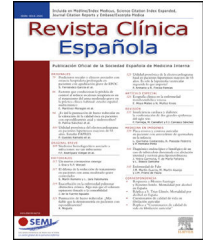




# Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

## Preguntas PICO y metodología DELPHI para mejorar el manejo de los pacientes con porfiria hepática aguda



A. Riera-Mestre<sup>a,b,c,\*</sup>, J.S. García Morillo<sup>d</sup>, J. Castelbón Fernández<sup>e,f,g</sup>,  
M.E. Hernández-Contreras<sup>h,i</sup>, P. Aguilera Peiró<sup>j,k,l,m</sup>, J. Jacob<sup>b,c,n</sup>,  
F. Martínez Valle<sup>o</sup>, E. Guillén-Navarro<sup>k,p,q,r,1</sup> y M. Morales-Conejo<sup>e,f,g,1</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup> Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Minoritarias del Adulto, CSUR de Errores Innatos del Metabolismo del Adulto, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>e</sup> Unidad de Enfermedades Minoritarias y Errores Congénitos del Metabolismo del Adulto (CSUR), Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>f</sup> Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, España

<sup>g</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), unidad 723, Madrid, España

<sup>h</sup> Servicio de Medicina Interna, CSUR de Enfermedades Metabólicas Congénitas para Niños y Adultos, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>i</sup> Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia (UMU), Murcia, España

<sup>j</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Clínico, Barcelona, España

<sup>k</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España

<sup>l</sup> Departamento de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>m</sup> Fundació de Recerca Clínic Barcelona - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FRCB-IDIBAPS), Barcelona, España

<sup>n</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>o</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>p</sup> Sección de Genética Médica y Servicio de Pediatría, CSUR de Enfermedades Metabólicas Congénitas para Niños y Adultos, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>q</sup> Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia (UMU), Murcia, España

<sup>r</sup> Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Pascual Parrilla (IMIB), Murcia, España

Recibido el 21 de marzo de 2024; aceptado el 5 de abril de 2024

Disponibile en Internet el 30 de abril de 2024

### PALABRAS CLAVE

Enfermedades minoritarias;  
Porfiria;

### Resumen

**Antecedentes:** Las porfirias hepáticas agudas (PHA) son un grupo de enfermedades minoritarias que incluyen la porfiria aguda intermitente, la porfiria variegata, la coproporfiria hereditaria y la porfiria por deficiencia de la 5-aminolevulínico ácido deshidratasa. Los síntomas de la PHA

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ariera@bellvitgehospital.cat](mailto:ariera@bellvitgehospital.cat) (A. Riera-Mestre).

<sup>1</sup> Estos autores comparten última posición.

Porfiria hepática aguda;  
Metodología DELPHI;  
Preguntas PICO

son inespecíficos, lo que, junto a su baja prevalencia, hacen que el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes sean complejos.

**Materiales y métodos:** Este proyecto utilizó la metodología DELPHI para responder unas preguntas PICO relacionadas con el manejo de pacientes con PHA. El objetivo fue alcanzar un consenso multidisciplinario entre expertos en porfiria sobre esas preguntas PICO para mejorar el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con PHA.

**Resultados:** Se definieron diez preguntas PICO y se agruparon en cuatro dominios: 1. Diagnóstico bioquímico de los pacientes con PHA. 2. Estudio molecular de los pacientes con PHA. 3. Seguimiento de los pacientes con PHA. 4. Cribado de complicaciones a largo plazo en los pacientes con PHA.

**Conclusiones:** Las preguntas PICO y la metodología DELPHI han proporcionado un consenso sobre temas relevantes y controvertidos para mejorar el manejo de pacientes con PHA.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Rare diseases;  
Porphyria;  
Acute hepatic porphyria;  
DELPHI methodology;  
PICO questions

## PICO questions and DELPHI methodology for improving the management of patients with acute hepatic porphyria

### Abstract

**Background:** Acute hepatic porphyrias (AHPs) are a group of rare diseases that encompasses acute intermittent porphyria, variegate porphyria, hereditary coproporphyria, and 5-aminolaevulinic acid dehydratase deficiency porphyria. Symptoms of AHP are nonspecific which, together with its low prevalence, difficult the diagnosis and follow-up of these patients.

**Material and methods:** This project used DELPHI methodology to answer PICO questions related to management of patients with AHPs. The objective was to reach a consensus among multidisciplinary porphyria experts providing answers to those PICO questions for improving diagnosis and follow-up of patients with AHP.

**Results:** Ten PICO questions were defined and grouped in four domains: 1. Biochemical diagnosis of patients with AHP. 2. Molecular tests for patients with AHP. 3. Follow-up of patients with AHP. 4. Screening for long-term complications of patients with AHP.

**Conclusions:** PICO questions and DELPHI methodology have provided a consensus on relevant and controversial issues for improving the management of patients with AHP.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El grupo hemo es el componente no aminoacídico de distintas proteínas esenciales para llevar a cabo una amplia gama de funciones vitales, como la hemoglobina, las catalasas o las peroxidases. El grupo hemo se sintetiza a través de ocho pasos enzimáticos, y las variantes patogénicas o mutaciones en los genes que codifican estas enzimas dan lugar a los ocho subtipos de porfiria<sup>1,2</sup>. Las porfirias hepáticas agudas (PHA) son un subgrupo de enfermedades minoritarias (ORPHA: 95157) que incluyen la porfiria aguda intermitente (PAI) (la más común), la porfiria variegata (PV), la coproporfiria hereditaria (CPH) y la extremadamente infrecuente porfiria por deficiencia de ácido delta-aminolevulínico (ALA) deshidratasa (ADP)<sup>3,4</sup>. La PV y la CPH son porfirias mixtas, que presentan además afectación cutánea<sup>1-4</sup>. En pacientes con PHA, ante la exposición a factores precipitantes, la disminución del grupo hemo por el bloqueo enzimático provoca la inducción de la ALA sintasa 1 hepática (ALAS1), lo que, unido al bloqueo enzimático que el paciente presenta por su enfermedad, resulta en la acumulación de ALA y

porfobilinógeno (PBG), los llamados precursores de porfirinas. Estos precursores causan daño al sistema nervioso y otros órganos, ocasionando crisis agudas potencialmente mortales y manifestaciones crónicas de la enfermedad<sup>2,4</sup>.

Aunque sugestivos, los síntomas de la PHA son inespecíficos y tienen una gravedad muy variable. Por ello, la detección de niveles elevados en orina de ALA y PBG son hallazgos clave para el diagnóstico de una crisis aguda<sup>2</sup>. El test de Hoesch puede detectar la presencia de PBG en la orina de manera sencilla y rápida, convirtiéndose en una prueba cualitativa de primera línea en el cribado de una posible crisis de porfiria. En esta prueba, se agregan dos gotas de orina fresca a 1 ml de reactivo de Ehrlich (solución que contiene el indicador de PBG p-dimetilaminobenzaldehído disuelto en ácido clorhídrico). En caso de un aumento de PBG en la muestra de orina, al entrar en contacto con el indicador, se desarrolla inmediatamente un color rojo cereza en todo el tubo después de la agitación<sup>5,6</sup>. Los precursores de porfirina deben determinarse y cuantificarse específicamente en orina después del test de Hoesch para confirmar el diagnóstico. Para ello, no

es necesario una muestra de orina de 24 horas, pero debe emplearse una muestra de orina simultánea y deben corregirse las concentraciones de ALA y PBG para evitar sesgos por dilución, mediante su correlación con la concentración de creatinina en la muestra obtenida<sup>5,7</sup>.

Los síntomas y el curso clínico de la PHA son muy variables, dificultando el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes. De hecho, Waldenström describió la porfiria aguda como la «pequeña imitadora» en 1937, contrastándola con la sífilis, la «gran imitadora» de principios del siglo<sup>8</sup>. En este sentido, nuestro estudio tiene como objetivo buscar un consenso entre expertos en porfiria para mejorar el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con PHA.

## Materiales y métodos

### Diseño del estudio

Se trata de un trabajo multicéntrico y multidisciplinario entre expertos en el manejo de pacientes con PHA. La duración del proyecto fue de 6 meses, desde junio hasta diciembre de 2023. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona, España; número de aprobación PR280/23).

El objetivo principal fue alcanzar un consenso sobre la prevención, el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con PHA en diferentes escenarios clínicos controvertidos, excluyendo el tratamiento farmacológico.

La metodología utilizada estableció un conjunto de problemas clínicos mediante preguntas PICO (del inglés *Patient, Intervention, Comparison, Outcomes*) y después se aplicó el método DELPHI para elaborar las respuestas<sup>9-11</sup>. DELPHI es una metodología estructurada que recopila sistemáticamente opiniones de expertos sobre un problema específico y permite construir un consenso del grupo<sup>10,11</sup>. La característica clave que permite llegar al consenso es que los participantes reciben retroalimentación sobre sus respuestas y pueden ir las ajustando y acordando mediante un proceso iterativo<sup>10,11</sup>. Los beneficios de la combinación de preguntas PICO y la metodología DELPHI se han descrito ampliamente en estudios previos<sup>9-12</sup>.

Un Comité Científico (AR-M, EG-N y MM-C) reclutó un panel de seis expertos (JSGM, JCF, MEH-C, PAP, JJ y FMV) en el manejo de pacientes con porfiria de diferentes centros de España. El proyecto se desarrolló en cuatro fases. En la fase 1 se definieron los dominios y las preguntas PICO. En la fase 2 se discutieron y respondieron a las preguntas PICO en tres rondas grabadas. En la fase 3, mediante varias rondas de retroalimentación con todos los expertos, se redactó una respuesta global para cada pregunta PICO. El panel de expertos utilizó los términos «recomienda» o «sugiere» en función de que la fuerza de la recomendación fuera fuerte o débil, de acuerdo al grado en el que se puede tener confianza en que los efectos deseables de una intervención superan a sus efectos indeseables<sup>13</sup>. Finalmente, en la fase 4, cada miembro del panel valoró individualmente si estaba de acuerdo, en desacuerdo o ni de acuerdo ni en desacuerdo con las respuestas a las preguntas PICO, y se recopiló el grado de consenso según las frecuencias absolutas de dicha valoración.

## Terminología utilizada

El panel utilizó algunos términos clave y definiciones recientemente establecidos por la Red Europea de Porfiria (*European Porphyria Network [EPN]*) para los términos relacionados con el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con PHA<sup>7</sup>. Estas definiciones de los patrones típicos de porfiria según los síntomas y la excreción de precursores en orina se muestran en la [figura 1](#). Así, se adoptó la definición de crisis aguda de porfiria como aquel episodio que incluye  $\geq 2$  de las siguientes manifestaciones: dolor intenso (principalmente en el abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento, retención o incontinencia urinaria, hipertensión arterial sistémica, taquicardia, hiponatremia, neuropatía periférica o afectación del sistema nervioso central (por ejemplo, convulsiones, psicosis o síndrome de encefalopatía posterior reversible), típicamente persistiendo durante más de 24 horas en ausencia de otras explicaciones probables, *junto con* elevación de precursores (ALA y PBG) en orina. Se definió una crisis aguda de porfiria como grave si estaba asociada con  $\geq 1$  de las siguientes características: retención o incontinencia urinaria, hiponatremia significativa, arritmias, neuropatía periférica o afectación del sistema nervioso central. El panel de expertos se refirió como fenotipo bioquímico compatible aquel que incluye la excreción aumentada de precursores de porfirinas (ALA y PBG) en orina y de porfirinas tanto en orina como en heces (en este último caso, en las porfirias mixtas, PV y CPH). Este fenotipo bioquímico completo permite realizar el diagnóstico bioquímico entre los diferentes subtipos de porfiria.

## Resultados

Se definieron 10 preguntas PICO divididas en cuatro dominios ([tabla 1](#)).

### Dominio 1. Diagnóstico bioquímico de los pacientes con PHA

PICO 1. ¿En qué pacientes atendidos en servicios de urgencias por dolor abdominal deberíamos realizar el test de Hoesch?

1. En aquellos pacientes con antecedentes de dolor abdominal recurrente o incluso si es el primer episodio con dolor intenso o grave (por ejemplo, con hiponatremia o afectación neurológica), se recomienda realizar el test de Hoesch como parte del estudio etiológico inicial.
2. Se sugiere realizar el test de Hoesch en adultos jóvenes (15-50 años) atendidos en urgencias por dolor abdominal, sin un diagnóstico específico después de haberse realizado un estudio etiológico razonable.

*Consenso:* de acuerdo 9/9.

*Comentarios.* La simplicidad del test de Hoesch lo convierte en una herramienta valiosa en entornos de urgencias, donde un diagnóstico rápido es esencial para iniciar un tratamiento adecuado<sup>5,6</sup>. El dolor abdominal es el síntoma más común de una crisis aguda y suele ser grave, generalizado y acompañado de náuseas, vómitos, estreñimiento

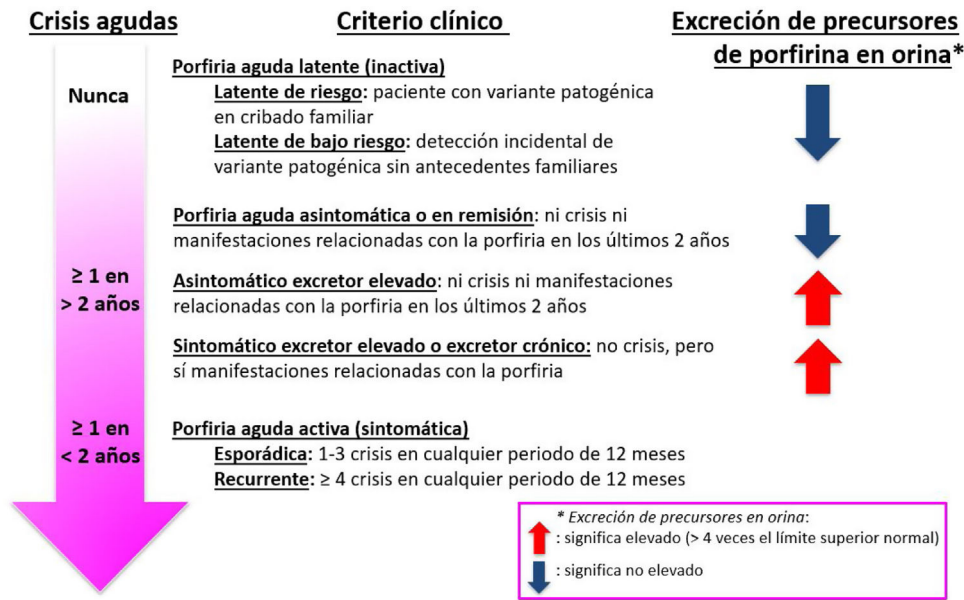


Figura 1 Patrones típicos de porfiria según los síntomas y la excreción de precursores en orina.

o diarrea<sup>14</sup>. La PHA debe considerarse en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal, especialmente cuando una evaluación diagnóstica inicial no sugiere una causa más común, incluso en pacientes varones. Después de un resultado positivo en el test de Hoesch, es imprescindible la determinación cuantitativa del fenotipo bioquímico compatible para confirmar el diagnóstico e identificar el subtipo de porfiria<sup>5-7</sup>.

PICO 2. En el diagnóstico diferencial de la neuropatía axonal sensitivo-motora aguda/subaguda progresiva ¿debemos incluir la PHA y qué test inicial debemos realizar?

1. En pacientes con neuropatía axonal sensitivo-motora aguda/subaguda progresiva tipo Guillain-Barré con características atípicas se recomienda realizar el test de Hoesch para acelerar el diagnóstico y poder administrar el tratamiento adecuado.
2. Si hay una alta sospecha clínica, se recomienda solicitar simultáneamente un estudio cuantitativo de precursores (ALA y PBG) en orina, incluso si el resultado del test de Hoesch resultara negativo.

*Consenso:* de acuerdo 9/9.

*Comentarios.* La neuropatía periférica en la PHA puede ser motora, sensitiva o mixta, y los síntomas son altamente variables, incluyendo dolor en las extremidades, debilidad muscular o pérdida de sensibilidad. Aunque poco común, la PHA también puede manifestarse como una parálisis ascendente progresiva aguda, simulando el síndrome de Guillain-Barré<sup>15,16</sup>. El inicio puede ser simétrico o asimétrico y afectar proximalmente los brazos o las piernas. Esta condición puede progresar a cuádruplejía e insuficiencia respiratoria, requiriendo ingreso en una unidad de cuidados intensivos<sup>15,16</sup>.

Es importante destacar que la PHA es tratable y, por tanto, la potencial discapacidad se puede prevenir si la

neuropatía se diagnostica y trata precozmente. Puede haber señales de sospecha de PHA como causa de los síntomas neurológicos, como antecedentes recientes de dolor abdominal, hiponatremia o factores precipitantes conocidos<sup>2,17</sup>. El test de Hoesch puede ser una herramienta inicial y eficiente en el proceso diagnóstico<sup>5,6</sup>.

PICO 3. ¿Cuál debería ser el siguiente paso diagnóstico en aquellos pacientes con sospecha de PHA y un test de Hoesch negativo?

1. Si persiste una alta sospecha clínica, se recomienda cuantificar la excreción urinaria de precursores de porfirinas (ALA y PBG) antes de descartar una crisis aguda de porfiria.

*Consenso:* de acuerdo 9/9.

*Comentarios.* En pacientes con una alta sospecha clínica se necesitan pruebas adicionales para confirmar el diagnóstico y el tipo de porfiria, incluso si el resultado del test de Hoesch es negativo<sup>5-7</sup>. De hecho, pequeños aumentos en PBG pueden pasar desapercibidos al utilizar esta prueba. A pesar de ello, esta es una situación muy inusual en pacientes con una crisis aguda, ya que presentan niveles marcadamente elevados de PBG en orina (en el rango de 10-20 veces más altos)<sup>5,6</sup>. Otros posibles falsos negativos del test de Hoesch incluyen problemas técnicos, aunque son muy poco comunes en esta prueba tan sencilla<sup>5</sup>. Hay que considerar también que el test de Hoesch es negativo en la ADP y además en la tirosinemia hereditaria tipo I y en algunas entidades con síntomas superponibles a la PHA, como el saturnismo, donde solo se produce elevación de ALA<sup>5,14,18</sup>.

A pesar de estas situaciones poco comunes, la fiabilidad de la prueba depende del escenario clínico. Si hay dolor abdominal grave, un resultado negativo debería orientar a otras causas distintas de la PHA. Sin embargo, en mujeres jóvenes, un resultado negativo debería confirmarse con la

**Tabla 1** Dominios con sus respectivas preguntas PICO

Dominio	Preguntas PICO
<b>Dominio 1.</b> Diagnóstico bioquímico de los pacientes con PHA	<b>PICO 1. ¿En qué pacientes atendidos en servicios de urgencias por dolor abdominal deberíamos realizar el test de Hoesch?</b> P: Pacientes adultos jóvenes (15-50 años) atendidos en servicios de urgencias por dolor abdominal. I: Realizar el test de Hoesch. C: No realizarlo. O: Diagnóstico de PHA.
	<b>PICO 2. En el diagnóstico diferencial de la neuropatía axonal sensitivo-motora aguda/subaguda progresiva ¿debemos incluir la PHA y qué test inicial debemos realizar?</b> P: Pacientes con neuropatía atípica tipo síndrome de Guillain-Barré. I: Realizar el test de Hoesch y determinación de precursores de porfirinas en orina. C: No realizarlo. O: Diagnóstico de PHA.
	<b>PICO 3. ¿Cuál debería ser el siguiente paso diagnóstico en aquellos pacientes con sospecha de PHA y un test de Hoesch negativo?</b> P: Paciente con sospecha clínica de PHA y un test de Hoesch negativo. I: Realizar un estudio bioquímico cuantitativo de precursores en orina. C: No realizarlo. O: Diagnóstico de PHA.
<b>Dominio 2.</b> Estudio molecular de los pacientes con PHA	<b>PICO 4. ¿Qué estudio complementario se debería realizar en pacientes con fenotipo clínico y bioquímico compatible con PHA?</b> P: Paciente con sospecha clínica de PHA y perfil bioquímico compatible. I: Realizar estudio genético de los genes asociados (HMBS, CPOX, PPOX y ALAD) mediante secuenciación masiva (panel/exoma clínico) o Sanger. C: No realizarlo. O: Confirmación de PHA.
	<b>PICO 5. ¿Qué estudios deberíamos realizar en pacientes con perfil clínico-bioquímico compatible con PHA y secuenciación masiva de los genes asociados negativa o no concluyente?</b> P: Paciente con síntomas y alteración de parámetros bioquímicos compatibles con PHA y estudio genético negativo o no concluyente. I: Realizar otros estudios genéticos según patrón bioquímico, en un centro de referencia en genética. C: No realizarlo. O: Diagnóstico genético de PHA.
	<b>PICO 6. ¿Qué tipo de estudio complementario de primera línea hay que realizar en los familiares de un paciente con PHA caracterizado genéticamente?</b> P: Familiares asintomáticos de un paciente índice diagnosticado de PHA. I: Realizar estudio genético de la variante familiar asociada a PHA. C: No realizarlo. O: Diagnóstico de PHA en pacientes asintomáticos.
<b>Dominio 3.</b> Seguimiento de los pacientes con PHA	<b>PICO 7. ¿Se debe realizar un seguimiento que incluya determinación de precursores de porfirinas en orina de los pacientes con PHA?</b> P: Pacientes con PHA sintomáticos y asintomáticos. I: Realizar seguimiento bioquímico de precursores de porfirinas en orina periódicamente. C: Realizar exclusivamente seguimiento clínico. O: Valorar el grado de actividad de la PHA.
	<b>PICO 8. En un paciente con PHA que consulta por dolor abdominal, ¿la positividad en el test de Hoesch es siempre diagnóstico de una crisis aguda?</b> P: Pacientes con diagnóstico de PHA y sospecha de crisis aguda. I: Basarse exclusivamente en el test de Hoesch. C: Comparar los niveles de precursores de porfirina (ALA/PBG) en orina de ese momento con su basal y constatar un aumento significativo. O: Diagnóstico / exclusión ante la sospecha de crisis aguda.



**Tabla 1** (continuación)

Dominio	Preguntas PICO
<b>Dominio 4.</b> Cribado de complicaciones a largo plazo en los pacientes con PHA	<p><b>PICO 9. ¿Debe realizarse un cribado del hepatocarcinoma (HCC) en los pacientes con PHA?</b></p> <p>P: Pacientes con PHA, sintomáticos y asintomáticos.                      I: Realizar ecografía periódica (cada 6-12 meses).                      C: No realizarla.                      O: Diagnóstico precoz de HCC.</p> <p><b>PICO 10. ¿Debe realizarse monitorización periódica de la presión arterial (PA) y la función renal en los pacientes con PHA?</b></p> <p>P: Pacientes con PHA sintomáticos y asintomáticos.                      I: Realizar seguimiento periódico (anual) de cifras de PA y función renal (creatinina y tasa de filtración glomerular).                      C: No realizar dichas determinaciones periódicas.                      O: Diagnóstico y tratamiento precoz de hipertensión arterial o insuficiencia renal.</p>

PHA: porfiria hepática aguda; PICO: *Patient, Intervention, Comparison, Outcomes*.

cuantificación de la excreción urinaria de precursores antes de descartar la porfiria<sup>2,4,5,7</sup>.

## Dominio 2. Estudio molecular de los pacientes con PHA

**PICO 4.** ¿Qué estudio complementario se debería realizar en pacientes con fenotipo clínico y bioquímico compatible con PHA?

1. En estos pacientes se recomienda realizar estudio molecular mediante secuenciación masiva (panel específico o exoma clínico).
2. Si el paciente procede de una zona en la que existe una variante genética patogénica con efecto fundador asociada a PHA, el estudio directo de dicha variante mediante secuenciación Sanger puede resultar coste-efectivo.

*Consenso:* de acuerdo 9/9.

*Comentarios.* En pacientes con fenotipo bioquímico compatible con PHA, la confirmación diagnóstica se establece mediante estudio genético. La realización de dicho estudio sin conocer el perfil clínico-bioquímico puede conllevar problemas de interpretación de las variantes genéticas identificadas<sup>4</sup>. En pacientes sin antecedentes familiares estudiados se recomienda la realización de secuenciación masiva (*next generation sequencing* [NGS]) que incluya al menos los cuatro genes asociados a la PHA (*HMBS*, *CPOX*, *PPOX* y *ALAD*), mediante un panel específico o exoma clínico. Con este estudio se caracterizan molecularmente entre el 95 y el 99% de los casos de porfiria<sup>18,19</sup>. El gen implicado con mayor frecuencia es el gen *HMBS*, relacionado con la PAI. La penetrancia actual de este trastorno se desconoce, pero se estima en torno al 1% en portadores asintomáticos, y superior al 20% en aquellas familias con pacientes que manifiestan la enfermedad<sup>20,21</sup>. En el estudio inicial de pacientes procedentes de áreas con efecto fundador identificado, el estudio directo de la variante patogénica mediante secuenciación Sanger resulta actualmente coste-efectivo<sup>19-22</sup>. Asimismo, está indicado realizar

asesoramiento genético antes y después de realizar el test genético.

**PICO 5.** ¿Qué estudios deberíamos realizar en pacientes con perfil clínico-bioquímico compatible con PHA y secuenciación masiva de los genes asociados negativa o no concluyente?

1. Si el perfil clínico y bioquímico es compatible con PHA y no se ha identificado su base genética por secuenciación masiva, se recomienda derivar a un centro de referencia en genética con personal experto en PHA para su estudio avanzado.

*Consenso:* de acuerdo 9/9.

*Comentarios.* El supuesto que exista una evidencia clínica y bioquímica de PHA y que la secuenciación sea negativa o no concluyente, es muy poco frecuente (<5%)<sup>19</sup>. Si la sospecha clínica-bioquímica persiste, se deberán realizar otros estudios genéticos, como la amplificación de sondas múltiples dependientes de ligación (*Multiplex Ligation dependent Probe Amplification* [MLPA]) para descartar deleciones/duplicaciones, secuenciación de lectura larga para cribado de alteraciones estructurales, matriz de hibridación genómica comparada (*comparative genomic hybridisation array* [aCGH]), pruebas funcionales para variantes de significado clínico incierto o estudios enzimáticos específicos, que permitan identificar su base molecular<sup>23</sup>. Para ello es necesaria la derivación de las muestras a un centro de referencia en genética con personal experto en PHA, para la caracterización completa de estos pacientes.

**PICO 6.** ¿Qué tipo de estudio complementario de primera línea hay que realizar en los familiares de un paciente con PHA caracterizado genéticamente?

1. Se recomienda ofrecer estudio genético a los familiares (tanto sintomáticos como asintomáticos) de un paciente con PHA de la variante genética causal identificada, y en caso de resultado positivo hacer el estudio bioquímico basal.

*Consenso:* de acuerdo 9/9.

*Comentarios.* En el estudio de segregación familiar con variante genética patogénica conocida, el estudio directo mediante secuenciación Sanger resulta actualmente coste-efectivo<sup>22</sup>. En los portadores identificados mediante el estudio genético familiar se recomienda una determinación bioquímica cuantitativa basal de precursores de porfirinas (ALA y PBG) en orina, ya que existen portadores latentes excretores. También está indicado realizar asesoramiento genético antes y después de realizar el test genético.

Aunque el paciente pueda no desarrollar nunca la enfermedad, dada la importancia de los factores ambientales desencadenantes en el desarrollo de las crisis, deberían aportarse recomendaciones sobre fármacos y otras situaciones que las pueden precipitar<sup>22,24</sup>. Tener conciencia de ser portador de PHA disminuye la frecuencia de aparición de crisis<sup>25</sup>.

### Dominio 3. Seguimiento de los pacientes con PHA

PICO 7. ¿Se debe realizar un seguimiento que incluya determinación de precursores de porfirinas en orina de los pacientes con PHA?

1. Se recomienda realizar un seguimiento anual con determinación de precursores de porfirinas en orina de todos los pacientes que han sufrido al menos una crisis a lo largo de su vida y de los pacientes con excreción urinaria aumentada de precursores.
2. Se sugiere realizar un seguimiento bianual a los pacientes con porfiria latente o inactiva con determinación de precursores de porfirinas en orina.

*Consenso:* de acuerdo 9/9.

*Comentarios.* Los niveles de ALA y PBG se relacionan con la actividad de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones a largo plazo<sup>26</sup>. Por ello, es necesario realizar un seguimiento de los pacientes con PHA, que se debe adecuar en función de la clínica y la expresión bioquímica<sup>7</sup>. Aunque no se ha especificado la forma y el tiempo de cómo realizarlo, se propone la siguiente estrategia de seguimiento:

- Tras un ingreso por una crisis porfírica sería adecuado que la revisión en la consulta sea en el mes siguiente al alta para reevaluar los factores precipitantes, las medidas preventivas y el adecuado control de los síntomas.
- Los pacientes que han tenido al menos una crisis aguda en su vida, o aquellos que presentan una excreción aumentada de precursores de porfirina en orina, tienen mayor probabilidad de sufrir una crisis o complicaciones a largo plazo<sup>4</sup>. Por ese motivo, se benefician de un seguimiento adecuado en una unidad de referencia con determinación anual de precursores<sup>4,7</sup>. Este seguimiento podrá ser más frecuente según las necesidades clínicas de cada paciente<sup>27</sup>.
- Los pacientes que nunca han presentado una crisis (porfiria latente o inactiva) no necesitan un seguimiento clínico estrecho. A pesar de ello, también se les debe aportar educación en salud, informando de los signos de alarma y de los factores precipitantes de la PHA<sup>27</sup>.

PICO 8. En un paciente con PHA que consulta por dolor abdominal, ¿la positividad en el test de Hoesch es siempre diagnóstico de una crisis aguda?

1. En los pacientes con PHA que acuden a urgencias por un episodio de dolor abdominal se recomienda hacer una valoración completa para descartar diagnósticos alternativos.
2. Para una valoración óptima del resultado del test de Hoesch, se recomienda la determinación cuantitativa de precursores de porfirinas en orina y su comparación con la basal realizada durante el seguimiento.

*Consenso:* de acuerdo 9/9.

*Comentarios.* En pacientes con diagnóstico previo de PHA que consultan a urgencias por dolor abdominal es fundamental estar atentos a la presencia de síntomas que nos apoyen el diagnóstico, pero también descartar diagnósticos alternativos<sup>4,28</sup>. En estos pacientes, la normalidad de los niveles de ALA y PBG descarta la PHA como etiología de los síntomas<sup>29</sup>.

En el caso de que estemos ante un paciente con antecedente de PHA sintomática o asintomática pero no excretores, la positividad de un test de Hoesch puede ser la primera prueba de cribado sugestiva de nueva crisis aguda<sup>4-6</sup>. Sin embargo, esta prueba carece de utilidad en los excretores crónicos, dado que en ellos el test de Hoesch es persistentemente positivo<sup>7</sup>. Si se desconoce si un paciente con PHA es excretor elevado o no, hay que recordar que es poco frecuente que los pacientes con CPH o PV mantengan una excreción elevada de precursores, por lo que en estos pacientes la positividad en el test de Hoesch puede ser sugerente de una crisis porfírica<sup>30</sup>.

Por otro lado, aunque el aumento significativo de precursores sobre su nivel basal apoya el diagnóstico de crisis aguda, esta determinación no suele estar disponible en el momento agudo<sup>7</sup>. Por ello, en un paciente con PHA que presenta un cuadro sugerente de una crisis aguda con test de Hoesch positivo y ante la ausencia de un diagnóstico alternativo, debería asumirse el diagnóstico de una crisis porfírica e iniciar tratamiento sin esperar el resultado de la cuantificación de precursores en orina.

### Dominio 4. Cribado de complicaciones a largo plazo en los pacientes con PHA

PICO 9. ¿Debe realizarse un cribado del hepatocarcinoma (HCC) en los pacientes con PHA?

1. Se recomienda hacer una ecografía abdominal cada 6 o 12 meses como cribado del HCC en los pacientes mayores de 50 años con porfiria activa sintomática.
2. En los pacientes asintomáticos no excretores o con porfiria latente, se sugiere prescindir de dicha ecografía.

*Consenso:* de acuerdo 9/9.

*Comentarios.* Los pacientes con PHA presentan un mayor riesgo de HCC, con una prevalencia entre el 1,5 y el 1,8%, siendo más frecuente en los mayores de 50 años<sup>4,31-33</sup>. Por todo ello, se recomienda la realización de una ecografía cada 6 o 12 meses, pudiéndose individualizar según la edad,

la presencia de crisis o la excreción crónica de precursores. Así, se recomienda hacer una ecografía abdominal cada 6 meses en los pacientes mayores de 50 años. A pesar de la falta de evidencia, se podría realizar una monitorización menos estrecha (cada 12 meses), intercalando la determinación de alfa-fetoproteína cada 6 meses<sup>34</sup>. En los pacientes jóvenes asintomáticos no excretadores o con porfiria latente se podría prescindir de la ecografía para el cribado de HCC, salvo que cambiase la situación clínica, siempre individualizando según la edad y los factores de riesgo (obesidad, esteatosis, infección viral...). En la evaluación de este riesgo se podría considerar también la determinación anual de enzimas hepáticas, ya que se ha reportado su elevación hasta en un 28% de estos pacientes y podría identificar una población de riesgo para el desarrollo de complicaciones a largo plazo, como el HCC<sup>4,35</sup>.

**PICO 10:** ¿Debe realizarse monitorización periódica de la presión arterial (PA) y la función renal en los pacientes con PHA?

1. Se recomienda realizar una monitorización de la PA y de la función renal al menos una vez al año en todos los pacientes con porfiria activa (esporádica o recurrente).
2. Se sugiere realizar una monitorización de la PA y de la función renal cada 1-2 años en los pacientes con excreción elevada de precursores, sintomáticos o asintomáticos, sobre todo si se acompaña de otros factores de riesgo cardiovascular, o en mayores de 50 años.

*Consenso:* de acuerdo 9/9.

*Comentarios.* Los pacientes con PHA presentan mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial o insuficiencia renal, con una incidencia superior al 40% y al 20%, respectivamente<sup>33</sup>. En el estudio internacional y prospectivo EXPLORE, que evaluó la historia natural de 112 pacientes con PHA, el 68% presentaron deterioro del filtrado glomerular (< 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>36</sup>.

El desarrollo de hipertensión arterial e insuficiencia renal en la PHA se considera multicausal. Por un lado, los precursores de porfirinas ejercen un daño directo sobre las células renales de los túbulos proximales. Por otro, en las crisis agudas los precursores también generan vasoconstricción, que, junto con la activación del sistema simpático, produce un ascenso de la PA. También existe evidencia que la variante genética del transportador-2 de péptidos (PEPT-2) confiere una mayor afinidad por el ALA a nivel del túbulo proximal, causando reabsorción del mismo y contribuyendo al daño renal crónico<sup>37</sup>.

La determinación de la función renal (filtrado glomerular y/o cociente de albúmina/creatinina) y la PA son sumamente sencillas, por lo que deben de ser monitorizadas de forma regular. Esta monitorización será más o menos estrecha en función del número de crisis, de la excreción urinaria de precursores o de la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular<sup>33</sup>.

## Limitaciones y conclusión

Este estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la selección de expertos fue arbitraria. Sin embargo, se

incluyeron diferentes especialistas con amplia experiencia en el campo de la porfiria en diversos entornos. En segundo lugar, las limitaciones de la metodología DELPHI ya han sido descritas anteriormente<sup>9-12</sup>. A pesar de esto, los criterios de consenso fueron definidos previamente y la amplia mayoría de consenso obtenido en las preguntas PICO respalda la solidez de las recomendaciones. Finalmente, la evidencia científica en este campo está evolucionando, por lo que las recomendaciones actuales pueden modificarse según los resultados de nuevos ensayos clínicos aleatorizados.

En conclusión, la combinación de preguntas PICO y la metodología DELPHI proporciona un consenso sobre temas relevantes y controvertidos acerca del abordaje de los pacientes con porfiria, que permite mejorar su diagnóstico y seguimiento.

## Financiación

Este estudio ha recibido apoyo técnico institucional y ayuda económica no condicionada de Alnylam, que no tuvo implicación alguna en su conceptualización o diseño ni en el contenido del manuscrito para su publicación.

## Consideraciones éticas

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona, España) con el número de aprobación PR280/23.

## Conflicto de intereses

Antoni Riera-Mestre ha recibido financiación por presentaciones, proyectos de investigación y apoyo para congresos de Sanofi, Takeda, Rovi, Bayer Healthcare, Alnylam, BMS-Pfizer y Daichii Sanchyo.

José Salvador García Morillo ha recibido financiación por presentaciones, proyectos de investigación y apoyo para congresos de Sanofi, Alnylam, MSD, Roche y GSK.

Javier Castebón Fernández ha recibido financiación por presentaciones y apoyo para congresos de Alnylam.

María Encarna Hernández-Contreras ha recibido financiación por presentaciones y apoyo para congresos de Alnylam y Takeda.

Paula Aguilera Peiró no declara conflicto de intereses.

Javier Jacob ha recibido financiación por presentaciones, proyectos de investigación y apoyo para congresos de Sanofi, Takeda, Rovi, Bayer Healthcare, Alnylam, BMS-Pfizer y Daichii Sanchyo.

Fernando Martínez Valle no declara conflicto de intereses.

E. Guillén-Navarro ha recibido financiación por presentaciones, asesoramiento, proyectos de investigación y apoyo para congresos de Alnylam, Takeda, Biomarin y UCB.

Montse Morales-Conejo ha recibido financiación por presentaciones, proyectos de investigación y apoyo para congresos de Alnylam, Takeda, Sanofi y Chiesi.

## Agradecimientos

Con el apoyo institucional de CERCA Programme / Generalitat de Catalunya.



## Bibliografía

- Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377:862–72.
- Phillips JD. Heme biosynthesis and the porphyrias. *Mol Genet Metab*. 2019;128:164–77.
- The portal for rare diseases and orphan drugs [consultado 1 Ene 2024]. Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
- Wang B, Bonkovsky HL, Lim JK, Balwani M. AGA clinical practice update on diagnosis and management of acute hepatic porphyrias: Expert review. *Gastroenterology*. 2023;164:484–91.
- Di Pierro E, de Canio M, Mercadante R, Savino M, Granata F, Tavazzi D, et al. Laboratory diagnosis of porphyria. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11:1343.
- Castelbón Fernández FJ, Solares Fernandez I, Arranz Canales E, Enríquez De Salamanca R, Morales Conejo M. Protocol for patients with suspected acute porphyria. *Rev Clin Esp*. 2020;220:592–6.
- Stein PE, Edel Y, Mansour R, Mustafa RA, Sandberg S. Members of the Acute Porphyria Expert Panel Key terms and definitions in acute porphyrias: Results of an international Delphi consensus led by the European porphyria network. *J Inher Metab Dis*. 2023;46:662–74.
- Waldenstrom J. The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am J Med*. 1957;22:758–73.
- Blaschke SM, Lambert SD, Livingston PM, Aranda S, Boltong A, Schofield P, et al. Identifying priorities for cancer caregiver interventions: Protocol for a three-round modified Delphi study. *BMJ Open*. 2019;9:e024725.
- Graham B, Regehr G, Wright JG. Delphi as a method to establish consensus for diagnostic criteria. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:1150–6.
- Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, et al. Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol*. 2014;67:401–9.
- Riera-Mestre A, Jara-Palomares L, Lecumberri R, Trujillo-Santos J, Grau E, Blanco-Molina A, et al., On Behalf of the Covilax Project. PICO questions and DELPHI methodology for the management of venous thromboembolism associated with COVID-19. *Viruses*. 2021;13:2128.
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:719–25.
- Anderson KE. Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management. *Mol Genet Metab*. 2019;128:219–27.
- Simon NG, Herkes GK. The neurological manifestations of the acute porphyrias. *J Clin Neurosci*. 2011;18:1147–53.
- De Souza PVS, Badia BML, Farias IB, Pinto WBVR, Oliveira ASB. Acute hepatic porphyria: Pathophysiological basis of neuromuscular manifestations. *Front Neurosci*. 2021;15:715523.
- Gerischer LM, Scheibe F, Nümann A, Köhlein M, Stölzel U, Meisel A. Acute porphyrias — A neurological perspective. *Brain Behav*. 2021;11:e2389.
- Borrero Corte MJ, Jara Rubio F, Morán Jiménez MJ, Díaz Díaz S, Castelbón Fernandez FJ, García Pastor I, et al. Molecular analysis of 19 Spanish patients with mixed porphyrias. *Eur J Med Genet*. 2019;62:103589.
- Whatley SD, Mason NG, Woolf JR, Newcombe RG, Elder GH, Badmin MN. Diagnostic strategies for autosomal dominant acute porphyrias: Retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the HMBS, CPOX, or PPOX gene. *Clin Chem*. 2009;55:1406–14.
- 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;37:1215–22.
- Lenglet H, Schmitt C, Grange T, Manceau H, Karboul N, Bouchet-Crivat F, et al. From a dominant to an oligogenic model of inheritance with environmental modifiers in acute intermittent porphyria. *Hum Mol Genet*. 2018;27:1164–73.
- 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. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:59.
- Stuppia L, Antonucci I, Palka G, Gatta V. Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases. *Int J Mol Sci*. 2012;13:3245–76.
- Castelbón Fernández FJ, Barreda Sánchez M, Arranz Canales E, Hernández Contreras ME, Solares I, Morales Conejo M, et al. The burden of disease and quality of life in patients with acute hepatic porphyria: COPHASE study. *Med Clin (Barc)*. 2023;162:103–11.
- Baumann K, Kauppinen R. Penetrance and predictive value of genetic screening in acute porphyria. *Mol Genet Metab*. 2020;130:87–99.
- Anderson KE, Lobo R, Salazar D, Schloetter M, Spitzer G, White AL, et al. Biochemical diagnosis of acute hepatic porphyria: Updated expert recommendations for primary care physicians. *Am J Med Sci*. 2021;362:113–21.
- Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet*. 2010;375:924–37.
- Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical guide and update on porphyrias. *Gastroenterology*. 2019;157:365–81.e4.
- 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;54:188–98.
- Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and  $\delta$ -aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. *J Clin Pathol*. 2014;67:60–5.
- Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y, Harper P, Bottai M, Kotopoulou M, et al. Risk of primary liver cancer in acute hepatic porphyria patients: A matched cohort study of 1244 individuals. *J Intern Med*. 2022;291:824–36.
- Lissing M, Wester A, Vassiliou D, Floderus Y, Harper P, Sardh E, et al. *J Inher Metab Dis*. 2023;46:1186–94.
- García Morillo JS, Pérez Quintana M, Riera-Mestre A. Long-term complications of acute hepatic porphyrias. *Med Clin (Barc)*. 2023;159 Suppl 1:S25–8.
- Saberi B, Naik H, Overbey JR, Erwin AL, Anderson KE, Bissell DM, et al. Hepatocellular carcinoma in acute hepatic porphyrias: Results from the longitudinal study of the U.S Porphyrias Consortium. *Hepatology*. 2021;73:1736–46.
- González Estrada A, García-Morillo S, Gómez Morales L, Stiefel García-Junco P. Chronic elevation of liver enzymes in acute intermittent porphyria initially misdiagnosed as autoimmune hepatitis. *Int J Hepatol*. 2011;2011:392049.
- Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. EXPLORE: A prospective, multinational natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks. *Hepatology*. 2020;71:1546–58.
- Tchernitchko D, Tavernier Q, Lamoril J, Schmitt C, Talbi N, Lyoumi S, et al. A variant of peptide transporter2 predicts the severity of porphyria-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:1924–32.