencia de un artículo. Asimismo, para los estudios observacionales, el sistema GRADE incorpora tres dominios que pueden aumentar la calidad de la evidencia: gradiente dosis-respuesta, gran magnitud del efecto, efecto de los potenciales factores de confusión residual. Una vez valorada la evidencia mediante los dominios, ésta se clasificará como alta, moderada, baja o muy baja. Un nivel de evidencia alta significa que estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al de la estimación del efecto; moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto, es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente; baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada, el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto; muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto, es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto¹².

Elaboración de recomendaciones

Para la toma de decisión se contemplaron todos los dominios del marco de evidencia propuesto por GRADE para preguntas terapéuticas (Tabla 3). Las recomendaciones se redactaron a partir del perfil de la evidencia (Tabla 4), conforme a un marco de traspaso de la evidencia a la decisión. Las consideraciones para cada práctica son opinión de expertos.

Las recomendaciones se graduaron según su dirección: a favor o en contra; y según fuerza: fuertes y débiles o condicionales²¹. Las recomendaciones finales fueron evaluadas con la herramienta "Evaluación de implementabilidad de la guía" (GLIA) para barreras y facilitadores de la implementación^{22, 23}. Posteriormente, fueron seleccionadas las recomendaciones claves. Las recomendaciones claves servirán de seguimiento de la implementación a través de indicadores que están en proceso.

TABLA 3.– Dominios contemplados en el traspaso de la evidencia a la decisión. Valoración de los dominios para cada una de las drogas evaluadas en las recomendaciones

	Inotersen	Patisirán	Tafamidis	Diflunisal
Problema	Sí	Sí	Sí	Sí
Efectos deseables	Moderado	Moderado	pequeño	Pequeño
Efectos indeseables	Moderado	Pequeña	Trivial	Pequeña
Certeza de la evidencia	Moderado	Moderado	Baja	Baja
Valores	No hay variabilidad o incertidumbre importante	No hay variabilidad o incertidumbre importante	No hay variabilidad o incertidumbre importante	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes
Balance de efectos	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Probablemente favorece la intervención	Probablemente favorece la intervención
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos extensos	Costos extensos	Costos moderados
Certeza de la evidencia de los recursos	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido	Ningún estudio incluido
Equidad	Reducido	Reducido	Reducido	Reducido
Aceptabilidad	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	Probablemente sí
Viabilidad	Varía	Varía	Sí	Varía
Recomendación	Condicional a favor de la intervención	Condicional a favor de la intervención	Condicional a favor de la intervención	Condicional a favor de la intervención

La información detallada sobre el traspaso de la evidencia a la decisión puede consultarse en el Repositorio Institucional Trovare

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

Esta guía cubre los aspectos priorizados en el tratamiento de adultos (18 años o más), referidos a la atención especializada, con diagnóstico de polineuropatía amiloidótica familiar. Esta guía es relevante para todos los profesionales de la salud y para los involucrados en las políticas sanitarias, para asegurar que existan los acuerdos necesarios para brindar la atención adecuada.

Esta guía no aborda el tratamiento sintomático ni de cada órgano involucrado, ni el trasplante hepático. Esta guía no reemplaza los conocimientos y habilidades del médico tratante.

Esta guía asume:

- Que la experiencia clínica del panel deriva de la interacción con los pacientes y confía que el balance entre la magnitud de los efectos deseables y los indeseables es a favor/en contra de la intervención.

- Que el médico tratante tiene experiencia en el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar.

- Que se evalúan los riesgos y beneficios de cada tratamiento disponible.

- Que los tratamientos se realizan según el mejor estándar de cuidado y con el espíritu de que eventualmente se desarrollen localmente, para mejorar el tratamiento de las personas con polineuropatía amiloidótica familiar.

El escenario de la amiloidosis plantea un desafío 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 debe ser indicado y permanecer bajo supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar y/o con posibilidades de consulta a médicos con experiencia en el seguimiento de esta enfermedad.

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 recomendaciones están sujetas a actualización según la realidad local y la evidencia científica disponible.

Revisión

El proceso de escritura del desarrollo completo de la guía sigue las guías de “Valoración de las directrices

TABLA 4.– Resumen de los principales artículos utilizados en la formulación de las recomendaciones

Autor/Año de publicación	Diseño	Nº de participantes	Intervención	Comparador	Resultado	Efectos absolutos (IC95%)	Impacto	Certeza
Benson et al. ²⁵	Ensayo clínico. Fase III	172	Inotersen	Placebo	Progresión de la neuropatía evaluada como el cambio al final del estudio, respecto al basal, de la escala mNIS+7 y el cuestionario de calidad de vida QOL-DN	-19.73 (IC95% -26.43 a -13.03)	Inotersen comparado con placebo probablemente reduce el empeoramiento de la neuropatía periférica cuando se evalúa según la escala mNIS +7.	○ MODE- RADA
						-11.68 (IC95% -18.29 a -5.06)	Inotersen comparado con placebo, probablemente reduce el empeoramiento de la neuropatía periférica cuando se evalúa con el cuestionario de calidad de vida QOL-DN.	○○ BAJA
Adams et al. ²⁶	Ensayo clínico. Fase III	225	Patisirán	Placebo	Progresión de la neuropatía evaluada como el cambio al final del estudio, respecto al basal, de la escala mNIS+7 y el cuestionario de calidad de vida QOL-DN.	-34 (IC95% -39.88 a -28.12)	Patisirán comparado con placebo, probablemente reduce el empeoramiento de la de la neuropatía periférica cuando se evalúa según la escala mNIS +7.	○ MODE- RADA
						-21.1 (IC95% -27.17 a -15.02)	Patisirán comparado con placebo, probablemente reduce el empeoramiento de la neuropatía periférica cuando se evalúa con el cuestionario de calidad de vida QOL-DN.	○○ BAJA
Coelho et al. ²⁸	Ensayo clínico. Fase III	128	Tafamidis	Placebo	Progresión de la neuropatía evaluado como proporción de pacientes de cada grupo que tuvieron un incremento < 2 en la escala NIS-LL a los 18 meses respecto al basal y con el cambio respecto al basal del cuestionario QOL-DN	14.5% (IC95% -2.1 a 40.7)	Tafamidis puede dar como resultado poco o ninguna diferencia en la progresión de la neuropatía evaluada con la escala NIS-LL.	○○ BAJA
						-5.2 (IC95% -11.8 a 1.3)	Tafamidis puede dar como resultado poco o ninguna diferencia en la progresión de la neuropatía evaluada con el cuestionario QOL-DN.	○○○ MUY BAJA

(continúa)

(continuación)

Berk et al. ³⁰	Ensayo clínico. Fase III	130	Diflunisal	Placebo	Progresión de la neuropatía evaluada como cambio al final del estudio respecto al basal en la escala NIS+7 y calidad de vida según el cuestionario SF-36.	-16.3 (IC95% -24.2 a -8.1)	Diflunisal comparado con placebo, probablemente reduce el empeoramiento de la neuropatía periférica cuando se evalúa según la escala mNIS +7.	○○ BAJA
						-4.5 (IC95% -9.2 a 0.2)	Diflunisal comparado con placebo puede dar como resultado poco o ninguna diferencia en la progresión de la neuropatía evaluada con el cuestionario SF-36 (componente mental).	○○○ MUY BAJA
						-6.1 (IC95% -9.8 a -2.5)	Diflunisal comparado con placebo, probablemente reduce el empeoramiento de la neuropatía periférica cuando se evalúa con el cuestionario SF-36 (componente físico).	○○ BAJA

mNIS+7: puntuación de deterioro de neuropatía modificada más 7 (modified neuropathy impairment score plus 7); NIS-LL: puntuación de deterioro de neuropatía en los miembros inferiores (neuropathy impairment score in the lower limbs); NIS +7: puntuación de deterioro de neuropatía más 7 (neuropathy impairment score plus 7); QOL-DN: cuestionario de calidad de vida de Norfolk-neuropatía diabética (The Norfolk quality of life-diabetic neuropathy questionnaire); SF-36: encuesta de salud del formulario corto -36 (36-Item Short Form Survey)
La información detallada sobre todos los artículos incluidos puede consultarse en el Repositorio Institucional Trovare

para la investigación y la evaluación” (AGREE)²⁴ y para la publicación en esta revista se adecuó el manuscrito para la guía RIGHT¹⁵.

Limitaciones

Hay pocos estudios aleatorizados controlados que investiguen el tratamiento más apropiado para la amiloidosis en diferentes contextos. El diseño de la estrategia de tratamiento se basa en opiniones de expertos, principalmente basadas en ensayos retrospectivos. Actualmente, el único tratamiento aprobado para la polineuropatía amiloidótica familiar es el tafamidis, el resto no están aprobadas 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.

Recomendaciones

Durante el proceso de elaboración de la guía de práctica clínica de tratamiento de amiloidosis, se generaron 4 recomendaciones para el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar. Las recomendaciones se presentan con su dirección y su fuerza: fuerte “Se recomienda”; débil

o condicional “Se sugiere” y, con la calidad de evidencia que la sustenta: muy baja, baja, moderada o alta y con la justificación de la recomendación. Las consideraciones de implementación se detallan en el Anexo 1.

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.

Se tuvo en cuenta la opinión del panel en cuanto a las implicaciones de costos y recursos en la formulación de recomendaciones.

Se obtuvo el consenso de expertos mayor al 75% en cuanto a las implicancias de costos, recursos, creencias y preferencias de las personas con amiloidosis. Por falta de evidencia, el equipo de investigación se abstuvo de realizar recomendaciones para el desenlace mortalidad.

Recomendación 1

En pacientes con amiloidosis ATTRv y neuropatía estadio I y II, se sugiere el tratamiento con inotersen 300 mg subcutáneo semanal dado que, probablemente, estabilice o enlentezca el avance de la neuropatía medida con la Puntuación de deterioro de neuropatía modificada +7 (mNIS +7) y el empeoramiento de la calidad de vida medida con el cuestionario de calidad de vida de Norfolk-neuropatía diabética (QOL-DN).

Calidad de la evidencia: Moderada.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor.

Justificación

– La calidad de la evidencia disponible es moderada, limitada a un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (NEURO-TTR)²⁵ y a un análisis interino del estudio de extensión del ensayo clínico NEURO-TTR.

El estudio NEURO-TTR, incluyó 172 pacientes (112 en el grupo inotersen y 60 en el grupo placebo) con ATTRv, con polineuropatía estadio I o II (Puntuación de deterioro de neuropatía (NIS) <10). Evaluó el cambio a los 15 meses con respecto al basal de la progresión de la neuropatía con la escala mNIS +7 y la calidad de vida con la escala QOL-DN.

– Los efectos deseables e indeseables son moderados, siendo, por lo tanto, el balance entre efectos iguales.

Respecto a los efectos deseables, en el estudio NEURO-TTR, la diferencia de medias de mínimos cuadrados desde el inicio hasta la semana 66 entre los dos grupos (inotersen menos placebo) fue de -19.7 puntos (IC 95% -26.4 a -13.0; $p < 0.001$) para la escala mNIS +7 y -11.7 puntos (IC95% -18.3 a -5.1; $p < 0.001$) para la escala QOL-DN. En el análisis interino del estudio de extensión del NEURO-TTR, se analizaron 93 pacientes (69% de los 135 incluidos). La mediana de exposición combinada de inotersen más prolongada durante NEURO-TTR más el estudio de extensión fue de 5.2 años. Los pacientes que continuaron el tratamiento con inotersen demostraron un beneficio sostenido en mNIS +7 y QOL-DN. Los pacientes que cambiaron de placebo a inotersen mostraron una mejoría o estabilización en mNIS +7 y QOL-DN.

Respecto a los efectos indeseables, en el estudio NEURO-TTR, 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 no hay variabilidad o incertidumbre importante. Dada la escasa disponibilidad de otras drogas, se valora la intervención, pese al balance entre efectos deseables e indeseables y sus altos costos.

– 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 el manejo de estos pacientes.

Si no hay evidencia de costo-efectividad a nivel local, el panel de expertos consensuó que *“probablemente se favorece la intervención”*. Si bien el costo es elevado, también es beneficioso respecto a los resultados clínicos. Se necesitan estudios a largo plazo, dada la naturaleza del tratamiento prolongado.

– La aplicabilidad del tratamiento con inotersen es variable. Probablemente sea factible de utilizar desde el punto de vista médico-paciente, pero, probablemente no lo sea desde el punto de vista del sistema de salud-financiado.

Recomendación 2

En pacientes con amiloidosis ATTRv y neuropatía estadio I y II, se sugiere el tratamiento con patisirán 0.3 mg/kg endovenoso una vez cada 3 semanas dado que, probablemente, establezca o entretenga el avance la neuropatía medida con mNIS +7 y el empeoramiento de la calidad de vida medida con QOL-DN.

Calidad de la evidencia: Moderada.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor.

Justificación

– La calidad de la evidencia es moderada, limitada a un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (APOLLO)²⁶ y un estudio observacional de comparación indirecta entre patisirán y tafamidis²⁷ que brinda robustez a los resultados del estudio APOLLO²⁶.

El estudio APOLLO incluyó 225 sujetos con polineuropatía IIIb o menor (NIS 5-130) (148 grupo patisirán y 77 grupo placebo). Evaluó el cambio a los 18 meses con respecto al basal de la progresión de la neuropatía con la escala mNIS +7 y la calidad de vida con la escala QOL-DN.

– Los efectos deseables son moderados, con efectos indeseables pequeños, siendo el balance entre efectos deseables e indeseables a favor de los primeros.

Respecto a los efectos deseables, en el estudio APOLLO, la diferencia de medias de mínimos cuadrados desde el inicio hasta el mes 18 entre los dos grupos (patisirán menos placebo) fue de -34±3 puntos (IC 95% -29.12 a -39.88) para la escala mNIS +7 y de -21.1±3.1 puntos (IC95% -15.02 a -27.17) para la escala QOL-DN.

Respecto a los efectos indeseables, en el estudio APOLLO, el edema periférico y las reacciones relacionadas a la infusión fueron las más frecuentes. No se notificaron reacciones graves relacionadas con la perfusión, y la frecuencia de las reacciones disminuyó con el tiempo. No se reportaron cambios en los recuentos de plaquetas o función renal.

– No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad o incertidumbre importante. Dada la escasa disponibilidad de otras drogas, se valora la intervención, pese a sus efectos deseables moderados y sus altos costos.

– Con respecto a los recursos necesarios, el patisirán presenta altos costos. Si bien no hay evidencia de costo-efectividad a nivel local, el panel de expertos consensuó

que “probablemente se favorece la intervención”. Si bien el costo es elevado, también es beneficioso respecto a los resultados clínicos. Se necesitan estudios a largo plazo, dada la naturaleza del tratamiento prolongado.

– La aplicabilidad del tratamiento con tafamidis es variable. Probablemente sea factible de utilizar desde el punto de vista médico-paciente, pero, probablemente no lo sea desde el punto de vista del sistema de salud-financiado.

Recomendación 3 (recomendación clave)

En pacientes con amiloidosis ATTRv y neuropatía estadio I, se sugiere el tratamiento con tafamidis 20 mg vía oral, una vez por día, ya que podría enlentecer el avance de la neuropatía, evaluado mediante la puntuación de deterioro de neuropatía en los miembros inferiores (NIS LL) y el empeoramiento en la calidad de vida medido con QOL-DN y IMCm

Calidad de la evidencia: Baja.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor.

Justificación

– La calidad de la evidencia global es baja, basada principalmente en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo multicéntrico, internacional (Fx-005). El estudio de extensión en el que se evaluaron los resultados a largo plazo del uso de tafamidis, reforzó los resultados del ensayo clínico.

El estudio Fx-005, incluyó 128 enfermos (65 grupo tafamidis 20 mg/día y 63 grupo placebo) con mutación Val-50Met y puntuación de NIS-LL ≤ 10 . Evaluó la proporción de pacientes de cada grupo que tuvieron un incremento < 2 en la escala NIS-LL a los 18 meses respecto al basal y con el cambio respecto al basal del QOL-DN. Hubo una alta tasa de deserción, lo que se juzgó como riesgo de sesgo serio. Los intervalos de confianza mostraron imprecisión en el análisis por intención a tratar. La calidad global de la evidencia se clasificó como baja.

– Los efectos deseables son pequeños con efectos indeseables triviales, siendo el balance entre efectos deseables e indeseables a favor de los primeros.

Con respecto a los efectos deseables, en el estudio Fx-005, en el análisis por intención a tratar no se encontraron diferencias en la escala de NIS-LL y QOL-DN entre grupos. En el análisis por protocolo ($n = 87$, las bajas fueron en su mayoría por trasplante hepático) significativamente más sujetos tratados con tafamidis que con placebo respondieron a NIS-LL (60% versus 38%; $p 0.041$), y tuvieron QOL-DN mejor conservado (0.1 versus 8.9; $p 0.045$) con un reducción en el deterioro neurológico periférico²⁸. En el estudio de extensión (Fx-006) del Fx-005, se incluyeron 71 individuos que se siguieron por 12 meses. Los que recibían tafamidis 20 mg/día en el estudio Fx-005 continuaron el mismo esquema, y los

que recibían placebo, comenzaron con tafamidis 20mg/día. El efecto de tafamidis en la desaceleración de la progresión neurológica y la preservación de la calidad de vida se mantuvo durante los 30 meses del período total de estudio (Fx-0005 + Fx-006). Tafamidis también redujo el deterioro neurológico en pacientes que habían recibido placebo anteriormente²⁹.

Con respecto a los efectos indeseables, en el estudio Fx-005 la incidencia de eventos adversos graves fue similar en el grupo de tafamidis (9%) que en el grupo de placebo (8%). Los eventos adversos más frecuentes del tafamidis fueron las infecciones urinarias y vaginales.

– No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que no hay variabilidad o incertidumbre importante. Dada la escasa disponibilidad de otras drogas, se valora la intervención, pese a sus efectos deseables moderados y sus altos costos.

– Con respecto a los recursos necesarios, el tafamidis presenta altos costos. Si bien no hay evidencia de costo-efectividad a nivel local, el panel de expertos consensuó que “probablemente se favorece la intervención”. Si bien el costo es elevado, presenta resultados clínicos potencialmente beneficiosos. Se necesitan estudios a largo plazo, dada la naturaleza del tratamiento prolongado.

– El tratamiento con tafamidis es aceptable, dada la vía de administración oral. El tafamidis, a diferencia del resto de las terapéuticas, está aprobado en Argentina para el uso en la polineuropatía por ATTRv.

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, ya que podría evitar la progresión de la neuropatía medida con la puntuación de deterioro de neuropatía más 7 (NIS +7).

Calidad de la evidencia: Baja.

Fuerza de la recomendación: Condicional a favor.

Justificación

– La calidad de la evidencia global es baja, limitada a un ensayo clínico, internacional, multicéntrico, iniciado por investigadores, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo; un ensayo clínico, de una sola rama de intervención, abierto y un estudio observacional. El ensayo incluyó 130 individuos (64 grupo diflunisal y 66 grupo placebo) con signos de neuropatía periférica o autonómica clínicamente detectables por un neurólogo capacitado. Evaluó el cambio con respecto al basal a los 2 años en la escala NIS +7 y la calidad de vida con el cuestionario SF-36. Hubo una alta tasa de deserción (mayor para el grupo placebo), lo que se juzgó como riesgo de sesgo serio³⁰.

– Los efectos deseables e indeseables son moderados, siendo, por lo tanto, el balance entre efectos igual.

Con respecto a los efectos deseables, en el ensayo clínico aleatorizado, la puntuación de la escala NIS +7 aumentó 8.7 puntos (IC95% 3-14) en el grupo de diflunisal y 25 puntos (IC95% 18-32) en el grupo placebo con una diferencia de -16.3 puntos (IC95%, -8.1 - -24.5). Con respecto a la calidad de vida a los 2 años, no se encontraron diferencias en el componente mental, siendo la diferencia de medias entre los grupos de tratamiento de -4.5 puntos (IC95%, -9.2-0.2, p 0.062), pero si en el componente físico, con una diferencia de medias de -6.1 (IC95% -9.8- -2.5, p 0.001).

Con respecto a los efectos indeseables, en el ensayo clínico, 4 sujetos discontinuaron el tratamiento (hemorragia gastrointestinal, insuficiencia cardíaca congestiva, glaucoma, náuseas). Entre los eventos adversos más frecuentes se reportaron: intolerancia gástrica, alteración de la función renal, trombocitopenia, sobrecarga de volumen³¹⁻³³.

– No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes, justificada en el balance entre efectos deseables e indeseables.

– Con respecto a los recursos necesarios, el diflunisal tiene menor costo comparado con el resto de las terapias.

– El tratamiento con diflunisal es “probablemente” aceptable, justificada en el balance entre efectos deseados e indeseables.

– El tratamiento con diflunisal varía respecto a su viabilidad. Si bien es menos costoso que otras terapias, la falta de disponibilidad en Argentina dificulta su implementación.

Conclusiones

Esta revisión provee una guía rigurosa y actualizada de la evidencia disponible para el tratamiento farmacológico específico de la polineuropatía amiloidótica familiar. Existen pocos tratamientos con eficacia comprobada para el tratamiento de la ATTRv. Se encuentran en curso ensayos clínicos que pretenden evaluar nuevas opciones farmacológicas, generando una perspectiva alentadora sobre el tratamiento y el pronóstico de los pacientes que padecen polineuropatía amiloidótica familiar. No obstante, el acceso a la medicación continúa siendo un desafío en la región.

Conflicto de intereses: Marcelina Carretero recibió una beca de investigación por PTC BIO que abarcaba el soporte metodológico de esta guía. El resto de los autores ninguno para declarar

Bibliografía

1. Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care* 2017; 23: S107-112.
2. Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat* 2012; 35: E2403-12.
3. Parman; Y.; Adams D, Obici L, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: S3-S13.
4. Hanna; M. Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11: 50-57.
5. Quarta CC, Tinuper AL, Milandri A, Gagliardi C, Caponeti G, Rapezzi C. A new therapy for transthyretin amyloidosis, no longer an orphan condition. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22: E125-31
6. Benson MD, Dasgupta NR, Rao R. Diagnosis and screening of patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR): Current strategies and guidelines. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16: 749-58.
7. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) polyneuropathy: Current perspectives on improving patient care. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16: 109-23.
8. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJ, Brito RM. Tetramer dissociation and monomer partial unfolding precedes protofibril formation in amyloidogenic transthyretin variants. *J Biol Chem* 2001; 276: 27207.
9. Coelho; T.; Merlini G, Bulawa CE, et al. Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol Ther* 2016; 5: 1-25.
10. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 285-95.
11. Russo M, Gentile L, Toscano A, Aguenouz M, Vita G, Mazzeo A. Advances in treatment of ATTRv amyloidosis: State of the art and future prospects. *Brain Sci* 2020; 10: 952.
12. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. En: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>: consultado julio 2020; consultado agosto 2021.
13. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico - Avaluat. En: <https://avalia-t.sergas.gal/Paxinas/web.aspx?tipo=paxtxt&idLista=4&idContido=627&migtab=627&idTax=12034&idioma=es>; consultado julio 2020.
14. 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 2021. En: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/greenstone/cgi-bin/library.cgi?c=revistas&a=d&d=D1179>; consultado agosto 2021.
15. Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: The RIGHT statement. *Ann Intern Med* 2017; 166: 128-32.

16. Cruz García V, Fernández Argüelles R, López Flores J F. Determinación de prioridades por el Método Hanlon en el laboratorio de análisis clínicos en un hospital de 2do nivel de atención. *Waxapa* 2012; 1: 80-91.
17. How we develop NICE guidelines. En: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-guidelines/how-we-develop-nice-guidelines>; consultado julio 2020.
18. Study Quality Assessment Tools. En: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>; consultado septiembre 2020.
19. Sterne J, A: C-, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355:i4919.
20. Sterne J, A: C-, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: I4898.
21. Giussani AI, Criniti JM, González Malla C, Manzotti M, Díaz M, Catalano HN. Como se define una recomendación en medicina en base al GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). *Medicina (B Aires)* 2014; 2: 39-43.
22. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, 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.
23. GLIA. GuideLine Implementability Appraisal. En: <http://nutmeg.med.yale.edu/glia>; consultado febrero 2021.
24. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016; 352: i1152.
25. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 22-31.
26. Coeh D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 11-21.
27. Planté-Bordeneuve V, Lin H, Gollob J, et al. An indirect treatment comparison of the efficacy of patisiran and tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 473-81.
28. Berk T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012; 79: 785-92.
29. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol* 2013; 260: 2802-14.
30. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2658-67.
31. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, et al. Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid* 2015; 22: 79-83.
32. Castaño A, Helmke S, Alvarez J, et al. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail* 2012; 18: 315-9.
33. Ikram A, Donnelly JP, Sperry BW, et al. Diflunisal tolerability in transthyretin cardiac amyloidosis: a single center's experience. *Amyloid* 2018; 25: 197-202.

Anexo 1. Consideraciones de implementación para cada droga

Consideraciones de implementación para inotersen

- Antes del tratamiento se debe medir el recuento de plaquetas, la tasa de filtración glomerular estimada, el cociente de proteína/creatinina en orina y las enzimas hepáticas¹.
- Se deben corregir los niveles séricos de vitamina A cuando estén por debajo del límite inferior de la normalidad, y se deben evaluar los síntomas o signos oculares debidos a la deficiencia de vitamina A antes de iniciar el tratamiento.
- El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con amiloidosis.
- La dosis es de 284 mg subcutáneo con 15 ml de solución salina, una vez por semana.
- Durante el tratamiento se requiere realizar controles con hemograma completo con recuento de plaquetas semana, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada y la relación de proteína/creatinina en orina cada dos semanas². Se deben medir las enzimas hepáticas a los 4 meses del inicio del tratamiento y posteriormente, de manera anual o con mayor frecuencia según esté clínicamente indicado^{1,3}.
- El intervalo de administración debe ajustarse según el nivel de plaquetas¹.
- Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato a su médico si presenta cualquier signo de hemorragia inusual o prolongada (por ejemplo: petequias, hematomas espontáneos, hemorragia subconjuntival, hemorragias nasales), rigidez en el cuello o cefalea atípica fuerte¹.
- Se debe tener cuidado especial en los pacientes de edad avanzada, los pacientes que toman medicamentos antitrombóticos, antiplaquetarios o medicamentos que pueden reducir el recuento plaquetario, y en los pacientes con antecedentes de hemorragias importantes¹.
- Se debe tener precaución con los medicamentos nefrotóxicos y otros medicamentos que pueden alterar la función renal¹.
- Se debe tener precaución en pacientes inmunosuprimidos.
- Los pacientes deben tomar suplementos orales de 3 000 UI de vitamina A por día, aproximadamente, a fin de reducir el riesgo potencial de toxicidad ocular por deficiencia de vitamina A. Se recomienda la derivación para evaluación oftalmológica si los pacientes presentan síntomas oculares coherentes con deficiencia de vitamina A, incluidos: reducción de la visión nocturna o ceguera nocturna, ojos secos persistentes, inflamación ocular, inflamación o ulceración de la córnea, engrosamiento de la córnea, perforación de la córnea¹.
- El inotersen está contraindicado en pacientes con: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección, recuento de plaquetas < 100 000 previo al tratamiento, cociente proteína/creatinina en orina (CPCo) ≥ 113 mg/mmol antes del tratamiento, tasa de filtración glomerular estimada < 45 ml/min/1.73 m², insuficiencia hepática grave¹.
- El inotersen se encuentra aprobado por la Administración de alimentos y medicamentos (FDA) para su uso en la polineuropatía por ATTRv.

Consideraciones de implementación para patisirán⁴

- Se deben corregir los niveles séricos de vitamina A cuando estén por debajo del límite inferior de la normalidad, y se deben evaluar los síntomas o signos oculares debidos a la deficiencia de vitamina A antes de iniciar el tratamiento.
- El tratamiento debe iniciarlo y supervisar un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con amiloidosis.
- La dosis recomendada es de 0.3 mg/kg de peso corporal real administrados mediante perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En los pacientes que pesen \geq 100 kg, la dosis máxima recomendada es de 30 mg.
- Todos los pacientes deben recibir premedicación antes de la administración de patisirán, para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. El día de la perfusión, al menos 60 minutos antes del inicio de ésta, se deberán administrar los siguientes medicamentos:
 - Corticosteroide intravenoso (10 mg de dexametasona o equivalente).
 - Paracetamol oral (500 mg).
 - Bloqueante de H1 intravenoso (50 mg de difenhidramina o equivalente).
 - Bloqueante de H2 intravenoso (50 mg de ranitidina o equivalente).
- Se recomienda el suplemento con vitamina A aproximadamente 2 500 UI al día durante el tratamiento. Se recomienda la derivación para una evaluación oftalmológica si los pacientes presentan síntomas oculares indicativos de deficiencia de vitamina A como, por ejemplo, visión nocturna reducida o ceguera nocturna, ojos secos persistentes, inflamación ocular, inflamación o ulceración corneal, engrosamiento corneal o perforación corneal¹.
- El uso de patisirán se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave (ej., anafilaxia) al principio activo o a alguno de los excipientes.
- El patisirán se encuentra aprobado por la FDA para su uso en la polineuropatía por ATTRv.
- No requiere monitorización de parámetros respecto a su seguridad.

Consideraciones de implementación para tafamidis⁵

- El tratamiento debe iniciarlo y supervisar un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con amiloidosis.
- La dosis es de 20 mg, una vez por día, vía oral.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante la administración de tafamidis meglumina y continuar utilizándolos durante un mes tras la suspensión del tratamiento.
- Este medicamento contiene una cantidad de sorbitol no superior a 44 mg en cada cápsula. El sorbitol es una fuente de fructosa. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos administrados de forma concomitante que contienen sorbitol (o fructosa) y la ingesta alimentaria de sorbitol (o fructosa). El contenido en sorbitol en medicamentos por vía oral, puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados de forma concomitante por vía oral.
- El tafamidis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- El tafamidis se encuentra aprobado por la FDA para la polineuropatía por ATTRv, en las dosis de 20 mg, 61 mg o 80 mg vía oral una vez por día.
- El tafamidis se encuentra aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para los pacientes con polineuropatía por ATTRv.
- No requiere monitorización de parámetros respecto a su seguridad.

Consideraciones de implementación para diflunisal

- El tratamiento debe iniciarlo y supervisar un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con amiloidosis.
- La dosis es de 250 mg, dos veces por día, por vía oral².
- Debe administrarse junto con un inhibidor de la bomba de protones².
- Debe considerarse su efecto antiagregante, sobre la función renal y de retención hídrica².
- Debe realizarse monitoreo con hemograma completo con recuento de plaquetas y de función renal periódicamente².
- El uso de diflunisal está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al diflunisal, pacientes en los que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han provocado ataque agudo de asma, urticaria o rinitis. Úlcera gastroduodenal activa. Insuficiencia hepática. Disfunción renal significativa.
- Aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) como AINE. El uso específico de diflunisal en el tratamiento de la polineuropatía por ATTRv es *off-label*.
- La implementación del diflunisal es difícil actualmente por la falta de disponibilidad en Argentina (Junio 2021).

Bibliografía

1. EMA. EMA. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. En: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_es.pdf; consultado septiembre 2021.
2. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac amyloidosis: Evolving diagnosis and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 142: e7–e22.
3. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, et al. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid* 2020; 27: 52–58.
4. EMA. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. En: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpatro-epar-product-information_en.pdf; consultado septiembre 2021.
5. EMA. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. En: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaqel-epar-product-information_es.pdf; consultado septiembre 2021.