



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

“La Porfiria Aguda Intermitente en la Región de Murcia: fenotipo clínico-bioquímico y calidad de vida”

Autor:

Juan Francisco Buendía Martínez

Directora:

Dra. D<sup>a</sup>. Encarnación Guillén Navarro

Murcia, junio de 2019





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

“La Porfiria Aguda Intermitente en la Región de Murcia: fenotipo clínico-bioquímico y calidad de vida”

Autor:

Juan Francisco Buendía Martínez

Directora:

Dra. D<sup>a</sup>. Encarnación Guillén Navarro

Murcia, marzo de 2019





# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La Dra. D<sup>a</sup>. Encarnación Guillén Navarro como directora de la Tesis Doctoral titulada “La Porfiria Aguda Intermitente en la Región de Murcia: fenotipo clínico-bioquímico y calidad de vida” realizada por Don Juan Francisco Buendía Martínez en el Departamento de Ciencias de la Salud, autoriza su presentación a trámite dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007 y 778/98, en Murcia a 24 de junio de 2019.

Dra. D<sup>a</sup> Encarnación Guillén Navarro



## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

La porfiria aguda intermitente (PAI) es una enfermedad metabólica de origen genético en la que la enzima hidroximetilbilano sintetasa (HMBS) es parcialmente deficiente. Como consecuencia, la vía de biosíntesis de hemo puede encontrarse hipoactiva en estos pacientes. La PAI es de herencia autosómica dominante con penetrancia reducida y expresividad variable, y representa la forma más común de las porfirias agudas en Europa.

El curso clínico de la enfermedad se caracteriza por ataques neuroviscerales agudos que afectan al sistema nervioso en todos sus niveles (autónomo, periférico y central). Las características más frecuentes de los ataques agudos son: dolor abdominal, náuseas, vómitos, taquicardia e hipertensión, que pueden complicarse con hiponatremia, cambios mentales, convulsiones, neuropatía periférica o incluso insuficiencia respiratoria y coma. El porfobilinógeno (PBG) y el ácido 5-aminolevulínico (ALA) son los primeros metabolitos de la vía de síntesis de hemo. Tanto ALA como PBG se excretan en la orina de forma abundante durante los ataques de PAI, y su detección se utiliza para confirmar el diagnóstico. Las complicaciones más frecuentes a largo plazo son la hipertensión arterial (HTA), enfermedad renal crónica (ERC), y el carcinoma hepatocelular (CHC).

A los portadores de la enfermedad sin evidencia de ataques agudos se les conoce clásicamente como PAI latente. Cuando la PAI se expresa clínicamente con ataques neuroviscerales agudos se habla de PAI manifiesta. La penetrancia de la enfermedad es incompleta, se considera que solo en el 10-20% de los portadores desarrollan una PAI manifiesta. Se ha observado una correlación genotipo/fenotipo, de manera que las variantes genéticas que producen un codón stop tienden a ser sintomáticas con mayor frecuencia. También se ha visto que determinadas mutaciones con efecto fundador presentan una penetrancia mayor. Hasta la fecha, se han notificado más de 400 mutaciones de *HMBS* patógenas, la mayor parte son variantes genéticas privadas y generalmente se encuentran solo en una sola familia.

Los ataques neuroviscerales se producen en situaciones de alta demanda de hemo, lo que conduce a la acumulación de precursores porfirínicos como resul-

tado de una sobreestimulación de la síntesis del hemo hepático. Los factores que aumentan la demanda de hemo incluyen diversos fármacos, cambios hormonales, estrés y ayuno. Aparte de las crisis agudas de PAI, actualmente se valora la posible asociación de síntomas crónicos, principalmente ansiedad, dolor y fatiga crónica.

Murcia es una región en el sureste de España donde se ha observado una alta prevalencia PAI desde la década de los setenta. En 2003 se identificó la variante patogénica fundadora NM\_000190.3 (HMBS): c.669\_698del30, de manera que la mayoría de los portadores de PAI en Murcia comparten este mismo defecto molecular.

En este trabajo se han estudiado los diferentes fenotipos clínicos, las características bioquímicas y la base molecular previamente identificada de los individuos con PAI latente y manifiesta que se siguen de forma rutinaria en la Sección de Genética Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia.

## **OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo es describir las principales características clínicas y bioquímicas y la calidad de vida de los pacientes con PAI en la Región de Murcia.

## **PARTICIPANTES, MATERIALES Y MÉTODOS**

Se incluyeron 55 pacientes, todos con diagnóstico molecular confirmado de una variante genética patogénica en el gen *HMBS*. Todos ellos fueron evaluados en la Sección de Genética Médica del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia. Los datos de los pacientes se recopilaron durante las visitas médicas mediante anamnesis general, una entrevista dirigida y exploración física y fueron confirmados mediante revisión de la historia clínica. Se pidió a todos los sujetos que completaran el cuestionario EQ-5D-5L de calidad de vida. Se realizaron además pruebas de laboratorio de rutina, incluyendo hemograma, glucosa, electrolitos y función renal y hepática de acuerdo con los métodos estándar, y se realizó un examen ecográfico abdominal a cada participante. Las concentraciones de ALA y PBG en orina se obtuvieron de una muestra de orina espontánea y se normalizaron por niveles de creatinina (U-ALA/Cr y U-PBG/Cr).

## RESULTADOS

De los 55 participantes, 23 (41,8%) eran hombres y 32 (58,2%) mujeres, la edad media fue de 44,7 [16-77] años. El 49,1% (27/55) de los individuos incluidos tenían antecedentes de crisis agudas de PAI, lo que significa que la prevalencia de la PAI manifiesta en Murcia es de al menos 2,5 por 150,000 habitantes. El 80% del total de individuos eran portadores de la mutación fundadora (669\_698del). El riesgo de sufrir crisis de PAI fue 2,04 veces mayor en mujeres que en hombres. La penetrancia de la mutación fundadora puede estimarse en el 45,4% (20/44). La edad media de inicio (primera crisis) de la enfermedad fue de 30,8 años (DE=10,08) (29,9 en mujeres y 33,8 en hombres). La edad de inicio en los pacientes con la mutación fundadora c.669-698del fue más avanzada que en el resto de variantes patógenas, aunque solo de manera significativa en los hombres ( $p < 0,05$ ). El número medio de ataques neuroviscerales en la PAI manifiesta fue de 2,45 en mujeres y de 1,43 en hombres y la mayor parte de los pacientes (81,5%) habían tenido únicamente 3 o menos crisis de PAI a lo largo de su vida. La tasa de crisis en el último año fue de 0,15 y ningún paciente presentó más de 4 crisis al año. El tiempo medio transcurrido desde la última crisis en el momento del estudio era de 16,17 años (DE=12,6).

La condición de PAI manifiesta se asoció fuertemente a la enfermedad renal crónica (ERC) y a una tasa de filtración glomerular (FG) más baja ( $p = 0,0018$  y  $p < 0,001$ ). De todos los factores estudiados, el FG de los pacientes con PAI manifiesta estaba principalmente relacionado con el número de crisis sufridas.

Los niveles de colesterol total, LDL y HDL estaban elevados en los pacientes con PAI manifiesta respecto a los individuos con PAI latente. Especialmente niveles más elevados de HDL en suero se asociaron a los antecedentes de crisis de PAI ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, el diagnóstico de dislipemia no fue más frecuente ni más precoz en PAI manifiesta.

Los valores medios de U-PBG/Cr y U-ALA/Cr fueron 17,09  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  (DE=15,93) y 9,86  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  (DE=6,76) en pacientes con PAI manifiesta, y 1,32  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  (DE=2,29) y 6,06  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  (DE=4,35) respectivamente en PAI latente. Los niveles de U-PBG/Cr se encontraron significativamente elevados en PAI manifiesta al comparar con PAI latente ( $p < 0,001$ ). En PAI manifiesta se observó que por cada unidad de U-ALA/Cr, el U-PBG/Cr se ve incrementado de media en 2 unidades, relación que no ocurre en individuos con PAI latente.

Los síntomas crónicos fueron frecuentes entre los pacientes con PAI manifiesta. Especialmente el dolor abdominal inespecífico ( $p=0,0023$ ), la fatiga ( $p=0,0129$ ), las mialgias ( $p=0,0261$ ) y el insomnio ( $p=0,0437$ ), que, aunque presentes en PAI latente, fueron más frecuentes en PAI manifiesta. El cuestionario EQ-5D-5L reveló que los problemas de “dolor” ( $p<0,001$ ), “depresión-ansiedad” ( $p=0,0201$ ) y “movilidad” ( $p=0,0131$ ) fueron de mayor importancia en el grupo de PAI manifiesta que en el grupo de PAI latente. Del mismo modo, el índice EQ-5D-5L (0,808 frente a 0,926,  $p=0,0497$ ) y el VAS (75,44% frente a 86,78%) fueron más bajos entre los pacientes con PAI.

## DISCUSIÓN

La mayor parte de los pacientes con PAI en la Región de Murcia son portadores de la mutación fundadora c.669\_698del. Debido a este efecto fundador, la prevalencia de la PAI en la Región de Murcia es mayor que la observada en su entorno. Como se ha observado en otras mutaciones fundadoras, la penetrancia de la variante genética c.669\_698del fue mayor de lo clásicamente estimado y en el sexo femenino el riesgo de sufrir crisis fue mayor que entre los hombres, por lo que la mayor parte de los pacientes con PAI manifiesta fueron mujeres. La tasa de crisis por paciente era mucho menor de 4 crisis al año, de manera que la población con PAI manifiesta en Murcia por lo general puede clasificarse como PAI manifiesta con crisis esporádicas. La mayoría no habían sufrido ataques durante años, por lo tanto, los resultados de este trabajo no deben atribuirse a los efectos de crisis recientes, aunque sí podrían tener su origen en secuelas de crisis neuroviscerales pasadas.

La complicación más frecuente y de inicio más temprano asociada con la PAI manifiesta fue la ERC. El origen del daño renal en la PAI parece consecuencia directa de las crisis neuroviscerales y puede aparecer desde los primeros episodios. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a la función renal desde el comienzo de la enfermedad.

Aunque se encontraron niveles alterados de colesterol en los pacientes con PAI manifiesta, esto no supuso un inicio más precoz de tratamiento hipolipemiante. La repercusión clínica de la dislipemia asociada a PAI manifiesta es poco significativa en pacientes jóvenes.

En PAI manifiesta, niveles elevados de U-ALA/Cr se corresponden con niveles altos de U-PBG/Cr, lo que significa que el PBG se acumula en suero y tejidos. Este fenómeno no se ha observado en PAI latente, lo que probablemente refleja un peor funcionamiento en la vía de síntesis de hemo en pacientes que han sufrido crisis de PAI con anterioridad. Esta disfunción de la vía no puede explicarse únicamente por el defecto en uno de los alelos de *HMBS*, ya que esta ocurre tanto en PAI manifiesta como en PAI latente. Así mismo, deben existir otros factores adicionales y diferentes a la sobreexpresión de *ALAS-1* por dos razones: 1) los niveles de U-ALA/Cr fueron similares en PAI manifiesta y PAI latente y 2) niveles elevados de U-ALA/Cr en PAI latente no se traducen en mayores niveles de U-PBG/Cr, como sí ocurre en PAI manifiesta. La disfunción de la vía de síntesis de hemo produce acúmulo de PBG y déficit de hemoproteínas, lo que podría explicar algunas manifestaciones crónicas de la enfermedad.

Los pacientes con PAI manifiesta de este estudio, a pesar de tener una tasa de crisis muy baja y de no sufrir crisis durante largos periodos de tiempo, presentan frecuentemente sintomatología crónica. Además, su calidad de vida se ve deteriorada durante los períodos libres de crisis. Los problemas de salud más frecuentes fueron: el dolor, la ansiedad y la fatiga crónica. Estos síntomas son similares, pero más leves, a los síntomas crónicos descritos en PAI manifiesta con ataques recurrentes. La PAI, por tanto, debe considerarse como una enfermedad crónica que cursa con crisis agudas intermitentes y con sintomatología crónica.

**PALABRAS CLAVE:** *porfiria aguda intermitente, Región de Murcia, síntomas crónicos, calidad de vida.*



## ABSTRACT

### INTRODUCTION

Acute intermittent porphyria (AIP) is a genetic metabolic disease in which hydroxymethylbilane synthase (HMBS) enzyme is partially deficient, as a consequence heme biosynthesis pathway is underactive in these patients. AIP is an autosomal dominant condition with reduced penetrance and variable expressivity and represents the commonest form of the acute porphyrias in Europe.

The clinical course of the disease is characterized (in 10-20% of carriers) by acute neurovisceral attacks involving the autonomic, peripheral and central nervous systems. Severe abdominal pain, nausea, vomiting, tachycardia, and hypertension are the more frequent features of acute attacks that may be complicated by hyponatremia, mental changes, convulsions, peripheral neuropathy or even respiratory failure and coma. Copious amounts of heme precursors, porphobilinogen (PBG) and 5-aminolevulinic acid (ALA) are excreted in urine during AIP attacks and their detection is used to confirm the diagnosis. The most common long-term complications are hypertension, chronic kidney disease (CKD), and hepatocellular carcinoma (HCC).

AIP is clinically expressed as episodic acute neurovisceral attacks (manifest AIP) only in 10-20% of carriers. Carriers with no evidence of acute attacks are classically known as latent AIP. The neurovisceral attacks occur in situations of high demand of haem, as result of an overstimulation of the hepatic haem synthesis and porphyrinic precursors accumulation. Exogenous factors that increase haem demand include diverse drugs, hormonal changes, stress and fasting. Endogenous factors are not well known. A genotype/phenotype correlation has been observed, and nonsense genetic variants trend to be more frequently symptomatic. To date, over 400 pathogenic *HMBS* mutations have been reported, the larger part are private mutations and are usually found only in a single family.

Murcia is a region in the south-east of Spain where an unexpected high AIP prevalence has been observed since the decade of the seventies. In 2003 the same novel mutation, NM\_000190.3 (*HMBS*):c.669\_698del30 was identified in twelve unrelated families. The evaluation of the haplotypes linked to this novel mutation

revealed an ancestral founder effect, so that most AIP carriers in Murcia share this same molecular defect.

In this study we report the clinical phenotypes, biochemical and molecular characteristics of AIP patients and carriers that are routinely followed in the Medical Genetics Section of the Murcia Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

## **PARTICIPANTS, MATERIALS, AND METHODS**

55 patients with molecular diagnosis of a pathogenic genetic variant in *HMBS* gene were included. All of them were evaluated in the Medical Genetics Section of the Murcia HCUVA. Patients' data were retrospectively collected from an in-person medical interview and medical records. The EQ-5D-5L health status questionnaire was applied to all the subjects. Routine laboratory tests, including blood counts, glucose, electrolytes and renal and liver function were performed according to standard methods, and a liver ultrasound examination was performed to each participant. ALA and PBG levels in urine were obtained from a spontaneous urine sample and standardized by creatinine levels (U-ALA/Cr and U-PBG/Cr)

## **OBJECTIVE**

The aim of this work is to describe the current health status, chronic manifestations and quality of life of AIP patients and asymptomatic carriers in Murcia.

## **RESULTS**

From the 55 participants, 23 (41.8%) were males and 32 (58.2%) females, mean age was 44.7 [16-77] years. 49.1% of the individuals included had a history of AIP acute attacks, which means that manifest AIP prevalence in Murcia is at least 2.5 per 150,000 inhabitants, considerably higher than the European average. 80% of the total carried the founder mutation c.669\_698del. In the group of manifest AIP there were more women than men (ratio of 3:1). Mean age of onset of the disease was 30.8 years (SD=10.08) (29.9 in women and 33.8 in men). Age of onset in AIP patients with the founder mutation c.669-698del was higher than in the rest

of pathogenic variants, although only significantly in men. The average number of neurovisceral attacks in manifest AIP was 2.45 in women and 1.66 in men, and most of the patients (81.5%) had suffered only 3 or less AIP attacks throughout their lives. The rate of acute attacks in the last year was 0.11 and no patient presented more than 4 attacks a year. The average time elapsed since the last neurovisceral attack at the time of study was 16.17 years (SD=12.6).

Manifest AIP condition was strongly associated to chronic kidney disease (CKD) and lower estimated glomerular filtration rate (GFR) ( $p=0.0018$  and  $p<0.001$ ). The number of acute attacks in each patient was the main factor related to GFR.

Total cholesterol, LDL and HDL levels were elevated in patients with manifest PAI compared to individuals with latent AIP. Mainly higher levels of HDL in serum were associated with AIP attacks background ( $p=0.0002$ ). However, the diagnosis of dyslipidemia was not more frequent or more precocious in manifest PAI.

Mean U-PBG/Cr and U-ALA/Cr values were 17.09  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  (SD=15.93) and 9.86  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  (SD=6.76) in AIP patients, and 1.32  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  (SD=2.29) and 6.06  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  (SD=4.35) respectively in asymptomatic carriers. U-PBG/Cr was significantly increased in manifest AIP ( $p=0.0001$ ). In manifest AIP patients, it was observed that for each U-ALA/Cr unit the U-PBG/Cr was on average increased by 2 units, a relationship that does not occur in individuals with latent AIP.

Chronic symptoms were frequent among AIP patients. Especially recurrent unspecific abdominal pain ( $p=0.0023$ ), fatigue ( $p=0.0129$ ), myalgias ( $p=0.0261$ ) and insomnia ( $p=0.0437$ ) were more prevalent in manifest AIP than in asymptomatic carriers. The EQ-5D-5L questionnaire revealed that "pain" ( $p=0.0001$ ), "anxiety-depression" ( $p=0.0201$ ) and "mobility" ( $p=0.0131$ ) problems were of greater importance in manifest AIP than in latent AIP. Likewise, the EQ-5D-5L index (0.808 vs 0.926,  $p=0.0497$ ) and the VAS (75.44% vs 86.78%) were lower among AIP patients.

## DISCUSSION

Most AIP patients in the Region of Murcia are carriers of the founder mutation (669-698del). Due to this founder effect, the prevalence of the AIP in the Region of Murcia is greater than that observed in its environment. Most of the manifest AIP patients were women and the rate of acute attacks per patient was much less than

4 crises a year. Most of them had not suffered any attack for years, so this work has focused on an AIP population with sporadic attacks.

The most frequent and earliest chronic complication associated to manifest AIP was CKD. Renal damage in manifest AIP appears directly caused by neurovisceral attacks and may occur since the first attacks. Therefore, special attention should be paid to renal function since the onset of the disease.

Although altered levels of cholesterol were found in manifest AIP patients, this did not represent an earlier onset of hypolipidemic treatment. The clinical impact of dyslipidemia associated to manifest AIP has little impact on young patients.

In manifest AIP patients, increased levels U-ALA produce a PBG accumulation, a phenomenon that was not observed in latent PAI. This fact probably reflects a lower functioning of the heme synthesis pathway in patients with a history of AIP attacks. This hypofunction of the pathway cannot be explained solely by the defect in one of the *HMBS* alleles, since this occurs both in AIP manifest as in latent AIP. Therefore, other additional factors must exist. These factors are different to the overpressure of *ALAS-1* for two reasons: 1) the levels of U-ALA/Cr. The same members in PAI must be present and latent PAI and 2) high levels of U-ALA/Cr in latent PAI do not produce higher levels of U-PBG/Cr. The hypofunction of the heme synthesis pathway produces accumulation of PBG and heme proteins deficiency, which could explain some chronic manifestations of the disease.

Sporadically symptomatic AIP patients frequently suffered from chronic symptomatology and impaired quality of life during the non-attack periods. The most frequent health problems were pain, anxiety and chronic fatigue, similar but milder to those in manifest AIP with recurrent attacks. AIP should be considered as a chronic condition with chronic symptomatology and with intermittent attacks.

**KEYWORDS:** *acute intermittent porphyria, Region of Murcia, chronic manifestations, quality of life.*

## AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas a las que debo agradecer su ayuda, sin la cual este trabajo nunca habría visto la luz. En primer lugar, a los pacientes y sus familiares, por su disponibilidad y colaboración. A Encarna Guillén, por haber confiado en mí para este trabajo hace algunos años ya, durante mi residencia de neurología. Al personal de los servicios de Genética Médica y Análisis Clínicos del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca y de los centros de salud de Blanca y Abarán por facilitar las visitas médicas y la recogida y procesamiento de pruebas. A Carmen Carazo por su infinita paciencia. A María, por esa capacidad que tanto admiro y envidio de organización y planificación, he aprendido mucho trabajando estos años a su lado y todo agradecimiento es poco. A Carmen, Alfonso, Sara y Dani por ayudarme a sacar tiempo de donde no había. A mi madre y mi hermana Noli por apoyarme y estar ahí, no solo en este episodio, sino a lo largo de toda mi vida. Y por supuesto a Marianela, que por su cariño y por su capacidad de sacar lo mejor de mí ha hecho posible que consiga lo que nunca habría podido hacer solo.

Quiero dedicar esta tesis doctoral a mi padre, que tan orgulloso se habría sentido, y a sus nietos Alfonso y Juan que tan orgullosos espero que se sientan algún día.



*El ojo que ves no es  
ojo porque tú lo veas;  
es ojo porque te ve.*

Antonio Machado



ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	27
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	31
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	33
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	37
1.1. IMPORTANCIA DEL GRUPO HEMO .....	39
1.2. METABOLISMO DEL GRUPO HEMO .....	40
1.2.1. Biosíntesis del grupo hemo .....	40
1.2.2. Regulación de síntesis del grupo hemo .....	42
1.2.2.1. Regulación de la síntesis de hemo a través de ALAS...	42
1.2.3. Catabolismo del grupo hemo.....	44
1.3. CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS .....	46
1.3.1. Base enzimática y molecular de la Porfiria Aguda Intermitente (PAI) .....	49
1.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA PAI.....	50
1.4.1. Prevalencia de la PAI.....	50
1.4.2. Penetrancia de la PAI .....	52
1.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA PAI.....	55
1.6. CLÍNICA AGUDA DE LA PAI.....	59
1.6.1. Crisis neuroviscerales.....	59
1.6.2. Factores precipitantes.....	66
1.7. MANIFESTACIONES CRÓNICAS, COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LA PAI Y SU REPERCUSIÓN SOBRE LA CALIDAD DE VIDA .....	69
1.7.1. Síntomas crónicos en la PAI.....	70
1.7.2. Perfil lipídico en la PAI.....	71
1.7.3. Hipertensión y enfermedad renal en la PAI.....	72
1.7.4. Carcinoma hepatocelular .....	73
1.7.5. Estimación de la calidad de vida y su aplicabilidad a la PAI.....	74
1.8. VARIABILIDAD FENOTÍPICA EN LA PAI.....	76
1.8.1. La PAI en la infancia .....	77

1.9. DIAGNÓSTICO DE LA PAI.....	78
1.9.1. Diagnóstico de las crisis neuroviscerales.....	78
1.9.2. Diagnóstico del tipo de porfiria aguda .....	82
1.9.3. Caracterización molecular .....	84
1.10. TRATAMIENTO DE LA PAI.....	84
1.10.1. Prevención de las crisis neuroviscerales .....	84
1.10.2. Tratamiento de las crisis neuroviscerales .....	85
1.10.3. Tratamiento preventivo de las crisis recurrentes .....	88
1.10.4. Manejo de la PAI en el embarazo .....	90
1.10.5. Terapias innovadoras.....	91
1.11. LA PAI EN LA REGIÓN DE MURCIA.....	91
<b>II. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>93</b>
<b>III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>97</b>
3.1. HIPÓTESIS .....	99
3.2. OBJETIVOS.....	99
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>101</b>
4.1. TIPO DE ESTUDIO .....	103
4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	103
4.3. RECOGIDA DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS .....	104
4.4. RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS. DETERMINACIÓN DE ALA Y PBG Y OTRAS DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS.....	106
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	107
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>109</b>
5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA .....	111
5.1.1. Edad, sexo y tipo de variante genética causante de PAI.....	111
5.1.2. Motivo y edad de diagnóstico de la enfermedad.....	112
5.1.3. Distribución geográfica de la PAI en la Región de Murcia .....	113
5.1.4. Estratificación clínica: PAI manifiesta y PAI latente .....	113
5.1.5. Características de la PAI manifiesta.....	114
5.1.5.1. Penetrancia de la enfermedad según el sexo .....	114
5.1.5.2. Edad de la primera crisis.....	116

---

5.1.5.3. Número de crisis por paciente .....	117
5.1.5.4. Distribución estacional de las crisis de PAI .....	119
5.2. PRECIPITANTES DE CRISIS DE PAI Y HÁBITOS TÓXICOS .....	120
5.2.1. Crisis relacionadas con factores precipitantes.....	120
5.2.2. Hábitos tóxicos .....	122
5.2.2.1. Influencia de los hábitos tóxicos en la PAI.....	123
5.2.3. Fármacos no seguros en PAI.....	125
5.3. SÍNTOMAS CRÓNICOS .....	125
5.4. PERFIL LIPÍDICO .....	128
5.5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL .....	130
5.5.1. Prevalencia de HTA en PAI respecto a la población general .....	132
5.6. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y FILTRADO GLOMERULAR ...	133
5.6.1. Enfermedad renal crónica en PAI manifiesta y PAI latente .....	133
5.6.2. Filtrado glomerular en PAI manifiesta y PAI latente.....	134
5.6.3. Cociente proteína/creatinina (P/C).....	138
5.7. VALORACIÓN HEPÁTICA .....	138
5.8. AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO.....	138
5.8.1. Antecedentes de polineuropatía asociada a PAI .....	138
5.8.2. Exploración del sistema nervioso periférico .....	139
5.8.3. Síntomas sensitivos.....	140
5.9. OTROS DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS DE INTERÉS .....	141
5.9.1. Diabetes mellitus.....	141
5.9.2. Hemoglobina y ferritina .....	141
5.10. PRECURSORES ALA Y PBG EN ORINA.....	142
5.10.1. Niveles de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr .....	142
5.10.2. Relación entre la expresividad de la PAI y los niveles de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr .....	143
5.10.3. Efecto de ALA sobre PBG en PAI manifiesta y PAI latente .....	144
5.11. ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	146
5.11.1. Influencia del IMC sobre U-ALA/Cr y U-PBG/Cr.....	146
5.12. CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN DIFERENTES CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS.....	147
5.13. RELACIÓN DE U-ALA Y U-PBG CON OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS.....	152
5.13.1. Influencia de ALA y PBG sobre los síntomas crónicos .....	152

5.13.2. Triglicéridos y colesterol.....	153
5.13.3. Filtrado glomerular.....	155
5.13.4. Enzimas hepáticas.....	155
5.14. CALIDAD DE VIDA.....	156
5.14.1. Marcadores de calidad de vida respecto a la población general	159
<b>VI. DISCUSIÓN</b> .....	163
6.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA .....	165
6.1.1. Prevalencia de la PAI en la Región de Murcia.....	165
6.1.2. Motivo y edad de diagnóstico .....	165
6.1.3. Distribución geográfica de la PAI en la región de Murcia.....	166
6.1.4. Penetrancia y edad de inicio según el sexo .....	167
6.1.5. Expresividad. Penetrancia de la mutación fundadora.....	167
6.2. PRECIPITANTES DE CRISIS.....	168
6.2.1. Hábitos tóxicos .....	168
6.2.2. Fármacos no seguros .....	169
6.3. SÍNTOMAS CRÓNICOS .....	169
6.4. PERFIL LIPÍDICO .....	175
6.5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ...	179
6.6. VALORACIÓN HEPÁTICA .....	182
6.7. SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS AL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO.....	184
6.8. VALORES BASALES DE U-ALA/CR Y U-PBG/CR.....	185
6.8.1. Valores basales de U-PBG/Cr en el diagnóstico de las crisis agudas.....	185
6.8.2. Disfunción de la vía de síntesis del grupo hemo en PAI manifiesta .....	187
6.8.3. Relación entre los niveles de U-ALA/Cr y los síntomas crónicos	190
6.9. CALIDAD DE VIDA.....	192
6.10. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS.....	193
6.10.1. Características fenotípicas de la mutación fundadora c.668_698del .....	195
6.11. APLICABILIDAD CLÍNICA Y POSIBLES INVESTIGACIONES FUTURAS .....	198

ÍNDICE GENERAL	25
<b>VII. CONCLUSIONES</b> .....	201
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	205
<b>ANEXOS</b> .....	225
ANEXO 1. DIFUSIÓN DE RESULTADOS Y PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RELACIONADOS CON LA REALIZACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS DOCTORAL.....	227
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPA- CIÓN EN EL ESTUDIO.....	229
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA CESIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS A BIOBANCO.....	231
ANEXO 4. CUESTIONARIO CLÍNICO.....	237
ANEXO 5. CUESTIONARIO “EUROQOL 5 DIMENSIONS”. VERSIÓN EQ-5D-5L .....	241



**ABREVIATURAS**

ABCB10	casete de unión a ATP B10 (ATP-binding cassette B10)
AD	autosómica dominante
ADP	porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa
ADRES	secuencia intensificadora de respuesta a fármacos del gen ALAS1 (aminolevulinic acid synthase drug-responsive enhancer sequence)
AIDP	polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy)
AhR	receptor de aril hidrocarburos
ALA	ácido 5-aminolevulínico
ALAD	ácido 5-aminolevulínico deshidratasa (también PBGS)
ALAS	ácido 5-aminolevulínico sintetasa
ALAS1/ <i>ALAS1</i>	isoforma 1 o constitutiva de ALAS/ gen codificante de la isoforma 1 de ALAS
ALAS2/ <i>ALAS2</i>	isoforma 2 o eritroide de ALAS/ gen codificante de la isoforma 2 de ALAS.
AP-1	proteína activadora 1 (activator protein-1)
apoCYP	apocitocromos P450
ARNi	ARN de interferencia
ARNm	ARN mensajero
ASHE	pacientes sin crisis agudas con niveles elevados de PBG y ALA en orina (asymptomatic high excretors).
Bach 1	proteína reguladora de transcripción Bach 1
CAR	receptor constitutivo de androstanos
CHC	carcinoma hepatocelular
CO	monóxido de carbono
COPROgenio	coproporfirinógeno
COPRO-OX	coproporfirinógeno oxidasa
CPH	coproporfiria hereditaria

---

Cr	creatinina
CREB	proteína de unión al elemento de respuesta a AMPc (cAMP responsive element binding protein)
CRIM	material inmrológico con reacción cruzada (cross-reacting immunological material)
CYP/CYP	enzimas citocromo P450/ genes codificantes de enzimas citocromo P450
DE	desviación estándar
DM	diabetes mellitus
EPO	eritropoyetina
EQ-VAS	escala visual de EQ-5D-5L (visual analog scale)
ERC	enfermedad renal crónica
FECH	ferroquelatasa
Fe <sup>2+</sup>	hierro ferroso
FG	filtrado glomerular
FOXO1	proteína de la caja Forkhead O1 (forkhead box protein O1)
GATA-1	factor de transcripción eritroide o factor de transcripción de globina 1
GCs	guanilato ciclasa soluble
GMPc	guanosin monofosfato cíclico
GnRH	hormona liberadora de gonadotropina
GGT	gamma glutamil transferasa
GOT	transaminasa glutámico-oxalacética
GOT2	transaminasa glutámico-oxalacética isoforma mitocondrial
GPT	transaminasa glutámico pirúvica
Hb	hemoglobina
HMB	hidroximetilbilano
HMBS/HMBS	hidroximetilbilano sintasa (también PBGD) / gen codificante de hidroximetilbilano sintasa
HNF3	factor nuclear hepático 3 (hepatic nuclear factor-3)
HMOX	hemo oxigenasa

---

HMOX-1/ <i>HMOX-1</i>	isoforma 1 HMOX/gen codificante de HMOX-1
HMOX-2/ <i>HMOX-2</i>	isoforma 2 HMOX/gen codificante de HMOX-2
HRM	dominio regulador de unión a hemo
HTA	hipertensión arterial
IRE	elemento de respuesta a insulina
IRP	proteínas reguladoras del hierro
Kb	kilobase
KDa	kilodalton
LONP1	proteasa lon mitocondrial-1
Maf	factor de transcripción Maf
Mens	metaloporfirinas
MFRN1	mitoferrina 1
NF-1	factor nuclear 1(nuclear factor-1)
NRF-1	factor respiratorio nuclear 1(nuclear respiratory factor 1)
Nrf-2	factor nuclear eritroide 2
NOS	óxido nítrico sintasa
ON	óxido nítrico
PAI	porfiria aguda intermitente
pb	pares de bases
PBG	porfobilinógeno
PBGD	porfobilinógeno desaminasa (también HMBS)
PBGS	porfobilinógeno sintasa
P/C	cociente proteína creatinina
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
PCT	porfiria cutánea tarda
PEC	porfiria eritropoyética congénita
PEPT2/ <i>PEPT2</i>	transportador de péptido humano 2/ gen del transportador de péptido humano 2
PGC-1 $\alpha$	proteína 1 $\alpha$ coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ co-activator 1 $\alpha$ )

---

PHA	porfiria hepática aguda
PPAR	receptor activado por proliferador de peroxisoma.
PPE	protoporfiria eritropoyética
PPELX	protoporfiria eritropoyética ligada a X
PROTO	protoporfirina
PROTOgeno	protoporfirinógeno
PROTO-OX	protoporfirinógeno oxidasa
PRES	leucoencefalopatía posterior reversible (posterior reversible encephalopathy síndrome).
PV	porfiria variegata
PXR	receptor pregnano X
RM	resonancia magnética
RNs	receptores nucleares
SIADH	secreción inadecuada de hormona antidiurética
SNA	sistema nervioso autónomo
SNC	sistema nervioso central
Sp1	proteína de especificidad 1 (specificity protein 1)
TBP	proteínas de unión a TATA
UROgeno	uroporfirinógeno
UROD	uroporfirinógeno descarboxilasa
UROS	UROgeno III sintasa

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.1.</b> Estructura del grupo hemo.....	39
<b>Figura 1.2.</b> Esquema de los procesos de biosíntesis y catabolismo del grupo hemo y sus mecanismos reguladores .....	41
<b>Figura 1.3.</b> Vía de síntesis del grupo hemo y los enzimas involucrados .....	46
<b>Figura 1.4.</b> Efecto fundador .....	52
<b>Figura 5.1.</b> Principales características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio .....	111
<b>Figura 5.2.</b> Distribución de las variantes patogénicas del gen <i>HMBS</i> en la población de pacientes con PAI que participó en este estudio ...	112
<b>Figura 5.3.</b> Distribución geográfica de la PAI en Murcia según el domicilio habitual de los pacientes incluidos en el estudio .....	113
<b>Figura 5.4.</b> Porcentaje de pacientes varones y mujeres respecto al total de pacientes con PAI manifiesta.....	115
<b>Figura 5.5.</b> a) Proporción de varones con PAI manifiesta sobre el total de varones con diagnóstico de PAI. b) Proporción de mujeres con PAI manifiesta sobre el total de mujeres con diagnóstico de PAI.....	115
<b>Figura 5.6.</b> Edad de la primera crisis de PAI de los pacientes incluidos en el estudio .....	116
<b>Figura 5.7.</b> Distribución de pacientes según el número de crisis sufridas....	118
<b>Figura 5.8.</b> Número de crisis registradas en cada mes del año. Durante el verano se produjeron menos crisis.....	120
<b>Figura 5.9.</b> Frecuencia de aparición de factores precipitantes en la PAI .....	121
<b>Figura 5.10.</b> Diferentes factores precipitantes de crisis y su frecuencia de aparición en los pacientes del estudio.....	122
<b>Figura 5.11.</b> Hábitos tóxicos en la PAI. Arriba en todos los individuos del estudio.....	123

---

<b>Figura 5.12.</b> Síntomas crónicos en pacientes con PAI latente y con PAI manifiesta.....	127
<b>Figura 5.13.</b> Filtrado glomerular en pacientes con PAI latente y PAI manifiesta.....	136
<b>Figura 5.14.</b> Relación entre los niveles de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr .....	145
<b>Figura 5.15.</b> Dominios EQ-5D-5L en PAI manifiesta (PAI M) y PAI latente (PAI L) .....	157
<b>Figura 6.1.</b> Distribución según edad de la crisis de debut en las mujeres y hombres en la serie murciana y de la serie sueca .....	197

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.1.</b>	Tipos de porfirias .....	47
<b>Tabla 1.2.</b>	Factores que intervienen en la expresividad y penetrancia de la PAI.....	55
<b>Tabla 1.3.</b>	Probables mecanismos neuropatogénicos en la PAI.....	58
<b>Tabla 1.4.</b>	Signos y síntomas más frecuentes en crisis de PAI.....	66
<b>Tabla 1.5.</b>	Mecanismos precipitantes de crisis de PAI .....	67
<b>Tabla 1.6.</b>	Diferentes fenotipos PAI.....	76
<b>Tabla 1.7.</b>	Cuadros que pueden simular crisis de porfiria .....	80
<b>Tabla 5.1.</b>	Distribución de los pacientes con PAI manifiesta y PAI latente según el sexo y tipo de variante genética .....	114
<b>Tabla 5.2.</b>	Porcentaje de pacientes varones y mujeres respecto al total de pacientes con PAI manifiesta .....	114
<b>Tabla 5.3.</b>	Porcentaje de varones con PAI manifiesta y porcentaje de mujeres con PAI manifiesta.....	115
<b>Tabla 5.4.</b>	Edad de la primera crisis en varones y mujeres expresado en valores medios de edad con desviación estándar .....	116
<b>Tabla 5.5.</b>	Edad de la primera crisis en mujeres y varones según el tipo de mutación. Expresada en valores medios y desviación estándar .....	117
<b>Tabla 5.6.</b>	Número medio de crisis por paciente en hombres y mujeres .....	118
<b>Tabla 5.7.</b>	Número de crisis en pacientes con PAI manifiesta y portadores de la mutación fundadora y pacientes con PAI manifiesta y portadores del resto de mutaciones.....	119
<b>Tabla 5.8.</b>	Edad media de la primera crisis en pacientes no fumadores y en pacientes fumadores.....	124
<b>Tabla 5.9.</b>	Media de crisis de PAI sufridas en pacientes consumidores y no consumidores de alcohol y tabaco.....	124
<b>Tabla 5.10.</b>	Modelo de regresión para valorar si el hábito enólico o tabáquico influyen en el número de crisis sufridas a lo largo de los años.....	124
<b>Tabla 5.11.</b>	Porcentaje de pacientes en tratamiento crónico o esporádico con fármacos no catalogados como seguros en PAI .....	125

<b>Tabla 5.12.</b> Síntomas crónicos en pacientes con PAI latente y PAI manifiesta .....	126
<b>Tabla 5.13.</b> Prevalencia y edad de diagnóstico de dislipemia (DLP) en PAI manifiesta y PAI latente .....	128
<b>Tabla 5.14.</b> Valores de colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL en todos los sujetos incluidos en el estudio (izquierda) y en los individuos sin tratamiento hipolipemiante (derecha) .....	128
<b>Tabla 5.15.</b> Valores de triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL en todos los sujetos incluidos en el estudio en PAI manifiesta y PAI latente .....	129
<b>Tabla 5.16.</b> Valores de colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL en todos los sujetos incluidos en el estudio y en los individuos sin tratamiento hipolipemiante, estratificando en PAI manifiesta y PAI latente .....	129
<b>Tabla 5.17.</b> Valores medios de colesterol, triglicéridos, LDL y HDL en individuos con la mutación fundadora y en individuos con el resto de mutaciones, incluyendo solo pacientes sin tratamiento hipolipemiante .....	130
<b>Tabla 5.18.</b> Prevalencia de la HTA, edad de diagnóstico de la HTA y fármacos necesarios para control de HTA en PAI manifiesta y PAI latente .....	131
<b>Tabla 5.19.</b> Prevalencia de la HTA, edad de diagnóstico de la HTA y fármacos necesarios para control de HTA en individuos con la mutación fundadora y con el resto de variantes genéticas .....	131
<b>Tabla 5.20.</b> Prevalencia de la HTA, edad de diagnóstico de la HTA y fármacos necesarios para control de HTA en individuos con PAI manifiesta estratificando según el tipo de variantes genéticas .....	132
<b>Tabla 5.21.</b> Prevalencia de la HTA según rangos de edad en: 1) todos los individuos con una variante genética causante de PAI, 2) en pacientes con PAI manifiesta, 3) en individuos con PAI latente y 4) en la población española general.....	132
<b>Tabla 5.22.</b> Prevalencia de la HTA en 1) mujeres con PAI manifiesta, 2) en mujeres de la población española.....	133
<b>Tabla 5.23.</b> Prevalencia de la ERC (enfermedad renal crónica) en PAI manifiesta y PAI latente .....	133
<b>Tabla 5.24.</b> Prevalencia de la ERC (enfermedad renal crónica) estratificando según el tipo de mutación. Arriba en los individuos con PAI en general .....	134

<b>Tabla 5.25.</b> Filtrado glomerular (FG) expresado en valores medios y desviación estándar (DE).....	135
<b>Tabla 5.26.</b> Modelo de regresión lineal para estimar la influencia del tiempo de evolución de la ERC sobre los valores de FG .....	136
<b>Tabla 5.27.</b> Modelo de regresión lineal para estudiar el efecto sobre el filtrado glomerular (FG) de tener antecedentes positivos de crisis de PAI (PAI manifiesta).....	137
<b>Tabla 5.28.</b> Modelo de regresión lineal para estudiar el efecto sobre el filtrado glomerular (FG) del número de crisis sufridas por cada paciente .....	137
<b>Tabla 5.29.</b> Niveles de enzimas hepáticas en pacientes con PAI manifiesta y PAI latente.....	138
<b>Tabla 5.30.</b> Pacientes con antecedentes de polineuropatía axonal asociada a crisis de PAI y secuelas motoras .....	139
<b>Tabla 5.31.</b> Participantes del estudio con parestesias y posibles causas.....	140
<b>Tabla 5.32.</b> Concentraciones séricas de hemoglobina y ferritina .....	141
<b>Tabla 5.33.</b> Valores de ALA y PBG en orina normalizados por creatinina ( $\mu\text{mol} / \text{mmol}$ ), expresados en valores medios y desviación estándar .....	143
<b>Tabla 5.34.</b> Influencia del número de crisis sufridas por el paciente y de los años libres de crisis sobre los niveles urinarios de ALA y PBG .....	144
<b>Tabla 5.35.</b> Relación entre los niveles de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr .....	145
<b>Tabla 5.36.</b> Valores de IMC (índice de masa corporal) según el sexo, los antecedentes de crisis (PAI manifiesta/PAI latente) y el tipo de mutación (tanto en los individuos con PAI en general como en pacientes con PAI manifiesta).....	146
<b>Tabla 5.37.</b> Efecto del IMC sobre los valores de U-PBG/Cr y U-ALA/Cr.....	147
<b>Tabla 5.39.</b> Características demográficas y fenotípicas de los pacientes con crisis paucisintomáticas.....	150
<b>Tabla 5.40.</b> Pacientes con PAI manifiesta y con niveles de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr por encima de 4 veces los niveles altos de los valores normales.....	151
<b>Tabla 5.41.</b> Influencia de los valores urinarios de ALA y PBG en la sintomatología crónica de la PAI .....	153

<b>Tabla 5.42.</b>	Modelo de regresión lineal para valorar la relación de los niveles séricos de lípidos con la concentración de U-ALA/Cr.....	153
<b>Tabla 5.43.</b>	Modelo de regresión lineal para valorar la relación de los niveles séricos de lípidos con la concentración de U-PBG/Cr .....	154
<b>Tabla 5.44.</b>	Modelo de regresión lineal para valorar la relación de los niveles séricos de lípidos con la concentración de U-PBG/Cr en PAI manifiesta y en PAI latente.....	154
<b>Tabla 5.45.</b>	Modelo de regresión lineal para valorar la relación del filtrado glomerular (FG) con la concentración de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr.....	155
<b>Tabla 5.46.</b>	Modelo de regresión lineal para valorar la relación de los niveles de las enzimas hepáticas con la concentración de U-ALA/Cr .....	155
<b>Tabla 5.47.</b>	Modelo de regresión lineal para valorar la relación de los niveles de las enzimas hepáticas con la concentración de U-PBG/Cr.....	156
<b>Tabla 5.48.</b>	Dominios EQ-5D-5L en PAI manifiesta (PAI M) y PAI latente (PAI L)....	157
<b>Tabla 5.49.</b>	Causas de los problemas de movilidad en PAI manifiesta.....	158
<b>Tabla 5.50.</b>	Índice EQ-5D-5L en individuos con PAI manifiesta y PAI latente.....	158
<b>Tabla 5.51.</b>	Valores medios de EQ-VAS en PAI manifiesta y PAI latente .....	159
<b>Tabla 5.52.</b>	Índice EQ-5D-5L en PAI manifiesta, PAI latente y valores de referencia en la población española y murciana .....	159
<b>Tabla 5.53.</b>	Índice EQ-5D-5L en PAI manifiesta, PAI latente y valores de referencia en la población española y murciana estratificando por sexos.....	160
<b>Tabla 5.54.</b>	Índice EQ-5D-5L en la población española, en PAI manifiesta y PAI latente, estratificando por edad y con el percentil respecto a la población general.....	160
<b>Tabla 5.55.</b>	Valores de VAS en la población española, en PAI manifiesta y PAI latente, estratificado por edad con el percentil respecto a la población general.....	161
<b>Tabla 6.2.</b>	Niveles medios de ALA y PBG en pacientes con PAI en la Región de Murcia y en el estudio EXPLORE .....	175
<b>Tabla 6.3.</b>	Estudios en los que se recogen los niveles de precursores en PAI manifiesta y PAI latente .....	187

# I. INTRODUCCIÓN



## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1. IMPORTANCIA DEL GRUPO HEMO

El grupo hemo (ferroprotoporfirina IX) es un pigmento fundamental para la vida humana, está formado por un anillo tetrapirrólico, protoporfirina IX (PROTO IX) y un átomo de hierro (figura. 1.1). Su importancia radica en que forma parte esencial de diferentes proteínas denominadas hemoproteínas que cumplen funciones muy diversas en el organismo.

Entre estas proteínas destacan la hemoglobina y la mioglobina, cuya función principal es el transporte de oxígeno. También son de una gran importancia los citocromos, en los que el grupo hemo es fundamental para el transporte de electrones, especialmente el citocromo P450 (CYP). CYP participa en la síntesis de hormonas, colesterol y vitamina D3 y constituye uno de los complejos enzimáticos más importantes para el metabolismo de fármacos en el ser humano. Otras hemoproteínas son: las peroxidasas y catalasas que controlan la activación y descomposición del peróxido de hidrógeno en los peroxisomas; la triptófano pirrolasa, principal enzima encargada de regular los niveles de triptófano y esencial para la síntesis de serotonina, melatonina y ácido nicotínico; la óxido nítrico sintasa (NOS) y la guanilato ciclasa, enzimas que intervienen en la síntesis de óxido nítrico, compuesto que tiene funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC) además de intervenir en procesos del sistema inmune y del endotelio vascular (1).

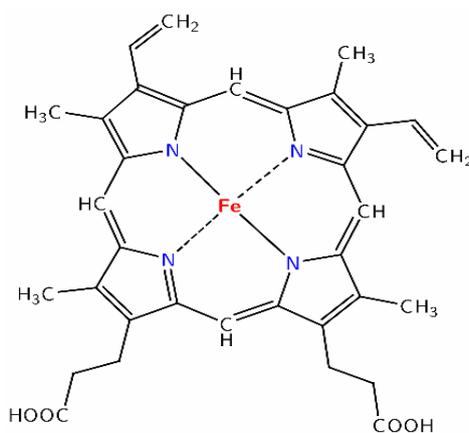


Figura 1.1. Estructura del grupo hemo.

El grupo hemo también tiene un importante papel regulador en la síntesis de múltiples proteínas, como son los citocromos, la mieloperoxidasa, la hemo oxigenasa-1, el receptor de transferrina y las enzimas que intervienen en su propio metabolismo (2). Así mismo, el grupo hemo tiene función reguladora de diferentes procesos de proliferación celular (3-6). La gran diversidad funcional de las hemoproteínas hace que las alteraciones del metabolismo del grupo hemo tengan una importante repercusión biológica en el ser humano. Ejemplos de este tipo son los defectos genéticos que alteran los pasos enzimáticos de la síntesis de hemo, y que son el origen de la anemia sideroblástica y de las porfirias (objeto de estudio de esta tesis doctoral). La intoxicación por plomo produce un defecto enzimático adquirido en la síntesis del grupo hemo.

Por otro lado, el grupo hemo en estado libre tiene efectos tóxicos sobre el organismo (7). Actúa como catalítico de procesos oxidativos y favorece la agregación proteica y el daño oxidativo sobre el ADN. Por su estructura lipofílica puede propiciar la desestructuración del citoesqueleto celular, de manera que cuando afecta a los eritrocitos puede propiciar procesos de hemólisis, y puede resultar dañino para el endotelio vascular. La rabdomiólisis, la anemia hemolítica y la anemia falciforme, son enfermedades que pueden aumentar la forma libre del grupo hemo con su consiguiente citotoxicidad.

## **1.2. METABOLISMO DEL GRUPO HEMO**

### **1.2.1. Biosíntesis del grupo hemo**

El grupo hemo se sintetiza en todas las células del cuerpo humano ya que, como se ha dicho anteriormente, es parte esencial de proteínas con funciones muy diversas y fundamentales para el organismo. Sin embargo, su mayor producción tiene lugar en las células eritropoyéticas (células eritroides durante su desarrollo en la médula ósea, para la síntesis de hemoglobina) y en las células hepáticas (para la síntesis de citocromos y otras hemoproteínas). Es en la médula ósea donde se produce la mayor parte del hemo del organismo (80%). En el hígado se sintetiza aproximadamente un 15% del total.

El proceso comienza con la formación de ácido 5-aminolevulínico (ALA) a partir de 8 moléculas de succinilCoA y 8 moléculas de glicina, proceso que es catalizado por la enzima ALA sintetasa (ALAS) y que tiene lugar en la matriz mi-

tocondrial. El ALA sale de la mitocondria hacia el citosol donde da lugar a porfobilinógeno (PBG). El PBG se forma por la unión de 2 moléculas de ALA mediante la acción de la enzima ALA deshidratasa o PBG sintasa (ALAD o PBGS). Posteriormente se forma un polímero de 4 PBG que genera el hidroximetilbilano (HMB) a través de la PBG deaminasa o HMB sintasa (PBGD o HMBS). El HMB es un tetrapirrol no cíclico inestable, cuya ciclación no enzimática forma el uroporfirinógeno I (UROgeno). Por otra parte, la enzima URO geno III sintasa o cosintasa (UROS) forma una pequeña cantidad de isomero III del UROgeno mediante la rotación de la posición de uno de los PBG. La UROgeno-descarboxilasa (UROD) descarboxila los acetatos de estos porfobilinógenos octocarboxílicos (UROgeno y UROgeno III) hasta sus correspondientes coproporfirinógenos (COPROgenos) tetracarboxílicos: COPROgeno I y COPROgeno III. Solo el COPROgeno III actúa como sustrato de la COPROgeno oxidasa (COPRO-OX) que tras su descarboxilación forma protoporfirinógeno IX (PROTOgeno IX). El COPROgeno I queda como final de una vía metabólica probablemente muerta de significado incierto.

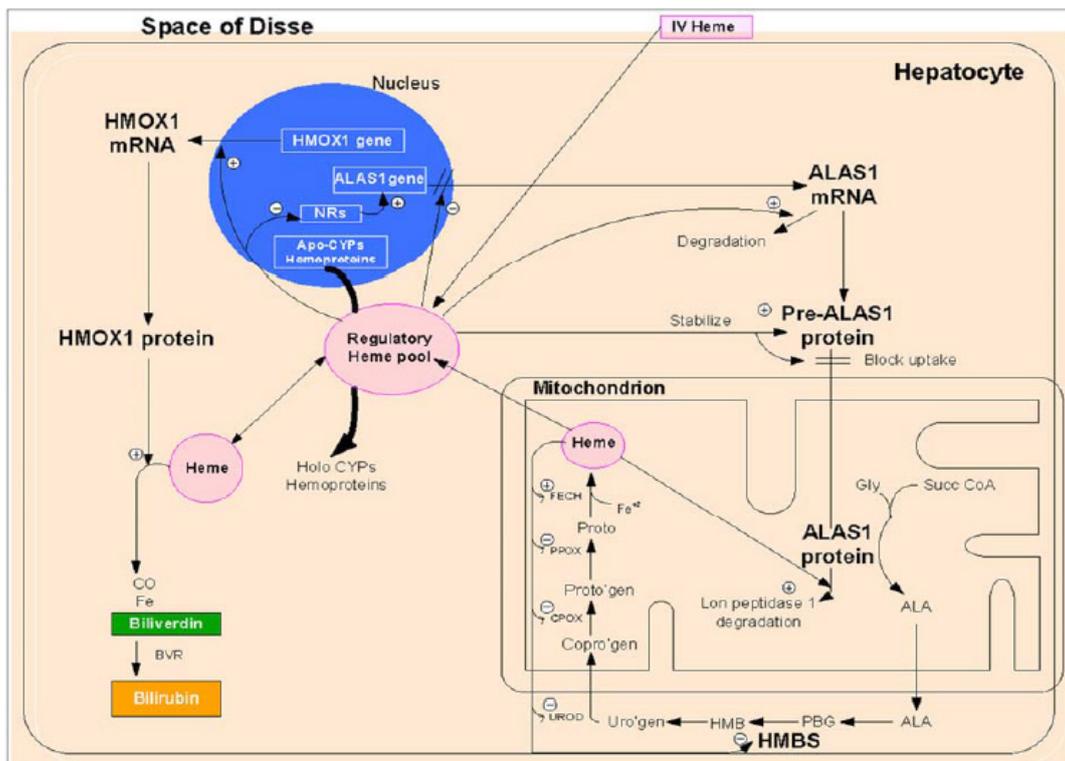


Figura 1.2. Esquema de los procesos de biosíntesis y catabolismo del grupo hemo y sus mecanismos reguladores. Besur S et al 2014 (8).

La COPORO-OX se sitúa en el espacio intramembranoso de la mitocondria por lo que el COPROgenio III ha de atravesar la membrana mitocondrial externa para ser descarboxilado y formar PROTOgenio IX que posteriormente en la membrana mitocondrial interna es oxidado por la PROTOgenio oxidasa (PROTO-OX) a PROTO IX. El paso final de la vía de síntesis del grupo hemo es catalizado por la enzima ferroquelatasa (FECH) o hemo sintasa que introduce un átomo de hierro en la protoporfirina IX formando ferroprotoporfirina IX o hemo (8).

### 1.2.2. Regulación de la síntesis del grupo hemo

La síntesis del grupo hemo se controla a través de varios procesos. Los más importantes son: la regulación de enzimas que forman parte de la vía de síntesis del grupo hemo (principalmente ALAS); los mecanismos reguladores mediados por receptores nucleares (RNs) y la regulación de la hemo oxigenasa 1 (HMOX-1) que es la principal enzima responsable de la degradación del grupo hemo.

Como se verá más adelante, los procesos que regulan la formación y la degradación del grupo hemo se ven influenciados por innumerables factores, tanto endógenos como exógenos. De esta manera la expresividad y el comportamiento de las porfirias y en especial de la PAI, se convierte, en la mayor parte de los casos, en impredecible.

#### 1.2.2.1. Regulación de la síntesis de hemo a través de ALAS

ALAS es la primera enzima de la vía metabólica para la síntesis de grupo hemo y actúa como enzima limitante. Se sintetiza a partir de 2 genes diferentes: *ALAS1* que se encuentra en el cromosoma 3 y se expresa en hepatocitos y resto de tejidos, y *ALAS2* que se expresa específicamente en la línea eritroide y que se encuentra en el cromosoma X. *ALAS1* y *ALAS2* comparten el 73% de los aminoácidos (9). Por tanto, la regulación del metabolismo de hemo en las células eritropoyéticas se realiza a través del control de la expresión de *ALAS2*, mientras que en los hepatocitos y resto de tejidos se realiza fundamentalmente mediante procesos que influyen en *ALAS1*. La expresión de *ALAS2* se produce durante la diferenciación de la línea celular eritroide y está regulada por la eritropoyetina, no siendo inhibida por la presencia de grupo hemo (no hay feed back negativo) y su actividad depende de la disponibilidad de hierro (10).

Por el contrario, la expresión de *ALAS1* se encuentra regulada por varios factores. El principal de estos factores es la disponibilidad de hemo libre, y se produce por un mecanismo de feed-back negativo dependiente de la concentración de hemo intracelular. El pool de hemo libre inhibe la transcripción del gen *ALAS1* (11). La expresión de *ALAS1* aumenta por tanto cuando se utiliza grupo hemo para sintetizar hemoproteínas (principalmente CYP) y el pool de hemo disminuye en la célula (12,13). A nivel postranscripcional, el ARNm de *ALAS1* es desestabilizado en presencia de grupo hemo, lo que favorece su degradación. La transcripción de *ALAS1* en los hepatocitos da lugar, por mecanismos de splicing alternativo a 2 tipos de ARNm: un ARNm mayoritario en el que no se expresa el exón 1B y que es sensible a la desestabilización en presencia de grupo hemo, y un ARNm minoritario en el que sí se expresa este exón y que no se ve influenciado por el grupo hemo (14, 15). Tras el proceso de traducción del ARNm, la forma proteica inmadura de *ALAS1* presenta una zona de unión al grupo hemo llamada dominio regulador de unión a hemo (HRM). Cuando esta zona se hace efectiva disminuye el transporte de la forma inmadura de *ALAS1* al interior de la mitocondria (16), donde tiene lugar su maduración a la forma definitiva (esta zona de unión también está presente en *ALAS-2* pero no es funcional). Además, a nivel mitocondrial el grupo hemo estimula la actividad de la enzima LONP1 que degrada la forma madura de *ALAS1* (17).

La expresión de *ALAS1* se encuentra también muy influenciada por factores energéticos. El ayuno, al bajar los niveles de glucosa, favorece la formación de *ALAS1*. Este proceso tiene lugar principalmente a través del peroxisoma proliferador activado coactivador 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ), que actúa como co-activador de RNs y factores de transcripción, e interviene en la regulación de otros genes implicados en el metabolismo energético (18,19). PGC-1 $\alpha$  además está regulado por factores circadianos (Rev-erb alpha), lo que hace que la expresión de *ALAS1* se encuentre influenciada también por los ritmos circadianos (20). En modelos murinos se ha visto además, que *ALAS1* cuenta en su región promotora con elementos de respuesta a insulina (IRE) a los que se une el factor de transcripción FOXO1 (forkhead box protein O1) en situaciones de baja concentración de glucosa (21). NRF-1 (nuclear respiratory factor 1), que actúa coordinando la respuesta mitocondrial a estados en los que se precisa aumentar el nivel energético, comparte sitios de unión en *ALAS1* (22). Otros factores de transcripción para los que se han identificado sitios de unión que regularían la expresión de *ALAS1* son: AP-1 (activator pro-

tein-1), CREB (cAMP responsive element binding protein), HNF3 (hepatic nuclear factor-3) y NF-1 (nuclear factor-1) (19, 23).

Los fármacos pueden influir también en la actividad de ALAS1 de varias maneras. Principalmente se ha atribuido este fenómeno al consumo CYP que se precisa para el metabolismo de los fármacos, esto conduce a un mayor consumo de hemo y a un aumento secundario de la expresión de *ALAS1* (24). Por otro lado, determinados fármacos y otros compuestos lipofílicos, estimulan de forma directa la expresión de *ALAS1* a través de RNs que interactúan con elementos reguladores del gen (12, 25, 26). Los fármacos con capacidad inductora de esta vía de síntesis de hemo se les denomina fármacos porfirogénicos por su potencial capacidad de inducir crisis de porfiria.

Por último, los RNs anteriormente mencionados, son una superfamilia de proteínas cuya función es actuar como factores de transcripción en múltiples genes. Producen su acción uniéndose a zonas reguladoras del ADN tras ser activados por determinados ligandos. Son ligandos de los RNs distintos xenobióticos (principalmente fármacos) y sustancias endógenas lipofílicas (hormonas esteroideas, esteroides, hormonas tiroideas, retinoides y ácidos biliares). PXR (receptor de pregnano X) y CAR (receptor constitutivo de androstanos) son los principales RNs relacionados con la transcripción de CYP mediada por fármacos. Más de la mitad de los fármacos que se prescriben habitualmente se metabolizan por CYP e interactúan con estos RNs (27). Otros tipos de RNs implicados en estos procesos, aunque con menos frecuencia, son AhR (receptor de aril hidrocarburos) o la familia PPAR (receptor activado por proliferador de peroxisoma). Los RNs, además de estimular la expresión de CYP en respuesta a determinados fármacos, también actúan directamente sobre *ALAS1*. Esto se produce a través de dos regiones de *ALAS1* inducibles por fármacos, denominadas ADRES (aminolevulinic acid synthase drug-responsive enhancer sequence) (25).

### 1.2.3. Catabolismo del grupo hemo

HMOX cataliza la degradación de ferroprotoporfirina IX generando biliverdina, monóxido de carbono (CO) y un átomo de hierro ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Este proceso tiene lugar fundamentalmente en el hígado y en el bazo. La biliverdina posteriormente forma bilirrubina que se excreta a través de la vía biliar.

El catabolismo del grupo hemo está regulado por un control estricto de la expresión y la actividad de la enzima HMOX. La enzima HMOX presenta 3 isoformas: HMOX1, HMOX2 y HMOX3. El gen *HMOX1* es altamente inducible, aunque se expresa normalmente en bajas cantidades. Las condiciones en las que la enzima se sobreexpresa son muy diversas, pero sobre todo lo hace en presencia del propio sustrato (grupo hemo) o de otras metaloporfirinas (Mens) y también en situaciones de estrés. Por el contrario, *HMOX2* no es inducible y se expresa principalmente en testículos y cerebro donde su principal función es formar CO que actúa como vasodilatador y neurotransmisor (8). Por último HMOX3 presenta una pobre actividad enzimática.

La expresión de *HMOX1* viene determinada por una serie de factores de transcripción que la favorecen, como la proteína activadora-1 (AP-1), proteína Maf o Nrf2 entre otros, o que por el contrario la reprimen como Bach1. Bach1 es un represor de *HMOX1* que está condicionado por la concentración de hemo en la célula. En condiciones normales Bach 1 forma heterodímeros con proteínas de la familia Maf que se unen a elementos de reconocimiento del promotor de *HMOX1* e inhiben su expresión. Cuando hay exceso de grupo hemo intracelular éste se une a Bach1 e impide la formación de estos heterodímeros con proteínas Maf, por lo que se favorece la transcripción de *HMOX1* (28). Se han identificado microARNs que inhiben la expresión de Bach1 aumentando así la de *HMOX1* en hepatocitos (29). Nrf2 es un factor de transcripción que estimula la formación de proteínas Maf, con las que además forma heterodímeros activadores que actúan sobre el promotor de *HMOX* (30).

También hay determinados microARNs que desempeñan funciones de regulación de *HMOX1* a nivel postranscripcional, primordialmente disminuyendo o aumentando los niveles de la proteína sin alterar los de ARNm (31). Por último, se han identificado polimorfismos en el gen *HMOX1* que influyen en su expresión, la longitud de repeticiones de GT en la zona 5' del gen *HMOX1* influye directamente en su expresión siendo menor si hay más de 25 bases (32).

Ya que la actividad de HMOX disminuye el hemo libre en los hepatocitos, puede, de forma indirecta, aumentar la expresión de *ALAS1* y contribuir al inicio de una crisis de PAI.

### 1.3. CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias son un grupo de enfermedades hereditarias que ocurren como consecuencia de un error congénito del metabolismo del grupo hemo. Hay ocho enzimas que intervienen en la síntesis del grupo hemo (figura 1.3) y la alteración en la función de cada una de ellas produce un tipo de porfiria diferente (tabla 1.1).

La PPELX es la única forma de porfiria descrita en la que la ganancia de función de una enzima (ALAS2) es el mecanismo fisiopatológico (33). También hay descrita una forma adquirida que se produce por intoxicación por plomo (34).

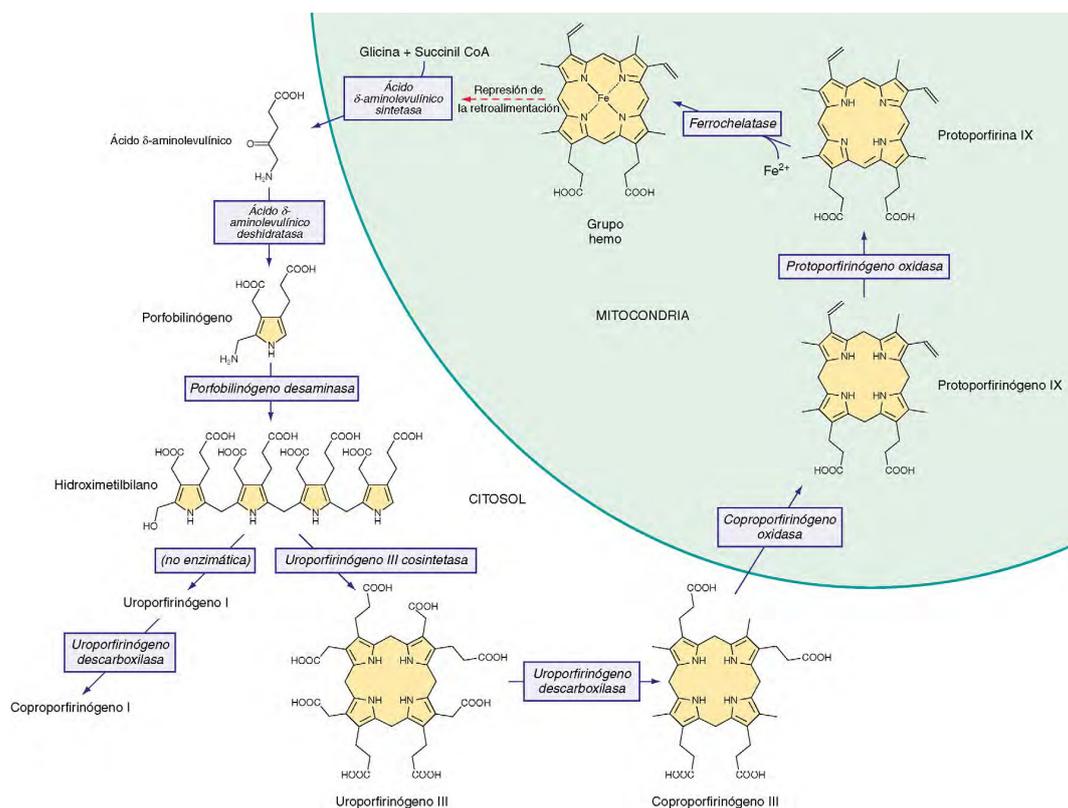


Figura 1.3. Vía de síntesis del grupo hemo y los enzimas involucrados. Benito H. 2018.

Tabla 1.1. Tipos de porfirias

	Defecto enzimático	Gen	Herencia	Tipo porfiria	Síntomas neuroviscerales	Síntomas cutáneos
Protoporfiria eritropoyética ligada a X (PPELX)	ALA sintetasa 2	ALAS2	LXD	Eritropoyética	-	+
Porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (PAD)	ALA deshidratasa	ALAD	AR	Hepática	+	-
Porfiria aguda intermitente (PAI)	Hidroxiacetilbilano sintasa/ PBG desaminasa	HMBS*	AD	Hepática	+	-
Porfiria eritropoyética congénita (PEC)	Uroporfirinógeno III sintetasa	UROS	AR	Eritropoyética	-	+
Porfiria cutánea tarda (PCT)	Uroporfirinógeno descarboxilasa	UROD*	AD y Adquirida	Hepática	-	+
Coproporfiria hereditaria (CPH)	Coproporfirinógeno oxidasa	CPO*	AD	Hepática	+†	+
Porfiria variegata (PV)	Protoporfirinógeno oxidasa	PPOX*	AD	Hepática	+	+†
Protoporfiria eritropoyética (PPE)	Ferroquelatasa	FECH	AD	Eritropoyética	-	+

AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante; LXD: ligada a X dominante. \*Existen variantes clínicas raras de porfiria con mutaciones en ambos alelos de los genes HMBS (PAI homocigota), UROD (porfiria hepatoeritropoyética), CPO (CPH homocigota) y PPOX (PV homocigota), que presentan una sintomatología más grave que sus homólogos heterocigotos. †CPH Y PV pueden producir síntomas neuroviscerales agudos y síntomas cutáneos, la forma de presentación de la CPH más frecuente son los ataques neuroviscerales y de la PV los síntomas cutáneos.

Clásicamente se ha clasificado las porfirias en hepáticas y eritropoyéticas según si la sobreproducción y el acúmulo de precursores se da de manera primaria en el hígado o en los eritrocitos, aunque pueden tener características superpuestas. Las **porfirias hepáticas** se dividen a su vez en crónicas y agudas. Las porfirias hepáticas crónicas producen fotosensibilidad crónica y afectación hepática variable (PCT). Las porfirias hepáticas agudas (PHA) cursan con episodios de dolor abdominal y síntomas neuropsiquiátricos que se han denominado crisis neuroviscerales (PAI, PV, CPPH). Las **porfirias eritropoyéticas** suelen comenzar en la infancia y cursan con fotosensibilidad dolorosa aguda (PPE y PPLX).

Sin embargo, esta clasificación es poco útil en la práctica clínica y puede llevar a confusión y a errores diagnósticos. Desde un punto de vista clínico, las porfirias se pueden clasificar de una manera más práctica por su forma de presentación, en porfirias agudas y porfirias cutáneas. En las **porfirias agudas** presentan sintomatología predominantemente en forma de crisis neuroviscerales, mientras que en las porfirias cutáneas se produce acúmulo de porfirinas fotosensibilizantes de la piel (59). Las crisis neuroviscerales de las porfirias agudas son producidas teóricamente por acúmulo de ALA y PBG. Las porfirias que pueden manifestarse de esta forma son la PAI, la PV, y la CPPH (enfermedades monogénicas de herencia autosómica dominante) y la PAD, menos frecuente que las anteriores, y que presenta herencia autosómica recesiva. Dos de las porfirias agudas con ataques neuroviscerales puede asociar o presentarse únicamente como fotodermatitis: PV y CPPH. La intoxicación por plomo puede manifestarse en forma de crisis porfírica al inhibir el funcionamiento de la ALAD, segunda enzima de la vía, por lo que es una forma adquirida de porfiria aguda (34-36). Las **porfirias cutáneas** se producen por acúmulo de porfirinas fotosensibilizantes de la piel y pueden manifestarse como porfirias bullosas o porfirias con fotosensibilidad aguda (37). Porfirias bullosas: producen un cuadro denominado fotodermatitis (cuadro crónico de fotosensibilidad que cursa con hipertrichosis, fragilidad cutánea y lesiones ampollas) (38). Son la PEC y la PCT. La PCT es la porfiria cutánea más frecuente y tiene la particularidad de que, a diferencia de la mayoría de porfirias, suele ser una enfermedad adquirida asociada a enfermedades hepáticas, solo en el 25% de los casos es una enfermedad monogénica de herencia autosómica dominante (39). La PV y la CPPH, como se ha dicho anteriormente, pueden debutar con manifestaciones cutáneas crónicas en zonas expuestas al sol idénticas a la PCT, con o sin ataques neuroviscerales, por lo que deben incluirse en el diagnóstico diferencial tanto

de una porfiria aguda como de una porfiria cutánea con presentación bullosa. Por último, la PEC (enfermedad de Günther) es una enfermedad AR que produce un cuadro similar, pero que suele ser más grave y de inicio en la infancia (40). La porfiria hepatoeritropoyética (PHE) es una porfiria hepática autosómica recesiva muy poco frecuente, equivalente homocigota o doble heterocigota de la PCT, y que produce un cuadro de fotosensibilidad grave similar a la PEC (41). Porfirias con fotosensibilidad aguda: producen sensación dolorosa tras la exposición al sol por depósito de porfirinas en la piel. A este grupo pertenecen la PPE y la XLPPE que son porfirias eritropoyéticas (37).

La PAI, objeto de este estudio, es la porfiria hepática más frecuente. Se produce por un defecto en el tercer paso de la vía de síntesis del grupo hemo, catalizado por la enzima HMBS. Se presenta en forma de porfiria aguda con ataques neuroviscerales, por lo que hay que diferenciarla de las otras porfirias hepáticas que pueden debutar de esta manera (PV y CPPH) y de la intoxicación por plomo.

### 1.3.1. Base enzimática y molecular de la PAI

La HMBS es una apoenzima que cataliza la síntesis de HMB mediante el ensamblaje de las cuatro moléculas de PBG. Para este proceso precisa del cofactor dipirrometano (DPM) y cuatro moléculas de PBG. La formación de HMB genera cuatro complejos enzimáticos intermedios: ES (apoenzima + cofactor) ES1 (más una molécula de PBG) ES2 (+2PBG) ES3 (+3PBG) y ES4 (+4PBG). Este último complejo es altamente inestable y se hidroliza dando lugar al HMB o preuroporfirinógeno. La enzima se encuentra organizada en tres dominios. El dominio 1 (residuos 1–116 y 216–239) y el dominio 2 (residuos 117–215) están conectados por una región bisagra que confiere flexibilidad y permite los cambios de conformación necesarios para el ensamblaje de moléculas de PBG. El sitio activo se encuentra en una hendidura hidrófoba que se forma entre los dos dominios. El dominio 3 C-terminal (residuos 240–361) contiene el residuo crítico C261 a la que se une el cofactor DPM (42).

El gen que codifica la HMBS se encuentra en el locus 11q23.3, consta de 15 exones y su longitud es de 10Kb (43). Por splicing alternativo su transcrito da lugar a tres isoenzimas diferentes. Por un lado, existe la denominada forma ubicua de la enzima, que se expresa en todas las células, pero principalmente en el hígado. Esta forma ubicua contiene los exones 1 y los exones 3 al 15, formando una proteí-

na de 361 aminoácidos (44KDa). Por otro lado hay una isoforma eritroide que se encuentra exclusivamente en eritrocitos y que se sintetiza a partir del transcrito de los exones 2 al 15, por lo que consta de 17 aminoácidos menos (42KDa) (44). Cada isoforma está regulada por promotores distintos (43). Por esta razón el defecto enzimático de los pacientes que presentan una mutación en el intrón 1 o en el exón 1, afectará únicamente a la forma ubicua, respetando la forma eritroide cuyos niveles serán normales, esta forma de porfiria se denomina PAI no eritroide (45). Por último, se ha descrito una tercera isoforma eritroide minoritaria, que se encuentra en precursores eritroides y que expresa el intrón que se encuentra entre el exón 2 y el exón 3, formando un transcrito con 176 pb más que la isoforma eritroide mayoritaria. Esta forma solo se ha detectado en médula ósea y en bazo fetal (46).

#### 1.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA PAI

La PAI es una enfermedad autosómica dominante causada por variantes patogénicas en el gen *HMBS*, que reducen en al menos un 50% los niveles de la enzima normofuncionante. Es una enfermedad de penetrancia incompleta. Nos referiremos como PAI manifiesta al grupo de pacientes con una variante patogénica causante de PAI y que sufren crisis neurovisceralas. Los individuos portadores de una variante patogénica pero que no desarrollan crisis pertenecen al grupo de PAI latente.

##### 1.4.1. Prevalencia de la PAI

Por lo general y en la mayor parte de los países, la PAI es la forma más frecuente de las porfirias agudas excepto en Sudáfrica y Chile donde la PV, por un efecto fundador, es la forma más frecuente de porfiria (47).

Establecer los parámetros epidemiológicos de la PAI es complicado debido a su baja penetrancia, lo que dificulta la estimación de la frecuencia real de la enfermedad. Según diversos estudios en los que se ha incluido pacientes sintomáticos y asintomáticos la prevalencia varía entre 10-20 por millón a 100 por millón (48, 49). En Europa la incidencia de nuevos casos se ha estimado en 0,13:1.000.000 por año, con una prevalencia calculada de PAI manifiesta de 5,9:1.000.000 (50). Sin embargo, algunos autores creen que la frecuencia de la enfermedad es mayor de la que se ha creído hasta ahora y que se ha infraestimado debido a su baja penetrancia.

En un estudio francés se estudiaron 3.350 donantes de sangre sanos para el déficit de HMBS. La prueba de cribado fue positiva en 4 individuos, y de ellos 2 fueron confirmados molecularmente. De esta manera la prevalencia en este grupo sería de al menos 1:1.675 (60:100.000) (51). En otro estudio llevado a cabo en Rusia y Finlandia se estudió el déficit de HMBS en 108 pacientes ingresados a cargo de neurología con clínica de polineuropatía aguda o bien con síntomas encefalopáticos y dolor abdominal o síntomas disautonómicos, el 11% resultaron tener una PAI no diagnosticada (52). Aunque estos estudios son pequeños hicieron pensar que las variantes patogénicas de PAI son más frecuentes de lo que se creía.

Recientemente, se ha publicado un trabajo francés en el que se analizaron 12,990 alelos incluidos en la base de datos Exome Variante Server (EVS). Se detectamos 127 variantes en el gen *HMBS* de las cuales 22 fueron consideradas como patogénicas. Estos datos hacen que la prevalencia en Francia se estime en 1 variante patogénica causante de PAI por cada 650 habitantes (53).

La PAI se caracteriza por una gran heterogeneidad genética, se conocen en la actualidad más de 400 mutaciones diferentes, la mayoría de ellas privadas, perteneciendo a familias aisladas (54). Sin embargo, en determinadas localizaciones geográficas puede haber un aumento de la prevalencia de la enfermedad debido a un efecto fundador (55). Se habla de efecto fundador cuando una mutación genética se encuentra en una alta frecuencia, mayor de la esperada, en una población específica, debido a su presencia en un antecesor común. Se da en grupos poblacionales que han vivido aislados de la población general. Si un individuo fundador de dicha población aislada, o un grupo de ellos, es portador de una mutación rara (bien sea autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada a X), varias generaciones después esta mutación resulta más prevalente que en la población general debido a la endogamia (figura 1.4).

Debido a este fenómeno existen acúmulos geográficos donde la prevalencia de la PAI es claramente superior a la de su entorno, con predominio de una determinada mutación fundadora: p.W198X en Suecia (Laponia) (56), p.R116W en Países Bajos (57), p.R173W en Nueva Escocia en Canadá (58), p.G111R en Argentina (59), p.W283X en Suiza (60), y p.Glu223\_Leu232del/c.669\_698del en España en la Región de Murcia (Vega Media del Río Segura) (61). En estas regiones hasta el 90% de los casos pueden ser debidos a la mutación específica fundadora, lo que tiene importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas como se verá más adelante.

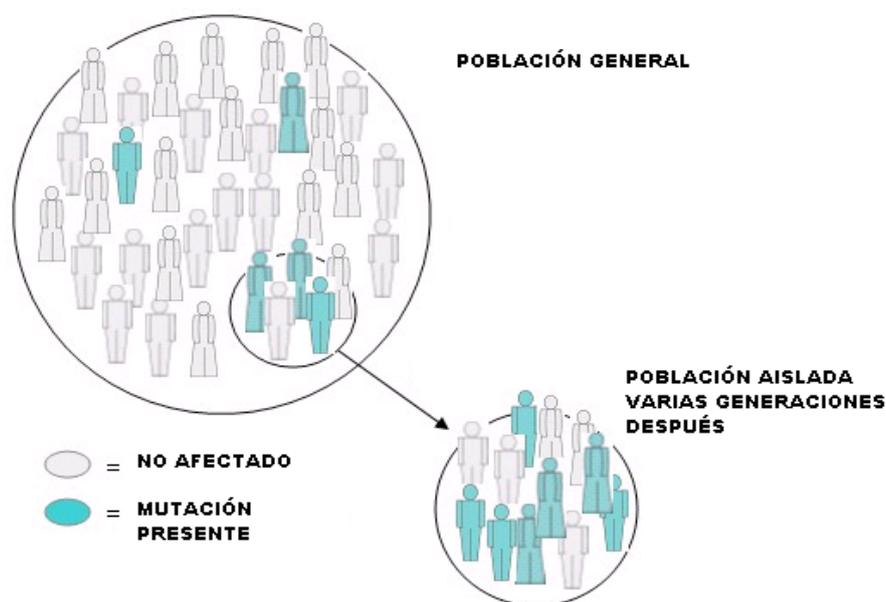


Figura 1.4. Efecto fundador.

#### 1.4.2. Penetrancia de la PAI

La frecuencia con la que los portadores de una variante patogénica causante de PAI desarrollan síntomas clínicos no está bien establecida, y varía según los estudios publicados y los criterios de selección.

La mayor parte de los estudios estiman la penetrancia de la PAI en un 10-20%, y definen la PAI manifiesta como la que produce crisis neuroviscerales, precisando ingreso hospitalario para su tratamiento (48, 62). Sin embargo, es probable que la penetrancia de la PAI esté infraestimada, ya que muchos pacientes con crisis paucisintomáticas o con síntomas crónicos leves, no llegan a diagnosticarse. En un estudio suizo se estudió a familiares de pacientes con PAI manifiesta mediante pruebas de screening basadas en demostrar el déficit enzimático de HMBS. El 52% de los pacientes previamente no diagnosticados, y que fueron detectados mediante estudio familiar, presentaban algún síntoma típico de PAI con elevación de precursores en orina (63).

Recientemente se han aportado datos que apuntan a que la penetrancia de la enfermedad puede ser diferente en la población general que en familiares cercanos de enfermos con PAI manifiesta. En el estudio francés antes mencionado de Lenglet et al de 2018 (53), se estimó una prevalencia aproximada de la enfer-

medad de 1/650. Teniendo en cuenta que en Francia hay unos 500 pacientes con PAI manifiesta, la penetrancia de la enfermedad estaría entre el 0,5% y el 1%. Sin embargo, cuando se calcula la penetrancia de la PAI únicamente en los familiares de los pacientes índice, a raíz de los cuales se han investigado las familias con PAI, la penetrancia de la enfermedad asciende al 12,7%. Además, comprobaron que la penetrancia de la enfermedad era mayor en familiares de primer orden de pacientes con PAI manifiesta, por lo que se deduce que debe haber factores genéticos, adicionales a heredar una variante patogénica en *HMBS*, que predisponen a expresar la enfermedad. Por otro lado, los individuos de una misma familia tenían más probabilidad de sufrir crisis si pertenecían a la misma generación de un paciente sintomático y por tanto vivían durante el mismo periodo de tiempo, compartiendo factores ambientales. Esta agregación familiar de casos sintomáticos indica que la expresión de la enfermedad depende de otros factores que se transmiten en la familia, de índole genético y ambiental.

En este mismo estudio se ha visto que las variantes patogénicas detectadas en la población general, sin antecedentes conocidos de familiares con PAI manifiesta, fueron en todos los casos del tipo "missense" y en ningún caso del tipo "nonsense". En cambio, entre los pacientes con PAI manifiesta y sus familiares predominaban las variantes "nonsense" (74%). De esto se deduce que características de la enfermedad tales como penetrancia o expresividad también dependen del tipo de la variante patogénica. De esta manera, las variantes patogénicas que producen una proteína truncada producirían con más probabilidad una PAI manifiesta (53). Hay otros estudios que apoyan esta hipótesis y que han observado que las variantes patogénicas que preservan una actividad enzimática mayor del 10% presentan una penetrancia menor que aquellas mutaciones que determinan una actividad enzimática menor del 10% (47, 64).

Cuando la variante patogénica es del tipo "nonsense", se produce un codón stop que da lugar a una proteína truncada que es degradada. En estas situaciones, cuando se estudia la presencia de la enzima en la célula mediante anticuerpos específicos, no se obtiene reacción cruzada, es lo que se denomina fenotipo CRIM (cross-reacting immunological material) negativo (56). Cuando la variante patogénica afecta a la función enzimática, pero no a su estructura, se producen proteínas estables, pero no funcionantes o parcialmente funcionantes, que sí pueden detectarse mediante anticuerpos específicos. Es lo que se denomina fenotipo CRIM positivo. Lo mismo ocurre con las deleciones que no afectan al marco de lectura,

que pueden dar lugar a proteínas con menos aminoácidos pero que se expresan, pudiendo en algunos casos conservar cierta función residual (65).

Las variantes genéticas que afectan a la estabilidad y plegamiento de la enzima suelen dar lugar a proteínas que son degradadas y por tanto un fenotipo CRIM negativo. Ocurre de la misma manera en las variantes que alteran la unión de la apoenzima con el cofactor DPM, ya que esta unión confiere estabilidad al complejo y sin ella la enzima se desnaturaliza. Las variantes genéticas que interesan a la zona activa o a la unión al sustrato pueden producir enzimas estables con cierto grado de actividad residual (con fenotipo CRIM positivo) y que por lo general conllevan menor morbilidad (65). A modo de ejemplo R116W y R117W producen importantes alteraciones estructurales en la enzima, impidiendo la unión del cofactor DPM y producen fenotipos graves. Por otro lado, R167W da lugar a una enzima recombinante incapaz de finalizar el proceso de elongación, acumulándose complejos intermedios. Esta variante se corresponde a una expresividad menos agresiva. La mutación V215E produce un cambio de valina por glutámico que afecta al plegamiento de la enzima, y aunque su penetrancia es alta (59%), las crisis son clínicamente más leves que R116W y R117W, ya que conserva hasta un 30% de actividad respecto a la enzima normal. De esta manera diferentes mutaciones pueden dar lugar a enzimas recombinantes cuya función puede verse modificada en cualquiera o en varios de los procesos anteriormente citados, produciendo diferentes grados de expresividad y penetrancia de la enfermedad (42, 66).

Por otro lado, un hallazgo constante en todos los estudios de PAI es la mayor penetrancia de la enfermedad en mujeres, con una proporción variable de 2-9 mujeres con PAI manifiesta por cada varón (8, 59, 63, 67-71). Raramente las crisis ocurren antes de la pubertad y su frecuencia tras la menopausia decrece considerablemente. Además, los esteroides exógenos y la menstruación pueden actuar como precipitantes de crisis, por lo que parece evidente que existe un influjo hormonal (en especial de la progesterona) en la génesis de las crisis de PAI (63).

**Tabla 1.2.** Factores que intervienen en la expresividad y penetrancia de la PAI

- **Inducibilidad ALAS1**
- **Ambiente:** exposición a factores precipitantes (fármacos...)
  - Desencadenantes de crisis
  - Pueden perpetuar la crisis.
- **Sexo femenino y factores hormonales**
- **Tipo de variante genética**
  - Proteína truncada: la proteína es inestable y se degrada
  - Proteína estable.
    - Mutaciones “missense” o “in frame”
    - CRIM +
    - Funcionalidad dependiente de la afectación de las zonas biológicamente activas.
- **Variables endógenas de tipo poligénico**

Por último, variables endógenas de tipo poligénico, que afecten a la regulación de la formación de ALAS1, a otras enzimas de la vía de síntesis del grupo hemo, o a otros genes, podrían influir en la penetrancia de la enfermedad (13). Se ha estudiado la posibilidad de que variantes genéticas en las regiones reguladoras de *ALAS1* influyan en la transcripción del gen en pacientes con PV. Se encontró que algunas de estas variantes aumentaban la inducibilidad de *ALAS1* en respuesta a estrógenos in vitro, pero no se encontraron repercusiones clínicas (72). Sí se ha comprobado que los genes de CYP pueden actuar como modificadores de la penetrancia. En la cohorte de pacientes de Murcia se ha demostrado que determinados polimorfismos en CYP2D6 se asocian a una menor tasa de PAI manifiesta (73).

### 1.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA PAI

El mecanismo por el que se desencadenan las crisis de porfiria en pacientes portadores de una variante patogénica no está del todo aclarado. La hipótesis más aceptada hoy día es que el factor determinante y que más influye en la génesis de

las crisis de PAI es la inducción del gen *ALAS1* en el hígado, con el consiguiente aumento de ALAS (74). En los pacientes con un defecto de HMBS hay una limitación en el tercer paso de la vía de síntesis del grupo hemo, lo que hace que los dos primeros precursores, ALA y PBG, se acumulen en situaciones con exceso de actividad de ALAS1.

Como se comentó anteriormente, hay múltiples factores exógenos y endógenos que pueden inducir de manera directa e indirecta la expresión de *ALAS1*: ciertas medicaciones, el ayuno, procesos infecciosos o factores hormonales como la fase lútea del ciclo menstrual y el embarazo, entre otros (75). El papel de los medicamentos en la inducción de *ALAS1* es especialmente importante ya que, en muchas ocasiones, si no se realiza un diagnóstico precoz, el uso de medicación contraindicada puede contribuir a perpetuar el proceso y agravar las crisis de manera iatrógena.

En hígados explantados de pacientes con crisis recurrentes de PAI se han objetivado niveles elevados de ALAS1 con niveles de ARNm normales, por lo que parece que los mecanismos reguladores postranscripcionales podrían tener un papel importante en la génesis y recurrencia de las crisis neuroviscerales (76).

Sin embargo, parece que el aumento de actividad de ALAS1 no es suficiente para desencadenar una crisis aguda de PAI, y es necesario, además, que se den otros factores. Como se ha comentado anteriormente, la penetrancia de la enfermedad es mayor entre los familiares de pacientes con PAI manifiesta que en la población general. Además, aumenta en los familiares más cercanos y de generaciones más próximas (53). Esto nos lleva a pensar que hay factores genéticos de carácter poligénico y factores ambientales que se comparten entre los pacientes con PAI manifiesta. Se conoce poco acerca de estos factores, adicionales al déficit de HMBS, que predisponen a desarrollar crisis de PAI. Se ha postulado que es necesario que se produzca un descenso de la actividad enzimática residual de HMBS, lo que junto al aumento de la actividad de ALAS1 provocaría las crisis agudas. Esto podría ocurrir por mecanismos que inhiben la acción enzimática de HMBS o por factores genéticos que afecten a la transcripción o a la traducción del alelo no patogénico (77) y es posible que se trate de un fenómeno tisular localizado a nivel hepático. Sin embargo, se ha estudiado si determinados polimorfismos del alelo trans podrían estar implicados en este fenómeno sin obtener ningún resultado a favor de esta teoría (78).

En 2015 se publicó un trabajo en el que se analizó el hígado explantado de una enferma con PAI con crisis de repetición. Se midieron las concentraciones de los precursores de hemo (ALA, PBG, UROI, UROIII, COPROI, COPRO III Y PROTO IX) y del propio hemo microsomal, la expresión del ARNm de *ALAS1* y *HO-1* y la actividad enzimática de HMBS y de varios citocromos. Encontraron niveles elevados de ALA, PBG, y UROIII, con ausencia de COPRO III y niveles normales de PROTO IX y una actividad de HMBS del 42%. Esto indica que en esta paciente no había una actividad residual disminuida de HMBS más allá de lo que le corresponde por la pérdida de uno de los alelos. Por otro lado, la actividad de los citocromos era normal y el hemo microsomal se encontraba ligeramente elevado, por lo que se deduce que no hay un déficit de las reservas de hemo hepático y lo que se produce es una depleción del hemo libre en el citosol. Por último, la expresión de *HMOX1* se encontraba elevada. Se conoce poco acerca del papel de *HMOX1* en la patogenia de las crisis de PAI, pero está cobrando cada vez mayor importancia. Una posibilidad es que el problema que en origen genera las crisis de PAI sea un defecto en la secreción del hemo sintetizado en la mitocondria hacia el citosol, lo que produce un acúmulo microsomal del mismo y una disminución del hemo libre. Como respuesta se produce una sobreexpresión de *HMOX1* para eliminar el hemo acumulado, pero aumentando la depleción de hemo libre. Al disminuir el hemo libre del citosol se activa a expresión de *ALAS1* que acaba produciendo más acúmulo del hemo microsomal (79).

Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se objetivó sobreexpresión de *HMOX1* en 4 de 5 hígados analizados, procedentes de enfermos con crisis e PAI de repetición. Los autores lo atribuyen, al menos en parte, al uso repetido de hemina (76).

Por tanto, la sobreexpresión de *HMOX* y de *ALAS1* parecen los mecanismos determinantes a la hora de que se produzcan crisis de PAI en individuos con un déficit de HMBS.

El modo por el que se afecta el sistema nervioso en la porfiria tampoco es del todo comprendido. El efecto como neurotoxina de ALA y PBG, la disfunción neuronal por déficit de hemo, o las alteraciones de la neurotransmisión son algunos de los mecanismos postulados. El exceso de ALA parece ser el responsable mayoritario tanto de la afectación del sistema nervioso periférico (SNP) como del sistema nervioso central (SNC) mediante varios mecanismos (13, 74).

**Tabla 1.3.** Probables mecanismos neuropatogénicos en la PAI**1) Toxicidad ALA y PBG**

- Toxicidad directa
- Inhibición bomba Na/K
- Inhibición competitiva GABA

**2) Déficit neuronal de grupo Hemo****3) Alteración neurotransmisión (ON sintetasa, GABA...)**

En un estudio en el que se administró HMBS recombinante a pacientes con crisis frecuentes de PAI se observó que, aunque los niveles de PBG disminuían de manera considerable, los síntomas siguieron ocurriendo (80). Sin embargo, en los casos en los que se ha practicado con éxito el trasplante hepático (81), sí se ha conseguido controlar la enfermedad tras normalizar los niveles de ALA y de PBG. El hecho de que disminuyendo los niveles de PBG no se consiguiera controlar los síntomas y sí tras normalizar ALA y PBG, va a favor de que ALA juega un papel fundamental en la fisiopatología de los síntomas de la porfiria. En este mismo sentido apunta el hecho de que en otras enfermedades como la tirosinemia y la intoxicación por plomo, en las que aumentan predominantemente los niveles de ALA, se reproduzcan síntomas parecidos a la PAI, respondiendo además a el tratamiento con hemina (82). Por otro lado, ALA ha demostrado ser neurotóxico (83), y se ha comprobado en modelos animales que puede producir estrés oxidativo y daño a nivel de ADN y mitocondrias (84). Sin embargo, los niveles de ALA no se corresponden con la gravedad clínica y cuando se administra a sujetos sanos no se reproducen los síntomas, por lo que aparte de su efecto tóxico otros factores deben influir en la patogenia de la enfermedad (85).

Aparte de la toxicidad directa de los precursores sobre la neurona, otros efectos indirectos parecen jugar un papel importante. La síntesis de ALA consume succinilCoA, necesaria para la síntesis de neurotransmisor inhibitor GABA, esto, unido al hecho de que ALA guarda una estructura molecular similar a GABA y compite con él en la unión a sus receptores, hace que el sistema gabaérgico se vea comprometido durante las crisis de porfiria (13).

Durante las crisis de porfiria no solo aumentan los niveles de precursores, sino que las hemoproteínas, muy numerosas y con gran diversidad funcional,

pueden ser deficitarias y ocasionan alteraciones en todo el organismo. La alteración funcional de la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  es una de estas alteraciones. El déficit de las hemoproteínas que intervienen en la cadena de electrones mitocondrial (citocromo oxidasa) podría producir un déficit energético a nivel tisular. Este déficit energético propiciado por la depleción del hemo disponible en la neurona durante una crisis de PAI, conduce al fracaso de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  y a la muerte celular (85). El déficit de triptófano dioxigenasa lleva a un aumento de los niveles de triptófano y de serotonina. La serotonina es un neurotransmisor que actúa sobre varios receptores a nivel del sistema nervioso central, periférico y autónomo (86). Así mismo, el déficit de CYP podría afectar al metabolismo de sustancias psicoactivas a nivel central y la disfunción de la enzima NOS puede alterar los niveles de ON a nivel endotelial (donde actúa como vasodilatador) y neuronal (donde actúa como neurotransmisor) (13).

Por todo esto, aunque aún no se conoce bien la patogenia de la enfermedad, es probable que toxicidad neuronal de ALA y PBG tenga lugar a varios niveles y por mecanismos diversos, lo que, unido al déficit de hemoproteínas, explicaría la forma de presentación tan heterogénea y variable de las crisis de porfiria y el hecho de que altere al sistema nervioso a todos sus niveles.

## 1.6. CLÍNICA AGUDA DE LA PAI

La PAI es una enfermedad que presenta una gran heterogeneidad y variabilidad clínica por lo que ya el profesor Jan Waldeström a principios de siglo XX la denominó “la pequeña imitadora” (87), frente a la sífilis que por su gran prevalencia en aquellos años era conocida como “la gran imitadora”. Clásicamente, la PAI se ha considerado como una enfermedad “remitente recurrente”, que clínicamente cursa con crisis agudas que interrumpen periodos asintomáticos, aunque como se verá más adelante, cada vez hay más evidencia de la existencia de síntomas durante los periodos sin crisis.

### 1.6.1. Las crisis neuroviscerales

Las crisis agudas de porfiria se manifiestan normalmente en forma de crisis neuroviscerales. Estas crisis pueden tener un curso potencialmente fatal en los casos en los que no se llega a un diagnóstico y no se instaura tratamiento precoz,

con hasta un 10% de mortalidad. Consisten en episodios de aparición más o menos brusca y que varían en intensidad. Se caracterizan por síntomas y signos derivados de la disfunción del sistema nervioso autónomo, periférico y central, combinados de manera variable, siendo el síntoma más constante el dolor abdominal (88). A continuación, se comentarán las formas de presentación, síntomas y signos más frecuentes de la PAI (tabla 1.4).

**Dolor abdominal:** Es el principal síntoma de las crisis de porfiria. Puede ser muy intenso, normalmente sin defensa a la palpación o peritonismo, lo que lo diferencia de un abdomen agudo. Puede ser localizado o generalizado con irradiación a espalda, nalgas y porción proximal de los muslos. Se suele acompañar de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, pudiendo aparecer distensión abdominal e íleo intestinal. El mecanismo por el que se produce no está del todo aclarado, aunque la disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) con espasmos y dilatación de la pared intestinal es la explicación más probable (74). Se ha propuesto también la vasoconstricción e isquemia local y la afectación neuropática sensitiva como mecanismos alternativos, aunque probablemente ocurra una combinación de ellos (89).

**Síntomas disautonómicos:** En las crisis de porfiria se afecta el SNA, pudiendo resultar en una pandisautonomía aguda. La taquicardia y la hipertensión (HTA) son signos que aparecen con frecuencia y a menudo asociados. La taquicardia puede utilizarse como indicador de actividad de la enfermedad, de manera que la remisión de la crisis suele coincidir con normalización de la frecuencia cardíaca. El estreñimiento también es frecuente, así como la retención urinaria. En ocasiones puede aparecer diarrea.

La taquicardia, la HTA, el estreñimiento y la retención urinaria corresponden probablemente a un estado de insuficiencia colinérgica por disfunción parasimpática. Durante las crisis de PAI se han observado signos de disfunción vagal que apuntan en este sentido: alteración en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, disfunción de los reflejos cardíacos parasimpáticos o respuesta anormal a la maniobra de Valsalva (90, 91). Además, en estudios anatomopatológicos se han encontrado lesiones desmielinizantes y de pérdida axonal en el nervio vago, así como signos de ganglionopatía vagal (92), por lo que parece que el sistema parasimpático es más

afectado que el simpático. Las náuseas y los vómitos son frecuentes y de causa poco clara y también pueden aparecer otros síntomas disautonómicos como incontinencia urinaria y disuria, sudoración profusa, fiebre, nerviosismo y temblor.

**Polineuropatía:** La polineuropatía es la complicación más grave de los ataques neuroviscerales. Cuando ocurre suele presentarse tras la aparición del dolor abdominal. Es de curso agudo/subagudo y de predominio motor que normalmente prevalece sobre el componente sensitivo, aunque suele haber cierto grado de dolor e hiperestesia. Clásicamente se ha descrito de comienzo en miembros superiores y de distribución simétrica y proximal, para luego afectar a miembros inferiores. El cuadro puede progresar y provocar fallo respiratorio y tetraplejía en un periodo variable de 1 a 14 días (48, 93). Sin embargo, la forma de presentación es muy variable e incluso se han descrito patrones diferentes en un mismo paciente, pudiendo comenzar en miembros inferiores o en miembros superiores de forma asimétrica. También puede afectar a pares craneales (89, 94).

Clínicamente puede recordar a una polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda (AIDP), aunque el dolor abdominal, y los síntomas neuropsiquiátricos, sobre todo si aparecen con orinas oscuras, deben hacer sospechar una crisis de PAI. Una clave diagnóstica puede ser el predominio proximal, que puede reconocerse por encontrarse los reflejos aquíleos conservados en presencia de debilidad proximal y resto de reflejos ausentes (93). A diferencia de las AIDP no hay un proceso inflamatorio, por lo que el líquido cefalorraquídeo es normal.

En el estudio electroneurográfico de la polineuropatía por PAI el hallazgo más característico es una amplitud disminuida del potencial de acción motor, mientras la velocidad de conducción permanece relativamente conservada, como corresponde a una polineuropatía motora axonal (95). Se han objetivado también alteraciones electrofisiológicas sensitivas en algunos casos de neuropatías porfíricas, pero siempre en menor medida que la afectación motora axonal. En la electromiografía suelen encontrarse signos de denervación (96). Este patrón neurofisiológico orienta a que la afectación del sistema nervioso periférico en la PAI es eminentemente de tipo axonal.

Sin embargo, los hallazgos neurofisiológicos no son específicos y para diagnosticar una polineuropatía por PAI es preciso apoyarse en estudios bioquímicos de sangre u orina (demostrar una actividad enzimática disminuida, o sobre todo

PBG y ALA elevados), o bien confirmar genéticamente la enfermedad, ya que puede ser clínica y electrofisiológicamente indistinguible de las formas axonales de Guillain-Barré.

Si se instaura tratamiento precoz, los síntomas y las alteraciones neurofisiológicas pueden revertir (los potenciales motores aumentan en amplitud y la actividad espontánea puede disminuir), aunque en ocasiones la recuperación no es completa y pueden quedar secuelas (97). La insuficiencia respiratoria que se produce por deterioro de la función diafragmática suele evitarse si se trata la crisis de manera precoz (89).

La resolución de la polineuropatía y el pronóstico clínico una vez superada la crisis depende de la carga lesional que haya sufrido el nervio. Si se sufren varias crisis con afectación del sistema nervioso periférico el daño puede ser acumulativo y empeorar con cada episodio.

Los hallazgos neurofisiológicos, normalmente compatibles con afectación axonal, se han visto correspondidos en estudios necrópsicos y en estudios anatomopatológicos de músculo de pacientes con PAI manifiesta. Estos estudios han mostrado signos de denervación con importante pérdida de fibras nerviosas y degeneración de las motoneuronas del asta anterior. Las vías sensitivas se encuentran relativamente preservadas (98, 99). Aunque el sustrato anatomopatológico es preferentemente la degeneración axonal, también se han descrito lesiones desmielinizantes, siendo frecuente encontrar ambas formas en el mismo nervio (100).

El sistema nervioso autónomo se ve afectado con frecuencia, apareciendo síntomas disautonómicos cardiovasculares y digestivos mencionados anteriormente, que acompañan a los síntomas motores y sensitivos.

Se han propuesto dos modelos de toxicidad neuronal para explicar el mecanismo por el que se lesiona el sistema nervioso. Por un lado, la toxicidad directa de los precursores ALA y PBG en el nervio y por otro lado, la alteración funcional de la ATPasa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  por déficit del hemo disponible en la neurona (85).

**Síntomas Neuropsiquiátricos:** La afectación del sistema nervioso central ocurre hasta en el 30% de los pacientes. Sus manifestaciones incluyen insomnio, ansiedad, depresión, alucinaciones, psicosis y amnesia, constituyendo un estado de encefalopatía porfírica que puede afectar al nivel de conciencia y producir

coma y crisis epilépticas. Normalmente se resuelve tras el ataque agudo, aunque la ansiedad puede persistir y perdurar (69).

Los síntomas leves tales como la propia ansiedad, la distimia o el insomnio suelen aparecer al inicio de la crisis, incluso precediendo al dolor abdominal. Durante la fase precoz, acompañando al dolor abdominal, puede aparecer irritación, confusión y alteraciones del comportamiento e incluso síntomas psicóticos. Si el proceso evoluciona puede dar lugar a crisis epilépticas y diferentes grados de disminución de nivel de conciencia (69, 89).

Aunque es raro, se han descrito crisis de PAI con síntomas psiquiátricos en forma de brotes psicóticos como única manifestación (101). En un estudio en el que se investigó el déficit de HMBS en más de 3800 pacientes psiquiátricos se diagnosticó de PAI a 8 (0,21%) lo que significaría que la PAI es más prevalente en pacientes psiquiátricos que en la población general (con una prevalencia de 200 por cada 100.000 pacientes psiquiátricos hospitalizados) (102), lo que haría pensar que posiblemente la expresión psiquiátrica de la PAI se ha subestimado. Sin embargo este aumento de prevalencia no se ha reproducido en otros estudios (103).

La leucoencefalopatía posterior reversible (PRES) se ha descrito como forma de presentación de la afectación del SNC en las crisis de PAI. Se trata de un síndrome con unos hallazgos radiológicos característicos en resonancia magnética (RM) cerebral. El PRES es una entidad de etiología variable en el que se produce una disfunción endotelial que aumenta la permeabilidad vascular y afecta a la autorregulación del flujo cerebral. Este aumento de permeabilidad produce edema vasogénico en el parénquima cerebral, que es reversible, pero también puede producir lesiones isquémicas y edema citotóxico que, en cambio, no es reversible. Las lesiones irreversibles del PRES parecen estar relacionadas con alteraciones en la contractilidad vascular y vasoespasmo con isquemia, y ocurren sobre todo en episodios de larga duración o recurrentes. Normalmente el PRES se diagnostica por los hallazgos radiológicos en RM, al estudiar un cuadro encefalopático (en este caso producido por una crisis de PAI). Más raramente puede producir síntomas focales producidos por el propio edema vasogénico o por las lesiones isquémicas. El territorio más susceptible de sufrir este proceso de alteración de la función endotelial es la circulación cerebral posterior, dependiente de las arterias cerebrales posteriores. Por esta razón los síntomas focales que más se asocian al PRES son las alteraciones visuales por afectación occipital. Sin embargo, puede ser causa de otros síntomas neurológicos focales que más raramente se han descrito en crisis

de PAI (afasia, ataxia...) (89). La imagen típica del PRES en RM son lesiones hiperintensas en T2 que afectan eminentemente al territorio vascular cerebral posterior, aunque con frecuencia también se aprecian lesiones en territorio anterior. Aparecen predominantemente en sustancia blanca, aunque puede también haber afectación cortical. Suelen ser reversibles ya que corresponden a edema vasogénico, aunque también pueden producirse, como ya se ha dicho, lesiones irreversibles principalmente de origen isquémico. Las secuencias en difusión de la RM son útiles para diferenciar el edema vasogénico del citotóxico. Normalmente en el PRES no hay captación de gadolinio ya que la barrera hematoencefálica permanece íntegra, aunque un realce sutil con contraste puede aparecer en algunos casos a nivel cortical. Hay un caso descrito de crisis de PAI con imágenes muy sugestivas de PRES, pero con una captación de contraste muy llamativa tanto a nivel lesional como a nivel meníngeo. En este paciente las lesiones evolucionaron favorablemente tras tratamiento, desapareciendo también la captación de contraste que los autores atribuyeron a una posible acción tóxica de los precursores sobre la barrera hematoencefálica (104). Aparte del tratamiento específico de la crisis de PAI, en el manejo del paciente con PRES es importante intentar evitar la HTA.

También se ha descrito un caso de mielinolisis central pontina y necrosis cortical laminar en un paciente con crisis de PAI que cursó con encefalopatía grave, aunque no se puede descartar que el origen de las lesiones cerebrales fuera la hipoxia cerebral y la rápida corrección de la hiponatremia (105).

**Crisis epilépticas:** pueden aparecer durante las crisis agudas y en especial en situaciones de hiponatremia. Su origen en el contexto de las crisis de PAI no está bien aclarado. Se considera que pueden aparecer como consecuencia directa de la propia enfermedad, tanto por el déficit de hemo en las neuronas como por la toxicidad de los precursores, así como una consecuencia indirecta de la hiponatremia que con frecuencia aparece en las crisis. Este último mecanismo, es el que se considera el más frecuente y explica que la presencia de crisis epilépticas sea más frecuente en el contexto de hiponatremia (89).

**Hiponatremia:** la hiponatremia es una complicación frecuente de las crisis de PAI. Aparece en el 30% de los casos y puede llegar al 52% en algunas series (106). El origen de la hiponatremia es incierto, hasta en un 40% de los casos puede

ser debida a una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), pero es probable que con frecuencia exista un componente de fallo tubular y síndrome pierde-sal. La pérdida de sodio puede verse agravada por la coexistencia de vómitos, diarrea o el ayuno. La hiponatremia grave es un indicador de gravedad de la crisis de PAI ya que se acompaña de crisis epilépticas con más frecuencia (48, 107).

**Disfunción hepática:** Las enzimas hepáticas se encuentran alteradas en aproximadamente un 13% de los ataques agudos y también pueden estar elevadas en periodos asintomáticos (108). Aunque el origen se desconoce, parece que el efecto tóxico de los precursores sobre el hepatocito es el mecanismo más probable.

**Cronología de las crisis neurovisceralas:** Como se ha dicho, las crisis de PAI pueden variar mucho en su presentación, tanto de un paciente a otro como en un mismo paciente que tenga varias crisis. Sin embargo, atendiendo a la frecuencia de los síntomas y su cronología, podemos hacernos una idea de cuál es la evolución más común de una crisis de PAI. El dolor abdominal es el síntoma más frecuente y suele aparecer al inicio, acompañado (y a veces precedido) de síntomas psiquiátricos leves (como ansiedad, distimia o insomnio) y síntomas disautonómicos (estreñimiento, taquicardia...). Si el cuadro avanza, la disfunción cerebral puede evolucionar a un estado de encefalopatía en forma de irritabilidad, síndrome confusional, o cuadros psicóticos, que puede complicarse con crisis epilépticas, sobre todo si hay hiponatremia concomitante. En este momento evolutivo puede aparecer también afectación del SNP en forma de polineuropatía que suele ser de predominio motor y proximal. Si se produce un cuadro encefalopático grave con disminución del nivel de conciencia, el sustrato patológico más frecuente es el PRES, que también puede producir síntomas focales (el más frecuente la amaurosis) y que si no se resuelve puede producir lesiones isquémicas irreversibles. La disminución de nivel de conciencia y el proceso neuropático pueden comprometer la función respiratoria precisando en ocasiones ventilación mecánica. A este punto puede llegarse en una horquilla temporal que va desde pocos días a 3-4 semanas si no se instaura tratamiento y si no se evitan factores precipitantes que perpetúan el cuadro, principalmente los fármacos (89).

**Tabla 1.4.** Signos y síntomas más frecuentes en crisis de PAI

Síntoma/Signo	Frecuencia (%)
Dolor abdominal	95-97
Taquicardia	65-80
Orinas oscuras	70-75
Estreñimiento	40-60
Neuropatía motora	46-52
Nauseas/vómitos	48-85
Retención urinaria	12-54
Síntomas neuropsiquiátricos	10-40
Hipertensión	38-64
Hiponatremia (<120)	25-35
Hipo/arreflexia	20-30
Dolor lumbar	20-30
Neuropatía sensitiva	20-20
Hipotensión	15-22
Crisis epiléptica	10-20
Dolor torácico	8-15
Coma	2-10

Modificado de Ventura P. et al 2014 (109)

### 1.6.2. Factores precipitantes

Como se ha comentado anteriormente, los mecanismos que regulan el catabolismo y la síntesis de hemo y sus precursores son múltiples. Por ello se considera que la génesis de las crisis agudas de PAI es un fenómeno multifactorial, que combina la presencia de varios factores predisponentes, tanto genéticos como ambientales. De esta manera, un solo factor desencadenante no suele ser suficiente para precipitar una crisis (110). En general, aquellas situaciones que actúan activando la vía metabólica de síntesis del grupo hemo contribuyen a desencadenar las crisis y a su perdurabilidad. Por tanto, los procesos que consumen hemo, como el metabolismo de algunos fármacos, o los inductores de *ALAS1* o los de *HMOX1*, son potenciales desencadenantes.

**Tabla 1.5.** Mecanismos precipitantes de crisis de PAI

Factor	Comentario
<i>Fármacos</i>	Clásicamente barbitúricos y sulfamidas. La seguridad de nuevos fármacos puede no estar establecida. Consultar guías.
<i>Niveles hormonales endógenos</i>	Algunas mujeres son vulnerables a las crisis agudas durante el embarazo debido a cambios fisiológicos hormonales.
<i>Disminución ingesta calórica/HC</i>	Por ayuno o enfermedad.
<i>Drogas ilegales</i>	Marihuana, éxtasis, cocaína, y anfetaminas.
<i>Tabaco</i>	Causa exposición a ciertas sustancias químicas que inducen enzimas que contienen hemo (Lip GY et al. BMJ 1991; 302:507).
<i>Alcohol</i>	Etanol puede inducir ALA sintetasa, primera enzima de la biosíntesis de hemo.
<i>Stress, infección, enfermedad</i>	Puede producir stress metabólico y alt. nutricionales

Entre los factores ambientales que pueden desencadenar crisis de PAI, los **fármacos** con frecuencia juegan un papel importante, sobre todo en pacientes no diagnosticados. Se considera que la facultad de un fármaco de propiciar una crisis de PAI depende en gran medida de su capacidad de inducir la expresión de *ALAS1*, bien directa o indirectamente. Muchos fármacos tienen la capacidad de inducir la formación del complejo CYP, lo que disminuye el pool de hemo y estimula la expresión de *ALAS1*. La mayoría de los fármacos que pueden desencadenar crisis son inductores a través de la activación de RNs (CAR y PXR principalmente), que reconocen secuencias de amplificación tanto de CYP como de *ALAS1* (12, 111). Por otro lado, y de forma más concreta, los citocromos CYP3A4 y CYP2C9 producen un mayor estímulo de la expresión de *ALAS1* que otros citocromos, por lo que los fármacos que inducen su sobreexpresión aumentan el riesgo de sufrir crisis. De esta forma, la capacidad potencial de un fármaco inductor de CYP para desencadenar una crisis de porfiria depende, en gran medida, de su afinidad por los receptores nucleares CAR y PXR y del tipo de citocromo inducido. Ejemplos de este tipo son algunos antiepilépticos como la fenitoína o la carbamazepina, antibióticos como la rifampicina o los progestágenos (112). Recientemente se ha

descrito que los portadores de alelos defectuosos de *CYP2D6* tienen menos riesgo de PAI manifiesta, probablemente por su menor capacidad de consumir hemo a la hora de procesar xenobióticos (73).

Los fármacos que inhiben CYP también pueden desencadenar crisis. En estos casos los metabolitos intermedios que surgen del catabolismo de ciertos fármacos producen una inhibición irreversible del citocromo, que es degradado y eliminado, por lo que las reservas de hemo del hepatocito se ven mermadas y se estimula la expresión de *ALAS1* para reponerlas. De este tipo son la amiodarona, la eritromicina o los bloqueantes de los canales del calcio verapamilo y diltiazem. Algunos fármacos como el diclofenaco o la fluoxetina se ha visto que tienen capacidad para inhibir CYP de manera experimental, aunque a concentraciones usadas en la práctica clínica probablemente sean seguros (113).

Otros fármacos (griseofulvina, isoflurano o enflurano) pueden comportarse como inductores de *HMOX* y a través de este mecanismo desencadenar crisis. El estrés, el ayuno, los metales pesados y los disolventes orgánicos son también conocidos inductores de esta enzima (112).

Hay múltiples listas de fármacos seguros y no seguros en la PAI, probablemente las más completas sean las de la NAPOS Norwegian Porphyria Centre y la EPNET (European Porphyria Network) que pueden consultarse en Internet (114).

Otros desencadenantes conocidos de crisis agudas de porfiria son el **alcohol y el tabaco**. Ambos son tóxicos activadores de los citocromos hepáticos y, en el caso concreto del alcohol, además inductor directo de *ALAS1* (68, 115). Deben por tanto evitarse el alcohol y el tabaco, aunque los individuos con PAI latente podrían consumir alcohol con moderación siempre que no se asocie a síntomas leves (108)

Las **hormonas sexuales** también pueden activar la vía y contribuir a la génesis de las crisis, en especial la progesterona y en menor medida la testosterona, ya que estas hormonas y los metabolitos de ambos son potentes inductores de *ALAS1*. Probablemente esta es la principal causa de que la enfermedad empiece a expresarse tras la pubertad y que en ocasiones guarde relación con la fase lútea del ciclo menstrual (116).

La actividad de *ALAS1* también depende de la cantidad de sustratos disponibles para la enzima (glicina y succinilCoA), así que los factores que influyen sobre estos metabolitos pueden repercutir tanto en el inicio como en la contención de las crisis de porfiria. A nivel celular, en estados de bajo sustrato energético, se

favorece el ciclo del ácido tricarboxílico, que produce succinilCoA como metabolito. En presencia de hidratos de carbono se activan las vías glucogenogénicas y el ciclo del ácido tricarboxílico se bloquea, por lo que disminuye la succinilCoA y por tanto la actividad de ALAS1. Además, la transcripción de *ALAS1* está parcialmente regulada por cofactores que intervienen en procesos del metabolismo energético como PGC-1 $\alpha$ . De esta manera, el ayuno y los estados de baja disponibilidad energética, como el ejercicio, aumentan los niveles de succinilCoA por aumento de síntesis de ácido tricarboxílico y de PGC-1 $\alpha$ , lo que a su vez activa y aumenta los niveles de ALAS1. Esto explica el hecho de que los estados de ayuno o de deporte prolongado pueden precipitar crisis y también que los carbohidratos puedan usarse para interrumpir y tratar las crisis (117). Las dietas agresivas y la cirugía bariátrica se han documentado como desencadenantes de crisis probablemente por este mismo mecanismo (118).

Las situaciones de estrés físico o psicológico, infecciones o drogas como la marihuana son otros de los factores que se han relacionado con las crisis de porfiria (55, 107).

De esta manera vemos que tanto la predisposición a sufrir crisis como la gravedad de las mismas pueden estar influenciadas por múltiples factores. Por esta razón pueden variar enormemente de unos pacientes a otros o incluso en un mismo paciente. Esta variabilidad en la penetrancia y en la expresividad de la enfermedad sugiere que son varios los factores predisponentes que deben coincidir para precipitar una crisis. Estos factores son tanto de origen exógeno (de índole ambiental), como endógenos. Como ya se ha comentado anteriormente parece que los mecanismos reguladores de *ALAS1* y de *HMOX* son los principales implicados, aunque hay otros factores que influyen, como puede ser el tipo de mutación causante de PAI.

### **1.7. MANIFESTACIONES CRÓNICAS, COMPLICACIONES A LARGO PLAZO Y SU REPERCUSIÓN SOBRE LA CALIDAD DE VIDA**

Como se ha comentado anteriormente, las crisis neuroviscerales se han considerado durante mucho tiempo la única manifestación clínica de la PAI. Sin embargo, parece cada vez más evidente la existencia de síntomas crónicos atribuibles a la enfermedad durante los periodos sin crisis. Las complicaciones a largo plazo mejor conocidas en la PAI son la HTA, la enfermedad renal crónica (ERC) y el

hepatocarcinoma (HCC). Por último, se ha comprobado que la calidad de vida se ve negativamente afectada en pacientes con PAI manifiesta, aunque los estudios disponibles incluyen preferentemente a pacientes con crisis recurrentes y su repercusión en pacientes con crisis esporádicas no es bien conocida.

### 1.7.1. Síntomas crónicos

Hay varios estudios que señalan la existencia de síntomas crónicos en enfermos con PAI manifiesta (119-122). En general, los estudios que han investigado sobre la sintomatología crónica en la PAI concluyen que los principales síntomas crónicos asociados a la PAI son la ansiedad/depresión (con predominio de la ansiedad) y el dolor.

Los dos mayores estudios clínicos que se han publicado sobre PAI manifiesta (en USA y en Suecia) orientan a que el porcentaje de pacientes que sufren síntomas crónicos durante los periodos sin crisis es del 18-20% (68, 123). En el estudio sueco se especifica que los síntomas más comunes son: el dolor abdominal, los dolores musculares, la fatiga crónica y los síntomas psiquiátricos (ansiedad/depresión).

En 2018 se han presentado los resultados preliminares del estudio EXPLORE (122) sobre el curso natural de la enfermedad. Se trata de un estudio prospectivo sobre pacientes con PHA (93% PAI) y crisis recurrentes. El 65% de los pacientes incluidos referían síntomas crónicos atribuibles a la enfermedad, el 46% con una frecuencia diaria. Los síntomas más frecuentes fueron dolor, náuseas, ansiedad y fatiga crónica. Aunque se trata de pacientes con una elevada tasa de crisis (una media de 4,9 crisis por paciente al año), estos resultados orientan a que las manifestaciones de la enfermedad durante los periodos sin crisis son frecuentes.

En pacientes con PAI manifiesta, el estado de salud y la aparición de síntomas crónicos podrían verse influenciados por dos factores. Uno, el más evidente, serían las secuelas de las crisis agudas, que pueden permanecer de forma crónica. Otro, más difícil de cuantificar, sería el hecho de que la enfermedad permanece "activa" durante largos periodos de tiempo tras resolverse la crisis aguda, lo que se infiere por los niveles elevados de ALA y PBG en orina tras la resolución clínica de las crisis agudas. En este último caso, los mecanismos más probablemente implicados son el efecto tóxico de los precursores (ALA y PBG) y el estado deficitario de hemo y por tanto de las hemoproteínas. En este sentido hay varios estudios que han puesto de manifiesto alteraciones sistémicas en pacientes con

PAI manifiesta durante los periodos sin crisis y que podrían contribuir al deterioro del estado de salud y a la aparición de sintomatología crónica. Se ha comprobado un aumento de los marcadores inflamatorios en pacientes con PAI manifiesta, incluyendo citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, con un patrón que sugiere una respuesta inflamatoria aumentada mediada por linfocitos T helper Th17, junto con niveles disminuidos de prealbúmina. También se han encontrado niveles aumentados de complemento (C3bc) e inmunoglobulina G tanto en PAI manifiesta como PAI latente (197). Por otro lado, los niveles de cortisol en suero y de sus metabolitos en orina (junto a otros metabolitos esteroideos), se han encontrado disminuidos en pacientes con PAI manifiesta (189). Por último, se han detectado niveles aumentados de los metabolitos implicados en la glicólisis y en las vías metabólicas que participan en la obtención de energía (piruvato, acetato y citrato) en la orina de individuos con PAI latente, lo que podría indicar que las vías metabólicas mitocondriales de obtención de energía se ven afectadas incluso en portadores asintomáticos de la enfermedad (198, 199).

### **1.7.2. Perfil lipídico en la PAI**

La alteración del perfil lipídico en pacientes con PHA se ha venido observando desde hace años en diferentes estudios. En 1964 se publica el primer trabajo que asocia niveles elevados de colesterol total en modelos animales de PAI manifiesta inducida por drogas. En este trabajo se analizó histológicamente el hígado de los animales sin encontrar niveles elevados de colesterol tisular (134). Posteriormente varios estudios encontraron niveles de colesterol total elevados en pacientes con PAI (124, 135).

En cuanto a la concentración de lipoproteínas, se han presentado resultados contradictorios. Algunos autores encontraron niveles elevados de LDL, aunque en una muestra reducida de solo 10 pacientes (136). En otro estudio posterior encontraron niveles elevados de HDL, pero no de LDL, en este caso la muestra fue de 15 pacientes con PAI y 7 con PV (137).

En un estudio más reciente se comprobó que los valores de LDL, HDL y de APOA1 se encontraban elevados en pacientes con PAI manifiesta al compararlos con controles. Encontraron además que la actividad de la lipasa hepática estaba disminuida en estos pacientes. En este trabajo se estudió en el subgrupo de los 23 pacientes con PAI manifiesta, la posible relación entre los niveles urinarios de ALA

y PBG con las concentraciones séricas de LDL, HDL y APOA1, sin encontrar una relación significativa (138).

Las razones por las que el perfil lipídico de los pacientes con PAI se encuentra alterado no son a día de hoy del todo comprendidas.

### 1.7.3. Hipertensión y enfermedad renal en la PAI

Hay múltiples estudios que muestran un aumento de la prevalencia de la HTA y de la ERC en pacientes con PAI manifiesta respecto a la población general y a individuos con PAI latente.

Hasta un 50%-60% de los pacientes con PAI manifiesta son hipertensos, y un 40-50% desarrollan alteración de la función renal. Además, ambas identidades con frecuencia aparecen asociadas, de manera que hasta un 72% de los pacientes con PAI manifiesta y con ERC son hipertensos (67, 123, 124). Las razones por las que estos pacientes desarrollan HTA no son bien conocidas. Podría influir la actividad vasoconstrictora de los precursores, la afectación del sistema nervioso autónomo, el abuso de analgésicos y la enfermedad renal, tanto en su forma crónica como por fracaso agudo durante las crisis.

Por otro lado, dada la fuerte asociación de la PAI manifiesta con otros factores que pueden afectar a la función renal, como es la propia HTA o el abuso de antiinflamatorios, es complicado determinar si el haber sufrido crisis es por sí mismo un factor de riesgo independiente para desarrollar ERC (125). En 2015 N. Pallet et al publicaron un estudio sobre 136 individuos con diagnóstico de PAI, de los cuales 74 casos eran PAI manifiesta. Tras un seguimiento de 10 años se observó que el 46% padecía de HTA y el 44 % de ERC, frente al 25% y 7% respectivamente en individuos con PAI latente. La odds ratio ajustada para HTA demostró que la PAI manifiesta es un factor de riesgo independiente para sufrir ERC (67). Se han propuesto varios mecanismos por los que se puede afectar el riñón en pacientes con PAI. Por un lado, como ya se ha dicho, la HTA, frecuente en pacientes con PAI manifiesta, puede causar por sí misma daño renal. El daño de la HTA sobre el riñón podría ser causado tanto por picos tensionales de instauración aguda durante las crisis, como por su presencia crónica. La acción nociva de los precursores ALA y PBG, que en muchos pacientes con PAI manifiesta se mantienen elevados durante largo tiempo, podrían afectar también a la función renal, bien por toxicidad directa a la célula renal, bien de forma indirecta por vasoconstricción e isquemia.

El estudio anatomopatológico mediante biopsia renal de pacientes con PAI y ERC suele mostrar signos de nefritis tubulointersticial, sin lesiones glomerulares, probablemente causada por toxicidad directa de los precursores sobre la célula tubular (126). Más recientemente se ha evidenciado, además de la nefritis tubulointersticial, la presencia de vasculopatía arteriolar en estos pacientes, que histológicamente se expresa en forma de hiperplasia fibrosa intimal y de atrofia cortical focal, lo que sugiere que la isquemia por vasoconstricción también juega un papel importante en la patogenia de la ERC en la PAI (67).

En modelos animales con crisis inducidas o mediante la inyección de ALA no se ha conseguido reproducir los hallazgos bioquímicos o histológicos de daño renal de los pacientes con crisis de PAI (127). Por ello no está claro en qué medida la toxicidad sobre el túbulo y la isquemia por vasoconstricción se deben a los picos de precursores durante las crisis agudas o más bien a los niveles elevados durante los periodos sin crisis. Probablemente es la combinación de ambos factores lo que determina la afectación renal en la PAI. El riesgo de enfermedad renal en los individuos asintomáticos y con niveles levados de ALA y PBG en orina (ASHE) es desconocido (108).

El riesgo de sufrir daño renal en pacientes con PAI se ha relacionado con polimorfismos en el gen del péptido transportador 2 (PEPT2), que media la reabsorción de ALA en el túbulo y que podría en un futuro constituir una interesante diana terapéutica (128).

#### **1.7.4. Carcinoma hepatocelular**

En 1984 se comunicó por primera vez la asociación del carcinoma hepatocelular con la porfiria (PAI y HCC) (129), posteriormente se ha confirmado esta asociación en diferentes poblaciones (130). Hay algunos datos inconsistentes, como la ausencia de casos de HCC en una serie de Estados Unidos de 136 pacientes seguidos a 50 años (131). Sin embargo, la gran mayoría de los estudios revelan un aumento de incidencia de HCC en pacientes con PAI y hay que tener en cuenta que en el estudio estadounidense anteriormente citado se perdió el 22% de la cohorte.

El 80-90% de los casos de HCC aparecen en el contexto de una cirrosis, de manera que ésta es considerada como el factor de riesgo más importante para su aparición. Sin embargo, en los pacientes con PAI se presenta característicamente en ausencia de cirrosis (132), por lo que se recomienda que en pacientes con HCC sin cirrosis se investigue la existencia de una PAI subyacente.

En 2017 se ha publicado un estudio noruego (133) con 251 pacientes con PHA (222 de ellos presentaban PAI) en el que, aparte de un aumento de frecuencia del cáncer hepático, también se sugiere una incidencia más elevada de cáncer de endometrio y cáncer renal respecto a la población general. En este estudio el riesgo de sufrir cáncer hepático por encima de los 50 años (principalmente HCC) era 80 veces mayor y hasta 150 veces en mujeres, por lo que se recomienda monitorización de alfafetoproteína y eco abdominal anual por encima de esta edad (133).

### 1.7.5. Estimación de la calidad de vida y su aplicabilidad a la PAI

Los métodos de autoevaluación del estado de salud son de especial relevancia en las sociedades desarrolladas, donde los indicadores de mortalidad han perdido sensibilidad debido al incremento de la expectativa de vida. En este estudio se ha utilizado el cuestionario "EuroQol 5 dimensions" (EQ-5D), un método para evaluar el estado de salud que se publicó en 1990. Se diseñó en un principio para el seguimiento de pacientes y detectar empeoramientos en el estado de salud mediante la percepción subjetiva de los propios pacientes (139). El EQ-5D se basa en un sistema de cinco dimensiones a través de las cuales el individuo encuestado estima su salud. Estas cinco dimensiones son: "movilidad", "autocuidado", "actividades cotidianas", "dolor/malestar" y "ansiedad/depresión". El cuestionario está diseñado para ser completado por el propio encuestado. En un principio el EQ-5D incluía 3 categorías para cada dimensión de salud ("sin problemas", "algunos problemas", "problemas extremos"). Sin embargo, se observó que este método producía un "efecto techo" o efecto límite, por el cual la herramienta se mostraba poco eficaz para medir pequeños cambios de salud, sobre todo en patologías leves. Por esta razón se decidió aumentar el número de categorías posibles como respuesta a cada dimensión de salud de 3 a 5, creando en 2005 el EQ-5D-5L (Anexo 5). De esta manera el cuestionario original pasaría a llamarse EQ-5D-3L (140). Al incorporar dos nuevas categorías, los resultados posibles pasan de 243 estados de salud posibles en el EQ-5D-3L a 3125 en el EQ-5D-5L. Con esto se consigue minimizar el efecto techo antes comentado y además hace que el test sea más sensible a cambios en cada una de las dimensiones evaluadas. De esta manera la aplicabilidad del EQ-5D-5L a enfermedades leves o moderadas es mayor que el EQ-5D-3L (141).

Con las puntuaciones que los encuestados otorgan a cada dimensión de salud se genera un índice que estima el estado de salud del individuo. Los valores

oscilan entre 0 (estado equivalente a la muerte) hasta 1 (estado de salud óptimo). El índice de salud del EuroQol es el más comúnmente usado en econometría y se calcula con un sistema proporcionado por los autores del cuestionario. El sistema de cálculo varía según el país de residencia, ya que la percepción subjetiva de cada uno de los dominios puede variar de un país a otro (142, 143).

El cuestionario incorpora una escala con la que se califica de 0 a 100 y de forma subjetiva el estado de salud en el día de la entrevista (EQ-VAS). La escala se presenta al encuestado mediante una línea vertical de 20 cm, en la que el extremo superior representa “el mejor estado de salud imaginable” (100%) y el extremo inferior el “peor estado de salud imaginable” (0%).

En 2015 se publicaron los primeros datos del EQ-5D-5L sobre la población general española y en cada región del estado, estratificando por sexo y por rangos de edad. Los datos fueron recogidos por el Ministerio de Sanidad y el Instituto Nacional de Estadística entre 2011 y 2012. Se realizó sobre 20.587 individuos no institucionalizados y mayores de 18 años y con una edad media de 48 (SD=18) años. En primera instancia, el valor del índice EQ-5D-5L se calculó extrapolando los ajustes que utilizaba el sistema del EQ-5D-3L para España. Actualmente se ha desarrollado un sistema específico para el cálculo del índice EQ-5D-5L para España y en 2018 se han publicado los nuevos valores de referencia (142, 144).

Hay pocos estudios que se hayan centrado en medir la calidad de vida de los pacientes con PAI. Concretamente, solamente hay 2 estudios que utilizan el cuestionario EQ-5D, en su versión inicial (EQ-5D-3L) (119, 145). Una limitación de ambos estudios es que no se especifican las características de la población, de manera que no pueden tenerse en cuenta el número de crisis sufridas o si se trata de pacientes con crisis recurrentes o esporádicas. Uno de los estudios está realizado en la Región de Murcia (145). El resultado común de ambos trabajos es que el dolor y los síntomas psiquiátricos son los problemas con más repercusión subjetiva sobre la salud de los pacientes. Sin embargo, no se objetivó diferencias significativas al comparar con la población general o con controles (únicamente en el VAS en el estudio de Murcia). Probablemente esto se debe a la menor sensibilidad de la versión EQ-5D-3L a pequeños cambios en el estado de salud.

El estudio EXPLORE anteriormente mencionado, aporta datos de EQ-5D-5L sobre una población de pacientes con PHA (PAI manifiesta en su mayoría) y crisis recurrentes. De nuevo, el dolor y los síntomas psiquiátricos fueron los apartados más afectados. A estos dominios se añade el de “actividades cotidia-

nas” como uno de los peor puntuados. El valor del índice EQ-5D-5L era de 0,780, similar a enfermedades como la diabetes mellitus (DM) o las enfermedades cardiacas (146).

### 1.8. VARIABILIDAD FENOTÍPICA EN LA PAI

La mayor parte los pacientes que presentan un déficit de HMBS no son vulnerables a los precipitantes externos o internos que se consideran desencadenantes de ataques agudos de porfiria. Por tanto, como se señaló anteriormente, estos pacientes nunca expresan la enfermedad y por lo general las crisis solamente aparecen en el 10-20% de los casos (148).

Podemos dividir a los individuos portadores de una variante patogénica causante de PAI en 4 grupos: individuos sin antecedentes de crisis de PAI y con niveles normales de ALA y PBG; Los ASHE (excretores asintomáticos), que no presentan síntomas de crisis aguda pero sí niveles de ALA y PBG elevados 4 veces por encima de los límites normales; pacientes con crisis agudas de PAI esporádicas (menos de 4 al año) y pacientes con ataques recurrentes (más de 4 al año). Los dos primeros grupos, al no tener antecedentes de crisis de PAI se englobarían como PAI latente, mientras que los dos últimos grupos, con una historia positiva de crisis de PAI, se consideran PAI manifiesta. Los ASHE representan el 10% aproximadamente de los pacientes con PHA (108). La mayoría de los pacientes sintomáticos pertenecen al grupo de crisis esporádicas y el 3-5% presentan ataques recurrentes (50). Sin embargo, en los últimos años se ha detectado un aumento de la proporción de pacientes con crisis recurrentes, lo que se ha relacionado con el uso de hemina y su poder inductor de HMOX (76). En este trabajo hemos dividido a los pacientes en PAI latente (sin crisis agudas, con o sin niveles elevados de ALA y PBG en orina) y PAI manifiesta (pacientes con antecedentes de crisis neurovisceralas agudas).

**Tabla 1.6.** Diferentes fenotipos PAI

- Asintomáticos
- Precusores aumentados en orina sin síntomas.
- Crisis esporádicas con periodos asintomáticos
- Crisis recurrentes

Los casos publicados de PAI con mutaciones en homocigosis son de inicio temprano con retraso psicomotor y curso fatal en pocos años, con niveles de ALA y PBG muy elevados (147). En 2016 se publicaron 3 casos pertenecientes a una misma familia con un cuadro de paraparesia espástica de inicio en la infancia y lentamente progresiva, acompañada de ataxia cerebelosa y polineuropatía periférica, con atrofia óptica bilateral y alteraciones de la mirada vertical. En la RM cerebral de los 3 pacientes se pudo apreciar un patrón de leucoencefalopatía simétrica con afectación periventricular, talámica y pontina. En el estudio genético se detectaron 2 variantes bialélicas en el gen *HMBS*: p. (Arg167Gln) y p. (Arg225Gln), en los exones 10 y 12 respectivamente. ALA y PBG se encontraban levemente elevados en suero y orina (148).

Esta variabilidad en la expresividad de la enfermedad también puede afectar a la intensidad de las crisis neurovisceralas. Las crisis de PAI pueden producir cuadros de gran gravedad y potencialmente fatales, pero también pueden ser leves y paucisintomáticas. En estos casos suelen consistir en dolor abdominal y orinas oscuras y los pacientes suelen tratarlas aumentando la ingesta de carbohidratos. Las crisis graves y las crisis paucisintomáticas pueden coexistir en un mismo paciente.

### 1.8.1. La PAI en la infancia

Como se ha dicho anteriormente la enfermedad suele debutar en individuos adultos tras la pubertad, siendo extremadamente rara la presencia de crisis en la preadolescencia (149, 150). Sin embargo, se han documentado algunos casos aislados de crisis de porfiria graves en portadores prepuberales a los que se ha sometido a factores precipitantes, principalmente fármacos (59, 87).

Hay pocos estudios que hayan abordado el comportamiento de la enfermedad en la infancia. Aunque parece claro que las crisis neurovisceralas, tal y como se producen en la edad adulta, son extremadamente raras, no se conoce con seguridad si la enfermedad permanece silente de forma invariable antes de la pubertad.

En un estudio prospectivo de 61 pacientes que se realizó en el registro sueco de PAI incluyendo portadores menores de 16 años, solo se constataron síntomas sugestivos de PAI en un 10%, la mayoría en mujeres entre 11-13 años en relación con la menstruación (4 casos) y en 2 niños prepuberales. Los síntomas consistieron únicamente en dolor abdominal sostenido y de corta duración por lo que se

plantea la duda de un posible origen alternativo. Algunos presentaron mejoría tras tratamiento con sobrecarga de glucosa. En este estudio se realizaron también mediciones de U-PBG y U-ALA en una cohorte de 135 niños sanos. Curiosamente los niveles normales de los precursores variaban respecto a los adultos, siendo el U-PBG más bajo en niños y el U-ALA ligeramente mayor. También se encontró variación de los niveles normales de U-PBG y U-ALA según el rango de edad. Los pacientes que se consideraron sintomáticos no presentaron una elevación significativa de los precursores respecto a los sanos. Por todo esto, los autores concluyen que las crisis de PAI en la infancia suelen ser paucisintomáticas (dolor abdominal principalmente) y los niveles de U-PBG y U-ALA pueden no estar aumentados por lo que hay que tener cuidado de no pasar por alto una crisis porfírica en pacientes jóvenes, sobre todo en niñas con dismenorrea. Sin embargo, como ya se ha dicho, el diagnóstico de crisis de PAI en niños con dolor abdominal y ALA y PBG normales es dudoso (149).

## **1.9. DIAGNÓSTICO DE LA PAI**

### **1.9.1. Diagnóstico de las crisis neuroviscerales**

Se debe considerar el diagnóstico de PAI en todo paciente con dolor abdominal intenso, especialmente si no se encuentra causa que lo justifique. El dolor puede llegar a ser tan importante que simule un abdomen agudo, aunque no suele presentar peritonismo. Un dato importante por su frecuencia y que puede apoyar la sospecha clínica es la presencia de orinas oscuras, típicamente de tono rojizo. Se producen como consecuencia de la polimerización espontánea del U-PBG a uroporfirinas y otros pigmentos, proceso que se acelera con la exposición al sol. En pacientes con crisis neuroviscerales la exposición al sol de la orina durante media hora puede poner de manifiesto el cambio o el aumento de coloración (151). Otros datos que deben hacer sospechar de una crisis de PAI son: 1) la aparición de síntomas neuropsiquiátricos tales como agitación o confusión, 2) aparición de hipertensión arterial en pacientes normotensos, 3) hiponatremia, 4) debilidad de predominio proximal (ver síntomas PAI) o 5) la procedencia del paciente de una zona de alta prevalencia de PAI (como el valle de Ricote en Murcia).

La forma de presentación no varía en las cinco porfirias que pueden producir ataques agudos (incluyendo la adquirida por intoxicación por plomo), salvo

en la edad de presentación ya que, en el caso de la PAI, la PV y la CPH su inicio antes de la pubertad es extremadamente raro, mientras que el déficit de ALAD puede debutar en la infancia. La presencia de lesiones cutáneas orientará a PV o CPH (48).

Hay que tener en cuenta que en un 5-10% de los casos, las crisis pueden no cursar de la manera habitual y simular otras enfermedades (no en vano a esta enfermedad se la conocía como “la pequeña simuladora”). Esto puede retrasar el diagnóstico en pacientes de debut. Pero también, y a la inversa, puede causar confusión en pacientes ya diagnosticados de PAI, ya que no es infrecuente atribuir a la enfermedad síntomas de otro origen (tabla 1.7).

Tras una crisis de PAI los niveles de U-PBG y U-ALA pueden tardar semanas, meses o incluso años en normalizarse y hay muchos pacientes que mantienen niveles de precursores elevados de manera crónica (152). Por esta razón, si se usan test cualitativos (ver más adelante) se pueden diagnosticar erróneamente como crisis de PAI cuadros de potencial gravedad, como podría ser una peritonitis (47). Por esto es recomendable, cuando se sospecha una crisis neurovisceral en pacientes ya diagnosticados de PAI, realizar siempre desde el inicio de los nuevos síntomas pruebas cuantitativas de laboratorio (determinación de porfirinas, U-PBG y U-ALA). Esto nos permite comparar con sus niveles basales en periodos sin crisis. Niveles de U-PBG por debajo del doble del basal nos deben hacer dudar de que se trate de una crisis de PAI (153).

De manera invariable, los ataques de porfiria se caracterizan por un acúmulo de los precursores de la vía de síntesis del grupo hemo. Principalmente ALA y PBG, que ven aumentados sus niveles en plasma y en orina. Normalmente los niveles de precursores se miden en orina, salvo que por alguna razón no sea posible. La determinación de ALA y PBG debe realizarse en una muestra de orina reciente en menos de 24 horas, para no retrasar el diagnóstico y minimizar el riesgo de degradación del PBG. La muestra de orina debe refrigerarse y protegerse de la luz para mantener la estabilidad del PBG (154). Hay varios métodos para detectar concentraciones elevadas de PBG en orina:

**Métodos cualitativos:** estos métodos ponen de manifiesto de una manera rápida y sencilla de objetivar el aumento de precursores y porfirinas confirmando la sospecha clínica de PHA.

- 1) Lámpara de Wood: mediante la observación directa de una muestra de orina reciente bajo una lámpara de fluorescencia puede evidenciarse un aumento de precursores y porfirinas en orina.
- 2) Test de Hoesch: utiliza el reactivo de Ehrlich que al contacto con unas gotas de orina de un paciente con PBG elevado adquiere un color rosado. El reactivo contiene 1g de 4-dimetilamino-benzaldehído, 42 cc. de ácido acético 100%, 8 cc. de ácido perclórico al 70%. Es una prueba rápida y barata. El test de Watson-Schwartz es otra prueba cualitativa que usa el reactivo de Ehrlich.
- 3) Barrido espectrofluorométrico: hay un pico de emisión de fluorescencia en plasma específico para cada tipo de porfiria. Puede ser útil en el diagnóstico y tipificación de una porfiria aguda.

**Tabla 1.7.** Cuadros que pueden simular crisis de porfiria

**ABDOMEN AGUDO**

*Peritonitis, apendicitis, colecistitis pancreatitis, oclusión intestinal...*

**ALTERACIONES DEL METABOLISMO**

*Hipoaldosteronismo agudo (Addison)*

*Hipoparatiroidismo agudo e hipocalcemia*

*Feocromocitoma*

**ENFERMEDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS**

*Síndrome de Guillain-Barré*

*Epilepsia*

*Miopatías agudas/Rabdomiólisis*

*Delirium*

*Brotos psicóticos*

**ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

*Crisis hipertensivas*

*Taquiarritmias*

**ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS**

*Crisis hemolíticas*

*Drepanocitosis*

**ENFERMEDADES DIGESTIVAS**

*Gastroenteritis aguda*

A partir de una concentración de U-PBG de 25  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  los test cualitativos en orina pueden dar un resultado positivo. Por encima de 50  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  los resultados son positivos en todos los casos (155).

El test de Hoesch es el método cualitativo más ampliamente utilizado. Puede considerarse de primera línea para descartar crisis de PHA de forma rápida y barata en pacientes sin un diagnóstico previo (156). Como ya se ha dicho puede haber falsos positivos, ya que el PBG urinario puede encontrarse elevado en pacientes con PAI manifiesta durante largos periodos de tiempo tras las crisis y también puede estar aumentado en individuos con PAI latente. Por esta razón su utilidad es menor si hay un diagnóstico previo de PAI. También puede haber falsos negativos en varias situaciones. Las crisis de porfiria por déficit de ALAD o por intoxicación por plomo en los que se aumenta ALA y no PBG pueden producir un test falsamente negativo. Los pacientes tratados de forma precoz con hemina arginato pueden experimentar un descenso rápido de ALA y PBG, de manera que el test podría resultar negativo. En la PV y la CPH el aumento de los precursores puede ser transitorio con una rápida normalización de los precursores, por lo que el test también puede fallar (117).

**Métodos cuantitativos:** ante toda sospecha de crisis aguda de PAI, tras los métodos cualitativos anteriormente citados que normalmente se usan de primera línea, se debe confirmar el diagnóstico determinando la concentración de U-ALA y U-PBG en una muestra de orina reciente y protegida de la luz. En caso de oliguria podría medirse en suero (157). La separación y cuantificación de U-PBG y U-ALA suele realizarse mediante cromatografía en columna de intercambio iónico seguida de espectrofotometría (154). También pueden cuantificarse mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y espectrometría de masas. La determinación de los precursores en orina de 24h ha caído de desuso y actualmente se prefiere la medida en una muestra simple de orina normalizando los valores por gramo o mmol de creatinina. Hay que tener en cuenta que en casos de orina muy diluida pueden obtenerse falsos negativos (108). Niveles de PBG por encima de 5 veces el límite de la normalidad confirman el diagnóstico de porfiria aguda, aunque normalmente los niveles de PBG urinarios durante una crisis superan 50 veces los valores normales (48).

La medición de ALA no es indispensable para el diagnóstico de una crisis aguda de porfiria, aunque puede identificar casos de intoxicación por plomo o los

casos raros de déficit de ALAD en los que el PBG es normal o cerca del límite de la normalidad.

Actualmente se recomienda conocer los niveles basales de PBG de todo paciente diagnosticado de PAI (se recomienda al menos una medida en periodo asintomático y en la postadolescencia) ya que, en situaciones clínicas dudosas, si los niveles de PBG no superan en dos veces los niveles basales, debemos dudar del diagnóstico de crisis de porfiria (48, 153, 158). Por otro lado, la medición cuantitativa del ALA y PBG basal tiene valor pronóstico, de manera que individuos con niveles basales normales en orina es menos probable que sufran crisis en un futuro (75).

### 1.9.2. Diagnóstico del tipo de porfiria aguda

Tras diagnosticar una crisis aguda de porfiria, bien por métodos cualitativos o cuantitativos, hay que definir qué tipo de porfiria aguda tiene el paciente. Esto puede hacerse según el perfil de porfirinas, ALA y PBG en suero, orina y heces y/o por patrones de fluorescencia en plasma.

ALA y PBG son moléculas solubles en agua. Las porfirinas desde URO a PROTO se hacen cada vez más lipofílicas según avanza la vía metabólica como resultado de decarboxilaciones sucesivas. De esta manera los precursores del grupo hemo solubles en agua (ALA, PBG y URO) se eliminan exclusivamente por la orina. COPRO, con cuatro grupos carboxilo, se elimina tanto por vía hepática como renal. PROTO sin embargo es altamente lipofílica y se elimina a través del hígado por lo que se excreta con las heces y no se detecta en orina (158). Durante las crisis de PAI los niveles urinarios de ALA y PBG están aumentados, siendo PBG normalmente mayor que ALA. Hay un aumento de porfirinas totales preferentemente uroporfirinas y el patrón de porfirinas en heces es normal. Si se detecta un aumento de ALA con PBG normal o cerca del límite de la normalidad se debe sospechar déficit de ALAD o intoxicación por plomo. La CPH produce, además de aumento de niveles de ALA y PBG, un aumento de las porfirinas en orina, especialmente coproporfirinas (sobre todo coproporfirina III), y un aumento de la excreción de porfirinas totales en las heces, sobre todo coproporfirinas. En la PV también se encontrarán niveles altos de PBG, ALA y porfirinas en orina (coproporfirina III) y un aumento de porfirinas en heces aunque, a diferencia de la CPH, en este caso predominan las protoporfirinas por encima de las copropor-

firinas (159, 160). Puede producirse un error diagnóstico al solicitar solo porfirinas en orina, sin ALA y PBG, que deben solicitarse por separado. En estos casos pueden aparecer elevadas algunas porfirinas, sobre todo COPRO y se puede cometer el error de diagnosticar al paciente de una porfiria cutánea. Además, las porfirinas elevadas (con PBG normal) en orina pueden aparecer en cualquier enfermedad hepática y no necesariamente grave (158).

El estudio espectrofluorométrico del plasma es un test que puede aportar una gran información, ya que un pico de fluorescencia positivo a 624-628 nm es muy sugestivo de PV. Sin embargo, picos de 615-620 nm pueden ocurrir en PAI y en CPH. Esta prueba puede tener una buena rentabilidad en zonas donde la PV es muy prevalente (159).

En los periodos de remisión de la enfermedad o en PAI latente, las porfirinas y precursores pueden ser normales y habrá que recurrir a otras técnicas diagnósticas. La determinación de la actividad enzimática de HMBS puede medirse en eritrocitos utilizándose procedimientos espectrofotométricos o espectrofluorométricos, o bien mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección de fluorescencia. La actividad de la HMBS suele estar reducida al 50% de la actividad en pacientes asintomáticos. Cuando llega a ser del 35-40% de la actividad normal es altamente sugestiva de PAI. Sin embargo, en aproximadamente un 10% de los casos solo la isoforma ubicua de la HMBS está afectada, por lo que la actividad de la isoforma eritrocitaria es normal, en estos pacientes podría ser útil medir la actividad enzimática en linfocitos y fibroblastos (161). Además, la actividad enzimática es variable y depende de varios factores (como la proporción de eritrocitos jóvenes, la anemia o enfermedades hepáticas), de manera que en individuos sanos pueden aparecer niveles de actividad en rango patológico y viceversa. La actividad de la HMBS puede estar reducida también en la CPH y PV, probablemente por un efecto inhibitorio de las porfirinas acumuladas en exceso. Por todo lo anterior esta prueba tiene una fiabilidad limitada (70, 117).

Hasta en un 10-20% de los casos las técnicas bioquímicas de diagnóstico resultan insuficientes y nos encontramos con pacientes en los que no se puede descartar ni confirmar la enfermedad. En estos casos el estudio genético es de crucial importancia ya que, si se detecta la mutación familiar, ésta puede buscarse en pacientes de la misma familia con diagnóstico dudoso (70).

### 1.9.3. Caracterización molecular

Una vez confirmado el diagnóstico de PAI por bioquímica, debe identificarse la mutación causante de la enfermedad, lo que normalmente precisa la secuenciación del gen. Aparte de ser confirmación diagnóstica, el estudio genético es de gran importancia, ya que una vez tipificada la mutación específica puede identificarse de una manera rápida y barata a los portadores asintomáticos y a otros pacientes de una misma familia (62).

El estudio genético molecular es el único método de estudio familiar realmente fiable para identificar portadores asintomáticos. Se debe ofrecer a todos los familiares de un caso índice, ya que conocer la condición de PAI latente y tomar medidas preventivas es el único método eficaz para evitar crisis agudas y proporcionar un asesoramiento genético correcto. Como la mayoría de mutaciones son privadas y pertenecen a una sola familia es complicado hacer estudios genéticos a nivel poblacional, y solo podría plantearse en aquellas zonas donde una mutación es muy prevalente por efecto fundador (161).

## 1.10. TRATAMIENTO DE LA PAI

### 1.10.1. Prevención de las crisis neuroviscerales

El tratamiento más efectivo en la PAI es la prevención de las crisis. Una buena educación del paciente y de los familiares por parte del personal sanitario sobre los posibles factores desencadenantes de crisis, y un adecuado estilo de vida, pueden reducir la tasa de crisis en pacientes con porfiria. Este abordaje temprano de la enfermedad implica un diagnóstico prematuro en el periodo presintomático de la enfermedad, preferiblemente antes de la adolescencia, de ahí la gran importancia del diagnóstico genético precoz en familiares de pacientes con PAI.

El diagnóstico prenatal no suele demandarse en familias con PAI, ya que la probabilidad de tener una crisis grave si se toman medidas preventivas adecuadas es baja. Además, se dispone de un tratamiento eficaz para interrumpir las crisis de PAI.

Las medidas que todo paciente diagnosticado de PAI debe adoptar para evitar crisis incluyen: información y conocimiento de los medicamentos seguros y no seguros; tratamiento precoz de infecciones; evitar el ayuno y asegurar un aporte

regular de hidratos de carbono; evitar el alcohol y el tabaco, así como situaciones de estrés excesivo (158).

### 1.10.2. Tratamiento de las crisis neuroviscerales

Hay dos tratamientos aceptados para las crisis de porfiria en cualquiera de sus formas agudas. Para las crisis leves se puede recurrir a la administración de dosis de carga de carbohidratos oral o intravenosa. En crisis más graves, especialmente si hay signos de polineuropatía o encefalopatía, se recomienda iniciar tratamiento inmediato con hemina, que actualmente se considera el tratamiento de elección. Siempre debe iniciarse tratamiento específico ante una crisis, a no ser que sea muy leve y con clara tendencia a resolverse (48, 158).

La dosis de carga de carbohidratos puede administrarse mediante 2 litros de suero glucosado al 10-20% durante 24 horas, siempre evitando empeorar o provocar una hiponatremia. La hemina se obtiene a partir de concentrados de hematíes humanos. En Europa, Asia y Sudáfrica la hemina se comercializa como hemo arginato (Normosang, una solución de 250 mg de hemina por ampolla, estabilizada con arginina y que contiene etanol y propilenglicol). La dosis que debe administrarse de hemina es de 3-4 mg/kg, con un máximo de 250 mg al día durante tres o cuatro días consecutivos (dosis más altas podrían producir fallo renal o hepático) (162, 163). En Estados Unidos se usa hemina liofilizada (Panhematin). En ficha técnica se recomienda diluir la hemina en 100 ml de suero fisiológico y administrar en 15-20 minutos por vía central o por vía periférica. Tras la dilución no debe demorarse su administración, ya que pueden formarse agregados y es recomendable limpiar la vía de administración con suero salino durante 15-20 minutos. Debido a estos agregados, el uso repetido de hemina puede obstruir la vía venosa o producir flebitis y/o desaparición del sistema venoso superficial (efectos secundarios más frecuentes), por lo que algunos expertos recomiendan diluirla con albumina al 20%, lo que retrasa la aparición de estos problemas, y considerar su administración por vía central desde el inicio (62).

Hay varios estudios que avalan la eficacia de la hemina para el tratamiento de las crisis agudas de PAI. En 1989 se publicó un estudio controlado con placebo que demostraba una eficacia limitada del fármaco para controlar los síntomas, sin embargo solamente 11 pacientes fueron tratados frente a 10 con placebo, y el tratamiento se comenzó 48 horas después del ingreso por lo que este estudio ha sido

fuertemente cuestionado (164). En 1993 se publicó un estudio en 22 pacientes en el que se comprobó que el tratamiento precoz con hemina arginato era más eficaz y llevaba a una recuperación más rápida que los pacientes que habían sido tratados anteriormente con infusiones de carbohidratos. Posteriormente en 2006 un estudio basado en el tratamiento con hemina de 305 crisis en 111 pacientes demostró su eficacia en el 73% de los casos (165, 166).

El tratamiento con hemina debe iniciarse de inmediato tras el diagnóstico de una crisis aguda de porfiria. Si la crisis es leve es aceptable esperar 24h a la resolución del cuadro con aporte de hidratos de carbono. En cualquier otro caso, (dolor importante, vómitos, hiponatremia, crisis epilépticas o signos de neuropatía o encefalopatía), debe iniciarse el tratamiento con hemina. En pacientes con antecedentes de crisis neurovisceral con polineuropatía asociada, también se recomienda el inicio precoz del tratamiento (107). Los niveles de ALA y PBG (normalmente urinarios), pueden usarse para monitorizar la respuesta al tratamiento y suelen disminuir tras 72h del inicio del mismo. El dolor y las náuseas suelen disminuir al cuarto día de terapia. El paciente podría ser dado de alta cuando la analgesia no precise opiáceos y haya una alimentación adecuada (167). Si el cuadro progresa a pesar de un ciclo de hemina puede repetirse tras 1 o 2 días, vigilando función hepática y renal. En pacientes en los que se detiene la progresión del cuadro, una vez estabilizada la crisis, no suele ser necesario repetir el ciclo de tratamiento. Si hay un empeoramiento clínico debe tenerse en cuenta otras causas como infecciones intercurrentes (166). Los pacientes con ataques recurrentes que deban someterse a una intervención quirúrgica podrían beneficiarse de recibir hemina en profilaxis antes y tras la cirugía aunque no se ha demostrado su eficacia (108).

Por otro lado, todos los factores predisponentes deben evitarse en pacientes con sospecha de una crisis aguda, ya que podrían perpetuarla a pesar del tratamiento. Principalmente debe asegurarse un buen aporte calórico evitando el ayuno y evitar fármacos potencialmente perjudiciales que pueden agravar el cuadro. Las posibles infecciones deben tratarse precozmente. La restricción en el uso de fármacos puede ser un problema, ya que muchos de ellos son necesarios para controlar otras enfermedades o posibles complicaciones de la crisis. La falta de experiencia en pacientes con PAI hace que muchos medicamentos se clasifiquen como no seguros sin pruebas de su potencial efecto perjudicial. Si se precisa un tratamiento sobre el que no hay experiencia de uso en PAI, se puede recurrir a la monitorización de precursores en orina, suspendiéndolo si se produce un aumen-

to de los mismos. En individuos asintomáticos este método es más controvertido, de cualquier manera siempre debe individualizarse cada caso, considerando el riesgo y el beneficio potencial del uso de un fármaco (107). A continuación se detallan diferentes estrategias terapéuticas que pueden ser utilizadas para tratar las manifestaciones más comunes de las crisis neurovisceralas (107, 168).

Dolor: Los opiáceos son los fármacos más adecuados para el control del dolor neuropático, abdominal o periférico, durante las crisis. Ya que suele ser de corta duración y poco frecuente, no hay que ser restrictivo en las dosis de opiáceos por temor a crear adicción. Sin embargo, sí hay que tener cuidado en este sentido en los pacientes que desarrollan dolor crónico tras las crisis y en pacientes con crisis recurrentes. Neurolépticos como la clorpromazina pueden ser útiles para disminuir el dolor y la dosis de opiáceos.

Náuseas y vómitos: La domperidona se ha usado con frecuencia, pero debe tenerse en cuenta que puede interactuar con opiáceos, aumentando el riesgo de arritmias por lo que debe usarse con prudencia. La metoclopramida y el ondansetron se consideran fármacos seguros según las últimas guías. También pueden utilizarse en estos casos neurolépticos que además reducen el dolor neuropático.

Estreñimiento: la lactulosa es un laxante que puede usarse en estos casos.

Síntomas cardiovasculares: La hipertensión y la taquicardia son los signos más frecuentes. Puede utilizarse betabloqueantes (propranolol) o clonidina si son sintomáticas. De manera ocasional las crisis de porfiria pueden acompañarse de crisis adrenérgicas con encefalopatía hipertensiva que puede controlarse con sulfato de magnesio y hemina para abortar el proceso.

Hiponatremia: Cualquier grado de hiponatremia debe ser corregido, ya que es un factor que predispone a tener crisis epilépticas. Normalmente con restricción hídrica a 500 ml por día es suficiente, aunque en los casos de hiponatremia severa ( $< 125$  mmol/L), suele haber un componente de disfunción tubular, por lo que se recomienda desde el inicio corregir con suero salino. También se recomienda en pacientes con disminución del nivel de conciencia y encefalopáticos. Debe hacerse con cuidado sin exceder los 12 mmol/L por día, para evitar complicaciones potencialmente graves como la mielinolisis pontina (105). En pacientes que no pueden comer o beber durante las crisis, el aporte de glucosa debe hacerse con un volumen moderado y con cuidado de no empeorar la hiponatremia. Hay que tener en cuenta que el manejo de la fluidoterapia puede variar si el paciente presenta un SIADH.

Rabdomiólisis: la rabdomiólisis puede pasar inadvertida durante las crisis y es fácilmente detectable midiendo CK y mioglobina en sangre. Debe tratarse adecuadamente con hidratación, pero evitando la hiponatremia, ya que puede llevar a un fallo renal (169).

Crisis epilépticas: pueden tratarse en el momento agudo con diazepam, clonazepam, levetiracetam o propofol. La lacosamida es un antiepiléptico relativamente nuevo que se ha mostrado seguro en la PAI y puede administrarse por vía intravenosa. La gabapentina, el clonazepam, levetiracetam y zonisamida pueden usarse en tratamiento prolongado. La corrección de la hiponatremia puede controlar las crisis.

Insomnio y ansiedad: pueden tratarse con benzodiazepinas como el lorazepam.

Aporte de carbohidratos: siempre que sea posible debe administrarse dieta rica en carbohidratos vía oral o por sonda nasogástrica. Si hay vómitos puede administrarse suero glucosado, pero evitando grandes cantidades de suero glucosado hipotónico que puede empeorar la hiponatremia.

Polineuropatía: el tratamiento con hemina no logra revertir el daño del sistema nervioso periférico una vez establecido, pero puede prevenir su aparición o frenar y estancar el proceso. Los pacientes con neuropatía periférica pueden desarrollar insuficiencia respiratoria y precisar ventilación asistida.

Dolor crónico: en pacientes con mal control puede aparecer dolor crónico de características neuropáticas o mialgias que pueden intentar tratarse con neuromoduladores como la gabapentina. Los opiáceos pueden ayudar, pero su uso crónico puede generar dependencia y somnolencia.

Los niveles de ferritina bajos, aunque no es una consecuencia directa de la porfiria, es un hallazgo frecuente en mujeres jóvenes y puede provocar síntomas crónicos que pueden llevar a confusión, por lo que deberían ser tratados (96).

### 1.10.3. Tratamiento de las crisis recurrentes

Hasta un 3-5% de los casos los ataques agudos de PAI se presentan de manera recurrente y con criterios de gravedad. En estos pacientes con crisis recurrentes la infusión de hemina de manera profiláctica administrada cada 7-14 días ha sido una práctica habitual avalada por algunos estudios (166). Se ha sugerido que este

método podría favorecer la recurrencia de las crisis. La administración repetida de hemina parece favorecer la acción HMOX1 y aumentar la tasa de degradación de hemo, contribuyendo a cronificar el proceso y facilitando nuevas crisis. A favor de esta hipótesis se encuentra el hecho de que, desde el inicio del uso de hemina como tratamiento para crisis de PAI, se ha visto aumentado el número de pacientes con crisis recurrentes. Se ha propuesto que, en estos pacientes tratados de forma crónica con infusiones periódicas de hemina, podría ser razonable intentar una retirada progresiva del tratamiento, espaciando poco a poco su administración (76, 170).

Otro problema en estos pacientes es que el uso prolongado de hemina puede provocar depósito de hierro en los vasos sanguíneos (cada 250 mg de hemina contienen 22,7 mg de hierro). Esto podría dificultar un posible trasplante hepático futuro (151). El control de la ferritina plasmática y la saturación de transferrina, así como pruebas de imagen (TAC/RM) pueden ayudar a detectar depósitos de hierro en el organismo. Se ha sugerido también que la exposición recurrente a hemina podría empeorar la enfermedad renal asociada a la PAI (172). Por tanto, el uso de hemina profiláctica en pacientes con crisis recurrentes debe ser individualizado, pudiendo usarse semanalmente, cada mes o incluso cada 2 meses en algunos pacientes. Tras 6-12 meses de tratamiento profiláctico debe reevaluarse la necesidad de continuar con el tratamiento. Probablemente lo más recomendable es suspender el tratamiento y mantener una actitud expectante, reiniciando si fuera necesario o bien ir espaciando las dosis (108).

El trasplante hepático es una opción terapéutica en pacientes con ataques recurrentes que no presentan respuesta a tratamiento médico. En 2002 se realizó el primer trasplante de hígado en una paciente con crisis graves recurrentes. El resultado fue la remisión de las crisis (81). Posteriormente, en 2012, se publicó una serie de 10 pacientes en los que también se consiguió la remisión de las crisis tras el trasplante (173). Es importante elegir bien el momento en el que se va a realizar el trasplante hepático. Si hay un gran deterioro del paciente, las complicaciones como el tromboembolismo o las infecciones son más frecuentes, y si la polineuropatía o la afectación del sistema nervioso central es de larga evolución y se encuentra en fase secuelar no suele haber mejoría.

En mujeres, las crisis de porfiria recurrentes pueden verse asociadas al ciclo menstrual. Cuando esto ocurre suelen tener lugar durante la fase lútea, coincidiendo con el pico más alto de progesterona. Este el factor desencadenante más

frecuente en mujeres (10-39%) y normalmente produce crisis paucisintomáticas, no precisando ingreso hospitalario. En otras ocasiones las crisis pueden ser graves, originando importantes limitaciones. Para identificar las crisis inducidas por progesterona puede ser útil su determinación al inicio de los síntomas (108). En estas pacientes con crisis recurrentes, en primer lugar, hay que modificar los hábitos potencialmente nocivos, incluyendo cualquier tipo de medicación, y el consumo de alcohol o tabaco. Evitar el ayuno o aumentar de peso unos kilos pueden regular el metabolismo. Durante años se han usado anticonceptivos para la profilaxis de las crisis, pero no todas las pacientes mejoran y en algunos casos pueden actuar como desencadenantes de crisis (5%-14%), por lo que en general no se recomienda su uso. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por supresión ovárica sí se han mostrado eficaces al disminuir la incidencia y la gravedad de las crisis en el 60-80% de las mujeres. Si el tratamiento con estos fármacos se prolonga en el tiempo pueden combinarse con preparados de estrógenos (preferentemente en parches para evitar un primer paso hepático) y así prevenir la osteopenia y otras complicaciones derivadas de la menopausia. Si se utilizan estos preparados estrogénicos también se debe plantear administrar progesterona para disminuir el riesgo de cáncer de endometrio, aunque debe hacerse con precaución ya que podría desencadenar crisis. Otra opción sería disminuir la dosis de los análogos de GnRH para mantener niveles hormonales endógenos (62, 107). Como se comentó anteriormente, en aquellas pacientes en las que no pueden controlarse las crisis, se podría tener que recurrir a el tratamiento con infusiones periódicas de hemina.

#### **1.10.4. Manejo de la PAI en el embarazo**

Clásicamente se ha recomendado a las pacientes con PAI evitar el embarazo, especialmente en mujeres con PAI manifiesta. Actualmente no se debe hacer esta recomendación ya que el pronóstico ha mejorado, sobre todo si se conoce previamente el diagnóstico y se toman medidas preventivas. Se sabe también que el haber tenido crisis anteriores no predispone a tener nuevas crisis durante el embarazo (174) y la hemina se ha utilizado sin complicaciones para la madre o el feto (175). En algunos casos de mujeres con crisis recurrentes se ha visto que el embarazo ha mejorado el cuadro, quedando tras el primer trimestre de gestación libres de crisis y asintomáticas incluso después del parto. El embarazo puede ser una opción terapéutica en mujeres con crisis de repetición (176).

### 1.10.5. Terapias innovadoras

Una estrategia terapéutica desarrollada recientemente consiste en transferir el gen normal que codifica HMBS al hígado mediante un vector (AAV2/5-PBG-D). Aunque no se han detectado efectos adversos, esta terapia no ha demostrado eficacia en pacientes con crisis recurrentes (177).

Otra alternativa también reciente son las terapias de interferencia de ARN. Utilizando un ARN de interferencia (ARNi) dirigido contra el ARNm de ALAS1 (ALAS1-siRNA1) se ha conseguido tratar eficazmente crisis de PAI en modelos murinos (178). Este fármaco, al que se ha denominado Givosiran, demostró en estudios en fase I y fase II en humanos que es un fármaco seguro y que los niveles de ALAS1 disminuyen en las primeras 24h tras su administración, manteniéndose en niveles adecuados durante al menos un mes con pocos efectos secundarios. Actualmente Givosiran se encuentra en fase III y se está probando en pacientes con crisis recurrentes (167).

Recientemente se ha publicado un trabajo que ha utilizado RNAm de HMBS humana en un modelo murino de PAI. La administración intravenosa del RNAm encapsulado en nanopartículas lipídicas durante las crisis induce la expresión de HMBS en los hepatocitos del ratón, normalizando rápidamente la excreción de precursores (179).

## 1.11. LA PAI EN LA REGIÓN DE MURCIA

En 1968 el Dr. Fernández Barreiro identificó 19 familias afectadas de PAI en la Región de Murcia. Estas familias tenían una procedencia común: poblaciones de la Vega Media del Río Segura, principalmente Abarán y Blanca, aunque también Archena y Molina del Segura, compartiendo en ocasiones algunos apellidos. Se identificaron 43 casos que teniendo en cuenta la población de la Región de Murcia en ese momento suponía una prevalencia aproximada de 1 caso cada 23.000 habitantes (180).

Dada la alta prevalencia de PAI, una enfermedad rara, en la Región de Murcia y el hecho de los pacientes procedieran de un lugar común y compartiendo ciertos apellidos hizo sospechar la posibilidad de un efecto fundador para una mutación privada. Esta posibilidad fue la hipótesis de trabajo de la tesis doctoral de la Dra. Encarnación Guillén Navarro en 1999. Se estudiaron 77 pacientes perte-

recientes a 5 familias diferentes provenientes de Abarán, Blanca y Ricote. A partir de la asociación de determinados marcadores genéticos con la enfermedad se dedujo un haplotipo que segregaba con la misma mutación en las diferentes familias. El hallazgo de estas asociaciones alélicas demostró la existencia de un ancestro común en las familias murcianas estudiadas, confirmando el efecto fundador de la mutación c.669\_698del en el gen *HMBS* (61).

La delección c.669-698del, variante patogénica mayoritaria en la Región de Murcia, no afecta a la zona activa de la enzima. Sí afecta, en cambio, a su estructura terciaria, ya que incluye a la hélice alfa41 que interviene en los contactos entre los dominios 1 y 3 (65). Aunque no se han realizado estudios inmunológicos en estos pacientes, es esperable que se trate de un fenotipo CRIM + y que se exprese una proteína estable con propiedades catalíticas por determinar. Por tanto, hipotéticamente, la delección (669-698del) puede tener un comportamiento, en términos de penetrancia y expresividad diferente a otras mutaciones. Sin embargo, para comprobar esto son necesarios estudios de mutagénesis dirigida o de predicción de estructura de la proteína por bioinformática, así como estudios poblacionales para determinar el perfil clínico de la mutación y sus características epidemiológicas (uno de los objetivos de este estudio).

## II. JUSTIFICACIÓN



## II. JUSTIFICACIÓN

La PAI es la forma de porfiria aguda más frecuente en nuestro medio. Se trata de una enfermedad genética de herencia AD, catalogada como rara por su baja frecuencia. Tiene una penetrancia incompleta, de manera que no todos los individuos que presentan una variante genética causante de PAI la manifiestan clínicamente. Hay determinadas zonas en las que la enfermedad es más prevalente de lo esperado debido a un efecto fundador. En las pocas zonas del mundo en las que ocurre este fenómeno, la mayor parte de los portadores de una variante genética causante de PAI comparten la misma mutación y la penetrancia de la enfermedad parece ser mayor que en la población general.

La expresión clínica de la PAI consiste principalmente en crisis neuroviscerales que interrumpen periodos de latencia clínica. Se ha descrito que tan solo un 10-20% de los individuos portadores de una mutación desarrollan crisis neuroviscerales (PAI manifiesta). Las crisis neuroviscerales suelen ocurrir asociadas a determinados factores considerados como precipitantes: principalmente fármacos, estrés, ayuno, alcohol y factores hormonales. También se ha descrito que el tipo de variante genética puede influir tanto en la penetrancia como en la expresividad de la enfermedad. Sin embargo, estos factores no proporcionan explicación suficiente a la variabilidad de comportamiento que presenta la PAI de unos individuos a otros.

La PAI manifiesta, se asocia además a complicaciones crónicas (ERC, HTA y HCC) cuyo origen no es del todo conocido. En general se piensa que las crisis agudas, junto a niveles de precursores crónicamente elevados, contribuyen a su desarrollo. Los pacientes con antecedentes de crisis presentan también síntomas crónicos y una calidad de vida disminuida respecto a individuos con PAI latente, sobre todo en poblaciones con crisis recurrentes.

El conocimiento de las características clínicas y demográficas de los pacientes con PAI en la región de Murcia aporta una información de primera necesidad para poder mejorar la calidad asistencial en esta enfermedad, lo cual es de gran importancia en una región en la que la prevalencia de la PAI es elevada debido a un efecto fundador de la mutación c.669\_698del. En el plano de la investigación esta información también es de vital importancia para diseñar estudios que permitan comprender mejor el comportamiento impredecible de la enfermedad. Es

necesaria una buena caracterización clínica de los individuos con PAI para poder relacionar determinadas variables endógenas (principalmente de tipo genético) y exógenas con las manifestaciones de la enfermedad.

En la Región de Murcia la población de PAI manifiesta presenta generalmente crisis de forma esporádica, por lo que los síntomas o manifestaciones crónicas que se asocien a PAI manifiesta serán con mayor probabilidad causa de la actividad crónica de la propia enfermedad y no una consecuencia de las crisis agudas. Es de interés conocer si la PAI manifiesta con crisis esporádicas presenta síntomas crónicos y un estado de salud mermado de forma similar a la PAI con crisis recurrentes.

Por último, también es de interés analizar las características clínicas y demográficas de los portadores de la mutación fundadora, para determinar si la PAI producida por esta variante genética tiene un comportamiento peculiar o unas características propias que la distinga del resto.

### III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



### III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### 3.1. HIPÓTESIS

La expresividad de la PAI es muy variable y depende de múltiples factores exógenos y endógenos. Entre estos factores se encuentran diversos factores ambientales, el tipo de variante patogénica en el gen *HMBS* y otras variantes de tipo poligénico. En la Región de Murcia, debido a un efecto fundador, la enfermedad es más prevalente que en su entorno. Al compartir un ambiente común y, en la mayoría de los casos, la misma variante genética, nos planteamos la hipótesis de que los pacientes con PAI en la Región de Murcia pueden tener unas características clínicas y bioquímicas más homogéneas y distintivas de las de otras poblaciones.

#### 3.2. OBJETIVOS

El objetivo principal es describir las características demográficas, clínicas y bioquímicas del conjunto de los pacientes con PAI en la Región de Murcia y su repercusión sobre la calidad de vida.

Los objetivos secundarios son:

- Conocer la distribución geográfica de la PAI en los diferentes áreas de la Región de Murcia.
- Estimar la penetrancia de la enfermedad en pacientes portadores de la mutación fundadora y resto de variantes genéticas causantes de PAI.
- Identificar el fenotipo clínico de la PAI asociada a la mutación fundadora y al resto de las variantes genéticas presentes en la Región de Murcia.
- Identificar los síntomas y manifestaciones crónicas atribuibles a la PAI.
- Determinar la frecuencia de aparición de las complicaciones crónicas de la enfermedad (HTA, ERC y hepatocarcinoma), tanto en los enfermos con PAI manifiesta como en individuos con PAI latente.
- Describir los niveles basales de precursores en orina de los individuos con PAI y establecer posibles relaciones con otros parámetros clínicos y bioquímicos.



## IV. MATERIAL Y MÉTODOS



## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. TIPO DE ESTUDIO

Este trabajo incluye un estudio observacional retrospectivo sobre las características demográficas y los antecedentes de crisis neurovisceral en individuos portadores de una variante genética causante de PAI. Además, incluye un estudio analítico transversal para analizar las características clínicas, bioquímicas y de calidad de vida de los individuos incluidos. Se han realizado estudios comparativos para estudiar la asociación de estos parámetros a la condición de PAI manifiesta (PAI manifiesta frente a PAI latente) o al tipo de variante genética (pacientes con la mutación fundadora frente al resto). Para investigar la existencia de diferencias en la expresividad de la enfermedad en relación con el tipo de variante genética, también se han realizado estudios comparativos entre pacientes con la mutación fundadora frente al resto únicamente en PAI manifiesta.

### 4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron 55 individuos con diagnóstico genético confirmado de PAI. Todos ellos eran mayores de 16 años y estaban en seguimiento en las consultas de la Sección de Genética Médica del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) en El Palmar, Murcia. El HCUVA es un hospital de ámbito público y es centro de referencia del área 1 de salud de la Región de Murcia. La Sección de Genética Médica del HCUVA es la unidad de referencia de la región en esta disciplina. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HCUVA y el Comité de Ética de la Universidad Católica de Murcia (UCAM) y cumple los principios éticos promulgados por la declaración de Helsinki.

Los individuos incluidos en el estudio fueron informados sobre el mismo en la consulta de Genética Médica del HCUVA. Mediante la firma voluntaria de un consentimiento informado (Anexos 2 y 3), los participantes autorizaron que todos los datos clínicos recogidos en la consulta y los resultados de las pruebas complementarias incluidas en el estudio, pudieran ser utilizados en este trabajo. Además, dieron su consentimiento para la utilización de material biológico exce-

dente del proceso asistencial y su conservación en el nodo 1 del Biobanco en Red de la Región de Murcia (BIOBANC-MUR), en cumplimiento de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

#### 4.3. RECOGIDA DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

Todos los participantes de este estudio se encontraban en seguimiento anual por la consulta de la Sección de Genética Médica del HCUVA. Los datos clínicos y demográficos de interés se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas de cada individuo, una entrevista médica en persona y a través de un cuestionario clínico (Anexo 4). Los datos y variables utilizadas fueron:

- Datos demográficos: sexo y edad. Lugar de procedencia.
- Datos genéticos: variante patogénica en el gen *HMBS* causante de PAI y antecedentes familiares de PAI (árbol genealógico). El estudio molecular de la mayoría de pacientes se realizó en la Unidad de Genética Molecular del Centro de Bioquímica y Genética Clínica del HCUVA. A una minoría de pacientes se les había realizado el diagnóstico molecular en la Unidad de Porfirias del Hospital Doce de Octubre de Madrid.
- Datos clínicos:
  - Antecedentes de crisis neurovisceral, número de crisis y fecha de las mismas. Se consideró que existían antecedentes de crisis cuando existían antecedentes, corroborados mediante la historia clínica, de al menos un episodio compatible con una crisis neurovisceral, con demostración de aumento de precursores U-ALA y U-PBG en orina, y que hubiera requerido atención y tratamiento en un servicio de Urgencias o ingreso hospitalario. Los individuos que habían presentado al menos una crisis neurovisceral se catalogaron como PAI manifiesta y los que carecían de antecedentes de crisis se incluyeron como PAI latente.
  - Se interrogó a los pacientes con PAI manifiesta sobre precipitantes de crisis que hubieran relacionado con cada una de las crisis neurovisceral. La relación del factor precipitante con las crisis de PAI fue establecida por cada paciente de manera subjetiva y se comprobó en los informes médicos de la historia clínica en cada caso. Sin embargo,

no es posible comprobar si este factor exógeno fue verdaderamente el precipitante de la crisis.

- Antecedentes médicos de interés:
  - Tratamiento para HTA en el momento del estudio y número de fármacos necesarios para su control.
  - Diagnóstico previo y tratamiento de dislipemia.
  - Diagnóstico previo de ERC.
  - Fármacos en el momento del estudio.
- En el cuestionario clínico se incluyeron ciertos síntomas específicos que nos parecieron de interés en PAI:
  - Dolor abdominal y dispepsia.
  - Dolores musculares difusos (mialgias).
  - Síntomas psiquiátricos (diferenciando ansiedad, depresión y síntomas psicóticos) e insomnio.
  - La sensación de cansancio excesivo no atribuible a otras causas (fatiga crónica).
  - Hay que tener en cuenta que en este apartado no se tuvo en cuenta la graduación de los síntomas y solo se recogió la presencia/ausencia del síntoma fuera de las crisis agudas.
- En la exploración neurológica se utilizó la escala de fuerza muscular modificada del MRC (Medical Research Council) que incluye 7 niveles de fuerza (0, 1, 2, 3, 3+, 4-, 4+ y 5) (161).
- El índice de masa corporal (IMC) se ha calculado según la fórmula de Quetelet ( $\text{masa}/\text{estatura}^2$  y expresado en  $\text{kg}/\text{cm}^2$ ) (162).

Además, se pidió a todos los participantes del estudio la cumplimentación del cuestionario EQ-5D-5L (Anexo 5). Este cuestionario se utiliza para estimar de una manera subjetiva el estado de salud en el momento de la entrevista. Evalúa el estado de salud a través de 5 dimensiones (dolor, movilidad, autocuidado, actividades cotidianas y ansiedad/depresión), que se califican por el entrevistado en 5 niveles que van desde ausencia de problemas a problemas extremos. La combinación de los 5 niveles en las 5 dimensiones de salud produce 3.125 diferentes estados de salud posibles. La gradación de los síntomas en 5 niveles de gravedad nos permite

analizar la intensidad de los síntomas, más allá de su mera presencia. El análisis de los datos, mediante un sistema proporcionado por los autores y que se adapta a cada país, permite calcular un índice que estima el estado de salud (índice EQ-5D-5L) (163). Por último, el cuestionario incluye una escala visual de estado de salud (VAS). Esta escala consiste en una línea vertical de 20 cm en la que el individuo encuestado debe colocar su estado de salud en el momento de realizar la encuesta. Siendo el extremo superior el mejor estado de salud imaginable y se valora como 100% y el extremo inferior el peor estado de salud imaginable, valorado como 0%. A cada estado de salud intermedio le corresponde un valor entre 0% y 100%.

#### **4.4. RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS. DETERMINACIÓN DE ALA Y PBG Y OTRAS DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS**

Cada paciente recogió una muestra de orina de micción espontánea reciente a primera hora de la mañana (primera micción del día), que se entregó protegida de la luz en la Sección de Genética Médica para determinación de U-ALA, U-PBG y concentración de proteínas en orina. Todas las muestras de orina se recogieron al menos tras un periodo de 6 meses libre de sintomatología sugestiva de crisis de PAI y se mantuvieron congeladas a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis. Los niveles de ALA y PBG se determinaron en el laboratorio de Bioquímica Especial del Servicio de Análisis clínicos del HCUVA, mediante cromatografía en columna, usando el kit comercial con referencia 11017 de BioSystems S.A. (Barcelona, Spain), y posterior cuantificación mediante espectrofotometría a 553 nm. Los valores se expresaron como ratio respecto a creatinina (Cr) en orina: U-ALA/Cr y U-PBG/Cr ( $\mu\text{mol} / \text{mmol}$ ). La determinación de creatinina en orina se realizó de forma automatizada en un sistema Cobas c (Roche, Mannheim, Alemania), mediante el método de Jaffé con el kit comercial CREJ2 (Roche Diagnostic®).

Para la realización del hemograma se extrajo un tubo de EDTA que se analizó en el equipo Sysmex XE5000 (Roche Diagnostic®). Para el análisis bioquímico se utilizó la plataforma Cobas 8000 (Roche Diagnostic®) en la se llevaron a cabo las determinaciones de glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), gamma glutamil transferasa (GGT) y proteínas y albúmina en orina.

#### 4.5. ESTUDIO ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo las variables cuantitativas se resumen con media y desviación estándar (DE) y las cualitativas con distribuciones de frecuencias.

El estudio del comportamiento de variables cuantitativas en dos grupos o subgrupos distintos se ha llevado a cabo mediante un test de comparación de medias (T-test) y el de variables cualitativas se realiza mediante el Test Exacto de Fisher. Así pues, para estudiar de la asociación entre variables como U-ALA/Cr y U-PBG/Cr (*outcome*) y las variables explicativas: mutación fundadora (si/no), sexo (hombre/mujer) o la historia de crisis (PAI manifiesta/PAI latente) se usa un test de comparación de medias (T-Test). La asociación entre las variables PAI manifiesta/PAI latente o mutación fundadora con otras variables cualitativas dicotómicas tales como: ansiedad, depresión, fatiga, mialgias, insomnio, dolor abdominal, insuficiencia renal, hipertensión y las diferentes dimensiones de calidad de vida se ha estudiado usando el test de Fisher.

Para estimar el efecto de consumir alcohol y tabaco sobre el número de crisis sufridas se realizó un modelo de regresión de Poisson teniendo en cuenta la edad de los individuos.

Para estudiar la relación entre variables continuas (*outcome*) y variables explicativas, controlando por otras variables que puedan influir en dicha relación, se construyeron modelos de regresión lineal múltiple. Este es el caso del estudio de la relación existente entre variables como: Hb, ferritina, FG, enzimas hepáticas y U-PBG/Cr y U-ALA/Cr, EQ-5D-5L, con variables explicativas (PAI manifiesta/PAI latente, mutación fundadora, número de crisis). Todos estos modelos han sido ajustados por sexo y edad. El estudio de la asociación entre los niveles colesterol, triglicéridos, LDL, HDL, GOT, GPT, GGT y el número de crisis del paciente se ha controlado por sexo, edad, IMC y estar bajo tratamiento hipolipemiente.

Por último, se han usado modelos de regresión logística múltiples para estudiar la asociación de diferentes *outcomes* binarias (o codificadas como tal) y variables explicativas. Este es el caso del estudio de asociación entre las variables U-ALA/Cr y U-PBG/Cr (explicativas) y diferentes *outcomes* codificados como binarios (mialgia, dolor abdominal, y las puntuaciones “más que leve” en los apartados de dolor y ansiedad-depresión del cuestionario EQ-5D-5L). La relación entre

el diagnóstico de dislipemia y el número de crisis del paciente se ha estudiado mediante un modelo de regresión logística.

El análisis de datos se ha llevado a cabo con el software estadístico R (versión 3.4.1).

## V. RESULTADOS

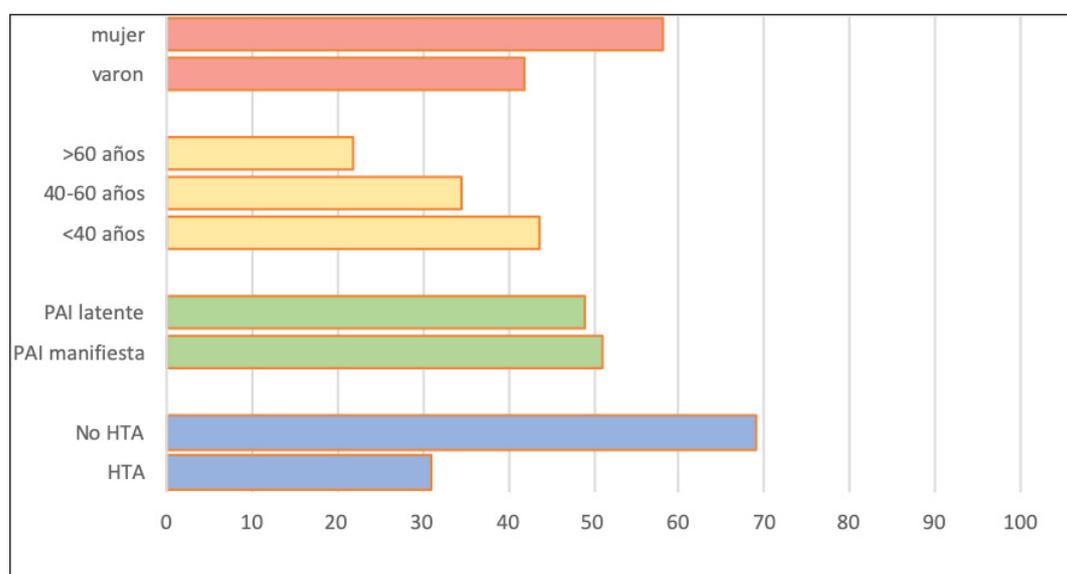


## V. RESULTADOS

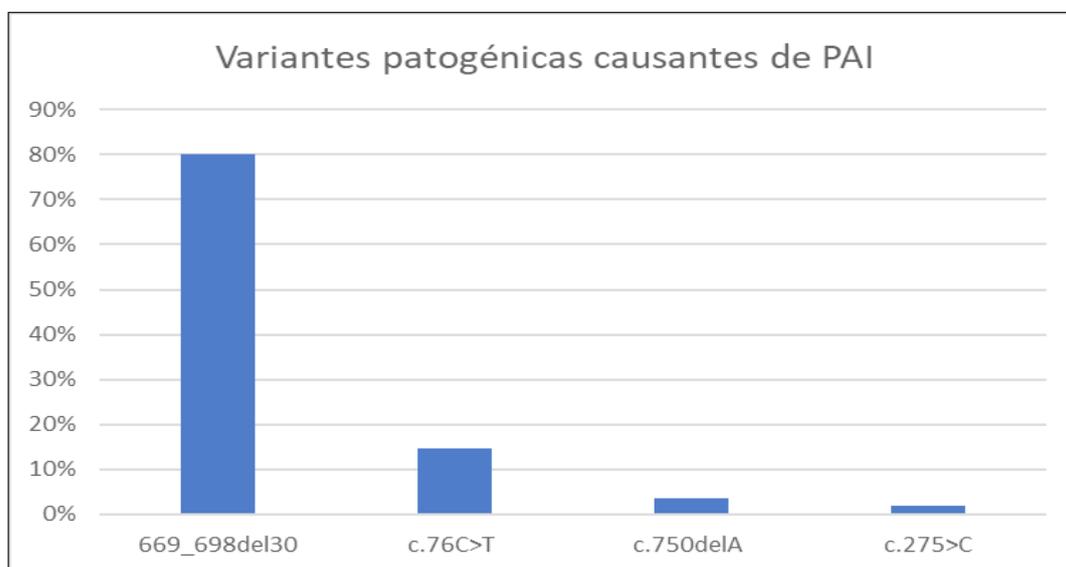
### 5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

#### 5.1.1. Edad, sexo y tipo de variante genética causante de PAI

La muestra del estudio incluyó un total de 55 pacientes con diagnóstico molecular confirmado de PAI. De estos, 23 eran varones (41,82%, 23/55) y 32 mujeres (58,18%, 32/55). La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 44,7 (DE=15,58) años [16-77]. Por rangos de edad un 5,45% era menor de 20 años, un 38,18% estaba entre los 20-39 años, un 34,55% con edades comprendidas entre 40 y 60 años y un 21,82% mayor de 60 años (figura 5.1.).



**Figura 5.1.** Principales características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio (sexo, edad, antecedentes de crisis y antecedentes de hipertensión arterial), expresadas en tanto por ciento. HTA: hipertensión arterial.



**Figura 5.2.** Distribución de las variantes patogénicas del gen *HMBS* en la población de pacientes con PAI que participó en este estudio.

En cuanto al tipo de variante patogénica, se detectaron cuatro variantes diferentes en nuestra población. El 80% de los individuos incluidos (44/55) eran portadores de la mutación fundadora c.669\_698del, un 14,55% (8/55) de la c.76C>T un 3,64% (2/55) c.750delA y por último el 1,82% (1/55) presentaba la variante patogénica c.275T>C (figura 5.2.).

### 5.1.2. Motivo y edad de diagnóstico de la enfermedad

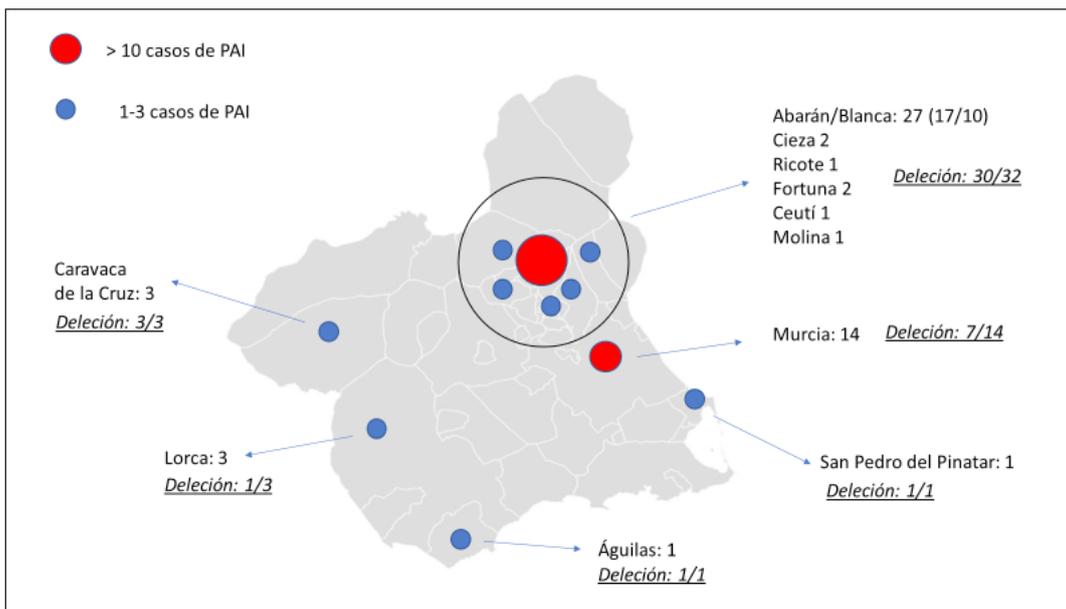
La edad media de diagnóstico fue de 36,84 (DE=16,24) años. En el 36,36% de los casos (20/55) el diagnóstico se hizo al debutar la enfermedad con la primera crisis de PAI, mientras que en el 63,64% de los casos (35/55), el diagnóstico se hizo por estudio familiar. Los pacientes que se estudiaron por cribado familiar fueron diagnosticados a una edad media de 37,14 (DE=14,62) años. El 37,14% (13/20) de los diagnósticos por estudio familiar se hicieron después de los 40 años, edad por debajo de la cual ocurrieron más de 88% de las crisis de debut y el 68,6% (24/35) por encima de los 28 años, edad de mayor riesgo de sufrir una primera crisis. Solo 3 casos (8,6%, 3/35) se diagnosticaron antes de la pubertad.

Un 20% (7/35) de los pacientes diagnosticados por estudio familiar acabaron desarrollando una PAI manifiesta posteriormente al diagnóstico, a una edad media de 24,3 (DE=6,7) años.

### 5.1.3. Distribución geográfica de la PAI en la Región de Murcia

La mayor parte de los individuos incluidos en este estudio (58,18%) eran residentes en municipios pertenecientes o cercanos al Valle de Ricote, situado entre la Vega Alta y la Vega Media del río Segura. Principalmente los municipios de Abarán (con 17 pacientes) y Blanca (con 10 pacientes), fueron las localidades que más enfermos aportaron. De estos municipios, que se encuentran a menos de 5 km de distancia entre sí, provienen el 49,09% (27/55) de los participantes del estudio. El 93,75% (30/32) de los individuos participantes del estudio y residentes en la zona del Valle de Ricote eran portadores de la mutación fundadora.

La ciudad de Murcia fue el segundo lugar de residencia más frecuente. De los individuos con PAI residentes en la ciudad de Murcia, el 50% eran portadores de la mutación fundadora. Es de destacar que, en la ciudad de Lorca, aunque solo con 3 pacientes, la mutación fundadora se encontraba en minoría (1/3).



**Figura 5.3.** Distribución geográfica de la PAI en Murcia según el domicilio habitual de los pacientes incluidos en el estudio.

### 5.1.4. Estratificación clínica: PAI manifiesta y PAI latente

27 pacientes (49,09%, 27/55) tenían antecedentes de crisis en el momento de la entrevista (PAI manifiesta), mientras que 28 pacientes (50,91%, 28/55) no habían sufrido nunca una crisis neurovisceral (PAI latente).

Entre los pacientes con PAI manifiesta predominaron las mujeres (74,1%, 20/27) frente a los varones (25,9%, 7/27). Entre los individuos con PAI latente el 42,8% eran mujeres (12/28) y el 57,2% eran hombres (16/28). La edad media en PAI manifiesta fue de 47,5 (DE=13,7) años, mientras que los individuos con PAI latente tenían una edad media de 41,3 (DE=16,4) años.

En cuanto al tipo de mutación, los pacientes con PAI manifiesta eran portadores de la mutación fundadora en un 74,1% (20/27) de los casos, en PAI latente el porcentaje de individuos con la mutación fundadora era del 85,7% (24/28) (tabla 5.1). Del total de individuos con la mutación fundadora, el porcentaje de pacientes con PAI manifiesta era del 45,4% (20/44).

**Tabla 5.1.** Distribución de los pacientes con PAI manifiesta y PAI latente según el sexo y tipo de variante genética

	PAI manifiesta (N)	PAI latente (N)
Mujeres (32)	74,1% (20)	42,8% (12)
Varones (23)	25,9% (7)	57,2% (16)
Mut fund. (44)	74,1% (20)	85,7% (24)
Rm. (11)	25,9% (7)	14,3% (4)
Edad media	47,5 (DE=13,7)	41,3 (DE=16,4)

Valores expresados en % y número total entre paréntesis; edad media expresada en años y desviación estándar. Mut fund.: mutación fundadora c.669\_698del. Rm.: resto de mutaciones

### 5.1.5. Características de la PAI manifiesta

#### 5.1.5.1. Penetrancia de la enfermedad según el sexo

En nuestra muestra, entre los pacientes con PAI manifiesta predominaron las mujeres (74,1%, 20/27) frente a los varones (25,9%, 7/27), lo que supone una proporción cercana a 3 mujeres por cada varón.

**Tabla 5.2.** Porcentaje de pacientes varones y mujeres respecto al total de pacientes con PAI manifiesta

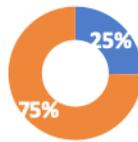
Varones PAI m/total PAI m	Mujeres PAI m/total PAI m	p-valor
25,92%	74,07%	0,0191

PAI m: PAI manifiesta

Por tanto, encontramos evidencias significativas de que la cantidad de mujeres con PAI manifiesta es mayor que el número de hombres con PAI manifiesta, con una proporción aproximada de 3/1.

**PAI MANIFIESTA**

■ Varones ■ Mujeres



**Figura 5.4.** Porcentaje de pacientes varones y mujeres respecto al total de pacientes con PAI manifiesta.

Por otro lado, el porcentaje de pacientes varones con PAI manifiesta respecto al total de varones incluidos en el estudio fue de 30,43% (7/23), mientras que entre las mujeres el 62,5% del total de mujeres (20/32) eran PAI manifiesta.

**Tabla 5.3.** Porcentaje de varones con PAI manifiesta y porcentaje de mujeres con PAI manifiesta

Varones PAI m/total varones	Mujeres PAI m/total mujeres	p-valor
30,43%	62,05%	0.0382

PAI m: PAI manifiesta

Encontramos, por tanto, evidencias significativas de que el riesgo de tener crisis (PAI manifiesta) es 2,04 veces mayor en mujeres que en hombres (aproximadamente el doble).



**Figura 5.5. a)** Proporción de varones con PAI manifiesta sobre el total de varones con diagnóstico de PAI. **b)** Proporción de mujeres con PAI manifiesta sobre el total de mujeres con diagnóstico de PAI.

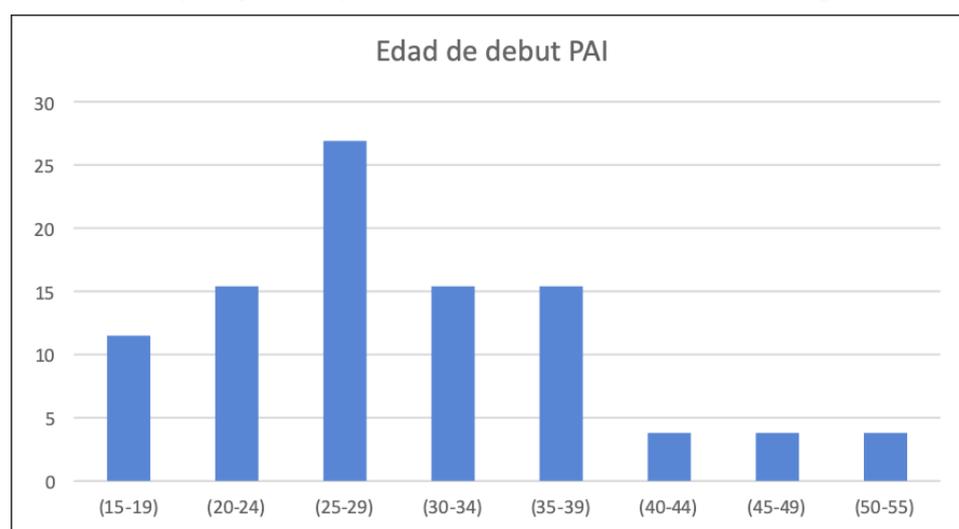
### 5.1.5.2. Edad de la primera crisis

La edad media de la primera crisis fue de 30,81 (DE=10,08) años, con un rango de edad de [16-55]. En varones fue de 33,83 (DE=7,99) años y en mujeres de 29,9 (DE=10,64). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

**Tabla 5.4.** Edad de la primera crisis en varones y mujeres expresado en valores medios de edad con desviación estándar

Edad primera crisis varones	Edad primera crisis mujeres	p-valor
33,83 (DE=7)	29,9 (DE=10,6)	0.3508

Por rangos de edad, 3 pacientes (11,1%, 3/27) debutaron antes de los 20 años, 11 (40,7%, 11/27) lo hicieron en la tercera década de la vida, 8 (29,6%, 11/27) con edades comprendidas entre 30 y 39 años, y por último 2 (7,4%, 2/27) pacientes tuvieron su primera crisis en la quinta década y otros dos (7,4%, 2/27) en la sexta década de vida (50-59 años). Un paciente (PAI-32) fue catalogado como PAI manifiesta, pero solo había tenido crisis paucisintomáticas, por las que nunca había consultado en un servicio de Urgencias ni había sido ingresado. Por esta razón no se ha podido documentar la edad de su primera crisis. En nuestra población las crisis aparecieron siempre después de la pubertad, ocurriendo la mayor parte (70%) entre la tercera y la cuarta década de vida (20-39 años) y la gran mayoría (88,6%) con 40 años o menos (Figura 5.6).



**Figura 5.6.** Edad de la primera crisis de PAI de los pacientes incluidos en el estudio. Datos expresados en tanto por ciento y en rangos de edad de 5 años, desde los 15 a los 55 años. El 70% de los pacientes debutaron entre los 20 y los 39 años. Todas las crisis registradas fueron después de los 15 años.

Si analizamos los datos estratificando a los pacientes según el tipo de variante genética, encontramos que, en la mutación fundadora, la edad media de la primera crisis en mujeres fue de 30,6 (DE=11,38) años, siendo en el resto de mutaciones de 25,7 (DE=2,35) años. En varones fue de 40,3 (DE=5,13) años en la mutación fundadora, frente a 27,3 (DE=2,52) años en el resto de variantes genéticas (tabla 5.5).

**Tabla 5.5.** Edad de la primera crisis en mujeres y varones según el tipo de mutación. Expresada en valores medios y desviación estándar

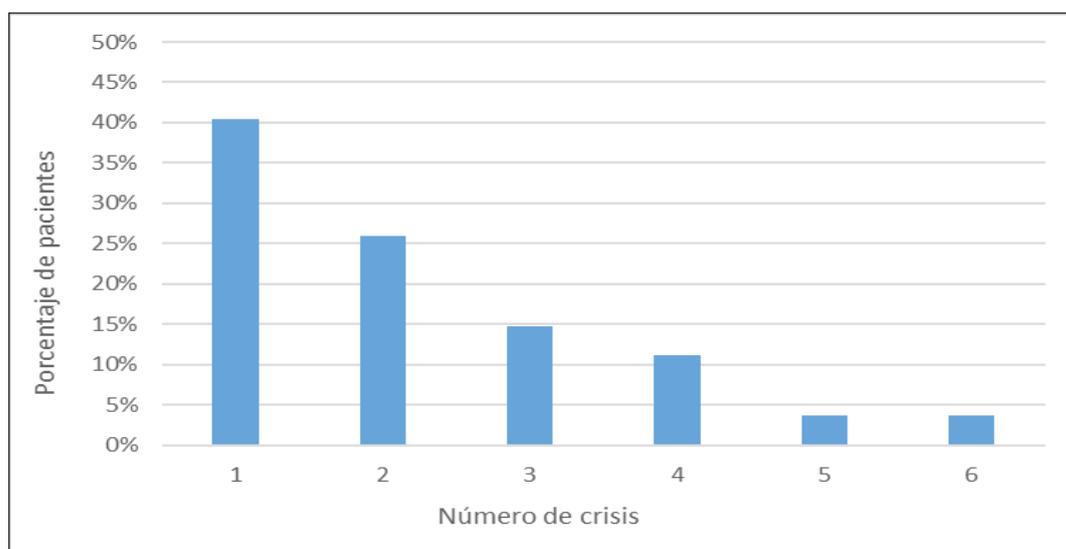
	PC Mut fund.	PC Rm.	p-valor
Varones	40,33 (DE=5,13)	27,33(DE=2,52)	0,0308*
Mujeres	30,65 (DE=11,38)	25,66 (DE=2,35)	0,1440

PC: primera crisis. Mut fund.: mutación fundadora c.669\_698del. Rm: resto de mutaciones. PAI m: PAI manifiesta. \*p<0,05

Existen, por tanto, evidencias significativas de que, en el sexo masculino, el debut de la enfermedad ocurre, por término medio, más tarde en pacientes con la mutación fundadora que en el resto de variantes genéticas. En el sexo femenino, la edad media de debut de la PAI también fue mayor en la mutación fundadora que en el resto de variantes genéticas, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

#### 5.1.5.3. Número de crisis por paciente

La media de crisis neuroviscerales sufridas por los pacientes con PAI manifiesta fue de 2,27 (DE=1,51) por paciente. El 40,7% (11/27) tenía antecedentes de una única crisis de PAI, mientras que el 59,3% (16/27) tenían antecedentes de 2 o más crisis. La mayoría de los pacientes (66,7%, 18/27) había sufrido solo 1-2 crisis en su vida y el 81,5% (22/27) de los pacientes había tenido 3 crisis o menos a lo largo de su vida (Figura 5.7).



**Figura 5.7.** Distribución de pacientes según el número de crisis sufridas. Expresado en porcentaje sobre el total de sujetos con PAI manifiesta.

En mujeres con PAI manifiesta la media de crisis fue de 2,45 (DE=1,5) y en hombres 1,43 (DE=0,98) crisis por paciente (tabla 5.6). Tras comparar la media de crisis sufridas en mujeres y en hombres, controlando el estudio según la edad de los pacientes, no encontramos evidencias de que el número medio de crisis por paciente sea mayor en un sexo que en otro. Uno de los pacientes (PAI-32) presentaba crisis paucisintomáticas autorreguladas con ingesta de hidratos de carbono, por lo que no se han contabilizado como crisis (ver definición de crisis de PAI en materiales y método). Sí se incluyó, sin embargo, al calcular la media de crisis (contabilizando como 0 crisis). Si excluimos a PAI-32, la media de crisis en varones con el resto de mutaciones sería de 1,66 por paciente.

**Tabla 5.6.** Número medio de crisis por paciente en hombres y mujeres

	Mujeres	Hombres	p-valor
Número de crisis	2,45(DE=1,5)	1,43(DE=0,98)	0.141

Controlado por edad de los pacientes

Atendiendo al tipo de mutación, los pacientes con la mutación fundadora y PAI manifiesta tuvieron una media de 2,14 (DE=2,04) crisis neuroviscerales; los

pacientes con el resto de mutaciones tenía una media de 2,2 (DE=1,24) crisis por paciente (tabla 5.7).

Al comparar el número de crisis en pacientes con PAI manifiesta según el tipo de variante genética, no se encontraron diferencias significativas, ni en el total de la muestra ni separando el estudio en mujeres y hombres. Ya que las mujeres con la mutación fundadora eran de mayor edad que las mujeres con el resto de variantes (48 años de media frente a 33 años), se tuvo en cuenta el sexo y la edad al realizar el estudio estadístico. No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos que nos permitan decir que el número de crisis es diferente según el tipo de mutación.

**Tabla 5.7.** Número de crisis en pacientes con PAI manifiesta y portadores de la mutación fundadora y pacientes con PAI manifiesta y portadores del resto de mutaciones

	NC mut fund.	NC Rm.	p-valor
Total de la muestra	2,14(DE=2,04)	2,2(DE=1,24)	0,8107

	NC mut fund.	NC Rm.	p-valor
Mujeres	2,29(DE=1,31)	3,33(DE=2,52)	0,5514
Varones	1,67 (DE=0,58)	1,25(DE=1,26)	0,5871

Expresado como media y desviación estándar. Arriba en el total de la muestra y abajo estratificando por sexos. PC: primera crisis. Mut fund.: mutación fundadora c.669\_698del. Rm.: resto de mutaciones

El tiempo medio que había transcurrido desde la última crisis fue de 16.17 (DE=12.6) años. La tasa de crisis durante el último año fue 0,15 (4/27), ya que, en los 12 meses anteriores al estudio, solo hubo 4 crisis en 4 pacientes diferentes del total de 27 pacientes con PAI manifiesta. En todos los casos, en el momento del estudio, habían transcurrido al menos 6 meses desde la última crisis de PAI.

#### 5.1.5.4. Distribución estacional de las crisis de PAI

Con la hipótesis de que la época del año puede ser un factor ambiental que influye en la expresividad de la enfermedad, se analizó el mes en el que tuvieron lugar las crisis de PAI. Para ello se revisaron las crisis registradas (un total de 59)

por historia clínica en cada paciente (Figura 5.8). Enero y octubre fueron los meses en los que más crisis se produjeron, mientras que en los meses de verano las crisis de PAI fueron menos frecuentes.

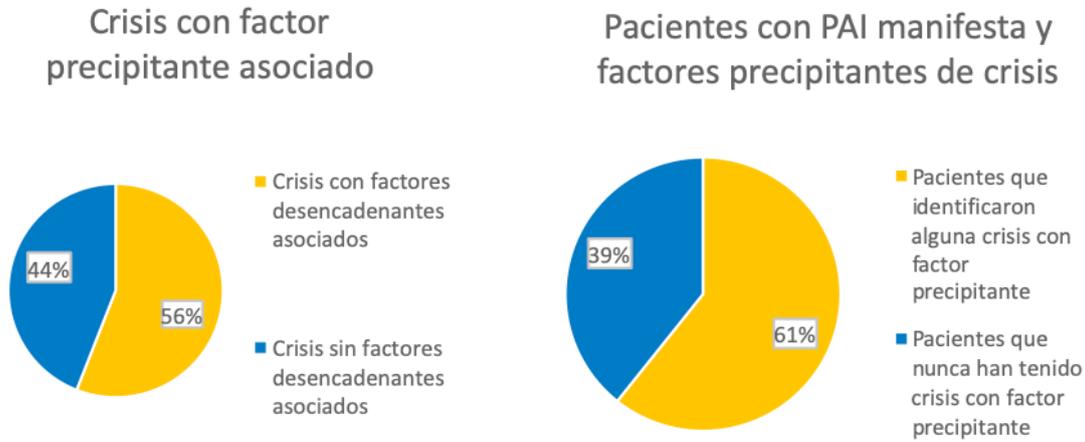


**Figura 5.8.** Número de crisis registradas en cada mes del año. Durante el verano se produjeron menos crisis.

## 5.2. PRECIPITANTES DE CRISIS DE PAI Y HáBITOS TÓXICOS

### 5.2.1. Crisis relacionadas con factores precipitantes

Se interrogó a los pacientes sobre si habían reconocido algún factor que pudiera actuar como precipitante en cada una de sus crisis y se cotejó con sus historias clínicas. Entre todos los pacientes con PAI manifiesta se contabilizaron un total de 59 crisis: 33 de estas crisis (un 55,93% de las crisis de PAI registradas, 33/59), se relacionaron con un posible factor precipitante. En total, 17 pacientes relacionaron de manera subjetiva alguna de sus crisis con un factor precipitante, lo que supone un 60,71% de la PAI manifiesta (Figura 5.9).

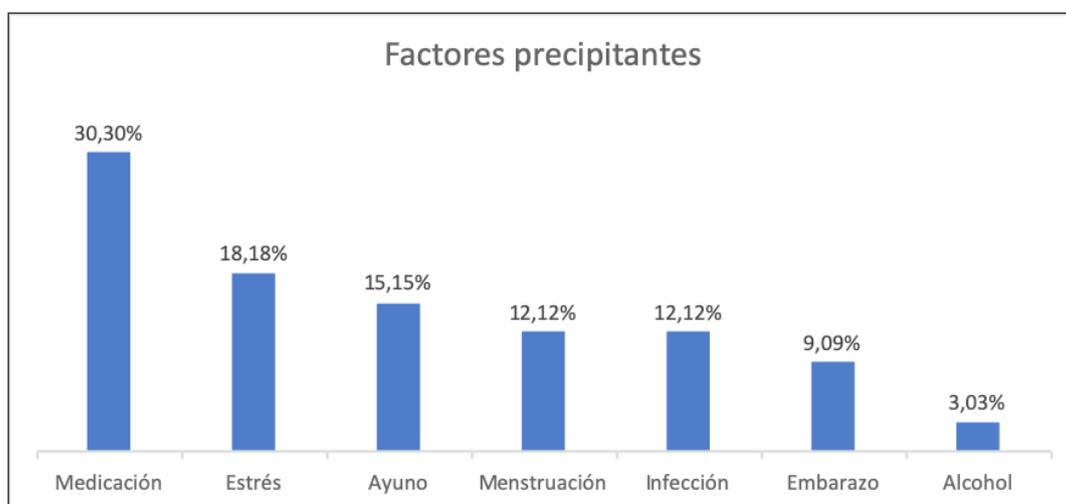


**Figura 5.9.** Frecuencia de aparición de factores precipitantes en la PAI. Izquierda: porcentaje de crisis que se asociaron a algún factor desencadenante. Derecha: porcentaje de pacientes con alguna crisis asociada a factores precipitantes.

Uno de los pacientes (PAI-23) tuvo una crisis en relación con un proceso viral y fiebre, para el que se medicó con fármacos no incluidos en las guías de medicación considerada segura, por lo que se han contabilizado ambos factores.

El factor precipitante de crisis que con más frecuencia apareció como posible desencadenante fue la toma de nueva medicación (Figura 5.10). En tres ocasiones aparece el metamizol como posible causante de las crisis; dos pacientes lo atribuyeron a descongestionantes nasales tópicos administrados por inhalación de vapor a base de eucalipto; el meloxicam, la loperamida y anticonceptivos de liberación vaginal con etonogestrel/etinilestradiol, se relacionaron con otros 3 casos. Además, el metamizol en 2 ocasiones pudo actuar perpetuando la crisis de manera iatrógena, ya que se administró de manera repetida durante el ingreso hospitalario.

Las situaciones estresantes (18,2%) fueron el segundo motivo precipitante de crisis más frecuente. Le sigue el ayuno prolongado (15,15%), la menstruación y los cuadros infecciosos (12,12% cada uno). Menos frecuentes fueron el embarazo con un 9,09% y el consumo de alcohol con un 3,03% (Figura 5.10).



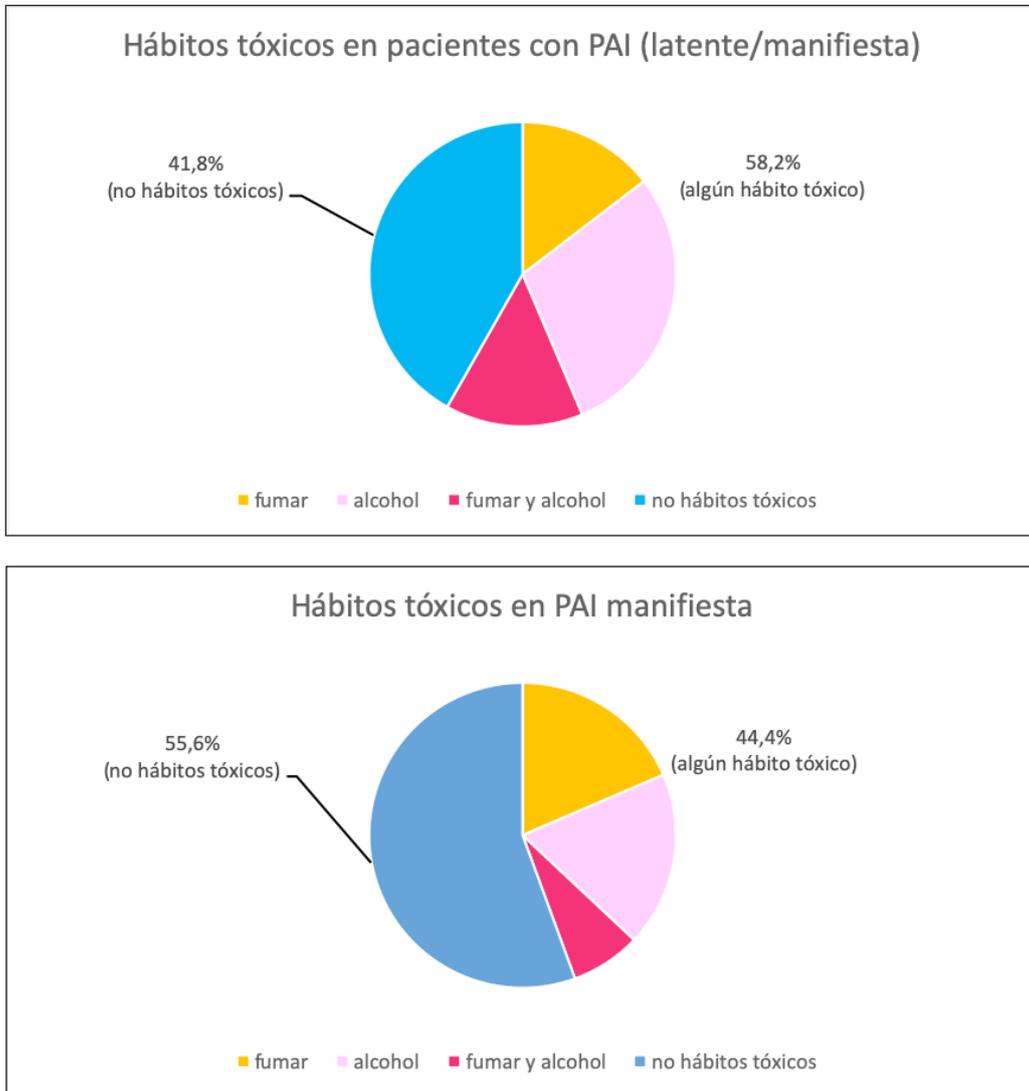
**Figura 5.10.** Diferentes factores precipitantes de crisis y su frecuencia de aparición en los pacientes del estudio.

### 5.2.2. Hábitos tóxicos

Al interrogar sobre hábitos tóxicos observamos que un 29,09% (16/55) de los pacientes entrevistados fumaba habitualmente y un 14,54% (8/55) se declararon exfumadores. 10 pacientes con PAI manifiesta (un 37% del total, 10/27), fumaban en el momento de sufrir su primera crisis y solo 3 de ellos lo dejaron, de manera que el 25,9% (7/27) de los pacientes con PAI manifiesta eran fumadores y no dejaron de serlo tras su primera crisis (figura 5.11).

Por otro lado, el 43,64% (24/55) de los individuos consumían alcohol en alguna medida, porcentaje que baja en pacientes con PAI manifiesta al 25,9% (7/27). Esto significa que  $\frac{1}{4}$  de los pacientes con PAI manifiesta seguía consumiendo alcohol a pesar de haber tenido crisis de PAI.

Por último, 32 individuos (58,2%, 32/55) tenían algún hábito tóxico (fumar y/o beber alcohol), porcentaje que entre los pacientes con PAI manifiesta solo baja al 44,4% (12/27) (figura 5.11).



**Figura 5.11.** Hábitos tóxicos en la PAI. Arriba en todos los individuos del estudio. Abajo en pacientes con PAI manifiesta. Obsérvese como más del 58% de los pacientes de la población con PAI tienen algún hábito tóxico legal (fumar/beber) y como este porcentaje baja entre los individuos con PAI manifiesta, aunque sigue siendo mayor del 44%.

### 5.3.2.1. Influencia de los hábitos tóxicos en la PAI

Al registrar los datos se recogió el consumo actual de alcohol, por lo que al no saber con certeza si los pacientes consumían en el momento de sufrir su primera crisis, no se ha podido relacionar con la edad de debut. Los pacientes que eran fumadores o exfumadores, todos fumaban ya en el momento de tener la primera crisis, por lo que sí se pudo relacionar con la edad de inicio.

Se investigó si los pacientes con hábito tabáquico desde antes de su primera crisis (el 37% de los pacientes con PAI manifiesta), habían debutado a edades más tempranas que el resto. La edad media de debut de la enfermedad fue menor en pacientes que fumaban en el momento de su primera crisis, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (tabla 5.8). No podemos, por tanto, decir que la primera crisis de PAI se produzca antes en fumadores que en no fumadores.

**Tabla 5.8.** Edad media de la primera crisis en pacientes no fumadores y en pacientes fumadores

Edad PC No fumadores	Edad PC Fumadores	p-valor
32,07 (DE=10,1)	29,09 (DE=8,8)	0,4547

PC: primera crisis

Se analizó también si el consumo activo de alcohol y tabaco en el momento de la entrevista (25,9% en ambos casos), se encontraba relacionado con el número de crisis sufridas por el paciente. Para ello se realizó una comparativa de la media de crisis sufrida por pacientes fumadores y pacientes consumidores de alcohol (tabla 5.9) y un modelo de regresión de Poisson teniendo en cuenta la edad de los individuos (tabla 5.10).

**Tabla 5.9.** Media de crisis de PAI sufridas en pacientes consumidores y no consumidores de alcohol y tabaco

	Media de crisis consumidores	Media de crisis no consumidores	p-valor
Alcohol	2,20	2,14	0,9398
Tabaco	2,30	1,86	0,3322

**Tabla 5.10.** Modelo de regresión para valorar si el hábito enólico o tabáquico influyen en el número de crisis sufridas a lo largo de los años

	Efecto sobre crisis	IC 95%	P valor
Alcohol	1,05	(0,57;1,84)	0,873
Tabaco	1,00	(0,52;1,80)	0,994

En general, no encontramos suficiente evidencia de que el número de crisis sufridas a lo largo de los años esté relacionado con la ingesta de alcohol o con fumar ( $p=0,873$  y  $p=0,994$  respectivamente).

### 5.2.3. Fármacos no seguros en PAI

El 36,36% (20/55) del total de los participantes en este estudio tomaba algún fármaco no seguro en la PAI, bien de forma crónica o bien de forma esporádica. Se trataba de fármacos reconocidos como potencialmente precipitantes de crisis (como el metamizol), o fármacos no incluidos en las listas de medicamentos seguros por falta de datos. El porcentaje de individuos bajo tratamiento con fármacos potencialmente perjudiciales era especialmente alto entre las mujeres (50% del total de mujeres, 16/32), mientras que entre los hombres era del 17,39% (4/23).

De los pacientes con PAI manifiesta el 40,74% (11/27) tomaba fármacos no seguros. En la PAI latente el porcentaje era del 32,14% (9/28) (tabla 5.11).

**Tabla 5.11.** Porcentaje de pacientes en tratamiento crónico o esporádico con fármacos no catalogados como seguros en PAI

	Varones	Mujeres
Fármacos no seguros	17,39%	50%

	PAI manifiesta	PAI latente
Fármacos no seguros	40,74%	32,14%

Arriba estratificando según el sexo. Abajo estratificando según antecedentes de crisis

### 5.3. SÍNTOMAS CRÓNICOS

Se interrogó a los pacientes sobre síntomas crónicos específicos (tabla 5.12 y figura 5.12). El 85,2% (23/27) de los pacientes con PAI manifiesta respondió afirmativamente a alguno de los síntomas, frente al 46,4% (13/28) de los individuos con PAI latente.

En lo que se refiere a los antecedentes psiquiátricos, respondió de forma afirmativa un 43,64% (24/55) de los individuos incluidos en el estudio. La manifes-

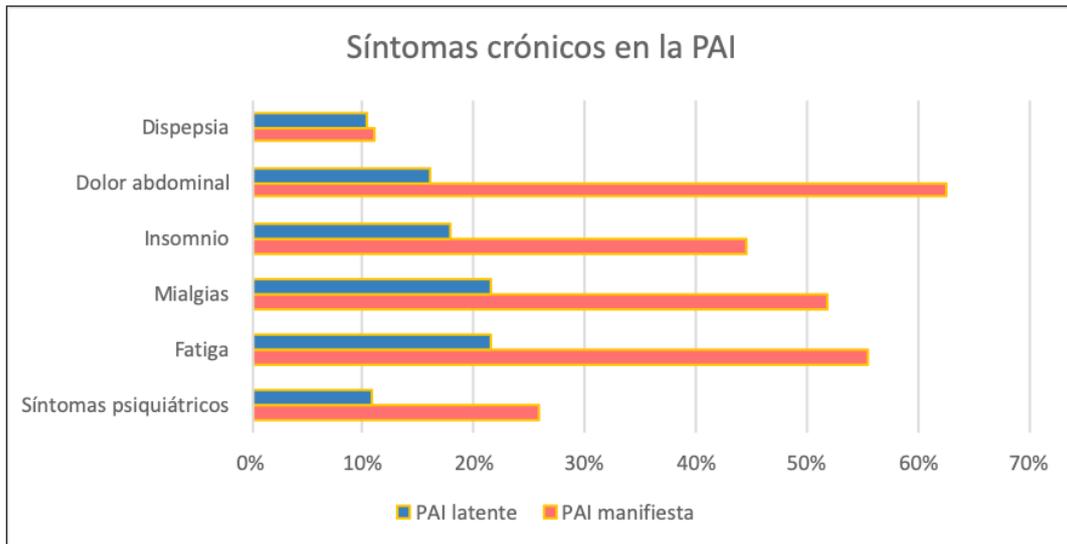
tación más frecuente fue la ansiedad (40%, 22/55) y en menor medida los síntomas depresivos (18,18%, 10/55). Ningún paciente refirió síntomas psicóticos crónicos, aunque en algún caso aparecieron durante las crisis de PAI. En pacientes con PAI manifiesta la prevalencia de síntomas de ansiedad y depresión aumentaba al 51,85% (14/27) y al 25,93% (7/27) respectivamente, mientras que en PAI latente era del 28,6% (8/28) y del 10,7% (3/28).

En cuanto a los síntomas abdominales un 40% (22/55) del total de los sujetos entrevistados refirió dolor abdominal recurrente y un 10,9% (6/55) dispepsia. Mientras que la dispepsia tenía lugar en porcentajes similares en PAI manifiesta y PAI latente, no ocurría así en el caso del dolor abdominal. En pacientes con PAI manifiesta la frecuencia del dolor abdominal recurrente aumentaba hasta el 62,9% (17/27), mientras que en PAI latente aparecía solamente en el 17,8% (5/28). Este dolor abdominal fue descrito como diferente al asociado a crisis de PAI y 5 pacientes presentaban, además, pequeñas crisis de dolor con orinas oscuras, que sí identificaban como similares a las crisis de PAI y que controlaban aumentando la ingesta de hidratos de carbono.

**Tabla 5.12.** Síntomas crónicos en pacientes con PAI latente y PAI manifiesta

	PAI manifiesta	PAI latente	p-valor
Antecedentes PSQ.	55,56%	32,14%	0,1060
Depresión	25,93%	10,71%	0,1771
Ansiedad	51,85%	28,57%	0,1022
Cansancio crónico	55,56%	21,43%	0,0129*
Mialgias	51,85%	21,43%	0,0261*
Parestesias	22,22%	10,71%	0,1981
Insomnio	44,44%	17,86%	0,0437*
Dolor abdominal	62,9%	17,8%	0,0029*
Dispepsia	10,71%	11,11%	0,3245

\* p valor<0.05



**Figura 5.12.** Síntomas crónicos en pacientes con PAI latente y con PAI manifiesta.

Interrogados por sensación de fatiga y mialgias, estos síntomas estaban presentes en el 38,18% (21/55) y en el 36,36% (20/55) de los individuos incluidos en el estudio respectivamente. En pacientes con PAI manifiesta estos porcentajes aumentaban al 55,56% (15/27) y al 51,85% (14/27). La fatiga crónica y las mialgias aparecieron en ambos casos en el 21,4% (6/28) de los individuos con PAI latente.

Por otro lado, refirieron padecer insomnio, el 30,9% (17/55) de los pacientes en total, el 44,4% (12/27) de los pacientes con PAI manifiesta y el 17,9% (5/28) de los individuos con PAI latente.

También se interrogó a los individuos incluidos en el estudio sobre síntomas parestésicos de probable origen neurógeno, del tipo hormigueo, pinchazo o entumecimiento. El 16,36% del total de individuos (9/55), el 22,22% (6/27) de los pacientes con PAI manifiesta y el 10,71% (3/28) de los individuos con PAI latente, refirieron sufrir frecuentemente fenómenos parestésicos. No se encontraron diferencias al comparar ambos grupos ( $p=0,1981$ ).

El dolor abdominal inespecífico, la sensación de cansancio excesivo, los dolores musculares difusos y el insomnio son síntomas crónicos que demostraron ser más frecuentes en pacientes con PAI manifiesta al comparar con los individuos con PAI latente. No se encontraron evidencias significativas de que la ansiedad o la depresión, ni los antecedentes psiquiátricos en su conjunto, y tampoco las parestesias fueran más frecuentes en pacientes con PAI manifiesta (tabla 5.12).

#### 5.4. PERFIL LIPÍDICO

El 21,81% (12/55) de los individuos entrevistados, tenía un diagnóstico previo de dislipemia en el momento de la entrevista. Esto incluye al 18,5% (5/27) de los pacientes con PAI manifiesta y al 25% (7/28) de los individuos con PAI latente. Todos ellos se encontraban bajo tratamiento hipolipemiante, bien con estatinas o bien con fibratos. La edad de diagnóstico de la dislipemia fue similar en pacientes con PAI manifiesta y PAI latente (tabla 5.13).

**Tabla 5.13.** Prevalencia y edad de diagnóstico de dislipemia (DLP) en PAI manifiesta y PAI latente

	PAI manifiesta	PAI latente	P valor
Diagnóstico DLP	18,5%	25%	-
Edad de diagnóstico DLP	51,2 años	52,14 años	0.9067

Para el análisis del perfil lipídico se analizaron los valores séricos de triglicéridos y de colesterol, con los niveles totales del mismo, y de las fracciones LDL y HDL. Para una mayor fiabilidad de los resultados se calcularon, además, los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL únicamente en individuos sin tratamiento hipolipemiante en el momento de la extracción sanguínea (43 individuos). Los resultados obtenidos se adjuntan en tabla 5.14, expresados como media y desviación estándar.

**Tabla 5.14.** Valores de colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL en todos los sujetos incluidos en el estudio (izquierda) y en los individuos sin tratamiento hipolipemiante (derecha)

	Todos (N=55)	No hipolipemiantes (N=43)
Colesterol total	192,54 (DE=36,8)	194,91 (DE=35,8)
Triglicéridos	90,93(DE=49,2)	86,26(DE=45,3)
LDL	107,02(DE=30,0)	109,43(DE=30,80)
HDL	64,94(DE=19,45)	66,77(DE=19,86)

Expresado como valores medios y desviación estándar

En la tabla 5.15 se detallan los valores medios con desviación estándar de los triglicéridos en sangre, colesterol total, LDL y HDL, en el grupo de pacientes con PAI manifiesta y en PAI latente.

**Tabla 5.15.** Valores de triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL en todos los sujetos incluidos en el estudio en PAI manifiesta y PAI latente

	PAI manifiesta	PAI latente	P valor
Triglicéridos	76,86 (36,1)	106,08(57,2)	0,0314*
Colesterol total	205,6(34,5)	178,46(34,4)	0,0056*
LDL	115,35(28,1)	99,04(30,2)	0,0617
HDL	75,13(19,4)	55,17(13,9)	0,0002 <sup>†</sup>

Valores expresados como media y desviación estándar

\*p<0.05 tras controlar por edad y sexo. †p<0.05 tras controlar por edad, sexo, tipo de mutación, antecedentes de tratamiento hipolipemiante e IMC

En la tabla 5.16 se muestran los valores anteriores (triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL) en PAI manifiesta y PAI latente, pero limitándonos únicamente a los individuos sin tratamiento hipolipemiante en el momento del estudio (43 individuos).

**Tabla 5.16.** Valores de colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL en los individuos sin tratamiento hipolipemiante, estratificando en PAI manifiesta y PAI latente

	PAI manifiesta (N=22)	PAI latente (N=21)	P valor
Triglicéridos	77,26(38,2)	96,6 (50,3)	0,1736
Colesterol total	211(30,1)	176,4(32,2)	0,0009*
LDL	119,44(27,6)	98,82(29,7)	0,0462*
HDL	77,94(20,1)	54,94(14,4)	0,0002 <sup>†</sup>

Valores expresados como media y desviación estándar

\*p<0.05 tras controlar por edad y sexo. †p<0.05 tras controlar por edad, sexo, tipo de mutación e IMC.

Los niveles de triglicéridos, del colesterol total, y de la lipoproteína HDL fueron significativamente mayores en pacientes con PAI manifiesta. Sin embargo, al analizar únicamente a los pacientes sin tratamiento hipolipemiante, no encontramos diferencias significativas en los valores de triglicéridos. Los niveles totales de colesterol, LDL y HDL sí se mantuvieron significativamente elevados en pacientes con PAI manifiesta.

Cuando el estudio estadístico se controló por sexo, edad, antecedentes de tratamiento hipolipemiante, tipo de mutación e IMC, los niveles de HDL siguieron

estando significativamente elevados en PAI manifiesta ( $p=0,0002$ ). En cambio, se perdió la significación estadística respecto a los niveles de LDL.

Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en los valores medios de triglicéridos, colesterol total, LDL o HDL al comparar los individuos con la mutación fundadora respecto al resto (tabla 5.17):

**Tabla 5.17.** Valores medios de colesterol, triglicéridos, LDL y HDL en individuos con la mutación fundadora y en individuos con el resto de mutaciones, incluyendo solo pacientes sin tratamiento hipolipemiante

	Mutación fundadora	Resto de mutaciones	P-value
Triglicéridos	84,25(DE=39,3)	96,57(DE=51,2)	0,6528
Colesterol total	191,11(DE=32,2)	214,43(DE=35,3)	0,1778
LDL	106,48(DE=29,8)	123,67(DE=31,7)	0,3019
HDL	65,59(DE=19,9)	72,50 (DE=18,1)	0,4726

Valores expresados en media y desviación estándar

En cuanto a los niveles absolutos y su comparación con los valores recomendados (164), el nivel de colesterol en pacientes con PAI manifiesta sin tratamiento hipolipemiante (211 mg/dl, DE=30,1) se encontraba por término medio por encima de los límites de la normalidad (190 mg/dl). De la misma manera, los niveles de LDL (119,44 mg/dl, DE=27,6) se encontraban ligeramente por encima de los valores recomendados en individuos sanos (115 mg/dl).

## 5.5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Un 30,91% (17/55) de los pacientes entrevistados había sido diagnosticado previamente de HTA y estaba en tratamiento por esta razón con al menos un fármaco. La prevalencia de la HTA fue del 33,3% (9/27) en la PAI manifiesta y del 28,57% (8/28) en la PAI latente (tabla 5.18).

La edad media de inicio de la HTA, que se obtuvo por la edad de diagnóstico, fue de 47,3 (DE=13,1) años. En pacientes con PAI latente la edad de diagnóstico fue de 47,25 (DE=5,82) años y en la PAI manifiesta de 47,44 (DE=17,78) años.

En cuanto al número de fármacos que se precisaba para un adecuado control de la HTA, el 59% solo necesitaba un fármaco, y al 82% le bastaba con una o dos

medicaciones. De media, los pacientes con PAI manifiesta necesitaban 1,44 medicamentos antihipertensivos y los pacientes con PAI latente precisaban tratamiento con 1,88 fármacos (tabla 5.18).

**Tabla 5.18.** Prevalencia de la HTA, edad de diagnóstico de la HTA y fármacos necesarios para control de HTA en PAI manifiesta y PAI latente

	PAI manifiesta	PAI latente	p-valor
HTA	33,33%	28,57%	0,7753
Edad HTA	47,44 (DE=17,78)	47,25 (DE=5,82)	0,9759
Fármacos HTA	1,44 (DE=0,73)	1,88 (DE=1,13)	0,3741

HTA, hipertensión arterial

Los resultados obtenidos del análisis estadístico no demostraron que la HTA fuera más frecuente en la PAI manifiesta que en PAI latente. Tampoco hubo diferencias significativas en la edad de diagnóstico o en los fármacos necesarios para un adecuado control de la HTA.

La prevalencia de la HTA, la edad de diagnóstico de HTA y el número necesario de fármacos para un adecuado control de la HTA tampoco fueron significativamente diferentes según el tipo de variante genética, ni en los individuos con PAI en general ni en pacientes con PAI manifiesta (tabla 5.19 y tabla 5.20).

Se interrogó además a los pacientes por antecedentes de crisis hipertensivas, definidas como episodios de TA elevada que habían precisado tratamiento médico de urgencia. 4 pacientes habían presentado crisis hipertensivas que precisaron tratamiento urgente. De estos pacientes 3 pertenecían al grupo de PAI manifiesta, con una crisis hipertensiva cada uno, y otro paciente pertenecía al grupo de PAI latente y había sufrido dos crisis hipertensivas con anterioridad.

**Tabla 5.19.** Prevalencia de la HTA, edad de diagnóstico de la HTA y fármacos necesarios para control de HTA en individuos con la mutación fundadora y con el resto de variantes genéticas

	Mutación fundadora	Resto mutaciones	p-valor
HTA	36,36%	29,55%	0,7221
Edad HTA	46,77(DE=14,68)	49,25(DE=7,37)	0,6603
Fármacos HTA	1,54(DE=0,97)	2,00(DE=0,82)	0,6603

HTA, hipertensión arterial

**Tabla 5.20.** Prevalencia de la HTA, edad de diagnóstico de la HTA y fármacos necesarios para control de HTA en individuos con PAI manifiesta estratificando según el tipo de variantes genéticas

	Mutación fundadora (PAI m)	Resto mutaciones (PAI m)	p-valor
HTA	28,57%	35%	0,4084
Edad HTA	45,71(SD=19,97)	53,50(SD=6,36)	0,9759
Fármacos HTA	1,14(SD=0,38)	2,50(SD=0,71)	0,2029

HTA, hipertensión arterial.

### 5.5.1. Prevalencia de HTA en PAI respecto a la población general

La prevalencia de HTA por rango de edades, tanto en el total de individuos del estudio, como en PAI manifiesta y PAI latente por separado (tabla 5.21), fue similar a la prevalencia estimada en la población española en general (165). Solamente en el rango de edad de [46-60] años se puede observar una ligera tendencia a la mayor prevalencia de HTA en PAI, tanto en PAI latente como en PAI manifiesta, respecto a la población general, aunque se iguala a edades más avanzadas.

**Tabla 5.21.** Prevalencia de la HTA según rangos de edad en: 1) todos los individuos con una variante genética causante de PAI, 2) en pacientes con PAI manifiesta, 3) en individuos con PAI latente y 4) en la población española general

Edad	TOTAL		PAI manifiesta		PAI latente		Población española
	nHTA/N	%HTA	nHTA/N	%HTA	nHTA/N	%HTA	%HTA
15-30	0/11	0,0%	0/2	0,0%	0/9	0,0%	9,3%
31-45	2/20	10,0%	2/13	15,4%	0/7	0,0%	17,2%
46-60	7/12	58,3%	3/5	60,0%	4/7	57,1%	44,4%
61-77	8/12	66,6%	4/7	57,1%	4/5	80,0%	75,4%

nHTA: número de pacientes con HTA. N, número total de individuos

Al comparar nuestra muestra de mujeres con PAI manifiesta con la población femenina general (tabla 5.22), vemos que en el rango de edad [31-60] la HTA tiende a ser más prevalente en PAI manifiesta, pero dado el pequeño tamaño muestral no podemos obtener conclusiones.

**Tabla 5.22.** Prevalencia de la HTA en 1) mujeres con PAI manifiesta, 2) en mujeres de la población española

Edad	Mujeres PAI manifiesta		Mujeres población española
	nHTA/N	%HTA	%HTA
15-30	0/2	0%	3,3%
31-45	2/10	20%	10%
46-60	2/4	50%	37,3%
61-67	2/4	50%	73,7%

nHTA: número de pacientes con HTA. N, número total de individuos

No se ha realizado la comparación con la población española en varones ya que lo reducido de la muestra hace que carezca de utilidad.

## 5.6. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y FILTRADO GLOMERULAR

### 5.6.1. Enfermedad renal crónica en PAI manifiesta y PAI latente

El 14,5% (8/55) de los pacientes incluidos en el estudio había sido diagnosticado de ERC previamente. La edad media de diagnóstico de la ERC fue de 34,57 (DE=14,06) años. La edad media de la primera crisis de PAI en estos pacientes fue de 32,57 (DE=10,6) años.

Todos los pacientes con diagnóstico previo de ERC tenían antecedentes de crisis de PAI, de manera que el 29,63% (8/27) de los pacientes con PAI manifiesta estaba diagnosticado de ERC en el momento de la entrevista clínica. El diagnóstico de ERC demostró ser estadísticamente más frecuente entre pacientes con PAI manifiesta que en individuos con PAI latente ( $p=0,0018$ ) (tabla 5.23).

**Tabla 5.23.** Prevalencia de la ERC (enfermedad renal crónica) en PAI manifiesta y PAI latente

	PAI manifiesta	PAI latente	p-valor
ERC	29,6%	0%	0,0018

De los pacientes con la mutación fundadora, el 13,64% (6/44) estaba diagnosticado de ERC. De los individuos con el resto de variantes el 18,18% (2/11) tenía este diagnóstico (tabla 5.24).

Al restringir el estudio solamente a pacientes con PAI manifiesta, vemos que el 30% (6/20) de los pacientes con PAI manifiesta y portadores de la mutación fundadora sufrían ERC, porcentaje que era del 28,57% (2/7) en los pacientes con PAI manifiesta y portadores del resto de variantes genéticas. No encontramos diferencias en la prevalencia de ERC según el tipo de variante genética, ni en los individuos con PAI en general ni en pacientes con PAI manifiesta.

**Tabla 5.24.** Prevalencia de la ERC (enfermedad renal crónica) estratificando según el tipo de mutación

	Mutación fundadora	Resto de mutaciones	p-valor
ERC	18,18%	13,64%	0,6538

	Mutación fundadora (PAI m)	Resto de mutaciones (PAI m)	p-valor
ERC	30%	28,57%	1,0000

Arriba en individuos con PAI general. Abajo en pacientes con PAI m (PAI manifiesta)

### 5.6.2. Filtrado glomerular en PAI manifiesta y PAI latente

El FG estimado por la fórmula (CKD-EPI) y expresado en ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal, fue de media en los pacientes con PAI manifiesta de 73,16 (DE=27,36) y en pacientes con PAI latente de 105,07 (DE=19,19).

Al estratificar según el tipo de variante genética, el FG fue de 90,76 (DE=28,6) en los individuos con la mutación fundadora y de 84,00 (DE=27,8) en los individuos con el resto de mutaciones.

Al restringir el estudio solo a PAI manifiesta y estratificar según el tipo de variante genética, encontramos que los pacientes con PAI manifiesta y la mutación fundadora tenían un FG de 74,68 (DE=28,46) y los pacientes con PAI manifiesta y el resto de mutaciones el FG era de 72,63 (DE=27,70).

**Tabla 5.25.** Filtrado glomerular (FG) expresado en valores medios y desviación estándar (DE)

	PAI manifiesta	PAI latente	P valor
FG	73,16(DE=27,3)	105,07(DE=19,19)	<0,0001*
	Mutación fundadora	Resto de mutaciones	P valor
FG	90,76(DE=28,6)	84,00(DE=27,8)	0,4839
	Mutación fundadora (PAI m)	Resto de mutaciones (PAI m)	P valor
FG	74,68(DE=28,46)	72,63(DE=27,7)	0,8720

Arriba en PAI manifiesta y PAI latente. En medio estratificando según el tipo de variante genética en PAI en general. Abajo estratificando según el tipo de variante genética en PAI manifiesta.

FG: filtrado glomerular medido en ml/min por 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal. PAI m: PAI manifiesta. \* p valor<0,005 tras controlar por edad, sexo y antecedentes de HTA.

El FG resultó estar significativamente disminuido en pacientes con PAI manifiesta respecto a la PAI latente ( $p<0,001$ ) (tabla 5.25). Encontramos evidencias significativas de que el FG es más bajo en los individuos con PAI manifiesta, independientemente de la edad, el sexo o de los antecedentes de HTA. De manera que el haber sufrido crisis de PAI es un factor de riesgo independiente de estos factores para el deterioro de la función renal. Al estudiar el FG en los pacientes con la mutación fundadora respecto al resto, tanto de manera general como únicamente en pacientes con PAI manifiesta, no se encontraron diferencias significativas que nos permitan afirmar que el FG es diferente según el tipo de variante genética.

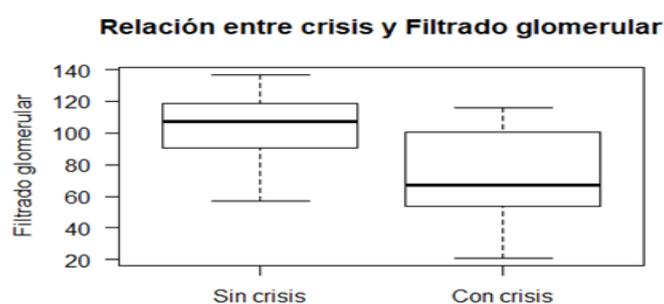
Tras comprobar que la función renal se encontraba disminuida en los pacientes con PAI manifiesta se procedió a valorar la influencia en los valores del FG del tiempo de evolución de la ERC y del número de crisis sufridas.

En los 7 pacientes con diagnóstico previo de ERC, en los que teníamos la edad de diagnóstico, la media de años de evolución fue de 12,8 (DE=7,3) años. En estos pacientes se estudió, mediante un análisis de regresión lineal, el efecto que el tiempo de evolución de la ERC tiene sobre el FG (tabla 5.26). Se tuvo en cuenta la edad y el diagnóstico previo de HTA para realizar el estudio. Se comprobó que, en los individuos de la muestra, por cada año más de evolución de la ERC, el FG era 0.29 unidades menor. Sin embargo, no encontramos evidencias significativas que nos permitan afirmar que en PAI manifiesta el tiempo de evolución de la ERC influye significativamente en el FG.

**Tabla 5.26.** Modelo de regresión lineal para estimar la influencia del tiempo de evolución de la ERC sobre los valores de FG

	Efecto sobre FG	IC 95%	p-valor
Años ERC	-0.29	(-1.27,0.23)	0.8268

Años ERC: tiempo de evolución de la enfermedad renal, calculado según el momento del diagnóstico. FG: filtrado glomerular. IC: intervalo de confianza.



**Figura 5.13.** Filtrado glomerular en pacientes con PAI latente y PAI manifiesta (sin antecedentes de crisis y con antecedentes de crisis).

Para valorar el impacto de las crisis agudas sobre la función renal se estudió, por un lado, el efecto de tener antecedentes de crisis de PAI (grupo de PAI manifiesta) sobre el valor del FG; por otro lado, estudiamos el efecto del número de crisis sufridas por cada paciente sobre el FG. El modelo de regresión se controló por la edad, el sexo y por la existencia de diagnóstico previo de HTA. Se hizo además un análisis de sensibilidad excluyendo a los pacientes diabéticos, lo que no cambió sustancialmente el modelo final.

Al estudiar el efecto sobre el FG de pertenecer al grupo de PAI manifiesta, estratificando según la presencia de un diagnóstico previo de HTA encontramos que (tabla 5.27):

- En los pacientes no hipertensos con antecedentes de crisis de PAI (PAI manifiesta), el FG disminuye, por término medio 17,52 unidades respecto a los individuos sin antecedentes de crisis (PAI latente), (IC95% entre 4,73 y 30,31, p-valor= 0.00826).
- En los pacientes hipertensos, el descenso del FG en la PAI manifiesta respecto a individuos con PAI latente, es significativamente mayor, de manera que el filtrado glomerular, por término medio, baja 47,33 unidades (IC95% entre 29,04 y 65,63, p-valor <0,0001).

**Tabla 5.27.** Modelo de regresión lineal para estudiar el efecto sobre el filtrado glomerular (FG) de tener antecedentes positivos de crisis de PAI (PAI manifiesta)

HTA	Efecto sobre el FG PAI manifiesta <sup>†</sup>	95%CI	p-valor
No	-17,52	(-30,31; -4,73)	0,00826*
Sí	-47,33	(-65,63; -29,04)	<0,0001*

Se ha estratificado el estudio en pacientes con y sin diagnóstico previo de HTA. Obsérvese como el efecto negativo sobre el FG de haber sufrido alguna crisis de PAI con anterioridad se ve potenciado por el diagnóstico previo de HTA.

† Coeficiente de regresión. \* p<0,05 tras controlar por edad y sexo.

Al valorar el efecto del número de crisis sobre el FG encontramos evidencias significativas de que la función renal disminuye por cada crisis que sufre el individuo con un efecto acumulativo (tabla 5.28):

- En pacientes no hipertensos, por cada crisis sufrida el efecto negativo sobre el filtrado glomerular es, por término medio, de 7,19 unidades (IC95% entre 3,03 y 11,35, p-valor= 0,00107).
- En los pacientes hipertensos el descenso del FG por cada crisis es significativamente mayor siendo, por término medio, de 14,90 unidades (IC95% entre 8,98 y 20,81, p-valor <0,0001) por cada crisis sufrida.

**Tabla 5.28.** Modelo de regresión lineal para estudiar el efecto sobre el filtrado glomerular (FG) del número de crisis sufridas por cada paciente

HTA	Efecto sobre el FG del número de crisis <sup>†</sup>	95%CI	p-valor
No	-7,19	(-11,35, -3,03)	0,00107*
Sí	-14,90	(-20,81, -8,98)	<0,0001*

Se ha estratificado el estudio en pacientes con y sin diagnóstico previo de HTA. Obsérvese como el efecto negativo sobre el FG de cada crisis sufrida de PAI se ve potenciado por el diagnóstico previo de HTA.

† Coeficiente de regresión. \* p<0,05 tras controlar por edad y sexo.

### 5.6.3. Cociente proteína/creatinina (P/C)

En el grupo de PAI latente el cociente P/C medido en orina fue por término medio 56,94 mg/g creatinina, con un rango de [0-192,8], en pacientes con PAI manifiesta fue de 68,03 mg/g creatinina [0-179,2]. En todos los casos el cociente P/C se encontraba dentro de los límites normales [0-200].

## 5.7. VALORACIÓN HEPÁTICA

Se realizó una ecografía abdominal a todos los individuos incluidos en el estudio y se determinaron los niveles séricos de las enzimas hepáticas. No se detectó ningún caso de HCC u otras anomalías significativas por ecografía, y los niveles medios de GOT, GPT y GGT se encontraron dentro de los límites normales, tanto en pacientes con PAI manifiesta como en individuos con PAI latente. Los niveles de GOT, aunque en límites altos de la normalidad, resultaron estar significativamente elevados en pacientes con PAI manifiesta respecto a la PAI latente (tabla 5.29).

**Tabla 5.29.** Niveles de enzimas hepáticas en pacientes con PAI manifiesta y PAI latente

	PAI manifiesta	PAI latente	P valor
GOT	28,19 (6,5)	22,3 (18,6)	0,0082*
GPT	27,0 (14,4)	25,30 (10,8)	0,6119
GGT	20,2 (18,5)	26,52 (17,6)	0,3047

Valores expresados en media y desviación estándar

\*p<0,05 ajustando por edad y sexo

## 5.8. AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

### 5.8.1. Antecedentes de polineuropatía asociada a PAI

El 37% (10/27) de los pacientes con PAI manifiesta sufrió durante alguna de sus crisis debilidad con diagnóstico de PNP axonal. En todos los casos la debilidad presentó mejoría progresiva tras el alta. Hubo recuperación completa en el 50 % (5/10) de los casos, mientras que el otro 50% refirió haber quedado con secuelas motoras de forma residual.

### 5.8.2. Exploración del sistema nervioso periférico

La exploración neurológica de los pacientes que habían sufrido PNP asociada a crisis de PAI con recuperación completa era normal en todos los casos, salvo PAI-13 que presentaba, como hallazgo de significación incierta, reflejos aquileos abolidos.

En los casos en los que sí habían quedado secuelas neurológicas tras la crisis aguda, encontramos que el déficit motor era de predominio proximal con debilidad leve (claudicación frente a resistencia moderada, pero no ante gravedad 4/5) y reflejos miotáticos conservados, con sensibilidad tactoalgésica normal. Es importante resaltar que la mayoría de estos pacientes (4/5) sufría otras enfermedades que pueden producir neuropatía axonal y déficit motor, como la ERC o la diabetes (tabla 5.30).

**Tabla 5.30.** Pacientes con antecedentes de polineuropatía axonal asociada a crisis de PAI y secuelas motoras

	Debilidad proximal	Debilidad distal	Déficit sensitivo	Parestesias	ReMi	PNP ax	Marcha sin apoyo
PAI-12	4+/5	-	-	-	+	ERC	+
PAI-19	4/5	-	-	+	+	ERC	+
PAI-21	4/5	-	-	+	+	ERC	+
PAI-39	3/5	4/5	+	+	+/-	ERC/DM	-
PAI-47	4/5	4+/5	-	+	+	-	+

Debilidad medida mediante la escala de fuerza muscular modificada del MRC (Medical Research Council)

ReMi, reflejos miotáticos. PNP ax, otras causas de polineuropatía axonal. ERC, Enfermedad renal crónica. DM, diabetes mellitus

En el resto de casos (PAI manifiesta sin antecedentes de PNP axonal y en PAI latente), la exploración del SNP no arrojó datos significativos.

Las parestesias se encontraban en el 40% (4/10) de los pacientes con antecedentes de PNP asociada a crisis de PAI, todos ellos pertenecían al grupo de pacientes que habían quedado con secuelas.

PAI-39 presentaba un grado mayor de debilidad a nivel proximal, reflejos aquileos abolidos y déficit sensitivo según longitud de fibra, sin embargo, hay que

tener en cuenta la edad avanzada de la paciente (77 años) y la existencia de otras patologías que pueden producir daño axonal (ERC y DM) y limitación funcional (artrosis).

### 5.8.3. Síntomas sensitivos

Como se comentó anteriormente, el 10,71% (3/28) de los individuos con PAI latente y el 22,22% (6/27) de los pacientes con PAI manifiesta presentaban parestesias de forma crónica y no se encontró diferencia en la prevalencia al comparar ambos grupos ( $p=0,1981$ ).

De los pacientes con antecedentes de PNP asociada a crisis de PAI, cuando aparecieron, las parestesias se asociaron en todos los casos a los pacientes que habían quedado con secuelas motoras (el 80% de ellos, 4/5 tenían parestesias) (tabla 5.30). También presentaban parestesias algunos pacientes con PAI manifiesta, pero sin antecedentes de crisis con PNP axonal.

En la tabla 5.31 se recogen las diferentes causas que podrían justificar la presencia de parestesias en los individuos recogidos en el estudio.

**Tabla 5.31.** Participantes del estudio con parestesias y posibles causas

	Ansiedad	ERC/FG<60	Diabetes	PAIm	PNP axonal PAI	Otras causas
PAI-11	*	*		*		Estenosis canal lumbar
PAI-17			*			
PAI-19		*		*	*	Fractura calcáneo
PAI-21		*		*	*	
PAI-27	*			*		PNP linfoma
PAI-39		*	*	*	*	Artrosis
PAI-47	*			*	*	
PAI-51	*					
PAI-53			*			

ERC, enfermedad renal crónica. FG, filtrado glomerular. PAIm, PAI manifiesta. PNP, polineuropatía

## 5.9. OTROS DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS DE INTERÉS

### 5.9.1. Diabetes mellitus

En total, 3 (5,45%, 3/55) individuos incluidos en el estudio padecían una DM. Se trataba en todos los casos de una diabetes tipo 2. En PAI manifiesta el porcentaje de diabéticos era del 3,7% (1/27) y en PAI latente del 7,14% (2/28). No se realizó ningún estudio comparativo, ya que la baja prevalencia de la enfermedad en la muestra no permite obtener resultados significativos. Sí se tuvo en cuenta el antecedente de DM al realizar otros estudios estadísticos, como se indica en cada caso concreto.

### 5.9.2. Hemoglobina y ferritina

En la tabla 5.32 se recogen los niveles medios con desviación estándar de hemoglobina (Hb) sérica y ferritina, estratificando según el sexo y los antecedentes de crisis (PAI manifiesta y PAI latente). Además, ya que el sexo femenino es más propenso a sufrir anemia ferropénica, y la fatiga/astenia resultó ser un síntoma frecuente en PAI manifiesta, se incluyen los valores de Hb y ferritina en mujeres con PAI manifiesta y con PAI latente por separado.

**Tabla 5.32.** Concentraciones séricas de hemoglobina y ferritina

	Varones	Mujeres	P valor
Hb (g/dl)	15,28(0,92)	12,91(1,19)	<0,0001*
Ferritina (ng/ml)	98(62,89)	49,48(59,71)	0,0123
	PAI manifiesta	PAI latente	
Hb (g/dl)	13,54(1,73)	14,4(1,36)	0,0563
Ferritina (ng/ml)	57,59(64,26)	80,46(65,08)	0,2373
	Mujeres (PAI m)	Mujeres (PAI l)	
Hb (g/dl)	12,64(0,89)	13,34(0,95)	0,1270
Ferritina (ng/ml)	53,44(37,54)	43,73(68,67)	0,6513

1) Estratificando según el sexo, 2) estratificando según antecedentes de crisis (PAI manifiesta/PAI latente), 3) en mujeres con PAI manifiesta frente a mujeres con PAI latente  
Hb: hemoglobina, PAI l: PAI latente, PAI m: PAI manifiesta. \*p<0,05.

Los niveles de hemoglobina y ferritina fueron menores en mujeres que en varones, resultado esperable ya que los niveles normales son menores en mujeres que en hombres y las mujeres tienen mayor propensión a desarrollar anemia ferropénica por pérdidas ginecológicas. No encontramos diferencias significativas al comparar la concentración de hemoglobina y ferritina en individuos con PAI manifiesta y PAI latente, tampoco al restringir el estudio únicamente a las mujeres.

## 5.10. PRECURSORES ALA Y PBG EN ORINA

### 5.10.1. Niveles de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr

Los niveles de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr se midieron en una muestra de orina reciente que pudo ser de primera hora de la mañana o bien de la segunda micción del día. Se recogió de forma adecuada la orina de 51 individuos (27 con PAI latente y 24 con PAI manifiesta).

En la tabla 5.33 se recogen los valores medios con desviación estándar de ALA y PBG en orina normalizados por valores de creatinina, (U-ALA/Cr y U-PBG/Cr  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  de creatinina). Se ha estratificado en primer lugar según el sexo. En segundo lugar, aparecen los valores según historia de crisis (PAI manifiesta/PAI latente) y en ambos grupos se ha diferenciado según el sexo. Por último, aparecen los valores de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr según el tipo de mutación (mutación fundadora/resto de mutaciones) y en ambos grupos se ha diferenciado según historia de crisis (PAI manifiesta/PAI latente).

Los niveles de U-PBG/Cr estaban por encima del límite de la normalidad ( $1,5 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ ) en un 18,52% (5/27) de los individuos con PAI latente y en el 91,66% (22/24) los pacientes con PAI manifiesta. Hubo 6 pacientes (25% de PAI manifiesta, 6/24) con niveles de U-PBG/Cr por encima de  $25 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ , 2 de ellos (8,33%, 2/24) por encima de  $50 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ . En cuanto a los niveles de U-ALA/Cr, su concentración era mayor del límite superior de la normalidad ( $3,8 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ ) en el 70,37% (19/27) de los casos de PAI latente y en el 83,33% (20/24) en PAI manifiesta.

**Tabla 5.33.** Valores de ALA y PBG en orina normalizados por creatinina ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ ), expresados en valores medios y desviación estándar

	Varones	Mujeres	p-valor
U-ALA/Cr	6,87(4,97)	8,61(6,48)	0,2816
U-PBG/Cr	6,56(11,32)	10,39(14,95)	0,2864

	PAI manifiesta	PAI latente	
U-ALA/Cr	9,89(6,77)	6,06(4,35)	0,1333
U-PBG/Cr	17,09(15,93)	1,32(2,29)	0,0001*
	PAI manifiesta (Varones)	PAI manifiesta (Mujeres)	
U-ALA/Cr	10,23(6,76)	9,78(5,67)	0,2083
U-PBG/Cr	20,69(13,66)	15,88(16,81)	0,0971
	PAI latente (Varones)	PAI latente (Mujeres)	
U-ALA/Cr	5,61(5,69)	6,71(0,99)	0,7205
U-PBG/Cr	1,27(2,73)	1,39(1,56)	0,4451

	Mutación fundadora	Resto de mutaciones	
U-ALA/Cr	9,64(7,74)	7,37(5,28)	0,3779
U-PBG/Cr	13,86(14,49)	7,47(11,52)	0,2930
	Mutación fundadora (PAI m)	Resto de mutaciones (PAI m)	
U-ALA/Cr	9,18(5,79)	11,62(9,01)	0,3779
U-PBG/Cr	15,46(14,36)	21,04(19,93)	0,2930
	Mutación fundadora (PAI l)	Resto de mutaciones (PAI l)	
U-ALA/Cr	6,04(2,47)	6,62(4,30)	0,4563
U-PBG/Cr	1,32(2,47)	1,30(0,95)	0,7546

1) estratificando según el sexo. 2) En PAI manifiesta y PAI latente, en individuos en general y estratificando según el sexo. 3) según el tipo de mutación, en individuos en general y estratificando según antecedentes de crisis (PAI manifiesta/PAI latente)

PAI m: PAI manifiesta. PAI l: PAI latente. \* $p < 0,05$ .

### 5.10.2. Relación entre la expresividad de la PAI y los niveles de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr

Mediante un análisis de regresión lineal (tabla 5.34) se ha estudiado la relación entre los niveles de precursores en orina con el número de crisis sufridas y con los años transcurridos desde la última crisis. No encontramos evidencias de que los niveles de precursores estén relacionados con el número de crisis sufridas

en el pasado por el paciente. Sí encontramos evidencias de que los valores de U-PBG/Cr y de U-ALA/Cr están relacionados con los años transcurridos desde la última crisis ( $p=0.0013$  y  $p=0.0002$ , respectivamente).

**Tabla 5.34.** Influencia del número de crisis sufridas por el paciente y de los años libres de crisis sobre los niveles urinarios de ALA y PBG

	Efecto sobre U-PBG/Cr <sup>†</sup>	95%CI	P-valor
Número de crisis	1,73	(-1,49,4,95)	0,2742
Años sin crisis	-1,07	(-1,67, -0,48)	0,0013*

	Efecto sobre U-ALA/Cr <sup>†</sup>	95%CI	P-valor
Número de crisis	0,05	(-1,26,1,36)	0,9360
Años sin crisis	-0,54	(-0,54, -0,78)	0,0002*

<sup>†</sup>Coefficiente de regresión. \* $p<0,05$ .

### 5.10.3. Efecto de U-ALA/Cr sobre U-PBG/Cr en PAI manifiesta y PAI latente

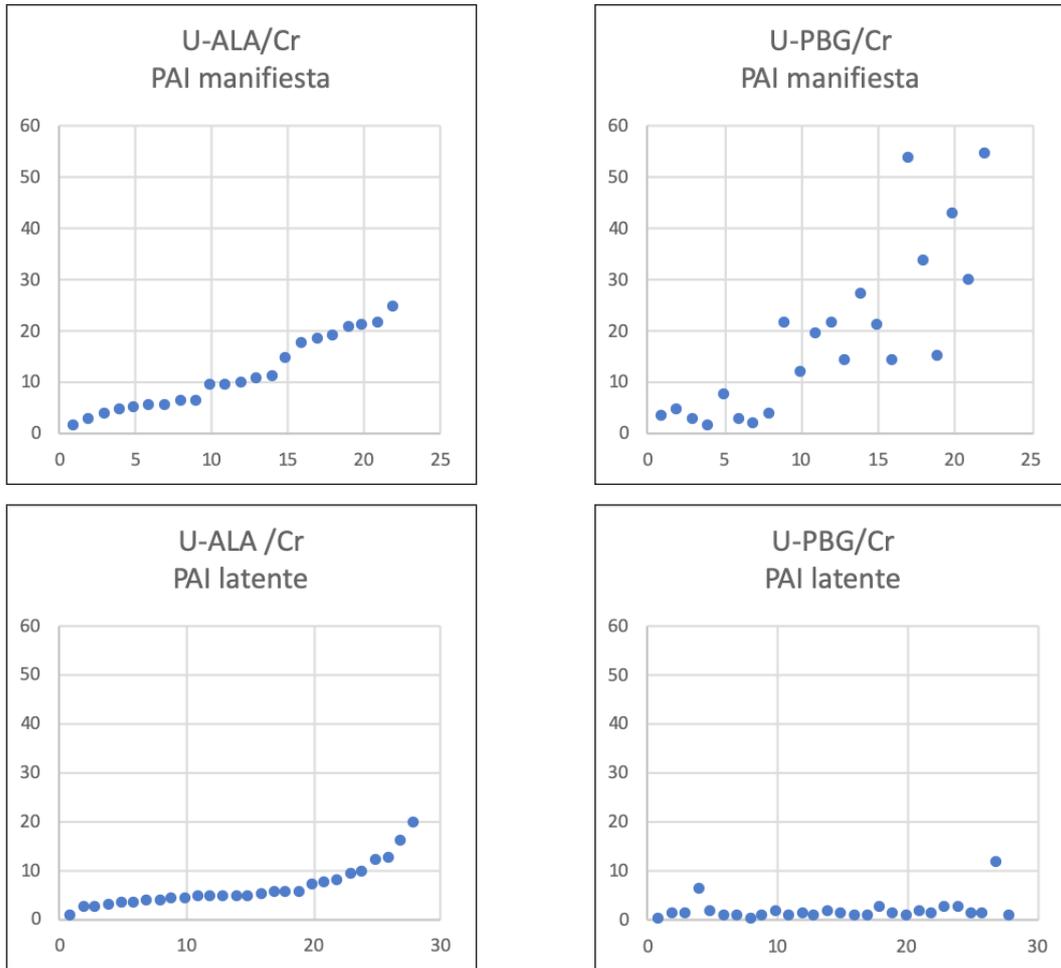
Al comparar la concentración de precursores en orina de pacientes con PAI manifiesta e individuos con PAI latente, la principal diferencia que hemos encontrado es una tendencia al acúmulo de U-PBG/Cr en el primer grupo. Los niveles de U-ALA/Cr, aunque eran mayores en PAI manifiesta, no mostraron una diferencia estadísticamente significativa respecto a PAI latente (tabla 5.35). Con la hipótesis de que la relación entre los niveles de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr es diferente en PAI manifiesta y PAI latente, se realizó un estudio de regresión para estimar el efecto de las concentraciones de U-ALA/Cr sobre U-PBG/Cr.

Encontramos que, en PAI manifiesta, por cada unidad más de U-ALA/Cr, se produce por término medio, un incremento de 2,06 unidades de U-PBG/Cr, siendo esta relación estadísticamente significativa. En PAI latente, el incremento medio de U-PBG/Cr por cada unidad de U-ALA/Cr fue de 0,19 unidades, pero no se demostró significación estadística (figura 5.14). Por tanto, en pacientes con PAI manifiesta, niveles elevados de U-ALA/Cr se traducen en un incremento de U-PBG/Cr. Esta relación no se encontró en individuos con PAI latente. Esto supone que en PAI manifiesta hay una tendencia al acúmulo de PBG, mientras que esto no ocurre en la PAI latente.

**Tabla 5.35.** Relación entre los niveles de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr

	Efecto de ALA sobre PBG <sup>†</sup>	CI 95%	P valor
PAI manifiesta	2,06	(1,71;2,41)	<0.001*
PAI latente	0,19	(-0.32;0,71)	0.4523

<sup>†</sup>Coefficiente de regresión. \*p<0,05



**Figura 5.14.** Relación entre los niveles de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr. En el eje de ordenadas aparecen los niveles de U-ALA/Cr (izquierda) y U-PBG/Cr (derecha). En el eje de abscisas los pacientes ordenados según los niveles de U-ALA/Cr. Se muestran a la izquierda los niveles de U-ALA/Cr ordenados de menor a mayor y a la derecha los niveles de U-PBG/Cr correspondientes (ordenados según las concentraciones de U-ALA/Cr). Arriba en PAI manifiesta y abajo en PAI latente. Se puede comprobar cómo en PAI manifiesta los valores elevados de U-ALA/Cr se traducen en valores elevados de U-PBG/Cr. En la PAI latente los niveles elevados de U-ALA/Cr no producen valores elevados de U-PBG/Cr, por lo que éste no se acumula.

### 5.11. ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El índice de masa corporal (IMC), calculado según la fórmula de Quetelet  $\text{masa/estatura}^2$  y expresado en  $\text{kg/cm}^2$ , fue similar en hombres y mujeres: 27,7 (DE=4,27) y 27,4 (DE=5,99) respectivamente. El IMC en pacientes con PAI manifiesta fue de 28,17 (DE=4,93), mientras que en el grupo de la PAI latente fue de 26,93 (DE=4,4). En individuos con la mutación fundadora y con el resto de mutaciones los valores también fueron similares (tabla 5.36).

**Tabla 5.36.** Valores de IMC (índice de masa corporal) según el sexo, los antecedentes de crisis (PAI manifiesta/PAI latente) y el tipo de mutación (tanto en los individuos con PAI en general como en pacientes con PAI manifiesta)

	Varones	Mujeres	
IMC	27,72(DE=4,27)	27,44 (DE=4,99)	

	PAI manifiesta	PAI latente	P valor
IMC	28,17(DE=4,93)	26,93(DE=4,4)	0,3436

	Mutación fundadora	Resto de mutaciones	
IMC	27,84(DE=5,7)	27,48(DE=4,59)	0,8374

	Mutación fundadora (PAI m)	Resto de mutaciones (PAI m)	
IMC	26,71(DE=4,41)	28,14(DE=4,75)	0,3209

No se encontraron diferencias significativas en el IMC de los individuos con PAI manifiesta respecto a PAI latente. Tampoco encontramos diferencias que nos permitan afirmar que el IMC era diferente según el tipo de mutación, tanto en los individuos con PAI en general como al restringir el estudio a pacientes con PAI manifiesta.

#### 5.11.1. Influencia del IMC sobre U-ALA/Cr y U-PBG/Cr

Mediante estudios de regresión se valoró además si había relación entre el IMC y los niveles de U-ALA/Cr y de U-PBG/Cr (tabla 5.37).

**Tabla 5.37.** Efecto del IMC sobre los valores de U-PBG/Cr y U-ALA/Cr

	Efecto sobre U-PBG/Cr <sup>†</sup>	95%CI	P-valor
IMC	-0,44	(0,42; -1,06)	0,2954

	Efecto sobre U-ALA/Cr <sup>†</sup>	95%CI	P-valor
IMC	0,052	(0,41; -0,13)	0,899

<sup>†</sup>Coefficiente de regresión. IMC, índice de masa corporal

No se encontraron evidencias significativas de que exista relación entre el IMC y los niveles de U-ALA/Cr o de U-PBG/Cr.

## 5.12. CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN DIFERENTES CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

La PAI es una enfermedad muy heterogénea en su forma de presentación. Hemos intentado agrupar a nuestros pacientes según diferentes características clínicas, lo que podría ayudar a entender mejor el comportamiento de la enfermedad y también ayudará en futuros estudios para homogeneizar a los pacientes.

### Pacientes con múltiples crisis:

Como se comentó anteriormente, el 40,8% (11/27) de los pacientes con PAI manifiesta solo tuvieron una crisis, mientras que el 59,2% (16/27) restante había sufrido dos o más crisis. Hemos dividido en 3 grupos a estos últimos pacientes, según la distribución cronológica de las crisis (tabla 5.38):

- Un grupo está constituido por pacientes con crisis agrupadas en el tiempo, para luego permanecer sin crisis largos periodos. Este es el grupo mayoritario (9/16, 56,2% de los pacientes que tuvieron varias crisis).
- Otro grupo estaría formado por pacientes con crisis aisladas y con varios años transcurridos entre cada crisis (PAI-8 y PAI-39 pueden clasificarse en este grupo).
- En un tercer grupo hemos incluido pacientes que en una época de su vida tuvieron crisis aisladas y en otras crisis agrupadas (patrón mixto). Sólo un paciente (PAI-36) corresponde a este grupo.

- Por último, los pacientes con poco tiempo transcurrido desde la última crisis se han clasificado aparte por imposibilidad de conocer el comportamiento de la enfermedad en los siguientes años, aunque en algunos casos puede intuirse un patrón de comportamiento que encajaría en los grupos anteriormente descritos. PAI-20 presentaría un patrón temporal mixto y PAI-27 un patrón de crisis aisladas.

**Tabla 5.38.** Distribución cronológica de las crisis de PAI en cada paciente

	Distribución temporal de las crisis sufridas por cada paciente	Años desde la última crisis
	<b>Pacientes con crisis agrupadas</b>	
PAI-03	4 crisis en un periodo de 16 meses	5,7
PAI-07	2 crisis en un periodo de 24 meses	13,7
PAI-10	5 crisis en un periodo de 39 meses	11,6
PAI-12	4 crisis en un periodo de 30 meses	2,7
PAI-19	3 crisis en un periodo de 17 meses	41,6
PAI-28	2 crisis en un periodo de 8 meses	16,8
PAI-34	3 crisis en un periodo de 14 meses	2,3
PAI-48	2 crisis en un periodo de 14 meses	17,4
PAI-56	3 crisis en un periodo de 10 meses	13,8
	<b>Pacientes con crisis aisladas</b>	
PAI-08	2 crisis espaciadas 26 años	3,5
PAI-39	3 crisis con un periodo de 2-3 años entre cada una de ellas y nueva crisis tras 15 años	12,2
	<b>Pacientes con un patrón mixto</b>	
PAI-36	2 crisis en 3 meses y tras 14 años presenta 3 crisis más con un periodo de 2-3 años entre cada una de ellas	23,8
	<b>Pacientes con crisis recientes</b>	
PAI-23	1 crisis por año desde hace 6 años	<1
PAI-20	1 crisis y tras 18 años sin crisis sufre 2 crisis en un periodo de 10 meses	<1
PAI-27	2 crisis espaciadas 6 años	<1
PAI-55	2 crisis en un periodo de 2 meses	<1

### Crisis paucisintomáticas:

7 pacientes (25,92% de los pacientes con PAI manifiesta, 7/27) presentaban episodios recurrentes de dolor abdominal acompañados de orinas oscuras y que autorregulaban aumentando la ingesta de hidratos de carbono. Seis de estos pacientes habían sufrido con anterioridad crisis de PAI, precisando ingreso hospitalario y tratamiento específico (PAI manifiesta). En un caso (PAI-32), las crisis han sido siempre leves y nunca ha necesitado tratamiento intravenoso, ni con hemina ni con suero glucosado. En este último caso las características de los episodios (dolor abdominal difuso con orinas oscuras y precursores de hemo elevados en orina), nos llevan a incluirlo en los pacientes con PAI manifiesta, pero sin contabilizar ninguna crisis neurovisceral, ya que no ha requerido ingreso hospitalario o atención médica en Urgencias.

Este subgrupo de 7 pacientes, con crisis leves autorreguladas, incluye a 3 mujeres y 4 varones. Tres pacientes eran portadores de la mutación fundadora y 4 tenían otras mutaciones.

Si atendemos al número de crisis sufridas por estos pacientes y los años transcurridos desde la última crisis, podríamos diferenciar dos grupos (tabla 5.39):

- Hay un grupo de pacientes que durante años han tenido crisis paucisintomáticas, pero no han tenido crisis graves que precisen atención hospitalaria. Pertenecen a este grupo los pacientes PAI-32, PAI-14, PAI-21 y PAI-28: en todos los casos libres de crisis graves más de 20 años y con un número de crisis que han precisado tratamiento hospitalario que oscila entre 0 y 2.
- Por otro lado, hay una serie de pacientes con crisis paucisintomáticas pero con más propensión a tener crisis graves (PAI-23, PAI-27 y PAI-34), todos ellos con crisis graves más recientes y más numerosas (8, 3 y 5 crisis respectivamente).

Por tanto, parece que la susceptibilidad de sufrir crisis graves en pacientes que experimentan crisis paucisintomáticas puede variar de unos individuos a otros.

**Tabla 5.39.** Características demográficas y fenotípicas de los pacientes con crisis paucisintomáticas

	SEXO	EDAD	CRISIS	HTA	FG	U-PBG/Cr	U-ALA/Cr	AUC
PAI-32	V	31	0	0	69,3	8,42	3,59	-
PAI-14	V	53	1	1	84,8	21,40	9,51	>30 años
PAI-21	M	63	1	1	61,4	-	-	>30 años
PAI-28	M	38	2	1	48,03	2,45	4,94	>20 años
PAI-27	V	42	3	0	57,7	26,95	10,74	6m-1 año
PAI-34	M	28	3	0	89,4	13,95	17,25	2,3 años
PAI-23	M	33	6	0	62,9	54,14	24,20	6m-1 año

FG, filtrado glomerular. HTA, hipertensión arterial. FG, filtrado glomerular. AUC, tiempo transcurrido desde la última crisis. V, varón. M, mujer.

#### Excretores de ALA y PBG:

Hemos considerado “excretores” de precursores aquellos individuos con niveles en orina de ALA y PBG mayores de 4 veces los niveles altos de la normalidad (15  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  de U-ALA/Cr y 6  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  de U-PBG/Cr).

#### *Excretores en PAI latente (ASHE):*

Un individuo (PAI-04) con PAI latente (3,7% PAI latente, 1/27), tenía niveles de U-PBG/Cr y de U-ALA/Cr  $\geq 4$  veces el límite superior de la normalidad. Este ASHE era un varón de 53 años de edad portador de la mutación fundadora. Se encontraba bajo tratamiento antihipertensivo y tenía función renal normal. Este individuo refirió fatiga, dolor abdominal inespecífico recurrente y mialgias como síntomas crónicos frecuentes. El índice de EQ-5D-5L era 0,921 (el dolor fue marcado como leve, resto de los dominios como “ningún problema”) y la puntuación otorgada en el VAS fue 90%.

#### *Excretores en PAI manifiesta:*

El 29,1% de los pacientes con PAI manifiesta (7/24) tenía niveles de ALA y PBG  $>4$  veces el límite mayor de la normalidad (tabla 5.40):

**Tabla 5.40.** Pacientes con PAI manifiesta y con niveles de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr por encima de 4 veces los niveles altos de los valores normales

	U-PBG/Cr	U-ALA/Cr	Mutación	N. crisis	Años última crisis
PAI-03	33,43	18,81	Fundadora	4	5,7
PAI-13	29,28	21,31	Fundadora	1	11,2
PAI-23	54,14	24,2	Resto	6	<1
PAI-27	26,95	10,74	Fundadora	2	<1
PAI-34	13,95	17,25	Resto	3	2,3
PAI-40	42,48	20,65	Resto	1	11,7
PAI-55	53,30	18,02	Fundadora	2	<1

U-PBG/Cr y U-ALA/Cr medidos en  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  de Creatinina.

Tres de estos pacientes habían tenido crisis recientes, por lo que era esperable que los niveles de ALA y PBG se encontraran elevados en orina. Sin embargo, los otros 4 pacientes, tras varios años sin crisis, seguían presentando niveles elevados de precursores. Dos de ellos eran portadores de la mutación fundadora y otros dos tenían otras variantes genéticas.

#### *Excretoras de U-PBG:*

Si consideramos únicamente los valores de U-PBG/Cr el número de excretoras se eleva a 18 individuos (2 con PAI latente y 16 con PAI manifiesta). Como se mencionó anteriormente el aumento de U-PBG se produce en individuos en una situación de exceso de ALA que no se metaboliza correctamente, con el consiguiente acúmulo de PBG. Con la hipótesis de que esta situación podría significar una predisposición a sufrir crisis se analizó su relación con las crisis paucisintomáticas.

- El 33,3% (6/18) de los pacientes con U-PBG/Cr por encima de 4 veces el valor normal refirió sufrir crisis paucisintomáticas.
- El 83,3% (5/6) de los pacientes con crisis paucisintomáticas tenían niveles de U-PBG/Cr por encima de 4 veces su valor normal. Hay que tener en cuenta que no disponemos de los valores de PBG en orina de PAI-21, por lo que se ha considerado 6 como el total de pacientes con crisis paucisintomáticas.
- Por tanto, el tener niveles elevados de PBG no implica sufrir crisis paucisintomáticas, pero la mayoría de los pacientes con crisis paucisintomáticas presentaban niveles elevados de PBG en orina.

### 5.13. RELACIÓN DE ALA Y PBG CON OTROS PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS

Mediante modelos de regresión lineal se ha estudiado la relación de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr con distintos parámetros clínicos y bioquímicos con los que se sospechaba que podría existir relación.

#### 5.13.1. Influencia de ALA y PBG sobre los síntomas crónicos

Para estudiar si existe relación entre la sintomatología crónica y los niveles de precursores se diseñó un estudio de regresión, utilizando como variables explicativas las concentraciones en orina de U-ALA y U-PBG, y como variables a estudio la existencia de síntomas crónicos (fatiga, dolor abdominal y mialgias). La presencia de síntomas crónicos se recogió en el cuestionario clínico, por lo que solo se tuvo en cuenta su existencia (si/no), pero no el grado de intensidad de los síntomas. El mismo estudio se realizó con los resultados de los dominios “dolor” y “ansiedad/depresión” recogidos a través del cuestionario EQ-5D-5L (ver más adelante el apartado “calidad de vida”). Se dividió los resultados en 2 grupos: un grupo de individuos que puntuó los dominios como “ausente” o “leve” (correspondería a 0 y 1 en el cuestionario) y en el otro grupo los que puntuaron como “más que leve”, esto es, en grado moderado o grave, ya que en ningún caso se puntuó como extremo (valores 3 y 4 del EQ-5D-5L). Ya que todos estos parámetros (fatiga, dolor abdominal, mialgias, así como el dolor y los síntomas psiquiátricos en grado “más que leve”) resultaron ser significativamente más frecuentes en PAI manifiesta que en PAI latente, el modelo de regresión se controló por la existencia de antecedentes de crisis (PAI manifiesta/PAI latente) (tabla 5.41).

**Tabla 5.41.** Influencia de los valores urinarios de ALA y PBG en la sintomatología crónica de la PAI

		OR	95% IC	p-valor
U-PBG/Cr	Fatiga	1,04	(0,99;1,12)	0,1969
	Mialgias	1,03	(0,98;1,10)	0,2479
	Dolor abdominal	1,04	(0,99;1,12)	0,1876
	Dolor (EQ5)	1,02	(0,97;1,09)	0,3800
	Ansiedad/depresión (EQ5)	1,01	(0,95;1,08)	0,6574
U-ALA/Cr	Fatiga	1,11	(0,99;1,26)	0,0768
	Mialgias	1,05	(0,95;1,17)	0,3498
	Dolor abdominal	1,12	(1,00;1,28)	0,0720
	Dolor (EQ5)	1,01	(0,88;1,14)	0,9074
	Ansiedad/depresión (EQ5)	1,03	(0,88;1,19)	0,7185

El modelo de regresión se controló por historia de crisis (PAI manifiesta/PAI latente)  
OR, odds ratio. IC, intervalo de confianza

No se encontró una relación significativa de los niveles de U-ALA y U-PBG en orina, ni con la existencia de los síntomas estudiados, ni con haber catalogado los dominos de “dolor” y “ansiedad/depresión” como “más que leves” en el EQ-5D-5L. En los síntomas “dolor abdominal” y “fatiga crónica”, aunque no hubo significación estadística, sí se detectó una cierta tendencia en el sentido de que los individuos con mayores niveles de ALA en orina respondieron más frecuentemente de forma afirmativa a la presencia de los síntomas de dolor abdominal ( $p=0,0720$ ) y fatiga ( $p=0,0768$ ).

### 5.13.2. Triglicéridos y colesterol

#### Relación U-ALA/Cr con los niveles de lípidos:

**Tabla 5.42.** Modelo de regresión lineal para valorar la relación de los niveles séricos de lípidos con la concentración de U-ALA/Cr

	Efecto de U-ALA/Cr	CI 95%	P valor
Colesterol total	0,41	(-0,31; 1,12)	0,2602
Triglicéridos	-0,61	(-1,56; 0,35)	0,2067
LDL	0,2	(-0,41; 0,81)	0,5019
HDL	0,26	(-0,06; 0,58)	0,1089

Relación U-PBG/Cr con los niveles de lípidos:**Tabla 5.43.** Modelo de regresión lineal para valorar la relación de los niveles séricos de lípidos con la concentración de U-PBG/Cr

	Efecto de U-PBG/Cr	CI 95%	P valor
Colesterol total	1,17	(0,32; 2,02)	0,008*
Triglicéridos	-0,50	(-1,73; 0,73)	0,4151
LDL	0,67	(-0,09; 1,43)	0,5019
HDL	0,52	(0,13; 0,91)	0,0103*

\* p valor &lt; 0.05.

Relación U-PBG/Cr y HDL en PAI latente y PAI manifiesta:**Tabla 5.44.** Modelo de regresión lineal para valorar la relación de los niveles séricos de lípidos con la concentración de U-PBG/Cr en PAI manifiesta y en PAI latente

	Efecto de U-PBG/Cr sobre HDL	CI 95%	P valor
PAI manifiesta	0,31	(-0,13-0,49)	0,1881
PAI latente	2,43	(1,01-2,85)	0,0472*

Encontramos que en los pacientes del estudio había una relación directa entre los niveles de U-PBG/Cr y los niveles de colesterol y HDL (Tabla 5.43). El modelo final se ha controlado por edad, sexo e IMC. Sin embargo, al repetir el estudio separando pacientes con PAI manifiesta y en PAI latente encontramos que el comportamiento era diferente en cada grupo (tabla 5.44). Hay, por tanto, evidencias de que los niveles de HDL están relacionados de forma directamente proporcional con los niveles de U-PBG/Cr, siendo esta relación estadísticamente significativa solamente en los individuos con PAI latente.

### 5.13.3. Filtrado glomerular

#### Relación de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr con FG:

No se encontró relación entre los niveles de precursores en orina y los valores del filtrado glomerular (tabla 5.45).

**Tabla 5.45.** Modelo de regresión lineal para valorar la relación del filtrado glomerular (FG) con la concentración de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr

	Efecto sobre FG	CI 95%	P valor
U-ALA/Cr	-0,35	(-1,54-0,84)	0,5542
U-PBG/Cr	-0,13	(-0,69-0,43)	0,6277

### 5.13.4. Enzimas hepáticas

Los resultados obtenidos sugieren que los niveles séricos de GOT guardan una relación positiva con los niveles urinarios de U-PBG/Cr. El modelo final se ha controlado por sexo, edad e IMC. No se obtuvo una relación significativa entre U-ALA/Cr y U-PBG/Cr y el resto de parámetros (tabla 5.46 y tabla 5.47).

#### Relación U-ALA/Cr y enzimas hepáticas:

**Tabla 5.46.** Modelo de regresión lineal para valorar la relación de los niveles de las enzimas hepáticas con la concentración de U-ALA/Cr

	Efecto de U-ALA/Cr	CI 95%	P valor
GOT	0,07	(-0,09; 0,23)	0,3583
GPT	0,04	(-0,21; 0,28)	0,7664
GGT	0,04	(-0,25; 0,33)	0,7631

Relación U-PBG/Cr y enzimas hepáticas:

**Tabla 5.47.** Modelo de regresión lineal para valorar la relación de los niveles de las enzimas hepáticas con la concentración de U-PBG/Cr

	Efecto de U-PBG/Cr	CI 95%	P valor
GOT	0,21	(0,02; 0,4)	0,0295*
GPT	0,20	(-0,1; 0,51)	0,1898
GGT	-0,21	(-0,59; 0,17)	0,2675

#### 5.14. CALIDAD DE VIDA

Todos los individuos incluidos en este estudio respondieron al cuestionario EQ-5D-5L. Este cuestionario, que es usado para valorar el estado de salud de los encuestados, contiene cinco dominios que cada paciente puntúa de manera subjetiva. Tras esto, con las puntuaciones, se calcula el índice EQ-5D-5L que se utiliza para estimar la calidad de vida. Los dominios específicos (“movilidad”, “autocuidado”, “capacidad para realizar actividades cotidianas”, “dolor” y síntomas de “ansiedad/depresión”) se puntúan por el entrevistado del 1 al 5, según los síntomas/dificultades sean considerados como ausentes, leves, moderadas, graves o extremas.

Como puede apreciarse en la tabla 5.48 y la figura 5.15, el 85,2% (23/27) de los pacientes con PAI manifiesta refirieron dolor, frente al 32,2% de los individuos con PAI latente. El 29,6% (8/27) de los pacientes con PAI manifiesta catalogaron el dolor como “más que leve” (moderado o grave). El 51,8% (14/27) de los casos de PAI manifiesta reconoció problemas de ansiedad/depresión, de los cuales el 29,6% (8/27) los catalogó como “más que leves”. En la PAI latente, el 28,6% (8/28) también refirió síntomas ansioso-depresivos, pero de carácter leve en todos los casos. Por otro lado, en PAI manifiesta el 44,4% (12/27) de los pacientes tenía algún problema de movilidad, frente al 10,7% (3/28) de la PAI latente. Finalmente, un 29,6% (8/27) de los pacientes con PAI manifiesta tenía dificultades para realizar sus actividades cotidianas y un 11% (3/27) dificultades para el autocuidado.

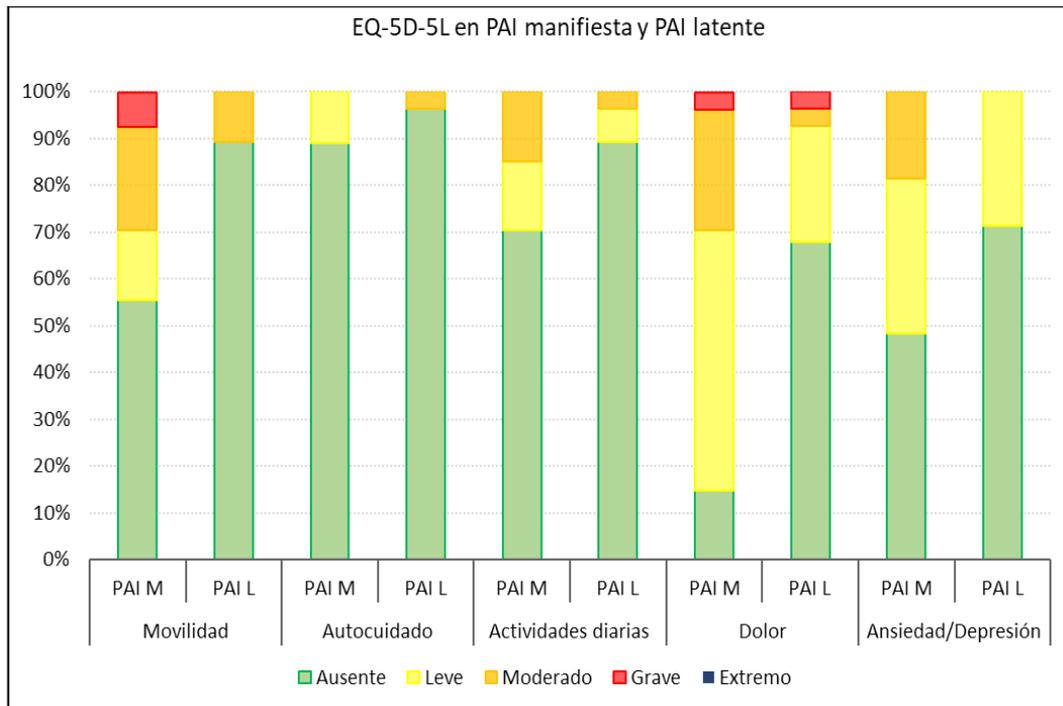
Se realizó un test de independencia de Fisher con la hipótesis nula de que la condición de PAI manifiesta o PAI latente no se encuentra relacionada con la distribución de los valores en cada uno de los dominios de EQ-5D-5L. Encontramos evidencias de que los dominios de “movilidad”, “dolor-malestar” y “ansiedad-depresión” no se distribuyen de igual manera entre los pacientes con PAI manifiesta

y PAI latente. Por lo que podemos decir que el tener antecedentes de crisis de PAI influye en la puntuación que los pacientes otorgan a estos dominios.

**Tabla 5.48.** Dominios EQ-5D-5L en PAI manifiesta (PAI m) y PAI latente (PAI l)

	Movilidad		Autocuidado		Actividades cotidianas		Dolor		Ansiedad Depresión	
	PAI m	PAI l	PAI m	PAI l	PAI m	PAI l	PAI m	PAI l	PAI m	PAI l
Ausente	55,5%	89,3%	88,9%	96,4%	70,4%	89,3%	14,8%	67,8%	48,2%	71,4%
Leve	14,8%	0	11,1%	0	14,8%	7,1%	55,5%	25%	33,3%	28,6%
Moderado	22,2%	10,7%	0	3,6%	14,8%	3,6%	25,9%	3,6%	18,5%	0
Grave	7,4%	0	0	0	0	0	3,7%	3,6%	0	0
Extremo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
p-valor	p=0,0131*		p=0,1715		p=0,2297		p=0,0001*		p=0,0201*	

Se recoge la proporción de pacientes en cada grado de afectación para los 5 dominios, expresado en porcentaje. Se aporta además el p-valor referido al test de independencia de Fisher en cada dominio comparando PAI manifiesta y PAI latente. \* p<0,05.



**Figura 5.15.** Dominios EQ-5D-5L en PAI manifiesta (PAI M) y PAI latente (PAI L). Se reflejan los mismos datos que en la tabla 5.48 en un diagrama de barras. Obsérvese como en la PAI manifiesta se reportan mayores problemas en frecuencia y en gravedad en los dominios de “movilidad”, “ansiedad/depresión” y “dolor”. No hubo ningún paciente que calificara como extremo ningún dominio.

Dada la llamativa diferencia en problemas de movilidad entre PAI manifiesta y PAI latente, se analizaron los motivos de estos problemas. Entre los pacientes con PAI manifiesta que catalogaron sus problemas como “más que leves” (moderado, grave o extremo), encontramos que la causa más frecuente (62,5%, 5/8) fueron las secuelas de una polineuropatía axonal sufrida durante alguna de las crisis de PAI (tabla 5.49):

**Tabla 5.49.** Causas de los problemas de movilidad en PAI manifiesta

	EQ-5D-5L (Movilidad)	Edad	Causa de los problemas de movilidad
PAI-11	3	63	Estenosis canal lumbar
PAI-12	3	36	Crisis aguda de PAI con PNP axonal
PAI-13	4	61	Artrosis generalizada/estenosis canal lumbar
PAI-19	3	70	Crisis aguda de PAI con PNP axonal
PAI-21	3	63	Crisis aguda de PAI con PNP axonal
PAI-27	3	42	PNP tras quimioterapia por linfoma
PAI-39	4	77	Crisis aguda de PAI con PNP axonal/artrosis
PAI-47	3	41	Crisis aguda de PAI con PNP axonal/Ictus ACP-D

PNP, polineuropatía. ACP-D, arteria cerebral posterior derecha

El índice EQ-5D-5L se calculó para pacientes con PAI manifiesta y PAI latente. El resultado fue de 0,809 de valor medio en PAI manifiesta y de 0,917 en PAI latente (tabla 5.50). Tras controlar por sexo, edad y número de crisis, los datos aportan evidencias ( $p$ -valor=0,05) de que el índice EQ5-5D-5L es menor en los pacientes con historia positiva de crisis respecto a los que nunca han tenido crisis.

**Tabla 5.50.** Índice EQ-5D-5L en individuos con PAI manifiesta y PAI latente

	PAI manifiesta	PAI latente	p-valor
Índice EQ-5D-5L	0,809	0,917	0,0497*

\* $p < 0,05$ .

La valoración en términos medios de EQ-VAS de los pacientes con PAI manifiesta fue de 75,44% en PAI manifiesta y 86,78% en PAI latente (tabla 5.51).

**Tabla 5.51.** Valores medios de EQ-VAS en PAI manifiesta y PAI latente

	PAI manifiesta	PAI latente	p-valor
EQ-VAS	75,44%	86,78%	0,1354

Entre los pacientes muestreados, el valor de EQ-VAS es por término medio 5,5 unidades menor en los que tienen crisis (independientemente del sexo y la edad). Sin embargo, los datos no aportan evidencias de que esta tendencia pueda generalizarse a toda la población de pacientes.

#### 5.14.1. Marcadores de calidad de vida respecto a la población general

El cuestionario EQ-5D-5L cuenta con dos herramientas para estimar el estado de salud de los pacientes: El índice EQ-5D-5L y el VAS. A continuación, se detallan los resultados del índice EQ-5D-5L en los individuos de nuestro estudio, en PAI manifiesta y PAI latente por separado y en la población española y en la Región de Murcia. Posteriormente los datos se presentan estratificados por sexo.

Los datos de referencia (\*) proceden de la primera publicación realizada con resultados de EQ-5D-5L sobre la población española general (125), cuando aún no se había desarrollado el sistema específico para el cálculo del índice EQ-5D-5L en España. Los valores se extrapolaron del sistema del EQ-5D-3L. Creemos de utilidad exponer estos datos de referencia preliminares ya que puede observarse fácilmente cómo el índice EQ-5L-5D es menor en los pacientes con PAI manifiesta, tanto al comparar con individuos con PAI latente, como con la población general española y de la Región de Murcia (tabla 5.52 y tabla 5.53). Los valores de referencia publicados en 2018 (con los mismos datos, pero con un sistema de cálculo específico para el EQ-5D-5L en España) (166), no recogen valores generales ya que se han estratificado por edad.

**Tabla 5.52.** Índice EQ-5D-5L en PAI manifiesta, PAI latente y valores de referencia en la población española y murciana

	PAI Manifiesta	PAI Latente		Población española*.	Población Murcia*.
Índice EQ-5D-5L	0,809 (0,16)	0,926 (0,14)	$p=0,0497$	0,897(0,21)	0,909 (0,21)

Valores medios con desviación estándar. \*(125).

**Tabla 5.53.** Índice EQ-5D-5L en PAI manifiesta, PAI latente y valores de referencia en la población española y murciana estratificando por sexos

	PAI Manifiesta		PAI Latente		Población española*	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Índice EQ-5D-5L	0,880(0,15)	0,780(0,15)	0,953(0,11)	0,893(0,16)	0,931(0,17)	0,867(0,24)

Valores medios con desviación estándar. \*(125).

A continuación, se detallan los valores de referencia del índice EQ-5D-5L en España según los datos publicados en 2018, y los de nuestro estudio (PAI manifiesta y PAI latente), estratificados por edad. Se adjunta el percentil en el que se sitúan los individuos de nuestro estudio respecto a la población española de referencia con ese mismo rango de edad (tabla 5.54).

**Tabla 5.54.** Índice EQ-5D-5L en la población española, en PAI manifiesta y PAI latente, estratificando por edad y con el percentil respecto a la población general

Edad	Índice EQ-5D-5L población española	PAI Manifiesta			PAI Latente		
		Índice EQ-5D-5L	N	Percentil	Índice EQ-5D-5L	N	Percentil
18-24	0,983(0,07)	-	-	-	1,00(0,00)	5	>P95
25-34	0,977(0,07)	0,880(0,10)	4	P5-P10	0,970(0,05)	6	P50-P60
35-44	0,957(0,11)	0,808(0,13)	11	P5-P10	0,943(0,08)	5	P20-P30
45-54	0,934(0,14)	0,940(0,05)	3	P30-P40	0,971(0,06)	5	P50-P60
55-64	0,904(0,17)	0,743(0,15)	6	P10-P20	0,796(0,25)	4	P10-P20
65-74	0,870(0,20)	0,846(0,09)	2	P10-P20	0,811(0,22)	3	P20-P30
75-84	0,785(0,24)	0,342	1	P5-P10	-	-	-

N, número de individuos.

Puede observarse cómo el índice EQ-5D-5L es menor en pacientes con PAI manifiesta, tanto al compararlos con los resultados en PAI latente como con los valores de referencia para la población española en todos los rangos de edad. El rango de edad en el que más claramente hemos visto afectado el estado de salud respecto a la población general es [25-44] años, situándose en el percentil 5-10

respecto a los valores de referencia. La mayoría de los rangos de edad contienen un número de participantes insuficiente para poder extraer conclusiones. Sin embargo, el número de individuos con PAI manifiesta y edades comprendidas entre los 25-44 años (15 pacientes) y especialmente entre los 35-45 (11 pacientes), sí es lo suficientemente amplio para poder compararse con la población general.

En cuanto a los valores de VAS, por normal general en PAI manifiesta fueron inferiores a los valores medios de la población española y a los valores en PAI latente en todos los rangos de edad, aunque los resultados son menos llamativos que en el índice EQ-5D-5L (tabla 5.55).

**Tabla 5.55.** Valores de VAS en la población española, en PAI manifiesta y PAI latente, estratificado por edad con el percentil respecto a la población general

Edad	EQ-VAS (%) población española	PAI manifiesta			PAI latente		
		EQ-VAS (%)	N	Percentil	EQ-VAS (%)	N	Percentil
18-24	88,2(12,5)	-	-	-	97,0(4,5)	5	P70-P80
25-34	85,4(13,5)	83(8,6)	4	P40-P50	96,5(4,5)	6	P80-P90
35-44	81,4(15,7)	79,09(12,6)	11	P30-P40	83,00(10,9)	5	P40-P50
45-54	77,2(17,4)	78,3(10,4)	3	P40-P50	92,0(7,6)	5	P80-P90
55-64	73,2(18,5)	66,6(21,6)	6	P30-P40	70,7(16,6)	4	P40
65-74	69,8(18,9)	77,3(18,6)	2	P40-P50	71,6(20,2)	3	P40-P50
75-84	62,6(20,3)	50	1	P10-P20	-	-	-

N, número de individuos



## VI. DISCUSIÓN



## VI. DISCUSIÓN

### 6.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

#### 6.1.1. Prevalencia de la PAI en la Región de Murcia

La Región de Murcia cuenta con aproximadamente 1.470.273 habitantes (186). 55 pacientes diagnosticados de PAI suponen una prevalencia de 37,5 individuos con una variante patogénica causante de PAI por cada 1.000.000 habitantes (1/26.500). Estudios recientes sugieren que la frecuencia de variantes genéticas causantes de PAI en la población general es mayor de la esperada, llegando en Francia hasta 1/650 individuos (53). En consonancia con estos datos, es probable que la prevalencia de la enfermedad en Murcia sea mucho mayor de la aquí recogida, a expensas principalmente de individuos con PAI latente. La prevalencia real de la PAI en la Región de Murcia aún no es del todo conocida y deberá estimarse cuando el estudio diagnóstico familiar se haya ampliado a la mayor parte de los familiares asintomáticos.

Los 27 pacientes registrados en este estudio con antecedentes de crisis de PAI equivalen aproximadamente a 18,4 pacientes con PAI manifiesta por cada 1.000.000 de habitantes (1/54.000), mucho mayor que la prevalencia de la enfermedad en Europa, que se ha estimado en 5,9 casos de PAI manifiesta por millón de habitantes (1/170.000) (50). Esto se debe al efecto fundador de la mutación c.669\_698del, que hace que la PAI sea más frecuente en la Región de Murcia que en otras regiones de su entorno (61).

#### 6.1.2. Motivo y edad de diagnóstico

En más de la mitad de los individuos que se recogieron en el estudio (63,64%) el diagnóstico de PAI se hizo mediante estudios familiares. Este dato revela que muchos diagnósticos se han hecho por estudios genéticos a familiares de pacientes con PAI manifiesta. El conocimiento por parte del enfermo (y del personal sanitario), de su condición de portador de una variante patogénica causante de PAI, es la estrategia más efectiva para evitar factores precipitantes. Además, en caso de sufrir una crisis, evita que se retrase el diagnóstico y el inicio de tratamiento. Pro-

bablemente esta es la intervención más eficiente que un sistema sanitario puede hacer en la PAI (107, 158).

Sin embargo, el diagnóstico por estudio familiar se realizó a una edad media de 37 años, por encima del rango de edad de mayor riesgo de sufrir una crisis [25-29] años. Solo 3 casos (8,6%) se diagnosticaron antes de la pubertad. Es necesario, por tanto, en una región como Murcia, con una alta prevalencia de la enfermedad, ser más precoces a la hora de detectar familiares en riesgo. Probablemente la mejor forma de conseguirlo será mediante campañas de sensibilización a profesionales y a la población en general, informando de la importancia de realizar un despistaje precoz de la enfermedad en los familiares en riesgo para asesoramiento genético. Actualmente se realiza seguimiento de todos los embarazos con un progenitor con PAI, de manera que el diagnóstico de los hijos se hace poco después del nacimiento. Sin embargo, en progenitores con PAI latente puede haber una pérdida de adherencia a estos programas.

De los pacientes diagnosticados por estudio familiar, siete acabaron desarrollando una PAI manifiesta tras el diagnóstico. Esto supone que el 20% de los individuos con PAI latente con conocimiento de su enfermedad tuvieron crisis neuroviscerales a pesar de ser informados de las medidas para evitar factores precipitantes. Por tanto, en estos pacientes el asesoramiento en la consulta y los consejos para evitar factores precipitantes no evitaron la aparición de crisis. Sin embargo, sí propiciaron que el enfermo y los médicos que les atendieron al consultar en Urgencias y al ingreso hospitalario, tuvieran un mejor conocimiento de la enfermedad y pudieran iniciar un tratamiento específico precoz. Llama también la atención que la edad media de la primera crisis en estos pacientes fue de 24,3 años (por debajo de la media de edad de la primera crisis en el resto de pacientes). Observamos por tanto que el diagnóstico precoz y el conocimiento de las medidas para evitar las crisis no retrasó la edad de aparición de las mismas, por lo que se deben buscar canales de información más efectivos para concienciar a los individuos con PAI de las medidas adecuadas para evitar crisis.

### **6.1.3. Distribución geográfica de la PAI en la región de Murcia**

La mayoría de los casos incluidos en este estudio se concentran en las poblaciones de Abarán y Blanca, por el efecto fundador de la mutación prevalente. Debido a su disposición geográfica montañosa, la localidad de Blanca se ha en-

contrado aislada de otras localidades cercanas (Ojós, Ricote) y, debido a una mejor conexión terrestre, la relación ha sido históricamente más fluida con el pueblo de Abarán. Abarán, sin embargo, cuenta con una mejor accesibilidad y sí ha tenido a lo largo de los años relación con otras localidades como Ricote o Cieza. En estas últimas localidades se han detectado casos, aunque en mucha menor medida que en Abarán y Blanca, y normalmente en familias con ancestros procedentes de estas dos localidades. La ciudad de Murcia, al ser la capital de la Región y su motor económico, recibe un gran flujo de población desde todos los puntos de la región, por lo que es lógico que actualmente se trate del siguiente núcleo de población con PAI tras Abarán y Blanca, y probablemente este número aumente con los años.

#### **6.1.4. Penetrancia y edad de inicio según el sexo**

Confirmando lo que ya se ha publicado en otros estudios (8, 59, 63, 68-71), la prevalencia de la PAI manifiesta y el riesgo de sufrir una crisis neurovisceral es mayor entre las mujeres que entre los hombres. En Murcia la proporción de mujeres con PAI manifiesta respecto a hombres fue de 3:1. Además, en nuestra serie de Murcia el riesgo de desarrollar una PAI manifiesta fue dos veces mayor en mujeres que en hombres.

Se observó además una tendencia a presentar un inicio más precoz de la enfermedad y un mayor número de crisis en el sexo femenino que los hombres, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas. Hay que tener en cuenta que la edad media de nuestra muestra fue baja, en torno a los 44 años, por lo que cuando aumente el número de pacientes incluidos, así como los años de seguimiento, probablemente el número de crisis en mujeres será significativamente mayor que en hombres.

#### **6.1.5. Expresividad. Penetrancia de la mutación fundadora**

La media de crisis en los pacientes con PAI manifiesta incluidos en nuestro estudio fue aproximadamente de 2 crisis por paciente. Por otro lado, la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio se encontraba libre de crisis durante largos periodos de tiempo (más de 15 años de media) y solo 4 pacientes habían tenido una crisis en el último año, por lo que la tasa de crisis en los 12 meses anteriores al estudio era de 0,15. Podemos afirmar por tanto que, por norma general, los pacien-

tes con PAI de la Región de Murcia pueden catalogarse como PAI con crisis esporádicas, siendo la tasa de crisis por paciente mucho menor que la que se considera límite entre crisis esporádicas y crisis recurrentes (4 crisis al año). El hecho de que la mayor parte de los pacientes no haya tenido crisis durante largos periodos y que el número total de crisis por paciente sea tan bajo, hace que los resultados obtenidos en este estudio, en lo que se refiere a síntomas crónicos y calidad de vida, no puedan ser atribuidos al efecto directo de las crisis neuroviscerales.

En cuanto a la penetrancia de la mutación fundadora, alrededor del 45% de los individuos con esta variante genética había sufrido crisis (PAI manifiesta). Otras mutaciones fundadoras han mostrado tener una penetrancia mayor de la clásicamente establecida (10-20%). Este fenómeno se ha descrito en Nueva Escocia (Canadá) con la variante patogénica R173W (58) y en Laponia (Suecia) con la variante W198X (187), donde la penetrancia de la enfermedad llega al 40-50%. Aunque la penetrancia de la mutación fundadora en la Región de Murcia debe establecerse cuando se haya ampliado el estudio genético a la mayor parte de las familias con PAI, nuestros datos apuntan a que, como en otras zonas con efecto fundador, debe moverse en un rango de 40-50%.

## 6.2. PRECIPITANTES DE CRISIS

### 6.2.1. Hábitos tóxicos

El tabaco y el alcohol son dos tóxicos que se han identificado como precipitantes de crisis (47, 68). Es especialmente preocupante que aproximadamente el 60% de la población con PAI y el 45% de los pacientes con PAI manifiesta consuman al menos uno de ellos. Predomina en nuestra población el hábito enólico frente al tabáquico y resulta llamativo que un porcentaje elevado de pacientes siguió consumiendo alcohol y/o tabaco incluso después de haber sufrido una crisis. En este sentido es necesario intentar transmitir a los pacientes, por los canales adecuados, el efecto perjudicial que estos tóxicos pueden tener sobre la enfermedad.

En otras series, el consumo de alcohol se identificó como desencadenante de crisis en el 14% de los casos (Suecia) (68) y hasta en el 26% de los casos (serie finlandesa/rusa) (47). Por otro lado, el hábito tabáquico se ha relacionado con una mayor frecuencia de crisis (68).

Sin embargo, hemos observado que el hábito tabáquico no influyó significativamente en la edad de debut de la PAI. Tampoco encontramos que los pacientes fumadores o consumidores de alcohol tuvieran más crisis que el resto, no presentando influencia estadísticamente significativa sobre la frecuencia de las crisis, estimada mediante modelos de regresión. Por otro lado, al interrogar sobre factores desencadenes de crisis, solamente en una ocasión (lo que supone el 3% de las crisis relacionadas con factores precipitantes), se relacionó la ingesta elevada de alcohol con el inicio de una crisis de PAI.

Por tanto, en nuestra población, los hábitos tóxicos legales como son el alcohol y el tabaco tienen una importancia limitada como factores de riesgo de sufrir crisis de PAI, sobre todo si lo comparamos con otros factores como el consumo de fármacos no seguros.

### **6.2.2. Fármacos no seguros**

Más de 1/3 de los pacientes incluidos en el estudio tomaban algún fármaco contraindicado en la PAI, bien por ser un conocido precipitante de crisis o bien por no haber experiencia suficiente y no estar incluido en las listas de fármacos seguros. Ocurrió con más frecuencia entre las mujeres que en los hombres, ya que el 50% de las mujeres incluidas en el estudio tomaba fármacos no recomendados. También ocurrió con más frecuencia en pacientes con PAI manifiesta que en PAI latente (41% frente al 32%). De manera que este problema es mayor entre estos dos sectores de riesgo para sufrir crisis de PAI (mujeres y pacientes que ya han tenido crisis con anterioridad).

Estos datos revelan la importancia de aportar una adecuada información, no solo a los pacientes, si no al personal médico de atención primaria y resto de especialistas, para evitar que se puedan producir o agravar crisis de PAI de manera iatrógena.

### **6.3. SÍNTOMAS CRÓNICOS**

Uno de los propósitos de este estudio ha sido valorar los efectos de la PAI durante los periodos sin crisis. Para ello, se ha investigado qué síntomas atribuibles a la enfermedad sufren los pacientes con PAI al margen de las crisis agudas y, por otro lado, hemos estimado la influencia de la enfermedad en el estado de salud

de los pacientes (ver más adelante el apartado “calidad de vida”). Para demostrar que la enfermedad influye en estos dos aspectos se compararon los resultados obtenidos en pacientes con PAI manifiesta y en individuos con PAI latente, con la hipótesis de que en los pacientes con PAI manifiesta la enfermedad produce más síntomas crónicos, repercutiendo en el estado de salud a largo plazo. Las conclusiones a este respecto se han extraído de combinar los resultados del cuestionario clínico (Anexo 4) y del cuestionario de calidad de vida EQ-5D-5L (Anexo 5). Este último cuestionario ha aportado además información sobre la gravedad de los síntomas, ya que cada dominio se puntúa en 5 grados de intensidad.

El dolor fue el síntoma predominante en la PAI manifiesta durante los periodos sin crisis. Según los datos del EQ-5D-5L, la sensación de dolor fue más frecuente en PAI manifiesta (más del 80% refirió dolor en algún grado) y también de mayor intensidad que en los individuos con PAI latente. El dolor abdominal recurrente e inespecífico fue el tipo de dolor más frecuente, siendo significativamente más frecuente en los pacientes con PAI manifiesta respecto a los individuos con PAI latente. Los pacientes lo describieron como diferente del dolor abdominal propio de las crisis (incluyendo a los pacientes que sufrían crisis recurrentes de PAI paucisintomáticas que también describieron dos tipos de dolor). También se diferenció de la dispepsia, cuya frecuencia resultó similar en PAI manifiesta y PAI latente. Los dolores musculares difusos fueron el segundo tipo de dolor más frecuente en PAI manifiesta.

Le sigue en frecuencia la fatiga crónica, que también fue más frecuente en PAI manifiesta que en PAI latente. La anemia ferropénica es una alteración frecuente en el sexo femenino (que a su vez es el predominante en PAI manifiesta), por lo que podría actuar como factor de confusión. Sin embargo, no encontramos diferencias en los valores séricos de hemoglobina en los pacientes con PAI manifiesta respecto a los individuos con PAI latente, por lo que la alta prevalencia de la astenia debe atribuirse a otras razones.

Los problemas psiquiátricos (ansiedad/depresión) también presentaron una alta prevalencia. Coincidiendo con otros estudios (119, 121, 122, 145), encontramos que la ansiedad predomina sobre los síntomas distímicos (en PAI manifiesta el 51,8% refirió síntomas de ansiedad y el 25,9% síntomas depresivos). Las alteraciones del estado de ánimo son frecuentes en la población general, por ello, al ser interrogados los individuos de nuestro estudio por dichos síntomas, obtuvimos una alta prevalencia tanto en PAI manifiesta como en PAI latente. Aunque fueron

más frecuentes en el primer grupo, no se obtuvieron diferencias significativas. Sin embargo, al considerar la intensidad de los síntomas a través del EQ-5D-5L, se comprobó que estos eran de mayor gravedad entre los pacientes con PAI manifiesta. La elevada prevalencia de la ansiedad explicaría también la alta prevalencia de insomnio en estos pacientes.

También en el apartado de "movilidad" del EQ-5D-5L se observó que en la PAI manifiesta se refirieron problemas significativamente más graves que en el grupo de la PAI latente. El origen de esta limitación en la movilidad fue principalmente (62,5% de los casos) las secuelas de una polineuropatía axonal sufrida durante alguna de las crisis de PAI. De manera que la afectación del SNP durante una crisis grave de PAI, aunque no tiene un curso progresivo tras la resolución de la crisis, puede ocasionar importantes secuelas crónicas de movilidad. Esto refuerza la indicación de tratamiento precoz con hemina de las crisis neurovisceralas.

Hay 2 estudios que han utilizado el cuestionario EQ-5L-3D (versión que solo utiliza 3 niveles de gravedad) en pacientes con PAI. Uno de ellos fue llevado a cabo en Murcia sobre una muestra de 16 individuos con PAI manifiesta frente a 16 controles (145). El dominio en el que más quejas presentaron los pacientes con PAI manifiesta fue, al igual que en nuestra muestra, el dominio de "dolor", con un 68,75% de pacientes que refirieron dolor en algún grado: 62,5% moderado y 6,25% extremo. El segundo dominio con más prevalencia de problemas referidos fue el de la "ansiedad/depresión", con un 31,25% (todos en grado moderado). Los problemas en los apartados de "movilidad" y "actividades cotidianas" se reportaron en un 25% en cada uno, de nuevo todos en grado moderado. Al comparar las prevalencias de los problemas referidos en cada uno de los dominios, en los 16 pacientes con PAI y los 16 controles, no se obtuvieron diferencias significativas. No se demostró por tanto que los problemas de "dolor" o "ansiedad/depresión", fueran más frecuentes en uno de los dos grupos. Probablemente en este estudio la gradación de los síntomas en solo 3 niveles fue insuficiente para detectar distribuciones diferentes de gravedad de los síntomas en el grupo de PAI manifiesta y en el grupo de controles. Una limitación importante de este estudio es que no se especifica si los pacientes han tenidos antecedentes de crisis y el número de las mismas, factor determinante a la hora de valorar la repercusión de la enfermedad en la salud.

Un segundo estudio publicado en 2011 (119) incluye, entre otros cuestionarios, el EQ-5D-3L. Los dominios más frecuentemente afectados fueron "ansiedad/

depresión”, “dolor” y “actividades cotidianas”, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas respecto a los valores de referencia de la población general. En este estudio la ansiedad y la depresión fueron un problema frecuente, con predominio de la ansiedad.

Ninguno de los dos estudios anteriormente citados demostró diferencias en las puntuaciones de los dominios del cuestionario EQ-5D-3L, al compararlos con los controles o con la población general. Esto puede atribuirse al menor poder discriminatorio de la versión más antigua del EQ-5D, que es insuficiente para detectar pequeños cambios de salud. El EQ-5D-5L es más sensible y es más útil en enfermedades crónicas y de sintomatología poco extrema.

Más recientemente se han presentado los resultados del estudio EXPLORE (146) en el que se incluye la valoración del estado de salud con el EQ-5D-5L de 74 pacientes con diagnóstico de PHA y sin crisis en el momento de ser encuestados. Hay que tener en cuenta que la tasa de crisis por año de los pacientes incluidos en este estudio era de 4,9 y con una media de 9,2 crisis en los 12 meses anteriores al estudio. Se trata por tanto de pacientes con crisis recurrentes. El 65% de los pacientes con PAI manifiesta de este estudio tenían síntomas crónicos, siendo los más frecuentes el dolor, la astenia, la ansiedad y las náuseas. Los dominios con más problemas reportados fueron “dolor”, “actividades cotidianas” y “ansiedad/depresión”.

El dolor se catalogó como “más que leve” en el 39% de los casos, frente al 29,6% de nuestra muestra. Los problemas de ansiedad/depresión se describieron como más intensos que “leve” en el 28% de los casos, frente al 18,5% en nuestro estudio. Por lo que los pacientes del estudio EXPLORE, en comparación con nuestro estudio, refirieron problemas de mayor gravedad en estos dos dominios. Estos pacientes, con mayor número de crisis, tenían además con una elevada frecuencia limitación de las actividades cotidianas (el 70% en algún grado). En nuestra muestra no hubo diferencias significativas al comparar el dominio de “actividades cotidianas” en PAI manifiesta y PAI latente. Probablemente la razón sea la alta frecuencia con la que los pacientes incluidos en el estudio EXPLORE sufren crisis, lo que crea una situación de incertidumbre que impide realizar una vida normal.

Por tanto, al comparar nuestros resultados con el estudio EXPLORE observamos que:

- Tanto los pacientes con crisis recurrentes del estudio EXPLORE (65%) como los pacientes con crisis esporádicas de nuestro estudio (82%) refirieron en su mayoría sufrir al menos un síntoma crónico, siendo en ambos casos el dolor el síntoma más frecuente.
- Los pacientes con crisis recurrentes tuvieron síntomas crónicos similares a los pacientes con crisis esporádicas de nuestro estudio (predominando el dolor, la fatiga crónica y la ansiedad), aunque de mayor intensidad.
- Los problemas de movilidad fueron mayores entre nuestros pacientes ("más que leves" en el 29,6% de nuestra serie, frente al 16% de la serie EXPLORE). En más de la mitad de los casos estos problemas fueron causados por la afectación del SNP en el contexto de crisis agudas graves de PAI. Desconocemos si los pacientes del estudio EXPLORE han tenido en alguna ocasión crisis agudas con PNP asociada, aunque es poco probable, ya que se trata de pacientes con un estrecho seguimiento y tratamiento precoz.
- Por otro lado, las limitaciones en las actividades cotidianas fueron más frecuentes en el estudio EXPLORE, lo que seguramente guarda relación con la diferencia en la tasa de crisis en uno y otro estudio.

Otros estudios han encontrado dificultades en las funciones físicas de los pacientes con PAI manifiesta y alta prevalencia de ansiedad y dolor. Un estudio reciente de 2018 sobre 27 pacientes con PAI manifiesta en China (121) observó diferencias en varios dominios del cuestionario SF-36 respecto a la población general y local. El más consistente fue en el apartado de funciones físicas. En los apartados de salud general y vitalidad, fue menor que la población local, pero no respecto a los valores normalizados de la población china en general. También se ha visto que los pacientes con PAI manifiesta con crisis recurrentes, con frecuencia se ven obligados a abandonar su puesto de trabajo y se encuentran limitados en su vida diaria (188) y en algunos estudios la frecuencia de dolor como síntoma crónico llega hasta el 89% de los casos (122). En la mayoría de estos estudios, o bien se han incluido pacientes con crisis recurrentes (120-122, 188) o no se especifica el número de crisis sufridas (119, 145), o bien incluyen varios tipos de PHA (120, 119), por lo que las muestras no son homogéneas.

Parece evidente sin embargo, que la PAI con crisis recurrentes tiene una repercusión clínica y económica diferente a la PAI con crisis esporádicas (188),

por lo que se hace necesario diferenciar ambas entidades. Nuestro estudio aporta datos interesantes en una población homogénea de PAI manifiesta con crisis esporádicas y con una media de crisis por paciente muy reducida. Por tanto, nuestros resultados, tras compararlos con otros estudios similares, nos permiten extraer 2 conclusiones principales:

- La primera es que los síntomas crónicos en la PAI son más frecuentes en pacientes con PAI manifiesta que en individuos con PAI latente. Las causas de este hecho pueden ser diversas. Por un lado, influyen las secuelas de las crisis agudas: las mialgias y las dificultades motoras podrían ser secuelas de una PNP aguda por daño axonal; la experiencia traumática de las crisis agudas puede generar o empeorar los síntomas psiquiátricos; y la ERC que con frecuencia se asocia a PAI manifiesta, también puede influir en síntomas como la fatiga. Por otro lado, un segundo mecanismo es el que corresponde a la propia enfermedad, que se produciría por toxicidad por acúmulo de precursores (ALA y PBG) y/o por déficit de hemoproteínas. En este sentido las alteraciones en la síntesis de cortisol (189) y la disfunción mitocondrial (190) son fenómenos que se han relacionado con la PAI y podrían explicar la alta frecuencia de la fatiga crónica en pacientes con PAI manifiesta.
- Una segunda conclusión es que en PAI manifiesta ocurren síntomas crónicos con una alta frecuencia, y que son similares independientemente de la gravedad o del número de crisis sufridas y del tiempo transcurrido desde la última crisis. El dolor, la fatiga crónica y la ansiedad son problemas que tienen lugar en la PAI manifiesta tanto en pacientes con baja frecuencia de crisis (como en nuestra muestra), como en pacientes con una alta tasa de crisis (estudio EXPLORE). Sin embargo, la intensidad de los síntomas crónicos y su repercusión sobre el estado de salud, es mayor en los pacientes con más número de crisis. Esto puede ocurrir por dos factores: bien porque las secuelas de las crisis son más graves en los pacientes con más crisis, bien porque el acúmulo de precursores y el déficit de hemoproteínas es mayor en estos pacientes. Este último hecho se hace evidente al comparar los niveles de ALA y PBG en orina de los pacientes del estudio EXPLORE y de nuestra serie (tabla 6.2):

**Tabla 6.2.** Niveles medios de ALA y PBG en pacientes con PAI en la Región de Murcia y en el estudio EXPLORE

	U-ALA/Cr	U-PBG/cr	N. crisis	Índice EQ-5D-5L
La PAI en la RM	9,89(6,77)	17,09(15,93)	2,7 en total	0,808
EXPLORE	29,8 (1,7-109,6)	31,3(0,5-87,3)	9,3 en últimos 12 m	0,708

N. crisis, número de crisis.

#### 6.4. PERFIL LIPÍDICO

En nuestro estudio hemos encontrado que tanto el colesterol total, como los niveles de LDL y HDL, estaban elevados en pacientes con PAI manifiesta. Para este análisis se excluyó a los pacientes que tomaban tratamiento hipolipemiente.

Los niveles de HDL fueron los que mostraron una asociación más sólida con la condición de PAI manifiesta, ya que se encontraron significativamente elevados independientemente de la edad, el sexo, el IMC y el hecho de estar bajo tratamiento hipolipemiente, tras ajustar el análisis estadístico por estos parámetros. Estos resultados son congruentes con estudios anteriores que han encontrado niveles elevados de colesterol total, HDL y APOA1 en pacientes con PHA sintomática (138).

Los niveles de LDL también se encontraban elevados en pacientes con PAI manifiesta respecto a los individuos con PAI latente, aunque al controlar el estudio estadístico por posibles factores de confusión (sexo, edad, IMC) se perdió la significación estadística. Es probable que influyera la necesidad de reducir la muestra al excluir los pacientes bajo tratamiento hipolipemiente. Además, hay que tener en cuenta que nuestro estudio ha comparado pacientes con PAI manifiesta con individuos con PAI latente. Es posible que los individuos con PAI latente también tengan tendencia a elevar las cifras de LDL por lo que la diferencia en ambos grupos se reduce. Será necesario aumentar los individuos de nuestra muestra para comprobar si el aumento de LDL en PAI manifiesta resulta significativo.

Al valorar los valores absolutos (únicamente en individuos sin tratamiento hipolipemiente) encontramos que los niveles de colesterol total en PAI manifiesta (211 mg/dl, DE=30,1) estaban por encima de la normalidad (190 mg/dl). Este aumento se daba tanto a expensas de la fracción de HDL como de LDL. Concretamente el nivel medio de LDL, que es el de mayor importancia en prevención

de enfermedades cardiovasculares (184), fue de 119,44 mg/dl en PAI manifiesta (con una edad media de 37 años de edad) y de 98,82 mg/dl en PAI latente (con una edad media de 45 años). Aunque en PAI manifiesta el LDL estaba ligeramente elevado respecto a los niveles recomendados para individuos con bajo riesgo cardiovascular (115 mg/dl), en estos pacientes no suele comenzarse tratamiento farmacológico si los niveles de LDL no superan los 160 mg/dl. Por esta razón el tratamiento con fármacos hipolipemiantes y el diagnóstico de dislipemia no fue ni más frecuente ni más precoz en los pacientes con PAI manifiesta. De modo que este fenómeno puede ser interesante a la hora de comprender mejor el comportamiento de la enfermedad, pero no parece ser determinante a la hora de iniciar un tratamiento hipolipemiante en individuos jóvenes. En individuos de mayor edad, con un riesgo cardiovascular aumentado, los niveles de LDL recomendados son menores (LDL de 100 mg/dl, si riesgo cardiovascular moderado, y de 70 mg/dl si riesgo cardiovascular alto), por lo que es probable que la condición de PAI manifiesta a edades más avanzadas sí se asocie a mayor número de pacientes tratados con hipolipemiantes (184).

Por otra parte, el HDL tiene un efecto cardioprotector y se recomiendan valores por encima de 40 mg/dl. El valor medio de HDL estaba aumentado tanto en PAI manifiesta (77,94 mg/dl, DE=20,1) como en PAI latente (54,94, DE=14,4). De cara a futuras investigaciones será de interés el seguimiento de estos pacientes. Para valorar si el aumento de HDL ejerce un efecto vascular protector o se ve compensado por el aumento de LDL, habría que estudiar la frecuencia de los eventos cardiovasculares en pacientes con PAI manifiesta a edades más avanzadas. También será interesante estudiar qué efecto tiene el haber sufrido crisis de PAI en el tratamiento necesario para controlar los niveles de LDL, siendo probable que se necesiten dosis mayores de hipolipemiantes para alcanzar los niveles recomendados.

Hay varios factores que podrían intervenir en la alteración del perfil lipídico en la PAI:

- 1) Las lipoproteínas se encargan del transporte y la distribución de los lípidos en el organismo. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son moléculas formadas por colesterol y apoproteína B100, se forman en el hígado y se encargan principalmente de transportar colesterol a otros tejidos y al propio hígado. El HDL por su parte, media el transporte reverso de colesterol, adquiriendo el colesterol de las células del organismo

y transportándolo, bien hasta el hígado para ser excretado, o bien a otras células que precisan de colesterol. Parece que el HDL es más eficaz que el LDL en la distribución de colesterol a las células esteroideogénicas de las glándulas suprarrenales, ovarios y testículos (192).

Como ya se ha comentado y se discutirá más adelante, en pacientes con PAI, la vía de síntesis del grupo hemo es disfuncionante, por lo que hay un déficit de hemo y hemoproteínas, sobre todo en pacientes con PAI manifiesta. Muchas de las hemoproteínas cuentan con el colesterol como uno de sus componentes esenciales (citocromo P450), así que es lógico pensar que en esta situación el organismo active los sistemas de transporte de colesterol a los tejidos, en un intento de aumentar la síntesis de las hemoproteínas deficitarias. Se ha comprobado que en la PAI manifiesta hay un déficit de cortisol, probablemente por déficit de enzimas que intervienen en su síntesis que pertenecen a la familia del citocromo P450 (CYP 11 y CYP 21) y que también participan en la biosíntesis de colesterol (189). También se ha comprobado que el metabolismo de los esteroides sexuales (que tienen en el colesterol un componente esencial), se encuentra alterado en mujeres con PAI, con niveles disminuidos de alopregnanolona, tanto en mujeres con PAI manifiesta como con PAI latente al comparar con controles (193). Por tanto, es probable que en esta situación se estimule la formación de LDL y HDL para aportar colesterol a los tejidos, y especialmente de HDL, con el objetivo de aportar colesterol a las glándulas suprarrenales y sexuales.

Otro factor que puede contribuir es el hecho de que la lipasa hepática se haya encontrado disminuida en pacientes con PHA. Esta enzima está implicada en la captación selectiva de colesterol desde HDL (138), especialmente en el hígado, suprarrenales y ovarios, donde es más abundante. Como respuesta a un menor transporte a los tejidos de colesterol por parte de la lipasa hepática hacia las células esteroideogénicas, los niveles de HDL se verían aumentados de manera compensatoria.

- 2) En pacientes con PAI manifiesta hay una sobreexpresión de *ALAS1* mediada por mecanismos moleculares que a su vez se comparten con la regulación de HDL y que podrían incrementar la formación esta lipoproteína. El factor PGC-1 $\alpha$ , por ejemplo, es un factor regulador inductor

de *ALAS1*, pero también favorece la expresión del gen *ABCA1* que se encuentra implicado en la formación de HDL a partir de APOA1.

- 3) Por último, nos llamó la atención el hecho de que APOA1, principal componente de HDL, se encuentra codificada junto a otras lipoproteínas en la misma región del cromosoma 11 que el gen *HMBS*, a unas 25 megabases de distancia. Nos planteamos como hipótesis que la expresión de *HMBS* y *APOA1* comparten mecanismos reguladores. Estos mecanismos reguladores se activarían en un intento de aumentar la expresión de *HMBS* para metabolizar el exceso de PBG que se produce en los individuos con PAI manifiesta. Para comprobar esta hipótesis se relacionó los niveles de PBG con los de HDL por estudios de regresión lineal, controlados por sexo y edad. En congruencia con otros estudios, en pacientes con PAI manifiesta no se pudo demostrar la relación directa entre PBG y HDL (138). Sí encontramos esta relación en individuos con PAI latente ( $p=0,0495$ ). Es posible que este mecanismo esté contribuyendo, pero que presente un fenómeno de saturación por el cual a niveles más elevados de PBG no aumentan la expresión de *APOA1*. Esto explicaría que los niveles de HDL sí aumenten con los de PBG en individuos con PAI latente pero no en PAI manifiesta (donde el PBG es más elevado). Sin embargo, nuestra muestra es pequeña y la significación estadística alcanzada está muy próxima al límite, por lo que es posible que haya factores de confusión que alteran los resultados.

En resumen, la alteración del perfil lipídico en pacientes con PAI se encuentra en clara relación con haber sufrido crisis agudas en el pasado (PAI manifiesta). Esta alteración consiste en un aumento de los niveles totales de colesterol y de HDL. Los niveles de LDL también se ven alterados, aunque en nuestra muestra la evidencia estadística es menos consistente y no podemos afirmar que en la población general de pacientes con una variante genética causante de PAI, el hecho de sufrir crisis se asocie a valores de LDL elevados en suero. El mecanismo por el cual se altera el perfil lipídico en pacientes con PAI manifiesta no está del todo claro y precisa estudios específicos para poder esclarecerlo. Sin embargo, pensamos que el déficit de hemoproteínas y otras proteínas esteroideas hace que se movilice colesterol desde los tejidos provocando un aumento de sus niveles de las lipoproteínas en suero.

## 6.5. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La relación entre HTA y ERC en pacientes con PAI ha sido materia de discusión desde hace años. En la década de 1930 Waldestrom (87) ya sugirió un origen vascular de la ERC en pacientes con PAI. Otros trabajos más recientes también apuntaron en la dirección de que la PAI manifiesta podría ser una causa directa de daño renal (130). En el estudio de Bylesjö en Suecia (68), se comprobó que el riesgo de sufrir HTA era mayor en pacientes con PAI manifiesta, y que el FG se encontraba también disminuido en estos pacientes, aunque no se estudió la relación entre ambos factores. En 2015 Pallet et al (67) publican una serie de 136 pacientes en Francia con diagnóstico de PAI y demostraron que los pacientes con PAI manifiesta sufrían con más frecuencia de HTA ( $p=0.006$ ) y de ERC ( $p<0.0001$ ) que los pacientes con PAI latente. Los antecedentes de crisis de PAI resultaron ser un factor de riesgo independiente de la HTA para desarrollar ERC.

En nuestro estudio, al estudiar la relación de la PAI con la función renal y la ERC hemos observado varios hallazgos de interés:

- Entre los pacientes con una variante genética causante de PAI, el diagnóstico previo de ERC está fuertemente ligado a la condición de PAI manifiesta.
- En estos pacientes con diagnóstico previo de ERC, la edad de diagnóstico de la ERC fue de 34,57 (DE=14,06) años, cercana al rango de edad de la primera crisis de PAI que fue de 32,57 (DE=10,6) años.
- En los pacientes con diagnóstico previo de ERC no se encontró una relación significativa entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y los valores de FG, por lo que, en los pacientes con PAI, el tiempo de evolución de la enfermedad no parece ser un factor determinante en la función renal.
- En nuestro estudio hemos evidenciado que la función renal sí se ve claramente influenciada por el hecho de haber sufrido crisis de PAI, siendo el FG significativamente más bajo en los individuos con PAI manifiesta que en los individuos con PAI latente ( $p<0,0001$ ).
- Hemos comprobado también como en pacientes con PAI manifiesta que sufren además de HTA, la función renal se encuentra más afectada que en pacientes con PAI manifiesta sin HTA.

- Además, las crisis de PAI resultaron tener un efecto acumulativo sobre el deterioro de la función renal, de manera que a más crisis sufridas peor queda el riñón, independientemente de la edad, el sexo o del diagnóstico previo de HTA.
- Por último, se ha evidenciado que el efecto nocivo y acumulativo de cada crisis sobre el FG es por término medio el doble en pacientes hipertensos respecto a los no hipertensos.

Podemos, por tanto, llegar a la conclusión de que la PAI manifiesta es un factor de riesgo importante e independiente para desarrollar una ERC, cuya gravedad se verá determinada principalmente por el número de crisis (aunque el riesgo existe desde la primera crisis) y por la existencia de HTA concomitante.

En cuanto a la relación de la PAI manifiesta con la HTA hemos encontrado que:

- En nuestra muestra la HTA no ha demostrado ser más frecuente en pacientes con PAI manifiesta respecto a los sujetos con PAI latente.
- La edad de inicio de la HTA, en torno a los 47 años, fue similar en pacientes con PAI manifiesta e individuos con PAI latente.
- La prevalencia de HTA por rango de edades fue similar a la prevalencia estimada en la población española en general (185), tanto en el total de individuos del estudio, como en PAI manifiesta y PAI latente por separado. Tampoco hubo grandes diferencias al estratificar y comparar según el sexo.

Por tanto, en pacientes con crisis esporádicas de PAI, como es nuestra población, la complicación crónica más precoz en aparecer parece ser la ERC, por encima de la HTA y del HCC. A tenor de nuestros resultados pensamos que la influencia de las crisis de PAI sobre la etiopatogenia de la HTA es menos directa y más tardía que sobre la ERC.

Puesto que la ERC está fuertemente relacionada con la PAI manifiesta y su edad de diagnóstico se encuentra cercana a la edad de la primera crisis, es probable que cronológicamente la afectación renal comience ya con las primeras crisis de PAI. Esta afectación puede verse incrementada en crisis sucesivas. Posteriormente los pacientes pueden desarrollar HTA (como consecuencia de múltiples factores, entre ellos la existencia de ERC y por los efectos a largo plazo de la propia PAI), lo que constituye un factor de mal pronóstico para la función renal, ya que aumenta

la susceptibilidad del riñón a verse dañado por nuevas crisis de PAI. No hemos observado que los pacientes con más tiempo de evolución de la enfermedad renal tengan peor FG, de manera que el número de crisis sufridas parece ser el factor más determinante en la ERC asociada a PAI.

En otras series con mayor volumen de pacientes (67, 68) sí se ha demostrado una relación significativa entre la HTA y la PAI manifiesta. Hay que tener en cuenta que en el estudio sueco (68) la edad media de los pacientes incluidos fue mayor en el grupo de PAI manifiesta que en el de PAI latente (con una diferencia de más de 10 años: 51,9 y 39,5 respectivamente), lo que podría influir en una mayor prevalencia de HTA en el grupo de mayor edad. En el estudio francés de Pallet et al. (67) las edades sí son similares en ambos grupos, pero de unos 65 años de media, frente a los 44,7 años de nuestra serie, que es sensiblemente más joven. En este estudio la diferencia de frecuencia de ERC en PAI manifiesta y PAI latente (59% frente al 11%) es mucho más llamativa que la diferencia de frecuencia de HTA (62% frente al 42%), lo que podría respaldar nuestra hipótesis de que la PAI manifiesta es un factor de riesgo tanto para desarrollar ERC como HTA, pero probablemente su influencia sobre la función renal es mayor y más precoz que sobre la patogenia de la HTA. Por otro lado, es probable que los efectos de las crisis de PAI sobre la HTA se hagan más patentes con el paso de los años y no sean tan inmediatos como sus efectos sobre el riñón. De esta manera es esperable que en nuestro estudio encontremos que la HTA va aumentando en frecuencia en pacientes con PAI manifiesta cuando ampliemos la muestra y la edad de nuestros pacientes haya avanzado unos años.

En el estudio de Pallet et al. (67) se incluyeron 136 individuos con diagnóstico confirmado genéticamente de PAI. De ellos, 74 eran pacientes con PAI manifiesta y se realizó un seguimiento de 10 años. Detectaron que los factores que influyeron en un mayor deterioro de la función renal fueron la condición de PAI manifiesta y el valor del FG al inicio del seguimiento. Sin embargo, el sufrir HTA no determinó un mayor descenso de FG. Hay que tener presente que en este último trabajo no se tuvo en cuenta el número de crisis sufridas durante los años de seguimiento, si no únicamente el haber sufrido crisis previamente al inicio del estudio.

Nuestro estudio, al ser un estudio transversal, tiene importantes limitaciones, pero, como se ha dicho, los resultados nos orientan en el sentido contrario. Encontramos que en paciente con PAI manifiesta, el FG es menor si el paciente sufre además HTA y que la presencia de HTA potencia hasta el doble los efectos

nocivos de las crisis de PAI sobre el riñón. Para corroborar esta hipótesis será necesario reclutar más pacientes y hacer un seguimiento de la función renal de forma prospectiva, para comprobar que el deterioro de la misma es mayor en pacientes con PAI manifiesta con HTA concomitante que en pacientes con PAI manifiesta no hipertensos. La comprobación de este fenómeno tendría un especial interés, tanto desde el punto de vista clínico como en investigaciones futuras. En el plano clínico puede llevar a plantearnos la necesidad de un tratamiento más agresivo de la HTA en pacientes con PAI manifiesta. Es posible que adoptar dianas terapéuticas más estrictas, minimice el daño renal de posibles futuras crisis. Quedaría, sin embargo, pendiente de esclarecer el mecanismo por el que la HTA facilita el deterioro de la función renal en pacientes con PAI manifiesta, si es la HTA mantenida o bien son los picos hipertensivos durante las crisis los que tienen una mayor influencia. También habría que investigar si el control estricto de la HTA tiene un efecto beneficioso en estos pacientes, sin olvidar que otros factores exógenos, como la propia medicación antihipertensiva, podría estar jugando un papel en la relación HTA-PAI manifiesta-ERC.

Por último, y en consonancia con otros estudios (67), la proteinuria en los pacientes con ERC fue despreciable, lo que apoya el origen tubulointersticial del daño renal en la PAI, siendo el daño glomerular residual.

## 6.6. VALORACIÓN HEPÁTICA

Dentro de la valoración de cada individuo se incluyó una exploración hepática por ultrasonidos. No encontramos ningún caso de HCC, ni entre pacientes con PAI manifiesta, ni entre los individuos con PAI latente. Tampoco se encontraron otras alteraciones significativas. Hay que tener en cuenta que la edad media de nuestra muestra es de unos 45 años, mientras que la edad a la cual hay un mayor riesgo de desarrollar un HCC en enfermos con PAI es a partir de los 50 años (edad desde la que se recomiendan controles anuales por ecografía) (138).

Los estudios bioquímicos de enzimas hepáticas (GGT, GOT y GPT) resultaron de media normales en PAI latente y PAI manifiesta. Como hallazgo interesante, los niveles de GOT, aunque dentro de los límites normales, se encontraban significativamente elevados entre los pacientes con PAI manifiesta ( $p=0,0082$ ). No hubo diferencia en los niveles de GGT o GPT. Niveles dentro de la normalidad, pero ligeramente elevados de GOT en PAI manifiesta al comparar con PAI la-

tente, es un hallazgo ya descrito en la serie sueca (68). Llama la atención que se reproduzcan los mismos resultados en dos poblaciones tan diferentes de PAI (la sueca con crisis recurrentes y la serie murciana con ataques esporádicos), aunque su significado permanece incierto. Hay varias hipótesis que podrían explicar este fenómeno:

- Por un lado, la toxicidad sobre el hepatocito de ALA y PBG podría explicar el aumento de GOT. Sin embargo, por norma general, salvo en la intoxicación enólica, tanto GOT como GPT se encuentran aumentadas por igual cuando existe toxicidad hepática.
- Al contrario que GPT que es predominantemente hepática, GOT es una enzima ubicua cuyo aumento en sangre puede deberse a daño en otros órganos distintos al hígado (riñón, cerebro, miocardio...). Es posible que el aumento de GOT en comparación con GPT en pacientes con PAI sea un indicador de daño tisular a varios niveles, no solo hepático. Aunque si tenemos en cuenta que el acúmulo de precursores se da principalmente a nivel hepático, esta posibilidad es poco probable. Otra posibilidad es que el daño tisular no sea consecuencia de la toxicidad de ALA y/o PBG, si no del déficit de hemoproteínas.
- Mientras que la GPT es exclusivamente citoplasmática, GOT tiene una forma citoplasmática y una forma mitocondrial que están presentes en todas las células. La isoenzima mitocondrial de GOT (GOT2) se encuentra en la membrana de la mitocondria. Es parte esencial de la lanzadera aspartato-malato que transfiere NADH a la mitocondria desde el citosol y que se usa para la síntesis de ATP. La disfunción de la vía de síntesis de hemo en pacientes con PAI manifiesta y el consiguiente déficit de citocromos de la cadena de electrones mitocondrial, originaría un estado de déficit energético. De forma compensatoria se aumentarían los niveles de GOT2 para introducir NADH en la mitocondria.

Hemos observado una relación directa entre los niveles de U-PBG/Cr y los niveles de GOT ( $p=0,0295$ ). Siguiendo las hipótesis anteriormente desarrolladas, esta asociación podría deberse a que el aumento de GOT en PAI manifiesta es producido por toxicidad directa de PBG a nivel tisular. Sin embargo, consideramos más probable que esta relación se debe a que tanto los niveles elevados de PBG como el déficit de hemoproteínas tienen un origen común: la disfunción de

la vía de síntesis de hemo en pacientes con PAI manifiesta (ver más adelante el apartado 6.8.2).

## **6.7. SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS AL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO**

Ya que la mayoría de los pacientes se encontraban libres de crisis durante años, es complicado valorar en la exploración neurológica qué hallazgos pueden atribuirse al proceso neuropático derivado de las crisis de PAI y cuales corresponden a procesos posteriores. Sobre todo, teniendo en cuenta que la gran mayoría de los pacientes presentaban otras enfermedades concomitantes que pueden producir daño axonal (principalmente de tipo urémico por ERC). En general el comportamiento de la PNP asociada a PAI fue la tendencia a la mejoría tras el alta hospitalaria, con secuelas motoras en la mitad de los casos. El patrón de debilidad residual fue leve, de predominio proximal, sin déficit sensitivo y con reflejos conservados. Este patrón se corresponde con una afectación de predominio motor y proximal, como es característico de la PAI. Sin embargo, no es posible, por las razones anteriormente comentadas, atribuir exclusivamente a la PNP asociada a PAI los síntomas y signos neurológicos encontrados.

En cuanto a los síntomas sensitivos positivos, las parestesias fueron frecuentes en los pacientes que tras sufrir una PNP asociada a PAI quedaron con secuelas motoras (80%, 4/5). Las parestesias es un síntoma muy inespecífico que puede producirse por afectación del nervio periférico de cualquier origen (tóxico, como la uremia o la diabetes, compresivo, inflamatorio...). Además, el origen psicógeno es frecuente y típicamente aparecen formando parte del cuadro sintomático de las crisis de ansiedad. Hemos observado en este estudio que los pacientes que sufren una PNP axonal asociada a PAI y presentan secuelas motoras, con frecuencia estas secuelas se acompañan de parestesias crónicas. Es probable que la lesión axonal de los nervios sensitivos durante las crisis de PAI pueda contribuir a la existencia de estas parestesias. Sin embargo, no se puede atribuir su existencia al efecto directo de la propia enfermedad ya que en todos los casos existían posibles causas alternativas de parestesias.

## 6.8. VALORES BASALES DE U-ALA/CR Y U-PBG/CR

### 6.8.1. Valores basales de U-PBG/Cr en el diagnóstico de las crisis agudas

En un alto porcentaje de pacientes encontramos que los niveles de U-PBG/Cr se encontraban por encima de los niveles considerados como normales. Esto ocurrió en más de un 90% de los pacientes con PAI manifiesta y en más del 18% de los individuos con PAI latente.

El 25% de los pacientes con PAI manifiesta presentaban concentraciones de U-PBG/Cr por encima del nivel a partir del cual los test cualitativos pueden dar resultados positivos ( $25 \mu\text{mol /mmol}$ ) (155). Dos pacientes (8,3% de los pacientes con PAI manifiesta) tenían niveles por encima de  $50 \mu\text{mol /mmol}$ , por lo que con casi total seguridad darían un resultado positivo en los test cualitativos. Ninguno de estos pacientes presentaba, en el momento de recoger las muestras de orina, síntomas compatibles con una crisis de PAI. Además, en todos los casos, hacía más de 6 meses de la última crisis. De los pacientes cuyos niveles urinarios de PBG podrían haber dado un falso positivo en test cualitativos, 2 llevaban más de 5 años libres de crisis (uno de ellos 11 años), 2 pacientes de 1 a 5 años y otros 2 entre un año y 6 meses. Los 2 pacientes con niveles de PBG mayores de  $50 \mu\text{mol /mmol}$  (PAI-23 y PAI-55) habían tenido su última crisis más recientemente (en el último año). Por tanto, vemos que, según nuestros resultados, 1 de cada 4 pacientes con PAI manifiesta presenta niveles urinarios de PBG que podrían resultar en un test cualitativo positivo. La probabilidad es mayor en pacientes con crisis recientes, pero un fallo diagnóstico con test cualitativos podría ocurrir, aunque hayan transcurrido varios años desde la última crisis.

Este fenómeno puede tener importantes implicaciones diagnósticas. Hay que tener en cuenta que en muchos servicios de Urgencias se utilizan métodos diagnósticos cualitativos (el test de Hoesch es el más difundido). El test de Hoesch es de gran utilidad en la población general, ya que ante un paciente sin antecedentes conocidos de PAI y con clínica compatible con una crisis de PAI, un resultado positivo es prácticamente diagnóstico de una PHA (156). Esto es así porque la prevalencia de la enfermedad en la población general es baja, por lo que el valor predictivo positivo (VPP) de la prueba es elevado.

En una población con una alta prevalencia de PAI como es la de la Región de Murcia y sobre todo en las zonas cercanas al Valle de Ricote, la probabilidad

pre-test de tener la enfermedad es mayor, y por tanto la probabilidad de tener niveles altos de PBG en orina. Esto es especialmente cierto en pacientes que han tenido crisis de PAI en el pasado. Así, en estos pacientes el VPP de la prueba es menor porque hay posibilidad de encontrar niveles elevados de U-PBG de forma basal, sin que el paciente esté sufriendo una crisis. Vemos, por tanto, que el uso de test cualitativos puede llevarnos a errores diagnósticos (falsos positivos). En estos casos, se podría atribuir a una crisis de PAI síntomas de otras enfermedades potencialmente graves, pasando por alto entidades en las que el retraso diagnóstico puede tener consecuencias muy negativas, como una peritonitis o una pancreatitis. Por ello, la utilidad de los tests cualitativos en individuos con PAI manifiesta es dudosa, por el alto riesgo de tener falsos positivos, independientemente del tiempo que el paciente se encuentre libre de crisis. Aunque no hubo ningún caso de PAI latente con niveles de U-PBG/Cr por encima de  $25 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ , los resultados de los test cualitativos deberían interpretarse con cautela también en estos individuos.

La práctica clínica recomendable sería determinar el U-PBG/Cr en urgencias mediante test cuantitativos y disponer de valores basales para comparar. Normalmente en una crisis de PAI los niveles se multiplican por encima de 4 veces respecto a los basales. Si los niveles de PBG no aumentan más del doble hay que poner en duda el diagnóstico de crisis de PAI (48, 82, 153).

Es llamativo que los niveles basales de U-PBG en nuestra cohorte están más elevados que en otras poblaciones (tabla 6.3). La cohorte francesa es la que permite una comparación más fiable, ya que los resultados se publicaron, al igual que los nuestros, normalizados por mmol de creatinina. Aunque esta serie está también mayoritariamente formada por pacientes con crisis esporádicas, los niveles basales de U-PBG/Cr son sensiblemente más bajos ( $2,1 \mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$ , frente a  $17,09 \mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$  en nuestra serie). En el resto de estudios, aunque la concentración se recoge en diferentes unidades, vemos como el U-PBG basal en PAI manifiesta es entre 2-4 veces mayor que en PAI latente. En nuestra serie en cambio es hasta 13 veces mayor. Este fenómeno no es atribuible a crisis recientes ya que la mayoría no han tenido crisis durante años. Además, al analizar el U-PBG/Cr los pacientes con más de 10 años sin crisis los niveles seguían siendo llamativamente altos ( $11,43 \mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$ ).

Por tanto, los pacientes con PAI manifiesta de la Región de Murcia presentan una tendencia a tener niveles basales de U-PBG mayores que los recogidos

en otros estudios. Podríamos pensar que este fenómeno es consecuencia de una característica propia de la mutación fundadora, sin embargo, no se encontraron diferencias en los niveles de U-PBG dependiendo del tipo de mutación. Podría influir el alto porcentaje de pacientes con PAI manifiesta que tomaban fármacos no aconsejables y/o que consumían tóxicos.

**Tabla 6.3.** Estudios en los que se recogen los niveles de precursores en PAI manifiesta y PAI latente

	PBG			ALA		
	PAI M	PAI L		PAI M	PAI L	
PAI en Murcia ( $\mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$ )	17,09(15,9)	1,32(2,3)	P=0,0001	9,89(6,7)	6,06(4,3)	P=0,1333
Pallet et al 2015 ( $\mu\text{mol}/\text{mmol Cr}$ )	2,1	0,4	P=0,007	4	2,6	P<0,001
Bylesjö et al 2009 ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	57	24	P<0,05	53	23	P<0,05
Fraunberg 2005 ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	215(30)	68(12)	-	121(17)	59(8)	-
Tschudy 1970 ( $\text{mg}/24\text{h}$ )	83	32	-	42	10	-

Entre paréntesis, desviación estándar.

### 6.8.2. Disfunción de la vía de síntesis del grupo hemo en PAI manifiesta

En este estudio hemos observado que los niveles de U-PBG/Cr se encuentran significativamente elevados en pacientes con PAI manifiesta al comparar con los individuos con PAI latente ( $p=0,0001$ ). No se encontraron diferencias en los valores de U-PBG/Cr atendiendo al sexo o al tipo de mutación de los pacientes. Tampoco encontramos que los niveles de precursores se encontraran relacionados con el IMC de los pacientes o con el número de crisis sufridas. Sí influyó el tiempo transcurrido desde la última crisis. Parece que, y tal como se ha descrito en otros estudios (152), independientemente de la mutación o del sexo del paciente, los niveles de precursores aumentan tras cada crisis y luego disminuyen lentamente. Por tanto, de los factores estudiados, el más influyente en los niveles de PBG en orina fue el haber sufrido crisis de PAI en el pasado (PAI manifiesta).

Por otro lado, los niveles medios de U-ALA/Cr, aunque de media mayores en PAI manifiesta, no demostraron estar incrementados respecto a la PAI latente

de forma significativa. En los individuos con PAI latente que tenían valores de U-ALA/Cr elevados respecto a la normalidad no se produce el acúmulo de U-PBG/Cr que sí hemos observado en pacientes con PAI manifiesta. Así que no podemos afirmar que el aumento de U-PBG/Cr en PAI manifiesta responda simplemente a una mayor formación de ALA que se transforma en PBG.

Con la hipótesis de que en la PAI manifiesta hay un mal funcionamiento de la vía de síntesis de hemo se realizó un modelo de regresión lineal para correlacionar los valores de U-ALA/Cr y de U-PBG/Cr. Encontramos que en PAI manifiesta a mayor concentración del ALA urinario los niveles de PBG eran más elevados, no ocurriendo esto en los individuos con PAI latente.

A tenor de estos datos, suponemos que en situaciones en las que se elevan los niveles ALA, la respuesta es diferente en pacientes con PAI manifiesta y PAI latente. En ambos grupos hay individuos que presentan niveles altos de ALA, probablemente por la acción de mecanismos que producen sobreexpresión de *ALAS1*. Sin embargo, solo en los pacientes con PAI manifiesta este aumento de ALA se traduce en un acúmulo de PBG, porque la vía metabólica es incapaz de asimilarlo (figura 5.14). Si atendemos a la vía metabólica de síntesis del grupo hemo, este fenómeno podría ocurrir por varios mecanismos:

- Uno sería que la enzima que cataliza el paso de ALA a PBG (ALAD), es más activa en pacientes con PAI manifiesta que en los individuos con PAI latente, lo que explicaría que a mayores niveles de ALA se forme más PBG en el primer grupo.
- Otra explicación es que el paso de PBG a HMB se encuentre más entorpecido en la PAI manifiesta que en individuos con PAI latente. En este último supuesto lo que ocurriría es que la actividad enzimática residual de HMBS es menor en los individuos con PAI manifiesta. Hay varios trabajos que demuestran que la actividad tanto de ALAD como de HMBS puede verse influenciada por factores exógenos y endógenos (70, 194).
- Por último, otra posibilidad es que haya una alteración en la actividad de las enzimas que intervienen en la síntesis del grupo hemo y que actúan después de HMBS (URO IIIIS, UROD, CPO, PPOX o FECH), o bien que el problema ocurra en la liberación de hemo desde la mitocondria al citosol. En este sentido se han encontrado en pacientes con PAI manifiesta y PAI latente niveles elevados de coproporfirinas y uroporfirinas respecto

a controles. Esto indica que el paso de PBG a HMB no es la única limitación y que el acúmulo de metabolitos se produce también en pasos más alejados de la vía (70). El estudio de un hígado explantado a una paciente con PAI y crisis recurrentes demostró que la actividad residual de HMBS no era un factor determinante en la patogenia de las crisis y que los niveles de hemo microsomal se encontraban elevados, con una marcada sobreexpresión de *HMOX* para degradar el exceso de hemo. Esto sugiere que el problema en este paciente se encontraba en la liberación del hemo microsomal al citosol (79).

Los pacientes con una variante patogénica en el gen *HMBS* tienen una actividad enzimática alrededor del 50%, lo que suele ser suficiente para mantener las necesidades de hemo del organismo. Para que se desencadene una crisis de PAI se requiere una activación de los primeros pasos de la vía (por situaciones que incrementen la demanda de hemo o por la presencia de factores que estimulen la formación y la actividad de ALAS1). Sin embargo, esto parece ser condición necesaria pero no suficiente, y es preciso que entren en juego otros factores de índole genético y ambiental. Se ha propuesto como uno de estos factores que la actividad enzimática residual de HMBS disminuya (78). Sin embargo, estudios más recientes sugieren que la actividad residual de HMBS no influye de manera determinante y cada vez cobra más importancia el papel de HMOX (79, 76). Si la actividad de HMOX aumenta, el pool de hemo disminuye en el citosol y se pierde el feed-back negativo sobre ALAS1, de manera que la actividad de la vía aumenta y el proceso se perpetúa. Este mecanismo es el que se ha propuesto en pacientes con crisis recurrentes y que reciben tratamiento frecuente con hemina (76). Sin embargo, no explicaría la tendencia de los pacientes de nuestra serie a que el PBG se acumule, a pesar de tener cifras de ALA no muy superiores a los de los individuos con PAI latente. Sería más congruente con este fenómeno que alguno o varios de los pasos de la vía distales a ALAS1 se encuentren ralentizados, o bien que la liberación de hemo desde la mitocondria esté entorpecida como se describió anteriormente. Es posible que lo que ocurra sea una combinación de diferentes factores y que los mecanismos con mayor protagonismo varíen de unos enfermos a otros. Mientras que en unos casos se trate predominantemente de un problema en la actividad residual de HMBS o de otras enzimas de la vía, en otros casos el problema fundamental se encuentre en la liberación de hemo formado en la mitocondria al citosol celular y en la regulación de HMOX.

De cualquier manera, hemos observado que en pacientes con PAI manifiesta, ante niveles elevados de ALA se produce un acúmulo de PBG, fenómeno que corresponde a una vía de síntesis de hemo disfuncionante y que no ocurre generalmente en individuos con PAI latente. Este acúmulo de PBG aunque disminuye con el paso del tiempo tras las crisis agudas, perdura durante años. Esto no puede explicarse únicamente por el déficit de HMBS ya que ambos grupos padecen una variante genética patogénica (y en la mayor parte de los casos la misma). Deben, por tanto, existir factores genéticos, metabólicos o ambientales que contribuyen a la disfunción de la vía de síntesis del grupo hemo en pacientes con PAI manifiesta. Es necesario realizar estudios específicos para determinar en qué punto se altera la vía de síntesis de hemo y los mecanismos por los que se produce, ya que esto podría aportar una importante información sobre la patogenia de la enfermedad y posibles tratamientos.

Se requieren estudios prospectivos en pacientes con PAI latente para comprobar si la disfunción de la vía metabólica de síntesis de hemo es un fenómeno adquirido que precede, y por tanto predispone, a sufrir crisis, o si por el contrario es una secuela metabólica que aparece tras padecer una crisis de PAI.

La disfunción de la vía metabólica de síntesis de hemo (y el consiguiente déficit de hemoproteínas) es un mecanismo que podría explicar, al menos en parte, la existencia de algunos de los síntomas crónicos que aparecen en PAI manifiesta y epifenómenos asociados, como el aumento relativo de GOT.

### **6.8.3. Relación entre los niveles de U-ALA/Cr y los síntomas crónicos**

Como se comentó anteriormente, la teoría más aceptada para explicar el origen del cuadro clínico con el que se expresan las crisis neuroviscerales es la toxicidad de los precursores del hemo, en especial de ALA (195). Es, por tanto, lógico pensar que la sintomatología crónica, o al menos parte de ella, podría ser derivada de la toxicidad de ALA y PBG, que pueden mantenerse elevados durante largos periodos.

Tras realizar un modelo estadístico de regresión para estudiar esta relación no encontramos evidencias significativas de que los niveles de los precursores de hemo se encontraran relacionados con el hecho de sufrir los síntomas crónicos estudiados (dolor abdominal, mialgias y fatiga). Tampoco estos niveles se asociaron a puntuaciones más altas en los dominios de "dolor" y "ansiedad/depresión" del EQ-5D-5L. Sí se observó, sin embargo, que individuos con niveles urinarios de

ALA más elevados referían sufrir dolor abdominal y fatiga con más frecuencia, aunque no se alcanzó significación estadística.

El mecanismo por el que se produce dolor abdominal y fatiga en las crisis, y por el cual podría contribuir a su aparición durante los periodos sin crisis, es desconocido. En el caso del dolor abdominal se piensa que el origen es neuropático (a favor de esto está el hecho de que mejore con neurolépticos) y que el mecanismo más probable es la neurotoxicidad de ALA. En el caso de la fatiga, el origen podría corresponder a varias causas. Por un lado, el déficit de hemoproteínas afectaría a los citocromos que intervienen en la cadena respiratoria mitocondrial. Por otro, ALA puede modular la actividad de ciertos citocromos (196), por lo que podría interferir en la fosforilación oxidativa (a favor de esta hipótesis tenemos que el ALA se forma en el interior de la mitocondria, por lo que su acúmulo podría dañar los procesos que en ellas tienen lugar). Otro mecanismo que podría producir sensación de astenia es la afectación del SNC, ya que ALA guarda una estructura similar al neurotransmisor inhibitorio de la función neuronal GABA. De cualquier manera, precisaremos de estudios con un mayor número de pacientes y en los que se recojan no solo la presencia de los síntomas, sino su gradación, para poder establecer una relación entre las concentraciones urinarias de ALA y los síntomas crónicos de la PAI en los periodos sin crisis. En este estudio se ha detectado una tendencia a tener más fatiga y más dolor abdominal con niveles más altos de U-ALA/Cr, pero no se ha demostrado estadísticamente.

Podemos resumir nuestros hallazgos en los siguientes puntos:

- Los niveles urinarios de PBG se encuentran con frecuencia elevados de forma basal en pacientes con PAI. Sobre todo, en PAI manifiesta, pero también en PAI latente.
- Los test cualitativos como el test de Hoesch deben ser interpretados con cautela en una población con alta prevalencia de PAI. Sobre todo, en pacientes con PAI manifiesta, este test puede tener una alta tasa de posibles falsos positivos.
- En pacientes con PAI manifiesta niveles elevados de ALA producen niveles elevados de PBG. En la PAI latente no ocurre este fenómeno.
- Creemos que el acúmulo de PBG en pacientes con PAI manifiesta refleja un estado de disfunción de la vía metabólica de síntesis de hemo, y es probable que este fenómeno esté relacionado con la patogenia de los síntomas crónicos durante los periodos sin crisis.

## 6.9. CALIDAD DE VIDA

El índice EQ-5D-5L es una herramienta ampliamente utilizada en econometría y se calcula a partir de los datos obtenidos en las 5 dimensiones de salud. Este índice presentó valores significativamente más bajos en PAI manifiesta (0,809) que en PAI latente (0,926), lo que significa que los pacientes con PAI manifiesta perciben su estado de salud peor que los individuos con PAI latente.

Al comparar con los valores de referencia de la población española, observamos que los valores medios del índice EQ-5D-5L se encuentran disminuidos y por debajo del percentil 50 en todos los grupos de edad, pero principalmente en el rango de edad que va de los 25 a los 44 años (percentil 5-10). Por lo que parece que la enfermedad afecta más negativamente al estado de salud de los pacientes jóvenes.

Respecto a los estudios que usaron la versión antigua del EQ-5D, el valor del índice EQ-5D-3L fue de 0,77 en el estudio realizado en Murcia y no encontró diferencias respecto a controles (145). En el estudio de Millward et al. (119) el índice EQ-5D-3L se reporta por rangos de edad y es menor en los pacientes con PAI respecto a la población general en todos los rangos de edad, pero sobre todo en los pacientes jóvenes entre 30 y 49 años, coincidiendo con nuestros datos.

En el estudio EXPLORE (146) anteriormente mencionado, el índice EQ-5D-5L en los pacientes con PAI manifiesta y ataques recurrentes fue de media 0,708, un punto inferior a nuestra serie de pacientes con ataques esporádicos (0,809). Por tanto, la calidad de vida de los pacientes con PAI manifiesta se encuentra disminuida, pero el grado de deterioro está en relación con el número de crisis sufridas y con la actividad de la enfermedad (tabla 6.2).

Al igual que en los estudios anteriormente citados (119, 145), en nuestro estudio los valores de VAS fueron menores en PAI manifiesta respecto a la población general y a los individuos con PAI latente. No encontramos en este caso rangos de edad en los que el descenso fuera más llamativo. En el rango de edad de los 35 a los 44 años (que cuenta con el mayor número de pacientes con PAI manifiesta y en el que el índice EQ-5D-5L fue más bajo), el valor del VAS se encuentra en el percentil 30-40 respecto a la población general. Aunque no es un valor muy llamativo es el valor de VAS más bajo de la serie y coincide con el valor más bajo de índice EQ-5D-5L. Aunque de media el valor de VAS en PAI manifiesta fue unos 10 puntos más bajo que en PAI latente esta diferencia no resultó estadísticamente

significativa. Por tanto, los valores de VAS resultaron ser menos sensibles que el índice EQ-5D-5L para detectar diferencias en el estado de salud de los pacientes con PAI.

Por tanto, a través de los resultados obtenidos mediante el índice EQ-5D-5L y el VAS, podemos concluir:

- Que la percepción subjetiva del estado de salud es significativamente menor entre los pacientes con PAI manifiesta que en individuos con PAI latente.
- Al comparar con los valores de referencia de la población española, puede apreciarse entre los pacientes de Murcia con PAI manifiesta, una tendencia a valorar más negativamente su estado de salud que la población general. Esta tendencia es especialmente significativa en pacientes jóvenes y de mediana edad (25-44 años).
- La calidad de vida de pacientes con PAI manifiesta se ve afectada tanto en pacientes con crisis recurrentes como con crisis esporádicas, aunque no hayan sufrido crisis durante años. La afectación es, sin embargo, mayor en pacientes con crisis recurrentes.
- El índice EQ-5D-5L es una herramienta más sensible que el VAS para detectar cambios de salud en pacientes con PAI y crisis esporádicas.

## 6.10. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

Hemos observado que la PAI presenta una expresividad muy variable, incluso entre individuos que comparten la misma mutación, como es en la mayor parte de los sujetos de este estudio. De esta manera, podríamos dividir a los pacientes con PAI en varios subgrupos según sus manifestaciones clínicas y bioquímicas:

Según la expresividad clínica:

- PAI latente
- PAI manifiesta sin crisis durante años.
- PAI manifiesta con crisis esporádicas (1-4 crisis al año).
- PAI manifiesta con crisis recurrentes (>4 crisis al año).
- Pacientes con crisis paucisintomáticas.

Según características bioquímicas:

- Individuos con niveles normales de ALA y PBG en orina
- Excretores de ALA y PBG con niveles elevados en orina

Como se discutirá más adelante, es probable que un paciente pueda pasar de un estado clínico a otro por factores de índole genético y ambiental desconocidos. Por ejemplo, un paciente no excretor podría pasar a excretor o un paciente sin crisis durante años podría comenzar a tener crisis esporádicas o recurrentes.

Todos los pacientes de nuestro estudio cuentan con una tasa de crisis mucho menor de 4 crisis al año, por lo que podemos decir que, por norma general, los pacientes con PAI manifiesta en la Región de Murcia tienen crisis esporádicas. La forma más frecuente de comportamiento de la enfermedad es la que presenta una o varias crisis agrupadas para permanecer luego sin crisis durante largos periodos de tiempo. Parece, por tanto, que la susceptibilidad de sufrir crisis es estacional y depende de la época de la vida.

Los niveles de precursores aumentados en orina pueden observarse en todos los estados clínicos anteriormente descritos, aunque la probabilidad de que esto ocurra cambia, de manera que en PAI latente es menor que en PAI manifiesta, y dentro de los pacientes con PAI manifiesta será mayor en pacientes con crisis recientes o con crisis paucisintomáticas. No podemos saber si los pacientes excretores con PAI manifiesta ya lo eran antes de tener las crisis de PAI o si lo son como consecuencia de ellas. Necesitamos estudios prospectivos y un control regular de los niveles de precursores en orina para determinar si los pacientes no excretores pueden evolucionar a excretores (y viceversa), o si por el contrario se trata de una característica idiosincrásica de cada individuo. También sería de interés el seguimiento para determinar si los individuos excretores tienen más posibilidades de sufrir crisis en un futuro. En este sentido apunta el hecho de que la gran mayoría de los pacientes que refirieron tener crisis paucisintomáticas autocontroladas de forma domiciliaria, presentaban niveles de U-PBG/Cr 4 veces por encima de los niveles normales. Visto de otra manera, de los pacientes con niveles de U-PBG/Cr por encima de estos límites, un tercio tenía crisis paucisintomáticas. Por tanto, los niveles de PBG elevados parecen predisponer a tener estas crisis, pero se precisan otros factores no conocidos. Un mecanismo probable sería que los pacientes con crisis paucisintomáticas tienen una vía metabólica disfuncionante, y en determinadas circunstancias la vía disminuye aún más su actividad generando acúmulo

de precursores que generan síntomas, pero por alguna razón, este aumento no es tan acusado como para generar una crisis grave.

Con todo lo discutido anteriormente, podríamos concluir que la expresividad de la PAI se mueve en un espectro que incluiría: individuos asintomáticos y sin repercusiones bioquímicas, excretores, crisis paucisintomáticas, crisis aisladas, crisis esporádicas y crisis recurrentes. La posición de cada paciente en este espectro podría variar según la época de la vida y la exposición a factores endógenos y exógenos. El seguimiento a largo plazo de los pacientes puede aclarar si estas diferentes formas de expresividad de la enfermedad son estacionarias o como se sugirió anteriormente pueden cambiar según la época de la vida.

La influencia de factores ambientales en la expresividad de la PAI se ha hecho patente en este estudio. El hecho de que la mayor parte de las crisis tengan lugar en meses de cambio de estación y que pocas crisis se hayan documentado en los meses de verano apunta en este sentido (podrían influir los cambios de temperatura, el ciclo circadiano, infecciones víricas o el mayor estrés). Además, la mayor parte de las crisis de PAI se relacionaron con algún factor desencadenante. Sin embargo, estos factores ambientales no parecen justificar por sí solos que un paciente pase de estar asintomático a manifestar crisis.

Hacen falta nuevas investigaciones para intentar aclarar qué factores pueden modificar la expresividad de la enfermedad, ya que esto puede llevar a comprender mejor su comportamiento y a encontrar nuevas terapias. En la población con PAI en la Región de Murcia hemos encontrado una relación significativa de la penetrancia de la enfermedad y los niveles de U-PBG/Cr con el genotipo de CYP2D6 (73). Deben existir otras variantes genéticas que influyen en la expresividad de la PAI, por lo que realizaremos nuevos estudios buscando factores predisponentes endógenos a otros niveles. Sin embargo, a la hora de diseñar estos estudios es importante diferenciar en cada momento en qué punto del espectro de expresividad se encuentra cada paciente, ya que agrupar a los individuos únicamente en PAI manifiesta y PAI latente nos puede llevar a confusión.

#### **6.10.1. Características fenotípicas de la mutación fundadora c.668\_698del**

Debido al efecto fundador de c.668\_698del, la mayor parte de los pacientes de nuestra muestra (80%) son portadores de esta variante patogénica. Dado el pequeño tamaño de la muestra (solo 7 de los pacientes con PAI manifiesta eran

portadores de una variante diferente), hace difícil que encontremos diferencias estadísticamente significativas al comparar el comportamiento de la variante patogénica fundadora con el resto. Sin embargo, sí pueden detectarse ciertas tendencias que pueden orientarnos en estudios próximos, cuando aumente la muestra de nuestro registro.

En cuanto a la edad de inicio, los pacientes con la mutación fundadora debutaron más tarde que los pacientes con PAI manifiesta portadores de otras variantes. Esto ocurrió tanto en hombres como en mujeres, aunque la diferencia resultó estadísticamente significativa solo en los varones.

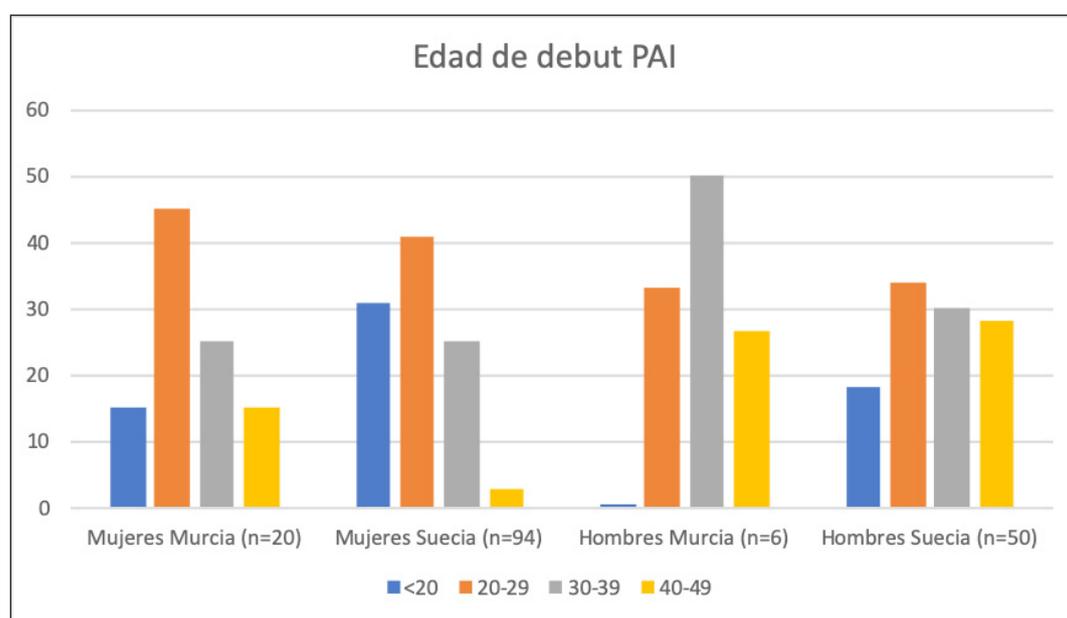
En cuanto al número de crisis, en hombres fue similar al comparar ambos grupos. No así en mujeres que tuvieron una media de 2,29 crisis en el grupo de la mutación fundadora y una media de 3,33 crisis en el resto de variantes genéticas, aunque tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa. Aparte de lo reducido de la muestra, hay que tener en cuenta que la edad media de las mujeres con PAI manifiesta y con el resto de variantes genéticas era de 33 años y la de las mujeres con PAI manifiesta y con la mutación fundadora era mayor, de 48 años. De manera que es posible que tras unos años de seguimiento se confirme esta tendencia de la mutación fundadora a producir por término medio menos crisis que el resto de mutaciones.

Sin embargo, como se comentó anteriormente, la penetrancia de la enfermedad en los individuos con la mutación fundadora parece mayor que la clásicamente descrita en PAI. Este comportamiento de alta penetrancia, pero con crisis poco frecuentes ya se ha observado en otras variantes genéticas que conservan actividad enzimática residual (42).

En el resto de parámetros estudiados no se encontró diferencias significativas o diferencias que sugirieran una tendencia sospechosa. La prevalencia de la HTA, de la ERC y los valores de FG fueron similares en ambos grupos.

Hay varios estudios que señalan que el tipo de variante genética de *HMBS* influye en la penetrancia y expresión de la PAI. En la serie de Bylesjö de pacientes suecos (68) se incluyeron 356 participantes del norte de Suecia (región de Laponia) tras un extenso proceso de estudio familiar. El 89% de los individuos eran portadores de la mutación fundadora W198X. La proporción de pacientes con PAI manifiesta fue del 42%, por lo que los autores sugieren una mayor penetrancia de la enfermedad de la clásicamente establecida para PAI. También llama la atención el inicio temprano

de la enfermedad, de forma que en mujeres la mayor parte de las crisis de debut (72%) tuvieron lugar por debajo de los 30 años, (en el 52% de los hombres ocurrió lo mismo), de ahí que la edad media de inicio de los síntomas sea menor (25 años) que en nuestra muestra. Los pacientes de este estudio presentan de media una historia de 8-9 crisis frente a las 1-3 de nuestro estudio. Los autores sugieren que la mayor penetrancia de la enfermedad y su comportamiento más agresivo puede deberse a la mutación fundadora W198X que produce un codón stop.



**Figura 6.1.** Distribución según edad de la crisis de debut en las mujeres y hombres en la serie murciana y de la serie sueca. Obsérvese que tanto en mujeres como en hombres el porcentaje de pacientes con su primera crisis antes de los 20 años es sensiblemente menor en nuestra serie que en la serie sueca.

El estudio francés ya comentado anteriormente publicado por Lenglet et al (53) sugiere que las mutaciones que producen un alelo nulo tienen un fenotipo más agresivo en términos de penetrancia y expresividad que las mutaciones missense que producen una proteína parcialmente funcionante. Sin embargo, un estudio realizado en Suiza, con la mutación predominante W283X, mostró unos resultados clínicos muy en consonancia con los nuestros, con una edad media de inicio de los síntomas en torno a los 30 años. Es probable que no solo influya el tipo de mutación, si no que sean importantes otros factores genéticos y ambientales en la expresión de la enfermedad.

La mutación fundadora c.669\_698del no altera el marco de lectura por lo que el ARNm mutante se traduce, teóricamente, en una proteína más corta y posiblemente funcionante, ya que no afecta a la zona activa de la enzima. El estudio estadístico no ha revelado resultados significativos al comparar la edad de inicio y número de crisis en la mutación fundadora y resto de variantes genéticas (salvo en la edad de inicio en varones). Sin embargo, al comparar los datos de la mutación fundadora con los del resto de variantes genéticas vemos como la edad de inicio de las crisis es más tardía en ambos sexos y el número de crisis en mujeres es menor. Precisaremos por tanto reclutar más pacientes para aumentar nuestra muestra y hacer un seguimiento para comprobar si la tendencia de un comportamiento más benigno de la mutación c.669\_698del y su elevada penetrancia se confirma.

#### **6.11. APLICABILIDAD CLÍNICA Y POSIBLES INVESTIGACIONES FUTURAS**

Los hallazgos de este estudio nos han permitido detectar problemas que pueden afectar a la población de PAI en la Región de Murcia y ciertas dificultades con las que se puede encontrar el clínico a la hora de manejar esta enfermedad. A través de guías clínicas y otras estrategias de información, consideramos de gran importancia concienciar tanto a pacientes como al personal médico de nuestro entorno sobre diferentes aspectos de la PAI. Probablemente los de mayor importancia son:

- Evitar factores precipitantes de crisis en individuos con PAI, especialmente los tóxicos y los fármacos no considerados seguros, que hemos observado son utilizados con frecuencia.
- En nuestro entorno es importante que el personal médico mantenga un alto nivel de sospecha para reconocer las crisis neuroviscerales, sobre todo en pacientes sin un diagnóstico previo, y evitar complicaciones que pueden causar secuelas, como la PNP o la ERC.
- También es de vital importancia reconocer en pacientes con PAI otras entidades que pueden simular crisis neuroviscerales. En este sentido hay que incorporar la determinación basal de U-ALA/Cr y U-PBG/Cr a la práctica clínica habitual, ya que pueden ayudar a discriminar crisis de PAI de otras enfermedades potencialmente graves y permiten identificar pacientes con riesgo de sufrir crisis.

En el plano de la investigación, nuestros resultados abren varias líneas de investigación que será interesante desarrollar en un futuro:

- En este trabajo se ha descrito el fenotipo clínico y bioquímico de los pacientes con PAI en la Región de Murcia. Conocer estas variables permitirá diseñar nuevos estudios para relacionar variables endógenas (principalmente de tipo genético) con diferentes características fenotípicas de la enfermedad.
- La HTA como factor modificador del daño renal en la PAI no se ha observado en otras poblaciones, por lo que en primer lugar, para confirmar esta relación, precisamos realizar estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo. Si se confirma esta relación será de interés investigar los posibles mecanismos.
- Las repercusiones de la dislipemia en los enfermos con PAI y sus implicaciones en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares también deben observarse a largo plazo.
- En este estudio hemos observado que la vía de síntesis de hemo es disfuncionante en PAI manifiesta y hemos sugerido, por hallazgos indirectos (aumento de GOT en suero), que podría haber una situación de baja formación de energía a nivel mitocondrial. En este sentido sería de interés estudiar el funcionamiento de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa en PAI manifiesta y PAI latente.



## VII. CONCLUSIONES



## VII. CONCLUSIONES

- La PAI es una enfermedad rara con una prevalencia mayor de la esperada en la Región de Murcia (al menos 1/26.500), debido a la mutación fundadora c.669\_698del que comparten el 80% de los individuos con PAI.
- La penetrancia de la enfermedad en la Región de Murcia es mayor de la observada clásicamente, con un 40-50% de portadores que desarrollan la enfermedad.
- La mayoría de pacientes con PAI manifiesta en la Región de Murcia tienen crisis esporádicas (menos de 4 crisis al año). Nuestros datos sugieren que la mutación fundadora está asociada a un debut más tardío y un curso más benigno de la enfermedad.
- Los síntomas crónicos (dolor abdominal, muscular, fatiga crónica y ansiedad) son frecuentes en nuestra población de PAI con crisis esporádicas, aunque de menor intensidad que en las poblaciones descritas con crisis recurrentes. Por esta razón, sugerimos que no se hable de periodos asintomáticos, sino de periodos sin crisis.
- La complicación a largo plazo más común en nuestra cohorte de pacientes con PAI y crisis esporádicas es la ERC. El daño renal parece tener su origen en las crisis neurovisceralas, tiene un efecto acumulativo y suele ocurrir ya desde las primeras crisis.
- En pacientes con PAI manifiesta hay una disfunción de la vía de síntesis de hemo, que no ocurre en individuos con PAI latente y que favorece el acumulo de PBG y probablemente el déficit de hemoproteínas.
- La calidad de vida de los pacientes con PAI manifiesta y crisis esporádicas se ve deteriorada a pesar de no sufrir crisis durante largos periodos de tiempo.
- La presencia de síntomas crónicos durante los periodos sin crisis y el deterioro de la calidad de vida sugieren que la PAI debe considerarse una enfermedad crónica que precisa seguimiento médico, aún en la ausencia de ataques neurovisceralas.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA



### VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Kühl T, Imhof D. Regulatory Fe(II/III) heme: the reconstruction of a molecule's biography. *Chembiochem*. 2014 Sep 22;15(14):2024–35.
2. Gidari AS, Levere RD. Enzymatic formation and cellular regulation of heme synthesis. *Semin Hematol*. 1977 Apr;14(2):145–68.
3. Abraham NG. Molecular regulation--biological role of heme in hematopoiesis. *Blood Rev*. 1991 Mar;5(1):19–28.
4. Chen JJ, London IM. Hemin enhances the differentiation of mouse 3T3 cells to adipocytes. *Cell*. 1981 Oct;26(1):117–22.
5. Benz EJ, Murnane MJ, Tonkonow BL, Berman BW, Mazur EM, Cavallesco C, et al. Embryonic-fetal erythroid characteristics of a human leukemic cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980 Jun;77(6):3509–13.
6. Verger C, Sassa S, Kappas A. Growth-promoting effects of iron- and cobalt- protoporphyrins on cultured embryonic cells. *J Cell Physiol*. 1983 Aug;116(2):135–41.
7. Kumar S, Bandyopadhyay U. Free heme toxicity and its detoxification systems in human. *Toxicol Lett*. 2005 Jul 4;157(3):175–88.
8. Besur S, Hou W, Schmeltzer P, Bonkovsky H. Clinically Important Features of Porphyrin and Heme Metabolism and the Porphyrrias. *Metabolites*. 2014 Nov 3;4(4):977–1006.
9. Hunter GA, Ferreira GC. Molecular enzymology of 5-Aminolevulinate synthase, the gatekeeper of heme biosynthesis. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics*. 2011 Nov;1814(11):1467–73.
10. Smith SJ, Cox TM. Translational control of erythroid delta-aminolevulinate synthase in immature human erythroid cells by heme. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1997 Feb;43(1):103–14.
11. Yamamoto M, Hayashi N, Kikuchi G. Evidence for the transcriptional inhibition by heme of the synthesis of delta-aminolevulinate synthase in rat liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 1982 Apr 14;105(3):985–90.
12. Fraser DJ, Podvinec M, Kaufmann MR, Meyer UA. Drugs mediate the transcriptional activation of the 5-aminolevulinic acid synthase (ALAS1) gene via the chicken xenobiotic-sensing nuclear receptor (CXR). *J Biol Chem*. 2002 Sep 20;277(38):34717–26.

13. Thunell S. (Far) Outside the box: genomic approach to acute porphyria. *Physiol Res.* 2006;55 Suppl 2:S43-66.
14. Roberts AG, Redding SJ, Llewellyn DH. An alternatively-spliced exon in the 5'-UTR of human ALAS1 mRNA inhibits translation and renders it resistant to haem-mediated decay. *FEBS Lett.* 2005 Feb 14;579(5):1061-6.
15. Roberts AG, Elder GH. Alternative splicing and tissue-specific transcription of human and rodent ubiquitous 5-aminolevulinate synthase (ALAS1) genes. *Biochim Biophys Acta.* 2001 Mar 19;1518(1-2):95-105.
16. Munakata H, Sun J-Y, Yoshida K, Nakatani T, Honda E, Hayakawa S, et al. Role of the Heme Regulatory Motif in the Heme-Mediated Inhibition of Mitochondrial Import of 5-Aminolevulinate Synthase. *J Biochem.* 2004 Aug 1;136(2):233-8.
17. Tian Q, Li T, Hou W, Zheng J, Schrum LW, Bonkovsky HL. Lon peptidase 1 (LONP1)-dependent breakdown of mitochondrial 5-aminolevulinic acid synthase protein by heme in human liver cells. *J Biol Chem.* 2011 Jul 29;286(30):26424-30.
18. Scassa ME, Guberman AS, Varone CL, Cánepa ET. Phosphatidylinositol 3-kinase and Ras/mitogen-activated protein kinase signaling pathways are required for the regulation of 5-aminolevulinate synthase gene expression by insulin. *Exp Cell Res.* 2001 Dec 10;271(2):201-13.
19. Scassa ME, Guberman AS, Ceruti JM, Cánepa ET. Hepatic nuclear factor 3 and nuclear factor 1 regulate 5-aminolevulinate synthase gene expression and are involved in insulin repression. *J Biol Chem.* 2004 Jul 2;279(27):28082-92.
20. Wu N, Yin L, Hanniman EA, Joshi S, Lazar MA. Negative feedback maintenance of heme homeostasis by its receptor, Rev-erb. *Genes Dev.* 2009 Sep 15;23(18):2201-9.
21. Handschin C, Lin J, Rhee J, Peyer A-K, Chin S, Wu P-H, et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1alpha. *Cell.* 2005 Aug 26;122(4):505-15.
22. Braidotti G, Borthwick IA, May BK. Identification of regulatory sequences in the gene for 5-aminolevulinate synthase from rat. *J Biol Chem.* 1993 Jan 15;268(2):1109-17.
23. Giono LE, Varone CL, Cánepa ET. 5-Aminolaevulinate synthase gene promoter contains two cAMP-response element (CRE)-like sites that confer positive and

- negative responsiveness to CRE-binding protein (CREB). *Biochem J* . 2001 Jan 15;353(Pt 2):307–16.
24. May BK, Borthwick IA, Srivastava G, Pirola BA, Elliott WH. Control of 5-aminolevulinate synthase in animals. *Curr Top Cell Regul* . 1986;28:233–62.
  25. Podvinec M, Handschin C, Looser R, Meyer UA. Identification of the xenosensors regulating human 5-aminolevulinate synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 2004 Jun 15;101(24):9127–32.
  26. Fraser DJ, Zumsteg A, Meyer UA. Nuclear receptors constitutive androstane receptor and pregnane X receptor activate a drug-responsive enhancer of the murine 5-aminolevulinic acid synthase gene. *J Biol Chem*. 2003 Oct 10;278(41):39392–401.
  27. Prakash C, Zuniga B, Seog Song C, Jiang S, Cropper J, Park S, et al. Nuclear Receptors in Drug Metabolism, Drug Response and Drug Interactions. *Nucl Recept Res*. 2015;2.
  28. Shan Y, Lambrecht RW, Ghaziani T, Donohue SE, Bonkovsky HL. Role of Bach-1 in regulation of heme oxygenase-1 in human liver cells: insights from studies with small interfering RNAs. *J Biol Chem*. 2004 Dec 10;279(50):51769–74.
  29. Pulkkinen KH, Ylä-Herttuala S, Levonen A-L. Heme oxygenase 1 is induced by miR-155 via reduced BACH1 translation in endothelial cells. *Free Radic Biol Med* . 2011 Dec;51(11):2124–31.
  30. Alam J, Stewart D, Touchard C, Boinapally S, Choi AM, Cook JL. Nrf2, a Cap'n'Collar transcription factor, regulates induction of the heme oxygenase-1 gene. *J Biol Chem*. 1999 Sep 10;274(37):26071–8.
  31. Beckman JD, Chen C, Nguyen J, Thayanithy V, Subramanian S, Steer CJ, et al. Regulation of Heme Oxygenase-1 Protein Expression by miR-377 in Combination with miR-217. *J Biol Chem*. 2011 Feb 4;286(5):3194–202.
  32. Exner M, Minar E, Wagner O, Schillinger M. The role of heme oxygenase-1 promoter polymorphisms in human disease. *Free Radic Biol Med* . 2004 Oct 15;37(8):1097–104.
  33. Whatley SD, Ducamp S, Gouya L, Grandchamp B, Beaumont C, Badminton MN, et al. C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. *Am J Hum Genet*. 2008 Sep;83(3):408–14.

34. Enríquez de Salamanca R, Batlle AM. [General considerations on the pathogenesis of porphyria]. *Rev Clin Esp*. 1990 Apr;186(7):313–5.
35. Warren MJ, Cooper JB, Wood SP, Shoolingin-Jordan PM. Lead poisoning, haem synthesis and 5-aminolaevulinic acid dehydratase. *Trends Biochem Sci*. 1998 Jun;23(6):217–21.
36. Herman D, Geraldine M, Venkatesh T. Evaluation, diagnosis, and treatment of lead poisoning in a patient with occupational lead exposure: a case presentation. *J Occup Med Toxicol*. 2007;2(1):7.
37. Schulenburg-Brand D, Katugampola R, Anstey A V, Badminton MN. The cutaneous porphyrias. *Dermatol Clin* . 2014 Jul;32(3):369–84, ix.
38. Murphy GM. The cutaneous porphyrias: a review. The British Photodermatology Group. *Br J Dermatol*. 1999 Apr;140(4):573–81.
39. Bygum A, Christiansen L, Petersen NE, Hørder M, Thomsen K, Brandrup F. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical, biochemical and genetic features with emphasis on iron status. *Acta Derm Venereol* . 2003;83(2):115–20.
40. Ged C, Moreau-Gaudry F, Richard E, Robert-Richard E, de Verneuil H. Congenital erythropoietic porphyria: mutation update and correlations between genotype and phenotype. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2009 Feb 16;55(1):53–60.
41. Moran-Jimenez MJ, Ged C, Romana M, Enriquez De Salamanca R, Taïeb A, Topi G, et al. Uroporphyrinogen decarboxylase: complete human gene sequence and molecular study of three families with hepatoerythropoietic porphyria. *Am J Hum Genet* . 1996 Apr;58(4):712–21.
42. Bustad HJ, Vorland M, Rønneseth E, Sandberg S, Martinez A, Toska K. Conformational stability and activity analysis of two hydroxymethylbilane synthase mutants, K132N and V215E, with different phenotypic association with acute intermittent porphyria. *Biosci Rep* . 2013 Aug 8;33(4):617–26.
43. Chretien S, Dubart A, Beaupain D, Raich N, Grandchamp B, Rosa J, et al. Alternative transcription and splicing of the human porphobilinogen deaminase gene result either in tissue-specific or in housekeeping expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 1988;85(1):6–10.

44. Grandchamp B, De Verneuil H, Beaumont C, Chretien S, Walter O, Nordmann Y. Tissue-specific expression of porphobilinogen deaminase. Two isoenzymes from a single gene. *Eur J Biochem* . 1987 Jan 2;162(1):105–10.
45. Mustajoki P. Normal erythrocyte uroporphyrinogen I synthase in a kindred with acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med* . 1981 Aug;95(2):162–6.
46. Gubin AN, Miller JL. Human erythroid porphobilinogen deaminase exists in 2 splice variants. *Blood* . 2001 Feb 1; 97(3):815–7.
47. von und zu Fraunberg M, Pischik E, Udd L, Kauppinen R. Clinical and biochemical characteristics and genotype-phenotype correlation in 143 Finnish and Russian patients with acute intermittent porphyria. *Medicine (Baltimore)* . 2005 Jan; 84(1):35–47.
48. Puy H, Gouya L, Deybach J-C. Porphyrias. *Lancet (London, England)* . 2010 Mar 13;375(9718):924–37.
49. Mustajoki P, Koskelo P. Hereditary hepatic porphyrias in Finland. *Acta Med Scand* . 1976; 200(3):171–8.
50. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(5):849–57.
51. Nordmann Y, Puy H, Da Silva V, Simonin S, Robreau AM, Bonaiti C, et al. Acute intermittent porphyria: prevalence of mutations in the porphobilinogen deaminase gene in blood donors in France. *J Intern Med*. 1997 Sep; 242(3):213–7.
52. Pischik E, Kazakov V, Kauppinen R. Is screening for urinary porphobilinogen useful among patients with acute polyneuropathy or encephalopathy? *J Neurol* . 2008 Jul 27; 255(7):974–9.
53. Lenglet H, Schmitt C, Grange T, Manceau H, Karboul N, Mirmiran A, et al. From a dominant to an oligogenic model of inheritance with environmental modifiers in Acute Intermittent Porphyria. *Hum Mol Genet*. 2018;27(7):1164-73.
54. Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, Qiao W, Srinivasan RR, Yasuda M, et al. Acute Intermittent Porphyria: Predicted Pathogenicity of HMBS Variants Indicates Extremely Low Penetrance of the Autosomal Dominant Disease. *Hum Mutat*. 2016;37(11):1215–22.
55. Floderus Y, Shoolingin-Jordan PM, Harper P. Acute intermittent porphyria in Sweden. Molecular, functional and clinical consequences of some new

- mutations found in the porphobilinogen deaminase gene. *Clin Genet* . 2002 Oct; 62(4):288–97.
56. Lee JS, Anvret M. Identification of the most common mutation within the porphobilinogen deaminase gene in Swedish patients with acute intermittent porphyria. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 1991 Dec 1 [cited 2017 Sep 2];88(23):10912–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1961762>
  57. Gu XF, de Rooij F, Lee JS, Te Velde K, Deybach JC, Nordmann Y, et al. High prevalence of a Gu, X F et al. 1993. “High Prevalence of a Point Mutation in the Porphobilinogen Deaminase Gene in Dutch Patients with Acute Intermittent Porphyria.” *Human genetics* 91(2): 128–30. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8096492> (November 1. *Hum Genet* . 1993 Mar; 91(2):128–30.
  58. Greene-Davis ST, Neumann PE, Mann OE, Moss MA, Schreiber WE, Welch JP, et al. Detection of a R173W mutation in the porphobilinogen deaminase gene in the Nova Scotian “foreign Protestant” population with acute intermittent porphyria: a founder effect. *Clin Biochem* . 1997 Dec; 30(8):607–12.
  59. De Siervi A, Rossetti M V, Parera VE, Astrin KH, Aizencang GI, Glass IA, et al. Identification and characterization of hydroxymethylbilane synthase mutations causing acute intermittent porphyria: evidence for an ancestral founder of the common G111R mutation. *Am J Med Genet* . 1999 Oct 8; 86(4):366–75.
  60. Schneider-Yin X, Hergersberg M, Goldgar DE, Rüfenacht UB, Schuurmans MM, Puy H, et al. Ancestral founder of mutation W283X in the porphobilinogen deaminase gene among acute intermittent porphyria patients. *Hum Hered* . 2002; 54(2):69–81.
  61. Guillén-Navarro E, Carbonell P, Glover G, Sánchez-Solis M, Fernández-Barreiro A. Novel HMBS founder mutation and significant intronic polymorphism in Spanish patients with acute intermittent porphyria. *Ann Hum Genet*. 2004;68(5):509–14.
  62. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* . 2005 Mar 15;142(6):439–50.
  63. Schuurmans MM, Schneider-Yin X, Rüfenacht UB, Schnyder C, Minder CE, Puy H, et al. Influence of age and gender on the clinical expression of

- acute intermittent porphyria based on molecular study of porphobilinogen deaminase gene among Swiss patients. *Mol Med* . 2001 Aug;7(8):535–42.
64. Andersson C, Floderus Y, Wikberg A, Lithner F. The W198X and R173W mutations in the porphobilinogen deaminase gene in acute intermittent porphyria have higher clinical penetrance than R167W. A population-based study. *Scand J Clin Lab Invest* . 2000 Nov;60(7):643–8.
  65. Brownlie PD, Lambert R, Louie G V, Jordan PM, Blundell TL, Warren MJ, et al. The three-dimensional structures of mutants of porphobilinogen deaminase: toward an understanding of the structural basis of acute intermittent porphyria. *Protein Sci* . 1994 Oct;3(10):1644–50.
  66. Gill R, Kolstoe SE, Mohammed F, Al D-Bass A, Mosely JE, Sarwar M, et al. Structure of human porphobilinogen deaminase at 2.8 Å: the molecular basis of acute intermittent porphyria. *Biochem J* . 2009 Apr 28;420(1):17–25.
  67. Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, François A, Rabant M, et al. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney Int*. 2015;88(2):386–95.
  68. Bylesjö I, Wikberg A, Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: A population-based study. *Scand J Clin Lab Invest* . 2009 Jan 9;69(5):612–8.
  69. Hift RJ, Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jan;84(1):48–60.
  70. Kauppinen R, von und zu Fraunberg M. Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families. *Clin Chem*. 2002 Nov;48(11):1891–900.
  71. Stein JA, Tschudy DP. Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1970 Jan;49(1):1–16.
  72. du Plessis N, Kimberg M, Zaahl MG, Sadie A, Venter M, van der Merwe L, et al. Functional analysis of the 5' regulatory region of the 5-aminolevulinic synthase (ALAS1) gene in response to estrogen. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2009 Jul 1;55(2):20–30.
  73. Barreda-sánchez M, Buendía-martínez J, Glover-lópez G, Carazo-díaz C, Ballesta-martínez MJ, López-gonzález V, et al. High penetrance of acute

- intermittent porphyria in a Spanish founder mutation population and CYP2D6 genotype as a susceptibility factor. 2019;7:1–7.
74. Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis* . 1998 Mar 17;18(1):43–52.
  75. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. *Medicine (Baltimore)* . 1992 Jan;71(1):1–13.
  76. Schmitt C, Lenglet H, Yu A, Delaby C, Benecke A, Lefebvre T, et al. Recurrent attacks of acute hepatic porphyria: major role of the chronic inflammatory response in the liver. *J Intern Med*. 2018;284(1):78–91.
  77. Badminton MN, Elder GH. Molecular mechanisms of dominant expression in porphyria. 2005;28.
  78. Gouya L, Puy H, Lyoumi S, Lamoril J, Da V, Deybach BGJ. Modulation of penetrance by the wild-type allele in dominantly inherited erythropoietic protoporphyria and acute hepatic porphyrias. 2004;256–62.
  79. Yasuda M, Erwin AL, Liu LU, Balwani M, Chen B, Kadirvel S, et al. Liver Transplantation for Acute Intermittent Porphyria: Biochemical and Pathologic Studies of the Explanted Liver. *Mol Med* . 2015 Jun 5;21(1):487–95.
  80. Sardh E, Rejkaer L, Andersson DEH, Harper P. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human porphobilinogen deaminase in healthy subjects and asymptomatic carriers of the acute intermittent porphyria gene who have increased porphyrin precursor excretion. *Clin Pharmacokinet* . 2007;46(4):335–49.
  81. Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, Elder GH, Rhodes JM, Bramhall SR, et al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet (London, England)* . 2004 Feb 28;363(9410):705–6.
  82. Bissell DM, Lai JC, Meister RK, Blanc PD. Role of Delta-aminolevulinic Acid in the Symptoms of Acute Porphyria. *Am J Med* . 2015 Mar;128(3):313–7.
  83. Helson L, Braverman S, Mangiardi J. delta-Aminolevulinic acid effects on neuronal and glial tumor cell lines. *Neurochem Res* . 1993 Dec;18(12):1255–8.
  84. Onuki J, Chen Y, Teixeira PC, Schumacher RI, Medeiros MHG, Van Houten B, et al. Mitochondrial and nuclear DNA damage induced by 5-aminolevulinic acid. *Arch Biochem Biophys* . 2004 Dec 15;432(2):178–87.

85. Lin CS-Y, Lee M-J, Park SB, Kiernan MC. Purple pigments: The pathophysiology of acute porphyric neuropathy. *Clin Neurophysiol* . 2011 Dec;122(12):2336–44.
86. Puy H, Deybach JC, Baudry P, Callebert J, Touitou Y, Nordmann Y. Decreased nocturnal plasma melatonin levels in patients with recurrent acute intermittent porphyria attacks. *Life Sci* . 1993;53(8):621–7.
87. WALDENSTROM J. The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am J Med* . 1957 May;22(5):758–73.
88. Pischik E, Bulyanitsa A, Kazakov V, Kauppinen R. Clinical features predictive of a poor prognosis in acute porphyria. *J Neurol* . 2004 Dec;251(12):1538–41.
89. Pischik E, Kauppinen R. Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* . 2009 Feb 16;55(1):72–83.
90. Blom H, Andersson C, Olofsson BO, Bjerle P, Wiklund U, Lithner F. Assessment of autonomic nerve function in acute intermittent porphyria; a study based on spectral analysis of heart rate variability. *J Intern Med* . 1996 Aug;240(2):73–9.
91. Laiwah AC, Macphee GJ, Boyle P, Moore MR, Goldberg A. Autonomic neuropathy in acute intermittent porphyria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* . 1985 Oct;48(10):1025–30.
92. Suarez JI, Cohen ML, Larkin J, Kernich CA, Hricik DE, Daroff RB. Acute intermittent porphyria: clinicopathologic correlation. Report of a case and review of the literature. *Neurology* . 1997 Jun;48(6):1678–83.
93. Ridley A, Hierons R, Cavanagh JB. Tachycardia and the neuropathy of porphyria. *Lancet (London, England)* . 1968 Sep 28;2(7570):708–10.
94. Simon NG, Herkes GK. The neurologic manifestations of the acute porphyrias. *J Clin Neurosci* . 2011 Sep;18(9):1147–53.
95. Defanti CA, Sghirlanzoni A, Bottacchi E, Peluchetti D. Porphyric neuropathy: a clinical, neurophysiological and morphological study. *Ital J Neurol Sci* . 1985 Dec;6(4):521–6.
96. Albers JW, Fink JK. Porphyric neuropathy. *Muscle Nerve* . 2004 Oct;30(4):410–22.
97. Kuo H-C, Lee M-J, Chuang W-L, Huang C-C. Acute intermittent porphyria with peripheral neuropathy: a follow-up study after hematin treatment. *J Neurol Sci* . 2007 Sep 15;260(1–2):231–5.

98. Yamada M, Kondo M, Tanaka M, Okeda R, Hatakeyama S, Fukui T, et al. An autopsy case of acute porphyria with a decrease of both uroporphyrinogen I synthetase and ferrochelatase activities. *Acta Neuropathol* . 1984;64(1):6–11.
99. Cavanagh JB, Mellick RS. On the nature of the peripheral nerve lesions associated with acute intermittent porphyria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1965 Aug;28:320–7.
100. Anzil AP, Dozić S. Peripheral nerve changes in porphyric neuropathy: findings in a sural nerve biopsy. *Acta Neuropathol* . 1978 May 24;42(2):121–6.
101. Kumar B. Case Reports Acute Intermittent Porphyria Presenting Solely with Psychosis: A Case Report and Discussion. *PSYM* . 2012;53:494–8.
102. Tishler P V, Woodward B, O'Connor J, Holbrook DA, Seidman LJ, Hallett M, et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry* . 1985 Dec;142(12):1430–6.
103. Jara-Prado A, Yescas P, Sánchez FJ, Ros C, Garnica R, Alonso E. Prevalence of acute intermittent porphyria in a Mexican psychiatric population. *Arch Med Res* . 2000;31(4):404–8.
104. Maramattom B V, Zaldivar RA, Glynn SM, Eggers SD, Wijdicks EFM. Acute intermittent porphyria presenting as a diffuse encephalopathy. *Ann Neurol* . 2005 Apr;57(4):581–4.
105. Susa S, Daimon M, Morita Y, Kitagawa M, Hirata A, Manaka H, et al. Acute intermittent porphyria with central pontine myelinolysis and cortical laminar necrosis. *Neuroradiology* . 1999 Nov;41(11):835–9.
106. Morales Ortega X, Wolff Fernández C, Leal Ibarra T, Montaña Navarro N, Armas-Merino R. [Porphyric crisis: experience of 30 episodes]. *Medicina (B Aires)* . 1999;59(1):23–7.
107. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet* . 2015 Sep;8:201.
108. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute Hepatic Porphyrias: Recommendations for Evaluation and Long Term Management. *Hepatology* . 2017 Jun 12.
109. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: Recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med* . 2014 Jul;25(6):497–505.

110. Mustajoki P, Heinonen J. General anesthesia in "inducible" porphyrias. *Anesthesiology* . 1980 Jul;53(1):15–20.
111. Thunell S, Pomp E, Brun A. Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. *Br J Clin Pharmacol* . 2007 Nov;64(5):668–79.
112. Roveri G, Nascimbeni F, Rocchi E, Ventura P. Drugs and acute porphyrias: reasons for a hazardous relationship. *Postgrad Med* . 2014 Nov 13;126(7):108–20.
113. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, Honkakoski P, Hukkanen J, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch Toxicol* . 2008 Oct 11;82(10):667–715.
114. NAPOS. Available from: <http://www.drugs-porphyrin.org/about.php>.
115. Lip GY, McColl KE, Goldberg A, Moore MR. Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. *BMJ* . 1991 Mar 2;302(6775):507.
116. Anderson KE, Spitz IM, Bardin CW, Kappas A. A gonadotropin releasing hormone analogue prevents cyclical attacks of porphyria. *Arch Intern Med* . 1990 Jul;150(7):1469–74.
117. Thunell S. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. I. Update. *Scand J Clin Lab Invest* . 2000 Nov;60(7):509–40.
118. Bonkovsky HL, Siao P, Roig Z, Hedley-Whyte ET, Flotte TJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 20-2008. A 57-year-old woman with abdominal pain and weakness after gastric bypass surgery. Cabot RC, Harris NL, Shepard J-AO, Rosenberg ES, Cort AM, Ebeling SH, et al., editors. *N Engl J Med* . 2008 Jun 26;358(26):2813–25.
119. Millward LM, Kelly P, Deacon A, Senior V, Peters TJ. Self-rated psychosocial consequences and quality of life in the acute porphyrias. *J Inher Metab Dis*. 2001;24(7):733–47.
120. Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, Balwani M, Desnick RJ. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. *Mol Genet Metab* . 2016;119(3):278–83.
121. Yang J, Zhu T, Zhao Y, Yu X, Zhu H, Jiang Y, et al. Acute Intermittent Porphyria in the North of China: The Acute Attack Effect on Quality of Life and Psychological Condition. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2–7.

122. Simon A, Pompilus F, Querbes W, Wei A, Strzok S, Penz C, et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyrria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient*. 2018;11(5):527–37.
123. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute Porphyrrias in the USA: Features of 108 Subjects from Porphyrrias Consortium. *Am J Med* . 2014 Dec;127(12):1233–41.
124. Andersson C, Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* . 1994 Aug;236(2):169–75.
125. Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B, Lithner F. Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study. *J Intern Med* . 2000 Oct;248(4):319–25.
126. Marsden JT, Chowdhury P, Wang J, Deacon A, Dutt N, Peters TJ, et al. Acute intermittent porphyria and chronic renal failure. *Clin Nephrol* . 2008;69(5):339–46.
127. Viau A, El Karoui K, Laouari D, Burtin M, Nguyen C, Mori K, et al. Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J Clin Invest* . 2010 Nov 1;120(11):4065–76.
128. Tchernitchko D, Tavernier Q, Lamoril J, Schmitt C, Talbi N, Lyoumi S, et al. A Variant of Peptide Transporter 2 Predicts the Severity of Porphyrria-Associated Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Jun;28(6):1924–32.
129. Lithner F, Wetterberg L. Hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *Acta Med Scand*. 1984;215(3):271–4.
130. Stewart MF. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. *J Clin Pathol* . 2012 Nov;65(11):976–80.
131. Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *Am J Med Genet* . 1996 Nov 11;65(4):269–73.
132. Innala E, Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden. *J Intern Med*. 2011 May;269(5):538–45.

133. Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, Nilsen RM, Tollånes MC. Acute hepatic porphyria and cancer risk: a nationwide cohort study. *J Intern Med* . 2017 Sep 1;282(3):229–40.
134. Taddeini L, Nordstrom KL, Watson CJ. Hypercholesterolemia in experimental and human hepatic porphyria. *Metabolism*. 1964 Aug;13:691–701.
135. Hollander CS, Scott RL, Tschudy DP, Perlroth M, Waxman A, Sterling K. Increased protein-bound iodine and thyroxine-binding globulin in acute intermittent porphyria. *N Engl J Med* . 1967 Nov 9;277(19):995–1000.
136. Lees RS, Song CS, Levere RD, Kappas A. Hyperbeta-Lipoproteinemia in Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med* . 1970 Feb 19;282(8):432–3.
137. Mustajoki P, Nikkilä EA. Serum lipoproteins in asymptomatic acute porphyria: no evidence for hyperbetalipoproteinemia. *Metabolism*. 1984 Mar;33(3):266–9.
138. Fernández-Miranda C, De La Calle M, Larumbe S, Gómez-Izquierdo T, Porres A, Gómez-Gerique J, et al. Lipoprotein abnormalities in patients with asymptomatic acute porphyria. *Clin Chim Acta* . 2000 Apr;294(1–2):37–43.
139. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996 Jul;37(1):53–72.
140. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727–36.
141. Martí-Pastor M, Pont A, Ávila M, Garin O, Vilagut G, Forero CG, et al. Head-to-head comparison between the EQ-5D-5L and the EQ-5D-3L in general population health surveys. *Popul Health Metr*. 2018;16(1):1–11.
142. Garcia-Gordillo MA, Adsuar JC, Olivares PR. Normative values of EQ-5D-5L: in a Spanish representative population sample from Spanish Health Survey, 2011. *Qual Life Res*. 2016;25(5):1313–21.
143. Crosswalk Index Value Calculator – EQ-5D .
144. Hernandez G, Garin O, Pardo Y, Vilagut G, Pont À, Suárez M, et al. Validity of the EQ-5D-5L and reference norms for the Spanish population. *Qual Life Res* . 2018 May 16;
145. Jiménez-Monreal AM, Antonia Murcia M, Gómez-Murcia V, Del Mar Bibiloni M, Pons A, Tur JA, et al. Anthropometric and quality-of-life parameters in acute intermittent porphyria patients. *Med (United States)*. 2015;94(30):1–8.

146. Gouya L, El M. EXPLORE: a prospective, multinational natural history study of acute hepatic porphyria patients with recurrent attacks. . International Liver Congress, Paris; 2018. Available from: [http://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2018/04/EASL\\_Explore\\_Capella\\_FINAL04142018.pdf](http://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2018/04/EASL_Explore_Capella_FINAL04142018.pdf)
147. Beukeveld GJ, Wolthers BG, Nordmann Y, Deybach JC, Grandchamp B, Wadman SK. A retrospective study of a patient with homozygous form of acute intermittent porphyria. *J Inher Metab Dis* . 1990;13(5):673–83.
148. Kevelam SH, Neeleman RA, Waisfisz Q, Friesema ECH, Langendonk JG, van der Knaap MS. Acute intermittent porphyria-related leukoencephalopathy. *Neurology* . 2016 Sep 20;87(12):1258–65.
149. Hultdin J, Schmauch A, Wikberg A, Dahlquist G, Andersson C. Acute intermittent porphyria in childhood: a population-based study. *Acta Paediatr* . 2003 May;92(5):562–8.
150. Sánchez-Soler MJ, Barreda-Sánchez M, Ballesta-Martínez MJ, Glóver G, Guillén-Navarro E. Porfíria aguda intermitente en población pediátrica de la región de Murcia: fenotipo y prevalencia. *An Pediatr* . 2016 Feb;84(2):114–5.
151. Thunell S, Harper P, Brock A, Petersen NE. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. II. Diagnosis and monitoring in the acute porphyrias. *Scand J Clin Lab Invest* . 2000 Nov;60(7):541–59.
152. Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and - δaminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. *J Clin Pathol*. 2014;67(1):60–5.
153. Aasne K, Petersen PH. Estimation and Application of Biological Variation of Urinary ... 2006;
154. Woolf J, Marsden JT, Degg T, Whatley S, Reed P, Brazil N, et al. Best practice guidelines on first-line laboratory testing for porphyria. *Ann Clin Biochem* . 2017 Mar;54(2):188–98.
155. Laboratory diagnosis | European Porphyria Network .
156. Mateos JJN, Olmo VG del, Cancio-Suárez MR, Díaz RB, Sánchez OS, Novella DC, et al. El poder del test de Hoesch. *J Negat No Posit Results* . 2016 May 16;1(1):13–8.
157. Sardh E, Harper P, Andersson DEH, Floderus Y. Plasma porphobilinogen as a sensitive biomarker to monitor the clinical and therapeutic course of acute intermittent porphyria attacks. *Eur J Intern Med* . 2009 Mar;20(2):201–7.

158. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol* . 2015;3(1):17–26.
159. Hift RJ, Davidson BP, van der Hooft C, Meissner DM, Meissner PN. Plasma fluorescence scanning and fecal porphyrin analysis for the diagnosis of variegate porphyria: precise determination of sensitivity and specificity with detection of protoporphyrinogen oxidase mutations as a reference standard. *Clin Chem* . 2004 May 1;50(5):915–23.
160. Martásek P. Hereditary coproporphyria. *Semin Liver Dis* . 1998;18(1):25–32.
161. Grandchamp B, Picat C, Kauppinen R, Mignotte V, Peltonen L, Mustajoki P, et al. Molecular analysis of acute intermittent porphyria in a Finnish family with normal erythrocyte porphobilinogen deaminase. *Eur J Clin Invest* . 1989 Oct;19(5):415–8.
162. Dhar GJ, Bossenmaier I, Cardinal R, Petryka ZJ, Watson CJ. Transitory renal failure following rapid administration of a relatively large amount of hematin in a patient with acute intermittent porphyria in clinical remission. *Acta Med Scand* . 1978;203(5):437–43.
163. Frei P, Minder EI, Corti N, Muellhaupt B, Geier A, Adams H, et al. Liver Transplantation because of Acute Liver Failure due to Heme Arginate Overdose in a Patient with Acute Intermittent Porphyria. *Case Rep Gastroenterol* . 2012 Jan;6(1):190–6.
164. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, Cook A, Goldberg A. Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet (London, England)* . 1989 Jun 10;1(8650):1295–7.
165. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* . 1993 Sep 13;153(17):2004–8.
166. Anderson KE, Collins S. Open-label study of hemin for acute porphyria: clinical practice implications. *Am J Med* . 2006 Sep;119(9):801.e19-24.
167. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. Longo DL, editor. *N Engl J Med* . 2017 Aug 31;377(9):862–72.
168. Drug safety – British Porphyria Association .
169. Yrjönen A, Pischik E, Mehtälä S, Kauppinen R. A novel 19-bp deletion of exon 15 in the HMBS gene causing acute intermittent porphyria associating with rhabdomyolysis during an acute attack. *Clin Genet* . 2008 Oct 21;74(4):396–8.

170. Herrero C, Badenas C, Aguilera P, To-Figueras J. Porfiria aguda intermitente: seguimiento a largo término de 35 pacientes. *Med Clin (Barc)* . 2015 Oct 21;145(8):332–7.
171. Seth AK, Badminton MN, Mirza D, Russell S, Elias E. Liver transplantation for porphyria: who, when, and how? *Liver Transpl* . 2007 Sep;13(9):1219–27.
172. García-Morillo JS, González-Estrada A, Rodríguez-Suarez S. Efecto a largo plazo de las infusiones de hematina en el desarrollo de enfermedad renal crónica en la porfiria aguda intermitente. *Med Clin (Barc)* . 2016 Apr 15;146(8):373–4.
173. Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, Bramhall SR, Badminton MN, Newsome PN. Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis. *Liver Transplant* . 2012 Feb;18(2):195–200.
174. Marsden JT, Rees DC. A retrospective analysis of outcome of pregnancy in patients with acute porphyria. *J Inherit Metab Dis* . 2010 Oct 22;33(5):591–6.
175. Badminton MN, Deybach J-C. Treatment of an acute attack of porphyria during pregnancy. *Eur J Neurol* . 2006 Jun;13(6):668–9.
176. Pischik E, Kauppinen R. Can pregnancy stop cyclical attacks of porphyria? *Am J Med* . 2006 Jan [cited 2017 Sep 2];119(1):88–90.
177. D'Avola D, López-Franco E, Sangro B, Pañeda A, Grossios N, Gil-Farina I, et al. Phase I open label liver-directed gene therapy clinical trial for acute intermittent porphyria. *J Hepatol*. 2016;65(4).
178. Yasuda M, Gan L, Chen B, Kadirvel S, Yu C, Phillips JD, et al. RNAi-mediated silencing of hepatic *Alas1* effectively prevents and treats the induced acute attacks in acute intermittent porphyria mice. *Proc Natl Acad Sci* . 2014 May 27;111(21):7777–82.
179. Jiang L, Berraondo P, Jericó D, Guey LT, Sampedro A, Frassetto A, et al. Systemic messenger RNA as an etiological treatment for acute intermittent porphyria. *Nat Med* . 2018 Dec 8;24(12):1899–909.
180. Fernández-Barreiro A, Carmena Rodríguez R, Martínez Hernández P. [Intermittent acute porphyria in the region of Murcia]. *Neurología* . 1993 Mar;8(3):99–104.

181. Compston A. Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain* . 2010 Oct 1;133(10):2838–44.
182. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht<sup>2</sup>) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* . 1991 Apr 1;53(4):839–46.
183. EQ-5D-5L. Available from: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>.
184. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058.
185. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Eso Cardiol* 6. 2016;69(x):572–8.
186. Instituto Nacional de Estadística (2018). Available from: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/listaoperaciones.htm>
187. Floderus Y, Shoolingin-Jordan PM, Harper P. Acute intermittent porphyria in Sweden. Molecular, functional and clinical consequences of some new mutations found in the porphobilinogen deaminase gene. *Clin Genet* . 2002 Oct;62(4):288–97.
188. Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson JHP, Friesema ECH, et al. Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. *J Inherit Metab Dis* . 2018 Sep 19;41(5):809–17.
189. Pozo OJ, Marcos J, Fabregat A, Ventura R, Casals G, Aguilera P, et al. Adrenal hormonal imbalance in acute intermittent porphyria patients: results of a case control study. *Orphanet J Rare Dis* . 2014 Apr 16;9(1):54.
190. Homedan C, Laafi J, Schmitt C, Gueguen N, Lefebvre T, Karim Z, et al. Acute intermittent porphyria causes hepatic mitochondrial energetic failure in a mouse model. *Int J Biochem Cell Biol* . 2014 Jun;51:93–101.

191. Fernandez-Miranda C, De M, Calle L, Larumbe S, Gomez-Izquierdo T, Porres A, et al. Lipoprotein abnormalities in patients with asymptomatic acute porphyria. *Clin Chim Acta* . 2000;294:37–43.
192. Hu J, Zhang Z, Shen W-J, Azhar S. Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. *Nutr Metab (Lond)* . 2010 Jun 1;7:47.
193. Innala E, Bäckström T, Poromaa IS, Andersson C, Bixo M. Women with acute intermittent porphyria have a defect in 5 $\alpha$ -steroid production during the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* . 2012 Dec;91(12):1445–52.
194. Fontanellas A, Navarro S, Morán-Jiménez M-J, Sánchez-Fructuoso AI, Vegh I, Barrientos A, et al. Erythrocyte aminolevulinate dehydratase activity as a lead marker in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* . 2002 Jul 1;40(1):43–50.
195. Bissell DM, Lai JC, Meister RK, Blanc PD. Role of Delta-aminolevulinic Acid in the Symptoms of Acute Porphyria. *Am J Med* . 2015 Mar;128(3):313–7.
196. Hayashi M, Tanaka T, Ogura S, Miura M, Nakajima M, Ito K. The Effect of 5-Aminolevulinic Acid on Cytochrome P450-Mediated Prodrug Activation. *PLoS One*. 2015;10(7).
197. Storjord E, Dahl JA, Landsem A, Fure H, Ludviksen JK et al. Systemic inflammation in acute intermittent porphyria: a case-control study *Clin Exp Immunol*. 2017 Mar;187(3):466-479.
198. Herrick AL, Fisher BM, Moore MR, Cathcarts et al. Elevation of blood lactate and pyruvate levels in acute intermittent porphyria: a reflection of haem deficiency? *Clin. Chim Acta*. 1990 Oct 15; 190(3):157-62.
199. Luck M, Schmitt C, Talbi N, Gouga L, Caredevc, Puy H et al. Urinary metabolic profiling of asymptomatic acute intermittent porphyria using a rule-mining based algorithm. *Metabolomics* 2018; 14(1):10.

# ANEXOS



## ANEXO 1. DIFUSIÓN DE RESULTADOS Y PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN RELACIONADOS CON LA REALIZACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

### Publicaciones

- Barreda-sánchez M, **Buendía-martínez J**, Glover-lópez G, Carazo-díaz C, Ballesta-martínez MJ, López-gonzález V, et al. High penetrance of acute intermittent porphyria in a Spanish founder mutation population and CYP2D6 genotype as a susceptibility factor. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 7:1–7.
- **Buendía-Martínez J**, Barreda-Sánchez M, Rodríguez-Peña L, Ballesta-Martínez MJ, López-González V, Sánchez-Soler MJ, et al. Chronic manifestations and quality of life in latent and sporadic attack AIP. Actualmente en revision.

### Comunicaciones a congresos

- María Barreda-Sánchez, **Juan Buendía**, M<sup>a</sup> Carmen Martínez-Romero, Guillermo Glover López, Encarna Guillén Navarro. Citocromos P450 como factores de susceptibilidad en porfiria aguda intermitente. X Congreso Internacional de Enfermedades Raras. Murcia, 24-25 de Noviembre de 2017. Comunicación póster.
- María Barreda Sánchez, **J. Buendía**, G. Glóver López, MC. Martínez-Romero, P. Carbonell, V. López-González, M.J. Ballesta-Martínez, E. Guillén-Navarro. Cytochrome P450 genes in Spaniards with acute intermittent porphyria. International Congress on Porphyrins and Porphyrins 2017. Burdeos, 25-28 de Junio de 2017. Comunicación póster.
- **Buendía Martínez J**, Fuentes Ramirez, F, Lopez Sanchez, J, Sánchez Ortuño I, Cruz Huertas,MJ, Barreda-Sánchez, M, Glover López, G, Guillén Navarro E. La Porfiria Aguda intermitente en la Región de Murcia. LXVIII Reunión Anual Sociedad Española Neurología. Valencia, 15-19 de Noviembre de 2016. Comunicación póster.

- M. Barreda Sánchez, **J. Buendía**, M. José Sanchez Soler, MJ Ballesta Martínez, V. López González, L. Rodriguez, M. Martínez Romero, G. Glover López, E. Guillén Navarro. Chronic clinical findings in Acute Intermittent Porphyria in Spanish population. International Congress on Porphirins and Porphyria 2015. Düsseldorf, 16 de Septiembre de 2015. Comunicación póster.
- M. Barreda Sánchez, M. José Sanchez Soler, **J. Buendía**, MJ Ballesta Martínez, V. López González, L. Rodriguez, G. Glover López, E. Guillén Navarro. Clinical findings during pregnancy in Acute Intermittent Porphyria in Spain. International Congress on Porphirins and Porphyria 2015. Düsseldorf, 16 de Septiembre de 2015. Comunicación póster.
- M. Barreda-Sánchez, V. López-González, MJ Ballesta-Martínez, M.J. Sánchez-Soler, **J. Buendía**, M. Marínez-Romero, G. Glover-López, E. Guillén-Navarro. Características clínicas de la Porfiria aguda intermitente en la Región de Murcia. XXXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. Murcia, 19-21 de Noviembre de 2014. Comunicación póster.
- M. Barreda-Sánchez, M.J. Ballesta-Martínez, **J Buendía**, MC Martínez-Romero, G. Glóver-López, E. Guillén-Navarro. Situación actual de la Porfiria aguda intermitente en la Región de Murcia. VII Congreso Nacional de Enfermedades Raras. Totana, 24-26 de Octubre de 2014. Comunicación póster.
- M Barreda, J Buendía, MJ Ballesta-Martínez, V López-González, G Glover-López, E Guillén-Navarro. Chronic manifestations and incidence of acute attacks in Spanish patients with acute intermittent porphyria. 12th International Congress of Inborn Errors of metabolism. Barcelona, 3-6 de Septiembre de 2013. Comunicación póster.

### Proyectos

- Referencia: PMAFI/09/14. "Porfiria aguda intermitente: fenotipo, calidad de vida y variantes genéticas asociadas a la penetrancia". Entidad financiadora: UCAM Plan Propio de Investigación 2014. Duración: 01/09/2014-30/06/2017.

**ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA  
PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.  
CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, ....., con DNI: .....

**DECLARO**

---

Haber sido informado/a del estudio y procedimientos de la investigación. Los investigadores que van a acceder a mis datos personales y a los resultados de las pruebas son:

Dra. Encarnación Guillén Navarro

Juan Buendía Martínez

Asimismo, he podido hacer preguntas del estudio, comprendiendo que me presto de forma voluntaria al mismo y que en cualquier momento puedo abandonarlo sin que me suponga perjuicio de ningún tipo.

**CONSIENTO**

---

1) Someterme a las siguientes exploraciones:

- Extracción de sangre.
- Cumplimentación de un cuestionario clínico con datos personales acerca de mis hábitos de vida, historial médico y resultados de pruebas diagnósticas recogidos en mi historia clínica.
- Cumplimentación de encuesta de calidad de vida.
- Análisis molecular y bioquímico de las muestras biológicas cedidas, previo consentimiento, a BIOBANC-MUR, biobanco del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

2) El uso de los datos obtenidos según lo indicado en el párrafo siguiente:

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, le comunicamos que la información que ha facilitado y la obtenida como consecuencia de las exploraciones a las que

se va a someter pasará a formar parte del fichero automatizado INVESALUD, cuyo titular es la FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN ANTONIO, con la finalidad de INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN LAS ÁREAS DE CONOCIMIENTO CIENCIAS EXPERIMENTALES Y CIENCIAS DE LA SALUD. Tiene derecho a acceder a esta información y cancelarla o rectificarla, dirigiéndose al domicilio de la entidad, en Avda. de los Jerónimos de Guadalupe 30107 (Murcia). Esta entidad le garantiza la adopción de las medidas oportunas para asegurar el tratamiento confidencial de dichos datos.

En Guadalupe (Murcia) a ..... de ..... de.....

El investigador,

Fdo:..... Fdo: .....

## ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA CESIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS A BIOBANCO



**BIOBANC-MUR**  
Biobanco en Red de la Región de Murcia



### DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL DONANTE (v.3)

#### UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.

En el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*, igual que en la mayoría de hospitales, además de la asistencia a los pacientes, se realiza investigación biomédica. La finalidad de esta investigación es progresar en el conocimiento de las enfermedades y en su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Esta investigación biomédica requiere recoger datos clínicos y muestras biológicas de pacientes y donantes sanos para analizarlos y obtener conclusiones con el objetivo de conocer mejor las enfermedades y avanzar su diagnóstico y/o tratamiento.

Las muestras y datos clínicos obtenidos para el diagnóstico o control de las enfermedades, una vez utilizadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para la investigación. De hecho, muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios

**Solicitamos su autorización para incorporar al *Biobanc-Mur Nodo Área I* del hospital el material biológico sobrante de las pruebas que, como parte del actual proceso asistencial, se le han realizado o se le van a realizar en este centro, con el fin de que puedan ser utilizadas en investigación biomédica.**

Siguiendo lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos Personales, y sus normas de desarrollo, le solicitamos que lea detenidamente este documento de información y el consentimiento informado que se le adjunta al final para su firma, si está de acuerdo en participar en esta propuesta

**¿Qué es un biobanco?:** *Institución para favorecer la investigación y la salud.*

Un biobanco es una institución, regulada por leyes específicas, que facilita la investigación biomédica, es decir, aquella dirigida a promover la salud de las personas.

Las muestras incluidas en un biobanco pueden ser cedidas para investigación en Medicina, siempre bajo la supervisión de un comité científico y otro de ética. Las muestras se cederán generalmente sin información personal asociada, aunque a veces podrá ser necesario el acceso a la historia clínica o al resultado de otras pruebas para completar la investigación.

La investigación biomédica es, hoy en día, un fenómeno global por lo que ocasionalmente estas muestras podrán ser cedidas a grupos de investigación fuera de España, siempre que se cumplan los requisitos de la legislación española y lo aprueben los correspondientes comités.

**Muestras biológicas e información asociada:** *En ningún caso se le practicarán más pruebas de las imprescindibles para su adecuada atención médica.*

Se guardará y dispondrá del material biológico sobrante que se le extraiga durante el proceso asistencial (muestras de sangre, líquidos biológicos y/o tejidos), sin que este hecho le cause molestias adicionales. La donación de muestras excedentes de este proceso asistencial no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles. Las muestras y la información asociada a las mismas se custodiarán y/o guardarán en el Biobanco *Biobanc-Mur Nodo Área I* del *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca* hasta su extinción. Este Biobanco forma parte como nodo de la Red Temática de Investigación Cooperativa (RETIC) de Biobancos del Instituto de Salud Carlos III con la referencia *RD09/0076/00065*, y está en proceso de Registro con el desarrollo de la normativa regional de Biobancos que aplica la normativa nacional.

Este biobanco acoge colecciones organizadas de muestras biológicas e información asociada en las condiciones y garantías de calidad y seguridad que exige la legislación anteriormente referida y los códigos de conducta aprobados por los Comités de Ética. Dichas muestras y su información asociada quedan disponibles para aquellos investigadores que lo soliciten al biobanco.



**Biobanc-Mur. Biobanco en Red de la Región de Murcia**  
Red Nacional de Biobancos - ISCIII. Versión julio 2012



**BIOBANC-MUR**  
Biobanco en Red de la Región de Murcia



Cualquier estudio de investigación para el que se solicite la utilización de estos datos o muestras deberá disponer siempre de la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI) competente, que velará para que los investigadores desarrollen sus estudios siguiendo siempre las más estrictas normas éticas y legales. Además, el comité científico del biobanco garantizará que los proyectos sean de excelencia científica.

A partir de las muestras donadas, en los casos en que la investigación lo requiera, se realizarán estudios genéticos, y a partir de ellos se puede obtener información acerca de su salud y la de sus familiares. Siempre se actuará velando por la protección de esta información (ver apartado de protección de datos y confidencialidad).

Por este consentimiento, los responsables del Biobanco del Hospital podrán consultar su historial clínico, solamente en el caso de que ello sea imprescindible para la realización del proyecto para el que se soliciten las muestras y previa autorización por parte del Comité de Ética correspondiente.

En caso de ser necesaria alguna muestra adicional, la institución sanitaria se podría poner en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración. En este caso se le informará de los motivos y se le solicitará de nuevo su consentimiento.

**Protección de datos y confidencialidad: Las muestras se conservarán codificadas.**

Los datos personales que se recojan serán obtenidos, tratados y almacenados cumpliendo en todo momento el deber de secreto, de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal.

La identificación de las muestras biológicas del Biobanco será sometida a un proceso de codificación. A cada muestra se le asigna un código de identificación, que será el utilizado por los investigadores. Únicamente el personal autorizado por el biobanco podrá relacionar su identidad con los citados códigos. Mediante este proceso los investigadores que soliciten muestras al biobanco no podrán conocer ningún dato que revele su identidad. Asimismo, aunque los resultados obtenidos de la investigación realizada con sus muestras se publiquen en revistas científicas, su identidad no será facilitada. En aquellos estudios en los que no se prevean resultados potencialmente útiles para su salud, y de acuerdo con el correspondiente Comité de Ética, las muestras y datos podrán ser anonimizadas, es decir, no habrá ninguna posibilidad de volver a asociar la muestra con su identidad.

Sus muestras y los datos clínicos asociados a las mismas, pasarán a formar parte del fichero del Biobanco, inscrito en la Agencia de Protección de datos.

*Responsable del fichero : Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia.  
Dirección Postal: Calle Luis Fontes Pagan, 9-1, 30003 Murcia*

Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y objeción, así como obtener información sobre el uso de sus muestras y datos asociados, dirigiéndose a:

Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia  
Responsable del nodo Calle Luis Fontes Pagan, 9-1, 30003 Murcia  
Tel.: 968359757 E-mail: juanp.serna@carm.es

**Carácter altruista de la donación. La cesión de muestras biológicas que usted realiza al Biobanco del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca es gratuita.**

La donación tiene por disposición legal carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico por la misma, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación biomédica. Sin embargo, los conocimientos obtenidos gracias a los estudios llevados a cabo a partir de su muestra y de muchas otras pueden ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.



**Biobanc-Mur. Biobanco en Red de la Región de Murcia**  
Red Nacional de Biobancos - ISCIII. Versión julio 2012



**BIOBANC-MUR**  
**Biobanco en Red de la Región de Murcia**



**Participación voluntaria. Su negativa NO repercutirá en su asistencia médica, presente o futura**

Su participación es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos y esto no repercutirá negativamente en su asistencia médica, presente o futura.

**Revocación del consentimiento: si usted decide firmar este consentimiento, podrá también cancelarlo libremente.**

Si en un futuro usted quisiera anular su consentimiento, sus muestras biológicas serían destruidas y los datos asociados a las mismas serían retirados del biobanco. También podría solicitar la anonimización de las muestras, en cuyo caso se eliminaría la relación entre sus datos personales (que revelan su identidad) y sus muestras biológicas y datos clínicos asociados. Los efectos de esta cancelación o anonimización no se podrían extender a la investigación que ya se hubiera llevado a cabo.

Si deseara anular su consentimiento, deberá solicitarlo por escrito al Director del Biobanco, en la dirección anteriormente indicada.

**Información sobre los resultados de la investigación: se le proporcionará información si usted desea recibirla**

En el caso de que usted lo solicite expresamente, el Biobanco podrá proporcionarle información acerca de cuáles son las investigaciones en que se han utilizado sus muestras y de los resultados globales de dichas investigaciones, salvo en el caso de cancelación o anonimización.

Los métodos utilizados en investigación Biomédica suelen ser diferentes de los aprobados para la práctica clínica, por lo que no deben de ser considerados con valor clínico para usted. Sin embargo, en el caso que estas investigaciones proporcionen datos que pudieran ser clínica o genéticamente relevantes para usted e interesar a su salud o a la de su familia, le serán comunicados si así lo estima oportuno. Asimismo, podría darse el caso de obtenerse información relevante para su familia, le corresponderá a usted decidir si quiere o no comunicárselo. Si Ud. quiere que se le comunique dicha información relevante debe consignarlo en la casilla que aparece al final de este documento.

Si usted no desea recibir esta información, tenga en cuenta que la ley establece que, cuando la información obtenida sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, un Comité de expertos estudiará el caso y deberá decidir si es conveniente informar a los afectados o a sus representantes legales.

**Por favor, pregunte al personal sanitario que le ha comunicado esta información sobre cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación con este consentimiento. Asimismo, puede comentar sus dudas con su médico, quien le pondrá en contacto con el personal sanitario autorizado.**

*Le agradecemos su desinteresada colaboración con el avance de la ciencia y la medicina. De esta forma está usted colaborando a vencer las enfermedades y ayudar a multitud de enfermos actuales y futuros.*



**Biobanc-Mur. Biobanco en Red de la Región de Murcia**  
 Red Nacional de Biobancos – ISCIII. Versión julio 2012



**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO**

Nombre y Apellidos (donante).....  Etiqueta Identificativa Paciente  Edad:      Sexo:      DNI:.....	Persona del centro que informa .....  DNI:.....
--	--

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo 1* en los términos antes explicados, por favor, lea, complete y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante autoriza al *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca* a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el *Biobanco Biobanc-Mur Nodo 1*, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

Confirmo que:

1. Autoriza al *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca* a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el *Biobanc-Mur Nodo 1*, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

SI       NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia       SI       NO      Teléfono o E-mail de contacto.....

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales  
 SI       NO      Teléfono o E-mail de contacto: .....

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:  
 .....  
 .....

DONANTE	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma

En....., a.... de..... de.....



**BIOBANC-MUR**  
**Biobanco en Red de la Región de Murcia**



**CONSENTIMIENTO INFORMADO ANTE TESTIGOS**

**UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.**

Nombre y Apellidos (donante).....  Etiqueta Identificativa Paciente  Edad:      Sexo:      DNI:.....	Persona del centro que informa .....  DNI:.....
--	--

Nombre y apellidos del testigo que firma..... DNI.....

Relación con el donante:.....

Sí ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo 1* en los términos antes explicados, por favor, lea complete y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante confirma que el donante:

1. Autoriza al *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca* a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el *Biobanc-Mur Nodo 1*, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

SÍ       NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia       SÍ       NO      Teléfono o E-mail de contacto.....

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales  
 SÍ       NO      Teléfono o E-mail de contacto: .....

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:

.....  
 .....

5. Me autoriza a firmar en su nombre.

TESTIGO	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma

En....., a.... de..... de.....



**BIOBANC-MUR**  
Biobanco en Red de la Región de Murcia



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES**

**UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO.**

Nombre y Apellidos (donante).....  Etiqueta Identificativa Paciente  Edad:      Sexo:      DNI:.....	Persona del centro que informa  .....  DNI:.....
--	--

Nombre y apellidos del tutor legal que firma..... DNI:.....

Relación con el donante:.....

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo Área I* en los términos antes explicados, por favor, lea y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante autoriza al *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca* a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el *Biobanco Biobanc-Mur Nodo Área I*, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

El abajo firmante confirma que:

1. Se me ha informado que, llegada la mayoría de edad de mi representado, este tendrá derecho a revocar o modificar este consentimiento, para lo cual deberá estar debidamente informado. En caso de que no ejerza dicho derecho, se considerará que el actual documento de consentimiento informado sigue vigente.  
 SI       NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia       SI       NO      Teléfono o E-mail de contacto.....

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales  
 SI       NO      Teléfono o E-mail de contacto: .....

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:

.....  
.....

5. Me autoriza a firmar en su nombre.

TUTOR	ASENTIMIENTO DEL MENOR CAPACITADO	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma	Firma



## ANEXO 4. CUESTIONARIO CLÍNICO

### ESTUDIO POBLACIONAL DE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE EN MURCIA

Datos pacientes (pegatina)

Fecha cumplimentación:

Sexo: 2 M 1V      fecha nacimiento:      Edad diagnóstico:

Crisis: 1Si 0No

Mutación 669\_698del:      si      no (especificar):

#### ANTECEDENTES (PAI-M Y PAI-L).

FUMADOR      1Si 0No      2Si exfumador años:  
Número cigarros día:      Edad inicio

ALCOHOL      2Si (cronico) 1Si (fin de semana) 0No      Cantidad: Edad inicio:

FÁRMACOS      1Si 0No (*fármacos potencialmente perjudiciales no desencadentaes de crisis*).

Tipo:

ACHO:      Si No

THS:      Si No

HTA:      1Si (*en tratamiento*) 0No

Edad del diagnóstico:

Control HTA: 1 Bien      2 regular      3 mal

Crisis hipertensivas: 1Si      0No

Número de crisis:

Número de fármacos para control: 1 2 3 >3

DISLIPEMIA:      1Si 0No

Edad diagnóstico:

Hipercolesterolemia: 1Si 0No

Hipertrigliceridemia: 1Si 0No

DIABETES:      1Si 0No

Tipo 1 Tipo 2

Edad diagnóstico:

Insulina: 1Si 0No

CRISIS EPILÉPTICAS:	1 Si ( <i>en ataques PAI</i> )	2 Si ( <i>independiente de PAI</i> )	0 No
	Tipo de epilepsia:		
	Número de crisis:		
	Tratamiento: si no		
	Número de fármacos para control: 1 2 3 >3		
	Fármacos crónicos usados antes no útiles:		
	Fármacos útiles:		
ENFERMEDAD RENAL:	1Si 0No	IRC: 1Si 0No	
	Diálisis: 1Si 0No		
	Edad diagnóstico:		
	Edad diálisis:		
	Tipo enfermedad renal:		
GINECOLÓGICO:	Número Embarazos		
	Número abortos		
	Trimestre abortos	1 2 3	
	Reproducción asistida	1Si 0No	
	Sd. HELLP	1Si 0No	
	Crisis epilépticas en embarazo	1Si 0No	
	Crisis de PAI	1Si 0No	
	Otras complicaciones embarazo:		
ANTECEDENTES PSIQUIÁTRICOS:	1Si 0No		
	Depresión:	1 Si 2 Si en crisis	0No
	Ansiedad:	1 Si 2 Si en crisis	0No
	Alucinaciones:	1 Si 2 Si en crisis	0No
	Brotos psicóticos:	1 Si 2 Si en crisis	0No
	Número de brotes psicóticos:		
	Edad de inicio antecedentes.		
	Edad inicio depresión		
	Edad inicio ansiedad		
	Edad inicio alucinaciones		
	Edad inicio brotes psicóticos		
DEMENCIAS	1Si 0No		
	Tipo:		
	Edad de inicio:		

ENFERMEDAD HEPÁTICA: 1Si 0No

Hipertransaminemia 1Si 0No

Cirrosis: 1Si 0No

Carcinoma hepatocelular: 1Si 0No

Edad diagnóstico:

Estadaje al diagnóstico:

Otro tipo:

OTRAS NEOPLASIAS 1Si 0No Tipo:

VIH 1Si 0No

Tratamiento QT

Antirretroviral recibido: 1Si 0No Tipo (QT o antiretro):

### **BROTOS (PAI-M)**

*(Manifestaciones clínicas agudas con periodo de latencia intercalado, sin otra causa aparente y con niveles de precursores porfirínicos documentados y elevados)*

Número de brotes:

Edad del primer brote:

Edad del brote con mayor morbilidad:

Número de ingresos hospitalarios atribuidos a PAI:

Años desde el último brote:

### **SÍNTOMAS CRÓNICOS**

Fatiga: 1Si 0No

Mialgias: 1Si 0No

Insomnio: 1Si 0No *(en ausencia de otras causas)*

Dolor abdominal/dispepsia 1Si dolor 2Si dispepsia 0No

Hiperémesis gravídica: 1Si 0No

Incapacidad: 1: leve 2:grave 3: leve tras brote 4: grave tras brote

Parestesias 1 Si 0No

Polineuropatía 1Si 0No

Prox Distal

Axn Desm

Otros:

**EXPLORACIÓN FÍSICA**

TAS

TAD:

Peso:

Talla:

Perímetro cefálico:

**EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA**

Signos de polineuropatía	Si	No		
Hiporreflexia	0 no	1 distal	2 proximal	
Hipoestesia algésica	0 no	1 distal	2 proximal	
Hipoestesia táctil	0 no	1 distal	2 proximal	
Hipopalestesia	0 no	1 distal	2 proximal	
Debilidad	0 no	1 distal	2 proximal	
Impresión clínica de PNP	sensitiva gruesa 1    sensitiva fina2    motora 3			
Romberg	0 No	1 no cae	2 cae	
Temblor	0	1 Reposo	2 intencion	3 postural
Marcha em tandem	0	1 no cae	2 cae	

Focalidad neurológica no explicada

0: no	1: sensitiva central	2: motora central
3: sensitiva periférica	4: motora periférica	

• **ECO ABDOMINAL:**      0 normal                      1 anormal:

## ANEXO 5. CUESTIONARIO “EUROQOL 5 DIMENSIONS”. VERSIÓN EQ-5D-5L

### SU ESTADO DE SALUD HOY (EQ-5D-5L)

### SU ESTADO DE SALUD HOY (EQ-5D-5L)

Entrevistador/a léale al informante: “Dígame qué afirmaciones de las siguientes que le voy a leer describe mejor su estado de salud en el día de hoy”

#### Movilidad

- 1. No tengo problemas para caminar
- 2. Tengo problemas leves para caminar
- 3. Tengo problemas moderados para caminar
- 4. Tengo problemas graves para caminar
- 5. No puedo caminar

#### Autocuidado

- 1. No tengo problemas para lavarme o vestirme
- 2. Tengo problemas leves para lavarme o vestirme
- 3. Tengo problemas moderados para lavarme o vestirme
- 4. Tengo problemas graves para lavarme o vestirme
- 5. No puedo lavarme o vestirme

Actividades cotidianas (Ej: trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades en tiempo libre)

- 1. No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- 2. Tengo problemas leves para realizar para mis actividades cotidianas
- 3. Tengo problemas moderados para realizar mis actividades cotidianas
- 4. Tengo problemas graves para realizar mis actividades cotidianas
- 5. No puedo realizar mis actividades cotidianas

#### Dolor/malestar

- 1. No tengo ni dolor ni malestar
- 2. Tengo dolor o malestar leve
- 3. Tengo dolor o malestar moderado
- 4. Tengo dolor o malestar fuerte
- 5. Tengo dolor o malestar extremo

#### Ansiedad/depresión

- 1. No estoy ansioso/a ni deprimido/a
- 2. Estoy levemente ansioso/a o deprimido/a
- 3. Estoy moderadamente ansioso/a o deprimido/a
- 4. Estoy muy ansioso/a o deprimido/a
- 5. Estoy extremadamente ansioso/a o deprimido/a

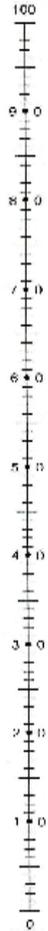
## SU ESTADO DE SALUD HOY (EQ-5D-5L)

Para ayudar a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en la cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es "Su estado de salud en el día de HOY". Por favor, marque con una cruz en el termómetro, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

**Su estado  
de salud  
Hoy**

El mejor estado  
de salud  
imaginable



El peor estado  
de salud  
imaginable