

GUÍA DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO DE LA CARDIOMIOPATÍA AMILOIDÓTICA POR TRANSTIRETINA, 2021

EUGENIA VILLANUEVA¹, MARCELINA CARRETERO², MARÍA A. AGUIRRE³, AGUSTINA NEGRO⁴,
CÉSAR A. BELZITI⁴, ELSA M. NUCIFORA⁵, SERGIO BARATTA⁶, JUAN P. COSTABEL⁷, CLAUDIO HIGA⁸,
CARLOS RIVAS⁹, ADRIÁN FERNÁNDEZ¹⁰, ALEJANDRO QUIROGA¹¹, CARLOS A. DUMONT¹²,
GISELA M. STREITENBERG¹³, VERÓNICA I. VOLBERG¹⁴, MARÍA L. POSADAS-MARTÍNEZ⁵,
DIEGO PEREZ DE ARENAZA¹⁶

^{1,16}Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, ²Servicio de Clínica Médica, Área de Investigación en Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires, ³Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁴Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, ⁵Servicio de Hematología, Hospital Italiano Buenos Aires, ⁶Servicio de Cardiología, Hospital Austral, Buenos Aires, ⁷Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular Buenos Aires, ^{8,9}Servicio de Cardiología, Hospital Alemán, Buenos Aires, ^{10,11}Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Favalaro, Buenos Aires, ¹²Hospital Privado de Rosario, Grupo Gamma, Santa Fe, ¹³Servicio de Cardiología, Hospital El Cruce, Buenos Aires, ¹⁴Servicio de Cardiología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, ¹⁵CONICET-Instituto Universitario Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

Resumen Con el propósito de confeccionar una guía con la mejor evidencia disponible en el tratamiento de la amiloidosis por depósito de transtiretina (ATTR), se generó un listado de preguntas en formato PICO centradas en la efectividad y seguridad y se realizó una búsqueda en PubMed, Cochrane y Epistemokus de los artículos publicados entre 2000-2020 y se incluyeron dos estudios de extensión en relación al tafamidis. Los niveles de evidencia y los grados de recomendación se basaron en el sistema GRADE, emitiéndose 11 recomendaciones para ATTRv y ATTRwt. Se consideraron los siguientes fármacos: tafamidis, diflunisal, inotersen, patisiran y doxiciclina más ácido ursodesoxicólico. El grupo de expertos consensuó que el único tratamiento que demostró reducir de la mortalidad global, mortalidad cardiovascular, internaciones cardiovasculares y la progresión de la cardiopatía con un nivel moderado de evidencia fue el tafamidis 80 mg, mientras que para la formulación tafamidis 20 mg la calidad de evidencia es baja. Para inotersen y diflunisal, se formuló una recomendación en contra del tratamiento dada la falta de evidencia de calidad respecto a su efectividad, el perfil de toxicidad y la falta de disponibilidad en el ámbito local. Con respecto al patisiran, la recomendación se focalizó en la población ATTRv. El panel de expertos consensuó que el tratamiento con doxiciclina más ácido ursodeoxicólico podría ser utilizado ante la imposibilidad de iniciar tratamiento con tafamidis, recomendación débil y calidad de evidencia muy baja.

Palabras clave: amiloidosis, cardiomiopatía infiltrativa, guía de práctica clínica, transtiretina

Abstract *Specific pharmacological treatment guide for transthyretin amyloid cardiomyopathy, 2021.*

This clinical practice guideline for treating transthyretin amyloid (ATTR) cardiomyopathy is based on the best available evidence of clinical effectiveness. The PICO format was used to generate a list of questions focused on the effectiveness and safety of the specific treatment of patients with ATTR cardiomyopathy. The search was conducted in PubMed, Cochrane and Epistemokus, between July-August 2020, and selected articles between 2000-2020, in English and Spanish. The level of evidence and recommendations were analyzed and classified by the GRADE system. The following drugs were included in the analysis: tafamidis, diflunisal, inotersen, patisiran and doxycycline and ursodeoxycholic acid. The expert panel had an agreement that tafamidis 80mg/daily is the only available drug with moderate evidence and weak recommendation for the reduction of total mortality, cardiovascular morbidity, heart failure hospitalization and progression of the disease in patients with ATTR cardiomyopathy and NYHA class ≤ 3 . In contrast, tafamidis 20mg/daily had low-quality evidence in this group of patients. The expert panel did not recommend inotersen, patisiran and diflunisal in patients with ATTR cardiomyopathy due to the lack of supporting evidence, local drug availability, and the potential risk of toxicity. When patients did not have access to tafamidis, the expert panel stated a weak recommendation to use doxycycline and ursodeoxycholic acid in patients with ATTR cardiomyopathy.

Key words: amyloidosis, cardiomyopathy, practice guideline

Abreviaturas

AA	Amiloidosis por depósito de proteína A sérica	GLIA	Evaluación de implementabilidad de la guía (<i>Guideline implementability appraisal</i>)
ADN	Ácido desoxirribonucleico	GRADE	Calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación (<i>Grading of recommendations, assessment, development and evaluation</i>)
AGREE	Valoración de las directrices para la investigación y la evaluación (<i>Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation</i>)		
AL	Amiloidosis por depósito de cadenas livianas de inmunoglobulinas	HR	Cociente de riesgo (<i>Hazard ratio</i>)
AMSTAR-2	Herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas (<i>A measurement tool to assess systematic reviews</i>)	IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
		IMC	Índice de masa corporal
		IMCm	Índice de masa corporal modificado
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica	ITT	Intención a tratar (<i>Intention to treat</i>)
		MeSH	<i>Medical subject headings</i>
ARN	Ácido ribonucleico	NICE	Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (<i>National Institute of Excellence in Health and Care</i>)
ARNi	Ácido ribonucleico interferente		
ATTR	Amiloidosis por depósito de transtiretina	NIH	Instituto Nacional de Salud (<i>National Institute of Health</i>)
ATTRm/	Amiloidosis por depósito de transtiretina tipo mutada	NYHA	Asociación del Corazón de Nueva York (<i>New York Heart Association</i>)
ATTRv/ATTRh			
ATTRwt	Amiloidosis por depósito de transtiretina de tipo salvaje	PICO	Población-intervención-comparador-desenlace
CMAP	Potencial de acción muscular compuesto (<i>Compound muscle action potential</i>)	QOL-DN	Cuestionario de calidad de vida de Norfolk-neuropatía diabética (<i>The Norfolk quality of life-diabetic neuropathy questionnaire</i>)
CPCo	Cociente proteína/creatinina en orina		
DS	Desvío estándar	RIGHT	Informe de elementos para las directrices de práctica en el cuidado de la salud (<i>Reporting items for practice guidelines in healthcare</i>)
EA	Eventos adversos		
ECA	Ensayo clínico aleatorizado	RoB	Riesgo de sesgo (<i>Risk of bias</i>)
ECOG	Grupo de Oncología Cooperativa del Este (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)	RR	Riesgo relativo
EE	Error estándar	SF-36	Encuesta de salud del formulario corto -36
EMA	Agencia de Medicamentos Europea	SoF	Tabla de resumen de hallazgos (<i>Summary of findings</i>)
ETD	Evidencia a la decisión (<i>Evidence to decision</i>)		
FAP	Polineuropatía amiloide familiar	TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
FDA	Administración de alimentos y medicamentos (<i>Food And Drug Administration</i>)	THAOS	Encuesta de resultados de amiloidosis asociada a transtiretina (<i>Transthyretin-associated amyloidosis outcome survey</i>)

PUNTOS CLAVE

- La evidencia respecto al tratamiento de la amiloidosis por transtiretina proveniente de ensayos clínicos aleatorizados es escasa. Resulta necesario establecer recomendaciones terapéuticas consensuadas basadas en la evidencia, mediante un proceso de elaboración válido.
- Referentes disciplinares de la Argentina elaboraron la primer Guía de Práctica Clínica en América Latina con el objetivo de sistematizar la terapéutica, considerando la evidencia disponible, la regulación local de medicamentos y los costos, entre otros. Se emitieron 11 recomendaciones basadas en el sistema Grade para pacientes con cardiomiopatía por amiloidosis variante y senil, considerando los siguientes fármacos: tafamidis, diflunisal, inotersen, patisirán y doxiciclina más ácido ursodesoxicólico.

La amiloidosis es una enfermedad crónica poco frecuente, subdiagnosticada, definida por el depósito de proteínas mal plegadas que forman fibrillas de amiloide y se acumulan en el espacio extracelular de diversos tejidos¹. De acuerdo con los registros locales e internacionales, más del 90% de la afectación cardíaca por amiloidosis se explica por depósitos de cadenas livianas

(amiloidosis AL) y depósitos de la proteína transtiretina (amiloidosis ATTR), ya sea del tipo mutada (ATTRv) o de tipo salvaje (ATTRwt)².

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 cardíaca, fracción de eyección preservada, el estudio de la hipertrofia ventricular, así como también ante la evidencia de estenosis aórtica grave con bajo flujo-bajo gradiente, entre otras³⁻⁶. La prevalencia e incidencia informada 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 cardíaca con fracción de eyección preservada y edad mayor a 75 años⁷⁻¹⁰. En los pacientes internados por insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada, se ha demostrado la presencia de depósitos cardíacos de TTR en el 13% de los estudios, (IC 95%, 7.2%-19.5%).

A su vez, se diagnosticó amiloidosis ATTRwt en el 16% de los sujetos que se sometieron a un reemplazo valvular aórtico percutáneo (TAVR) por estenosis aórtica grave, y en el 5% de aquellos con sospecha de miocardiopatía hipertrófica^{7,8,11}. 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 desconocida³. Con respecto a la ATTRv, resulta difícil establecer con exactitud la prevalencia a escala global, aunque se estima en aproximadamente un caso por cada 100 000 habitantes⁴. Las variantes más frecuentemente relacionadas con el compromiso cardíaco son Val122Ile, Leu111Met, Ile68Leu. En el registro THAOS, el cual recopila información de los pacientes con amiloidosis mutada y senil, la información obtenida sugiere que si bien el pronóstico es heterogéneo, la supervivencia se encuentra fuertemente relacionada con la función cardíaca^{5,6}.

El tratamiento farmacológico de la cardiopatía por ATTR está orientado al tratamiento de soporte de la insuficiencia cardíaca 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

Actualmente, contamos con pocos estudios aleatorizados controlados que investiguen el tratamiento más apropiado para la amiloidosis ATTR y ninguna Guía de Práctica Clínica que aborde cuál es la estrategia terapéutica más adecuada considerando el contexto actual en América Latina. Es por ello que el objetivo de esta guía fue elaborar recomendaciones basadas en la evidencia, mediante un proceso de elaboración validado, que permitan realizar un adecuado manejo de pacientes con cardiopatía por ATTR en el ámbito de centros de atención especializada o tercer nivel de atención de Latinoamérica. 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 cardiopatía por ATTR entre los diferentes profesionales de la salud y mejorar los resultados en la atención. La población de estudio son los individuos con diagnóstico de cardiopatía por ATTR y los usuarios principales previstos son profesionales de salud generalistas y especialistas: clínicos, cardiólogos, hematólogos y bioquímicos. Se deja constancia que la presente guía no tiene por objetivo realizar recomendaciones respecto a aquellos pacientes con polineuropatía por ATTR que coexistan con afectación cardíaca y que ya se encuentren bajo tratamiento específico de esta enfermedad.

El equipo elaborador de esta guía 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 especialistas en cardiología, representantes de los principales centros de la Argentina referentes en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía amiloidótica por ATTR.

Métodos

Esta guía de práctica clínica sobre el tratamiento de la 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. Se utilizaron como herramientas metodológicas para el desarrollo de esta guía, el Manual Metodológico GRADE 2017 y el manual actualizado "Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud"^{12,13-35}. Está organizada en un apartado metodológico que narra cómo se realizaron las preguntas y un apartado con las recomendaciones pertinentes. El detalle de los métodos y los anexos está disponible en <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/greentone/cgi-bin/library.cgi?c=revistas&a=d&d=D1179>.

La redacción de la guía para su publicación sigue los lineamientos de la guía de reporte RIGHT de *Equator*¹⁴.

Elaboración de preguntas

Las preguntas estuvieron centradas en la efectividad y seguridad del tratamiento para la cardiopatía por ATTR. El equipo elaborador generó un listado de 56 preguntas que fueron priorizadas con el método Hanlon, aportándole a cada una un puntaje según 4 componentes: magnitud, gravedad, eficiencia y factibilidad¹⁵ (Tabla 1). Las preguntas se confeccionaron en formato PICO¹² y se categorizaron en base a los desenlaces. Se utilizó la metodología GRADE para categorizar dichos 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.

Revisión de evidencia

- Se realizó un protocolo de búsqueda bibliográfica siguiendo las recomendaciones de las guías NICE¹⁶, utilizando el repositorio de citas PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Cochrane (<https://www.cochranelibrary.com/>) y Epistemokus (<https://www.epistemonikos.org/>). La búsqueda se realizó durante julio-agosto del 2020, con selección de los artículos desde el período 2000 hasta 2020, en inglés y español (Tabla 2). Se realizó la inclusión de artículos por título/resumen por dos evaluadores independientes, mediante la plataforma Rayyan (<https://rayyan-prod.qcri.org/welcome/>)¹⁷.

- Para la revisión de la evidencia se utilizaron las guías de reporte acorde al diseño encontrado utilizando la última

TABLA 1.— Preguntas en formato PICO, evaluación Hanlon y selección de desenlaces GRADE.
Cardiopatía amiloidótica por transtiretina

Amiloidosis	Preguntas	Hanlon	GRADE
ATTR cardiaca	1- En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad de la doxiciclina para respuesta al órgano?	17.81	Importante, no crítico
ATTR cardiaca	2- En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad de la doxiciclina para mortalidad?	14.35	Importante, no crítico
ATTR cardiaca	3- En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del ursodesoxicólico para respuesta al órgano?	8.96	Importante, no crítico
ATTR cardiaca	4- En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del ursodesoxicólico para mortalidad?	9.76	Importante, no crítico
ATTR cardiaca	5- En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del inotersen para respuesta al órgano?	3.91	Crítico
ATTR cardiaca	6- En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del inotersen para mortalidad?	3.31	Crítico
ATTR cardiaca	7- En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del patisiran para respuesta al órgano?	4.30	Crítico
ATTR cardiaca	8- En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del patisiran para mortalidad?	3.80	Crítico
ATTR cardiaca	9- En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del diflunisal para respuesta al órgano?	11.81	Importante, no crítico
ATTR cardiaca	10- En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del diflunisal para mortalidad?	11.18	Importante, no crítico
ATTR cardiaca	11- En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del tafamidis para respuesta al órgano?	8.30	Importante, no crítico
ATTR cardiaca	12- En pacientes con diagnóstico de cardiopatía por ATTR ¿cuál es la efectividad del tafamidis para mortalidad?	6.33	Importante, no crítico

ATTR: amiloidosis por depósito de transtiretina

TABLA 2.– Conceptos y búsqueda en línea. Cardiopatía amiloidótica por transtiretina

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
1-2-3-4	("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
5-6	("amyloidosis" [MeSH Terms] OR "amyloidosis" [All Fields] OR "amyloidoses" [All Fields]) AND (Inotersen"[All Fields] OR Inotersen [Text Word])	21	2	1	3*
7-8	("amyloidosis" [MeSH Terms] OR "amyloidosis" [All Fields] OR "amyloidoses" [All Fields]) AND ("patisiran"[All Fields] OR Patisiran[Text Word])	43	4	1	2**
9-10	("amyloidosis" [MeSH Terms] OR "amyloidosis" [All Fields] OR "amyloidoses" [All Fields]) AND ("diflunisal" [MeSH Terms] OR Diflunisal [Text Word])	55	7	4	5**
11-12	("amyloidosis" [MeSH Terms] OR "amyloidosis" [All Fields] OR "amyloidoses" [All Fields]) AND ("tafamidis"[All Fields] OR Tafamidis [Text Word])	134	7	4	5***

*El panel de expertos agregó dos artículos

**El panel de expertos agregó un artículo

***Abstract incluido

versión publicada en Equator (www.equator.org) y las herramientas de evaluación de nivel de confianza para estudios individuales recomendadas por Cochrane^{18,19}. Los estudios con una sola rama de intervención (serie de casos/cohortes) se evaluaron con las herramientas de evaluación de calidad del NIH²⁰, los de cohorte con dos ramas se evaluaron con la herramienta ROBINS-I¹⁹ y los ensayos clínicos aleatorizados se evaluaron con la herramienta RoB¹⁸. Por último, las revisiones sistemáticas se evaluaron con la herramienta AMSTAR-2²¹.

- 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/guía²². La evidencia se clasificó en alta, moderada, baja, muy baja¹² (Anexo 1. Resumen de evidencia).

Certeza de la evidencia

La calidad de la evidencia se graduó mediante la herramienta GRADEpro²³. El sistema GRADE permite valorar la evidencia de manera estandarizada y transparente, utilizando los siguientes dominios para valorar la calidad de la evidencia: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, imprecisión, inconsistencia y sesgo de publicación. Estos 5 dominios pueden disminuir la calidad 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 y efecto de los potenciales factores de confusión residual. Una vez valorada la evidencia mediante los dominios, ésta se clasifica como alta, moderada, baja o muy baja¹².

Elaboración de recomendaciones

Para la toma de decisión se contemplaron todos los dominios del marco de evidencia propuesto por GRADE para preguntas terapéuticas. Las recomendaciones se redactaron a partir del perfil de la evidencia y las tablas SoF conforme a un marco de traspaso de la Evidencia a la Decisión (Anexo 1. Resumen de evidencia – Ver al final del artículo). De la evidencia a la decisión, disponibles en <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/greenstone/cgiin/library.cgi?c=revistas&a=d&d=D1179>.

Las consideraciones para cada práctica son opinión de expertos.

Las recomendaciones se graduaron según su dirección (a favor o en contra) y según su fuerza (fuertes y débiles o condicionales)²². Las recomendaciones finales fueron evaluadas con la herramienta GLIA para barreras y facilitadores de la implementación^{24,25}. Posteriormente, fueron seleccionadas las recomendaciones claves por

consenso formal y se señalaron junto a la numeración subrayada.

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 cardiopatía por ATTR.

Esta guía es relevante para todos los profesionales de la salud y para los involucrados en las políticas sanitarias ya que aborda los acuerdos necesarios para brindar una atención adecuada.

Para la correcta implementación de las recomendaciones se asume lo siguiente:

- 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/o condicional de la intervención.

- Que el médico tratante tiene experiencia en el tratamiento de la cardiopatía por ATTR.

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

- Que se evalúa el estado basal del paciente como aproximación para establecer la expectativa de vida previo a la indicación de drogas de alto costo y con efectos deseables valorables en mediano-largo plazo.

- Que los tratamientos se realizan según el mejor estándar de cuidado, para mejorar el tratamiento de las personas con cardiopatía por ATTR.

- Que el tratamiento debe ser indicado y supervisado por un médico con experiencia disciplinar en la cardiopatía por ATTR.

- Esta guía no reemplaza los conocimientos y habilidades del médico tratante.

En nuestro país, la amiloidosis ATTR de tipo salvaje y ATTRv se encuentran enmarcadas dentro de la ley 26.689 de enfermedades poco frecuentes²⁶⁻²⁸. Dicha ley cuenta con la adhesión de 16 de las 23 provincias y de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Sin embargo, el manejo respecto al diagnóstico y tratamiento continúan siendo un desafío clínico, justificado por la ausencia de aprobación de medicamentos por los entes reguladores, los altos costos de las drogas con precios no regulables y por la baja calidad en la evidencia científica disponible en este ámbito.

Los autores de la guía limitan su responsabilidad, siendo la guía una orientación al tratamiento sin sustituir el juicio médico actuante en cada caso.

Recomendaciones

Durante el proceso de elaboración de esta guía, se generaron 11 recomendaciones para el tratamiento de la

cardiopatía por ATTR. 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. De las mismas se desprende el algoritmo terapéutico de la Figura 1 (Algoritmo de tratamiento para la miocardiopatía amiloidótica por transtiretina). La justificación de la recomendación se desarrolla a continuación de cada recomendación.

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 cardíaca por ATTR, la certeza en la evidencia disponible, el costo de cada una de las tecnologías y los requerimientos organizacionales necesarios para su administración, así como también la viabilidad de la indicación considerando la disponibilidad del fármaco en el ámbito local. (Tabla 3).

A continuación, se describe la recomendación para cada fármaco abordado con su respectiva justificación.

Recomendación 1

Calidad de la evidencia: MUY BAJA	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 h y ácido ursodeoxicólico 250 mg/8 h vía oral ya que podría reducir la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es muy incierta.
Fuerza; DÉBIL A FAVOR	

Recomendación 1

Calidad de la evidencia: MUY BAJA	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 h y ácido ursodeoxicólico 250 mg/8 h vía oral ya que podría reducir la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es muy incierta.
Fuerza: DÉBIL A FAVOR	

Justificación:

- La calidad de la evidencia disponible es muy baja y se limita a estudios de fase II de una sola rama de intervención y a estudios observacionales con escaso número de pacientes y considerables pérdidas en el seguimiento.

- Los efectos deseables son pequeños, con efectos indeseables también pequeños (considerando principalmente los adjudicables a la doxiciclina), 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 ≤ a 3 (NYHA). Solo 7 de 17 pacientes completaron el período de seguimiento de 12 meses. De éstos, 4 mantuvieron estables los niveles de NT-proBNP y no hubo progresión clínica en ninguno. Los parámetros ecocardiográficos se mantuvieron estables en 5 pacientes y mejoraron en 2. En un estudio retrospectivo, que incluyó 56 pacientes con amiloidosis cardíaca por un seguimiento de 22 meses, no se observaron cambios

Fig. 1.- Algoritmo de tratamiento para la miocardiopatía amiloidótica por transtiretina

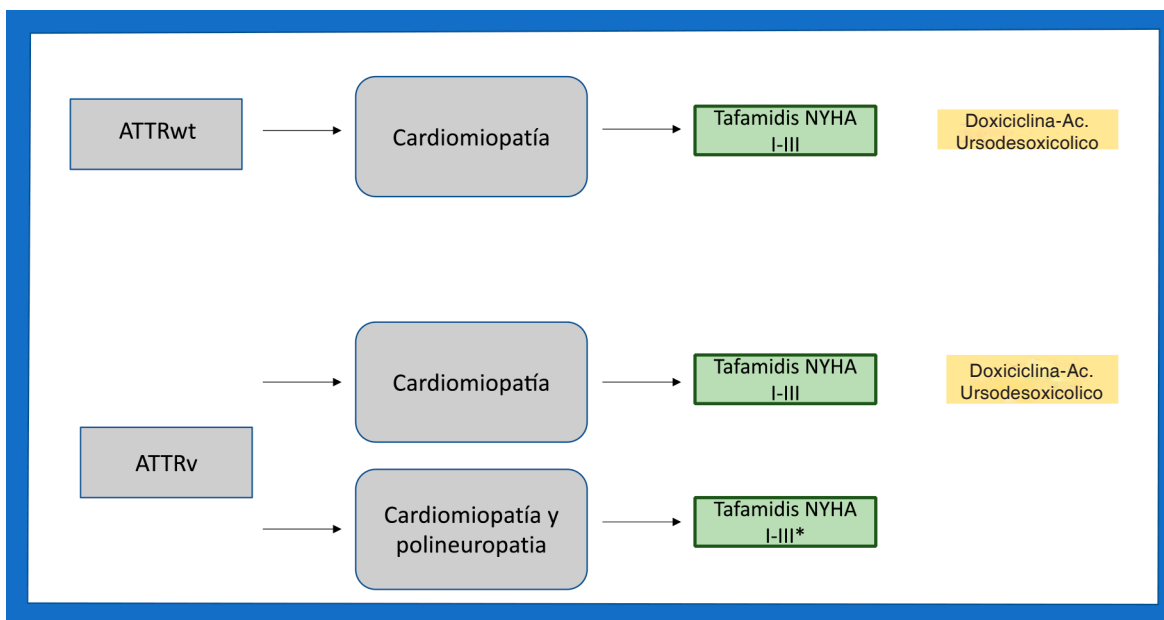


TABLA 3.– Resumen de juicios con los resultados finales de la votación con el panel de expertos y la revisión por pares especialistas en cardiología

Droga	Doxiciclina/ ursodesoxicólico	Diflunisal	Inotersen	Patisirán	Tafamidis
Problema	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Efectos deseables	Pequeño	Pequeño	Moderado	Moderado	Moderado
Efectos indeseables	Pequeño	Moderado	Moderado	Pequeño	Trivial
Certeza de la evidencia	Muy baja	Muy baja	Baja	Baja	Moderada
Valores	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	Posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes	No hay incertidumbre o variabilidad importantes
Balance de efectos	Favorece la intervención	Probablemente favorece la intervención	Probablemente favorece la intervención	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención
Recursos necesarios	Costos y ahorros despreciables	Costos moderados	Costos extensos	Costos extensos	Costos extensos
Certeza de la evidencia de los recursos	Ningún estudio incluido	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	Ningún estudio incluido
Equidad	Probablemente reducido	Reducido	Reducido	Reducido	Reducido
Aceptabilidad	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí
Viabilidad	Probablemente sí	No	Probablemente sí	Probablemente sí	Probablemente sí
Recomendación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención (ATTRm) Recomendación condicional a favor de la intervención (ATTRwt)	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención

significativos en la clase funcional –evaluada a través de score NYHA–, en variables bioquímicas como la troponina-T y el NT-proBNP), así como tampoco en las variables ecocardiográficas (deformación longitudinal global) respecto a los valores basales. 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 con respecto a esta

estrategia. El panel de expertos consideró que podría haber heterogeneidad en la aceptación del tratamiento dado su mecanismo de acción y su lenta velocidad de efecto, 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 fácil acceso.

Recomendación 3:

Calidad de la evidencia: BAJA	En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional ≤ 3 (NYHA) y en presencia de otras drogas con eficacia aprobadas, no se sugiere el tratamiento con inotersén 300 mg subcutáneo semanal, pero la evidencia es incierta.
Fuerza: DÉBIL EN CONTRA	

Recomendación 4:

Calidad de la evidencia BAJA	En pacientes con ATTRwt con cardiopatía clase funcional ≤ 3 (NYHA) y en presencia de otras drogas con eficacia aprobadas, no se sugiere el tratamiento con inotersén 300 mg subcutáneo semanal, pero la evidencia es incierta.
Fuerza: DÉBIL EN CONTRA	

Justificación:

- 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 grave, 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, 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 e indeseables resultan moderados. Se informó un episodio de hemorragia intracraneal fatal, que se le atribuyó a la trombocitopenia generada por el inotersén.

- No se identificaron estudios que consideren los valores y preferencias de los pacientes. El panel de expertos consideró que podría existir variabilidad en la aceptación del tratamiento, dado los eventos adversos moderados previamente descritos.

- Con respecto a los recursos necesarios, el inotersén 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 la aplicabilidad de la indicación, el inotersén no está aprobado por ANMAT (Argentina) para su libre comercialización y su uso actual se encuentra restringido a los pacientes incorporados a un ensayo clínico.

Recomendación 5:

Calidad de la evidencia BAJA	En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional ≤ 2 (NYHA), el tratamiento con patisirán 0.3 mg/kg endovenoso una vez cada 3 semanas podría estabilizar el avance de la enfermedad o generar una mejoría de respuesta de órgano, en ausencia de otros esquemas disponibles con eficacia aprobada pero la evidencia es incierta..
Fuerza: DÉBIL NI EN CONTRA NI A FAVOR	

Justificación:

- La calidad de la evidencia es baja, limitada a un estudio de subgrupo preespecificado que incluyó 126 pacientes con cardiopatía por ATTRv en 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 la media de grosor parietal del ventrículo izquierdo y mejoró la deformación longitudinal global, disminuyó la media de concentración de NT-proBNP y la proporción de resultados cardíacos adversos en comparación con placebo a los 18 meses de seguimiento, lo que sugiere que el patisirán podría detener la progresión de las manifestaciones cardíacas de la ATTRv. Entre sus principales eventos adversos se informaron los relacionados a la infusión (eritema, dolor abdominal, náuseas y 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 una vía de administración invasiva.

- 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 la aplicabilidad de la indicación, el patisirán no está aprobado por ANMAT (Argentina) para su libre comercialización, y su uso actual se encuentra restringido a los pacientes incorporados a un ensayo clínico.

Recomendación 6:

Calidad de la evidencia: MUY BAJA	En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional ≤ 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.
Fuerza: DÉBIL EN CONTRA	

Recomendación 7:

Calidad de la evidencia: MUY BAJA	En pacientes con ATTRwt con cardiopatía clase funcional ≤ 3 (NYHA) y en presencia de otros tratamientos con eficacia aprobada, 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.
Fuerza: DÉBIL A FAVOR	

Justificación:

- 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% tenía clase funcional I o II (NYHA) y 31% clase III o IV. La media de seguimiento fue de 0.9 ± 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% tenía 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 en la cardiopatía por ATTR. Sin embargo, al momento de realizada la guía, no se encuentra disponible en Argentina.

Recomendación 8:

Calidad de la evidencia: MODERADA	En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional ≤ 3 (NYHA), se sugiere el tratamiento con tafamidis 80 mg (tafamidismeglumina 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.
Fuerza: DÉBIL A FAVOR	

Recomendación 9:

Calidad de la evidencia: MODERADA	En pacientes con ATTRwt con cardiopatía clase funcional ≤ 3 (NYHA), se sugiere el tratamiento con tafamidis 80 mg (tafamidismeglumina 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..
Fuerza: DÉBIL A FAVOR	

Justificación:

- 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 y los 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 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:

Calidad de la evidencia: BAJA	En pacientes con ATTRv con cardiopatía clase funcional ≤ 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.
Fuerza: DÉBIL A FAVOR	

Recomendación 11:

Calidad de la evidencia: BAJA	En pacientes con ATTRwt con cardiopatía clase funcional ≤ 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
Fuerza DÉBIL 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 (ATTR-ACT) y el estudio de extensión a largo plazo²⁹ (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), en el análisis según dosis de tafamidis (80 mg vs. 20 mg), la dosificación de 20 mg mostró un *hazard ratio* para supervivencia global de 0.715 (IC 95% 0.450-1.137), con un intervalo de confianza de 95% que cruza la línea del no efecto. A su vez, en el análisis de extensión que comparó la dosis de 80 mg (o su bioequivalente de 61 mg) vs. la de 20 mg, con una mediana de seguimiento de 51 meses, la rama con tafamidis de 80 mg (61mg) demostró reducción de la mortalidad por todas las causas con un HR crudo de 0.700 (0.501-0.979) y ajustado de 0.571 (0.395-0.827).

- 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.

Terapias farmacológicas en desarrollo

En la actualidad, distintas líneas de investigación se encuentran en curso. Basados en comunicaciones anteriores, nuevos agentes farmacológicos como el acoramidis (conocido como AG10), podrían resultar alternativas terapéuticas eficaces para el tratamiento de los pacientes con amiloidosis por TTR³⁰. A su vez, drogas silenciadoras

como el vutrisiran y moléculas como el ION-682884 están siendo evaluadas en estudios en fase III, lo que representaría estrategias terapéuticas emergentes eventualmente eficaces para el tratamiento de la cardiopatía amiloidótica por transtiretina^{31,32}. Conforme se encuentre disponible nueva evidencia, el contenido de esta guía y las recomendaciones emitidas por el panel de expertos podría necesitar adecuarse a la nueva evidencia en un futuro.

Buenas prácticas

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

- **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 cardíaca 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 considerar el trasplante de corazón en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

- **Buena práctica 4:** Evaluar la efectividad del tratamiento: objetivo estabilidad/mejoría clínica, bioquímica o ecocardiográfica de la enfermedad.

Revisión

La revisión externa fue contemplada en el proceso de elaboración de la guía con especialistas en cardiología de distintas instituciones.

El proceso de escritura del desarrollo completo de la guía sigue las guías AGREE³³ y para la publicación en esta revista se adecuó el manuscrito para la guía RIGHT¹⁴.

Limitaciones

Hay muy pocos estudios aleatorizados controlados que investiguen el tratamiento más apropiado para la amiloidosis en diferentes contextos clínicos y bajo distintos aspectos regulatorios y económicos. El diseño de la estrategia de tratamiento se basa en opiniones de expertos, principalmente sustentado por ensayos retrospectivos. Actualmente, el único tratamiento para la cardiopatía por ATTR aprobado por ANMAT es el tafamidis, el resto no están aprobadas y son utilizadas fuera de la indicación para la cual fueron aprobadas (*off label*) o en el contexto de un ensayo clínico (Tabla 4). Es por eso que se resalta la escasa evidencia científica aún disponible y, por ende, la necesidad de adaptar las futuras recomendaciones sobre el tratamiento a actualizaciones según la realidad local y la evidencia científica disponible.

TABLA 4.— Estatus de aprobación de fármacos para el tratamiento de amiloidosis cardiaca por ATTR en Argentina, EE.UU. y Europa

	ANMAT	FDA34	EMA
Tafamidis	Aprobado	Aprobado	Aprobado
	Dosis de 20 mg Aprobada para ATTRv con polineuropatía sintomática estadio I	Dosis de 61 mg Aprobada para ATTRwt-CM y ATTRv- CM	Dosis de 20 mg Aprobada para ATTRv con polineuropatía sintomática estadio I
	Dosis de 61 mg ATTRwt-CM y ATTRv-CM		Dosis de 61 mg ATTRwt-CM y ATTRv-CM
Diflunisal	No disponible en Argentina	No está aprobado su uso en polineuropatía y/o cardiopatía en ATTRwt o ATTRv	No está aprobado su uso en polineuropatía y/o cardiopatía en ATTRwt o ATTRv
Patisiran	No disponible en Argentina	Aprobado para polineuropatía hereditaria por transtiretina (ATTRv)	Aprobado para polineuropatía hereditaria por transtiretina (ATTRv) Estadio 1 y 2
Inotersen	No disponible en Argentina	Aprobado para polineuropatía hereditaria por transtiretina (ATTRv)*	Aprobado para polineuropatía hereditaria por transtiretina (ATTRv). Estadio 1 y 2
Doxiciclina	No está aprobado su uso en polineuropatía y/o cardiopatía en ATTRwt o ATTRv	No está aprobado su uso en polineuropatía y/o cardiopatía en ATTRwt o ATTRv	No está aprobado su uso en polineuropatía y/o cardiopatía en ATTRwt o ATTRv
Ursodesoxicólico	No está aprobado su uso en polineuropatía y/o cardiopatía en ATTRwt o ATTRv	No está aprobado su uso en polineuropatía y/o cardiopatía en ATTRwt o ATTRv	No está aprobado su uso en polineuropatía y/o cardiopatía en ATTRwt o ATTRv

ATTRv: amiloidosis por transtiretina variante; ATTRwt: amiloidosis por transtiretina senil;
CM: cardiomiopatía

*Enmienda para valoración de riesgo

Conclusiones

Esta revisión intenta proveer una guía rigurosa y actualizada de la evidencia disponible para el tratamiento farmacológico específico de la ATTR. En la actualidad existen pocos tratamientos con eficacia comprobada para el tratamiento de ATTR, aunque se encuentran en cursos numerosos ensayos clínicos que pretenden evaluar nuevas opciones farmacológicas silenciadoras o quelantes de la fibrilla amiloide. Estos avances generan nuevos cuestionamientos sobre las estrategias terapéuticas óptimas, inicio oportuno de las mismas en relación al estadio de la enfermedad y la eficacia potencial de la combinación de las terapias estabilizadoras, silenciadoras y quelantes de los depósitos amiloides. Así

mismo, los sistemas de salud tienen la alentadora expectativa de contar con numerosas terapéuticas potencialmente eficaces y el desafío de incorporarlas de manera sustentable. Los avances en cursos generan una perspectiva futura alentadora sobre el tratamiento y el pronóstico de los pacientes que padecen amiloidosis cardiaca.

Acceso a la Guía de Práctica Clínica

El proceso de cada etapa, junto con su desarrollo completo y anexos se encuentra disponible en <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/greenstone/cgi-bin/library.cgi?c=revistas&a=d&d=D1179>

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. Nuvolone M, Merlini G. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 770-80.
2. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42: 1554-68.
3. Aguirre MA, Boietti BR, Nucifora E, et al. Incidence rate of amyloidosis in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Amyloid* 2016; 23: 184-7.
4. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 2015; 20: 117-24.
5. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2017; 70: 991-1004.
6. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation* 2017; 135: 1357-77.
7. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008; 40: 232-9.
8. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36: 2585-94.
9. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, 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: 2879-87.
10. Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016; 37: 1826-34.
11. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 113-22.
12. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. (2013) 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. En: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html>; consultado agosto 2021.
13. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico. En: <https://avalia-t.sergas.gal/Paxinas/web.aspx?tipo=paxtxt&idLista=4&idContido=627&migtab=627&idTax=12034&idioma=es>; consultado agosto 2021.
14. 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.
15. Cruz García V, Fernández Argüelles RA, López Flores JF. Determinación de prioridades por el método Hanlon en el laboratorio de análisis clínicos en un hospital de 2do nivel de atención. En: <http://dSPACE.uan.mx:8080/jspui/handle/123456789/944>; consultado agosto 2021
16. 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 agosto 2021.
17. Rayyan Intelligent Systematic Review. En: <https://rayyanprod.qcri.org/welcome>; consultado septiembre 2021.
18. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
19. Sterne JAC, 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. Study quality assessment tools. En: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>; consultado agosto 2021.
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, 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.
22. Izcovich Giussani A, Crinti JM, González Malla C, Manzotti M, Díaz M, Catalano HN. Como se define una recomendación en medicina en base al GRADE. *Rev Arg Med* 2014; 2: 39-43 .
23. GRADE pro GDT. En: <https://gradepr.org/>; consultado septiembre 2021.
24. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, et al. The guide line implementability appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med Inform Decis Mak* 2005; 5: 23.
25. GLIA Website. En: <http://nutmeg.med.yale.edu/glia>; consultado octubre 2021.
26. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina 2020. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado>; consultado octubre 2021.
27. InfoLEG Información Legislativa. En <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/185000-189999/185077/norma.htm>; consultado octubre 2021.
28. Boletín Oficial. En: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/240777>; consultado octubre 2021.
29. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, 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: 277-85.
30. Inc. KN, Kernel Networks Inc. Efficacy and safety of AG10 in subjects with transthyretin amyloid cardiomyopathy. Case Medical Research. 2019. En: C:\Users\Isabel\Downloads\http://dx.doi.org/10.31525/ct1-nct03860935; consultado octubre 2021.
31. Unique identifier: NCT04153149; Aylam. En: <https://www.clinicaltrials.gov>; consultado octubre 2021.
32. Unique identifier: NCT04136171; Akcea. En: <https://www.clinicaltrials.gov>; consultado octubre 2021.
33. 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.
34. 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: e7-22.
35. Catalano HN, De Vito EL. Una nueva sección de *Medicina (B Aires)* dedicada a las guías de práctica clínica, consensos y recomendaciones. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 659-62.

ANEXO 1. Resumen de evidencia. Cardiopatía amiloidótica por transtiretina

Fármaco	Estudio clínico	Población	Resultados	Efecto adversos	Calidad
Doxiciclina 200 mg y ácido ursodesoxicólico 750 mg	Karlstedt y col. ¹	N = 56. 71 a. Hombres 85% (n = 41) ATTRwt cardíaca 89% (n = 42) y 11% (n = 5) ATTRv cardíaca	Sin cambios significativos en la clase funcional NYHA, troponina-T y NT proBNP	Seis (11%) pacientes no toleraron la terapia (4 = fotosensibilidad, 2 = problemas gastrointestinales)	⊕○○○ MUY BAJA (para mortalidad y respuesta de órgano) ⊕⊕○○ BAJA (para toxicidad)
Inyección subcutánea semanal 300 mg	Benson MD y col. ²	N = 172. Inotersen 112 y placebo 60 108 (63%) tenían cardiomiopatía (75 grupo inotersen y 33 grupo placebo)	En un análisis exploratorio, el <i>strain</i> longitudinal global y otras variables ecocardiográficas no difirieron significativamente entre el grupo de inotersen y el grupo de placebo	-Hemorragia intracraneal fatal (en asociación con recuento de plaquetas <10 000 mm ³ en 1 paciente). -Glomerulonefritis en tres pacientes	⊕⊕○○ BAJA ⊕⊕⊕⊕ ALTA (para toxicidad)
Infusión de 0,3 mg/kg de patisirán (intravenoso) una vez cada 3 semanas durante 18 meses	Solomon y col. ³ Análisis subgrupo de ensayo clínico aleatorizado (APOLLO)	N = 126 Pacientes con ATTRm, y polineuropatía sintomática, ambulatoria (Grado I-II) asociado a grosor basal de la pared del ventrículo izquierdo ≥ 1,3 cm, NYHA <III 61a (54-67). 78% hombres	Reducción del grosor medio del septum interventricular, del <i>strain</i> longitudinal y del pro-BNP a los 9 y 18 meses	Edema periférico (30%). Reacciones asociadas a la infusión (20) En el análisis de subgrupo, la proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca fue mayor en el grupo de patisirán. Esta diferencia puede deberse a desequilibrios iniciales de este subgrupo con respecto al grupo placebo.	⊕⊕○○ BAJA) ⊕○○○ MUY BAJA (para toxicidad)
Diflunisal 250 mg dos veces al día	Castaño A y col. ⁴ Damy T y col. ⁵	N = 13 Pacientes con amiloidosis cardíaca ATTRv o ATTRwt. 69 ± 3 años. Hombres 85% Pacientes con ATTR cardíaca que completaron el tratamiento en el ensayo clínico ATTR-ACT	No se observaron cambios significativos con respecto al valor basal de Troponina, BNP, fracción de eyección y masa del ventrículo izquierdo medida por ecocardiograma	Un paciente interrumpió el tratamiento después de 2 semanas por un aumento significativo de peso y se redujo a la mitad la dosis de diflunisal en otro paciente debido a la preocupación por la sobrecarga de volumen	⊕○○○ MUY BAJA
Tafamidis 80 mg (equivalente 61 mg)	Estudio de extensión ATTR-ACT		Los pacientes tratados con Tafamidis 61 mg tuvieron una menor mortalidad que los pacientes del control	Los eventos adversos más frecuentes para ambos grupos fueron la aparición de fibrilación auricular y las infecciones	⊕○○○ MODERADO

ATTRwt: amiloidosis por transtiretina senil; ATTRv: amiloidosis por transtiretina variante

- Karlstedt E, Jimenez-Zepeda V, Fine NM, et al. Clinical experience with the use of doxycycline and ursodeoxycholic acid for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Card Fail* 2019; 25: 147-53.
- 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.
- Solomon SD, Maurer MS, Merlini G, et al. Effects of patisirán, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation* 2019; 139: 431-43.
- Castaño A, Delisle S, Maurer MS, et al. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail* 2012; 18: 315-9.
- Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, 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: 277-85.