



MÓDULO **04**

Carga de la porfiria aguda hepática (PAH) para el paciente



Testimonios de los pacientes sobre la carga de la enfermedad

Las múltiples dimensiones de la PAH que afectan negativamente a la vida de los pacientes:

- Síntomas debilitantes¹⁻³
- Cuando se presenta un episodio, los pacientes suelen sentir miedo a tener otro³
- La vida diaria de los pacientes se ve afectada negativamente por una mayor discapacidad y un mayor desempleo²⁻⁵
 - El desempleo oscila entre un 20 % y un 63 %, según los estudios realizados

“ Las náuseas son incontrolables. Además, **mi cuerpo sencillamente ya no se siente bien.**”

Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ **Es totalmente impredecible.** No puedo ser un empleado normal porque no puedo garantizar si podré ir a trabajar mañana.”

Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ Algunos días, siento tanto dolor que pienso en voz alta: «¿cómo puede ser la porfiria compatible con la vida?...**no es posible vivir de ese modo.**»”

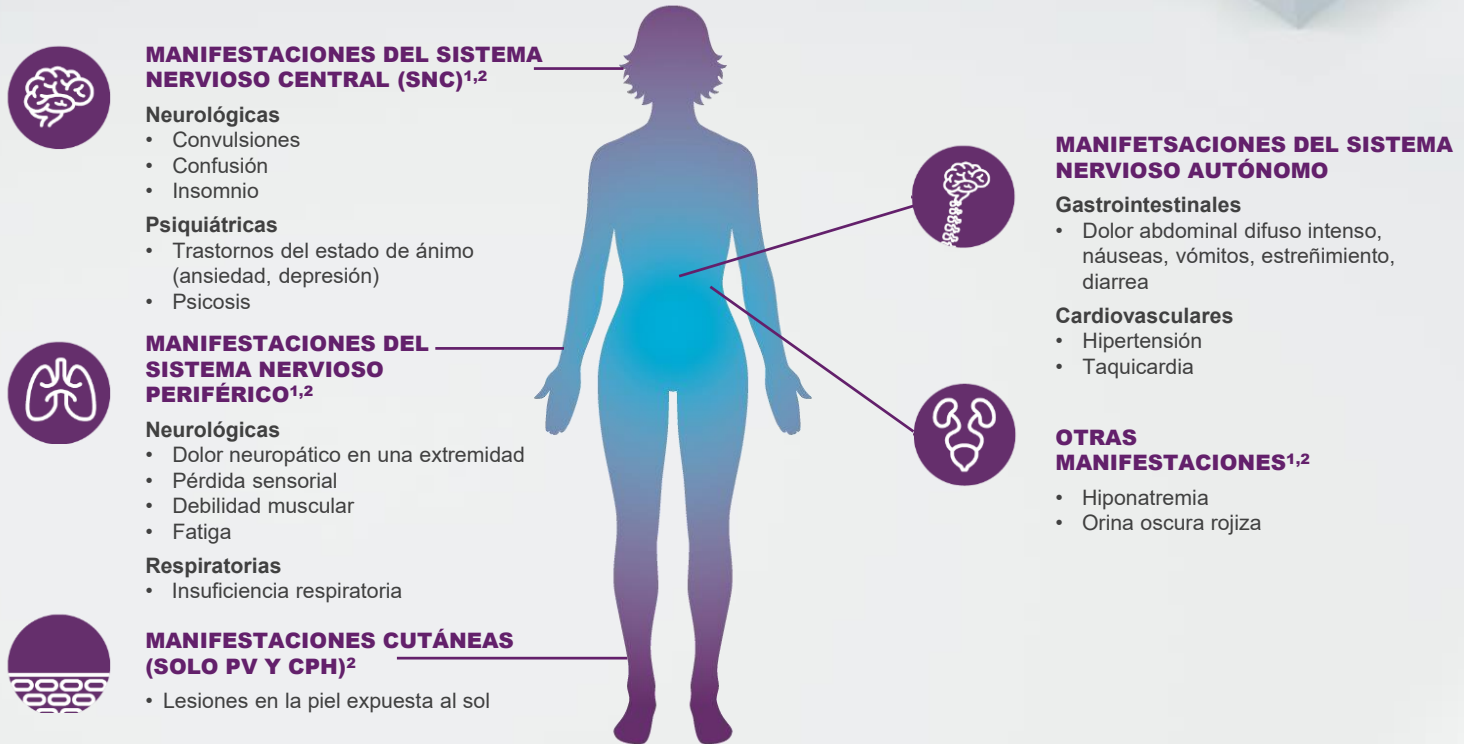
Simon A et al. *Patient*. 2018.

“ **Cuando todavía trabajaba,** era técnico en informática y tenía que hacer llamadas, pero no me sentía bien. Las llamadas se acumulaban, los clientes se quejaban, **y eso provocaba un episodio.**”

Naik H et al. *Mol Genet Metab*. 2016.

1. Bonkovsky HL et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 2. Naik H et al. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. *Mol Genet Metab*. 2016;119:278-283. 3. Simon A et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient*. 2018;11:527-537. 4. Bylesjö I et al. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69:612-618. 5. Ko JJ et al. Real-World Analysis of Symptoms, Diagnostic Patterns, and Provider Perspective on Acute Hepatic Porphyrias. ACG 2018. Poster.

Signos y síntomas multisistémicos que podrían estar asociados a la PAH



CPH = coproporfiria hereditaria; PV = porfiria variegata

1. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet.* 2015;8:201-214. 2. Anderson KE et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450.

Pueden producirse síntomas crónicos en algunos pacientes con PAH

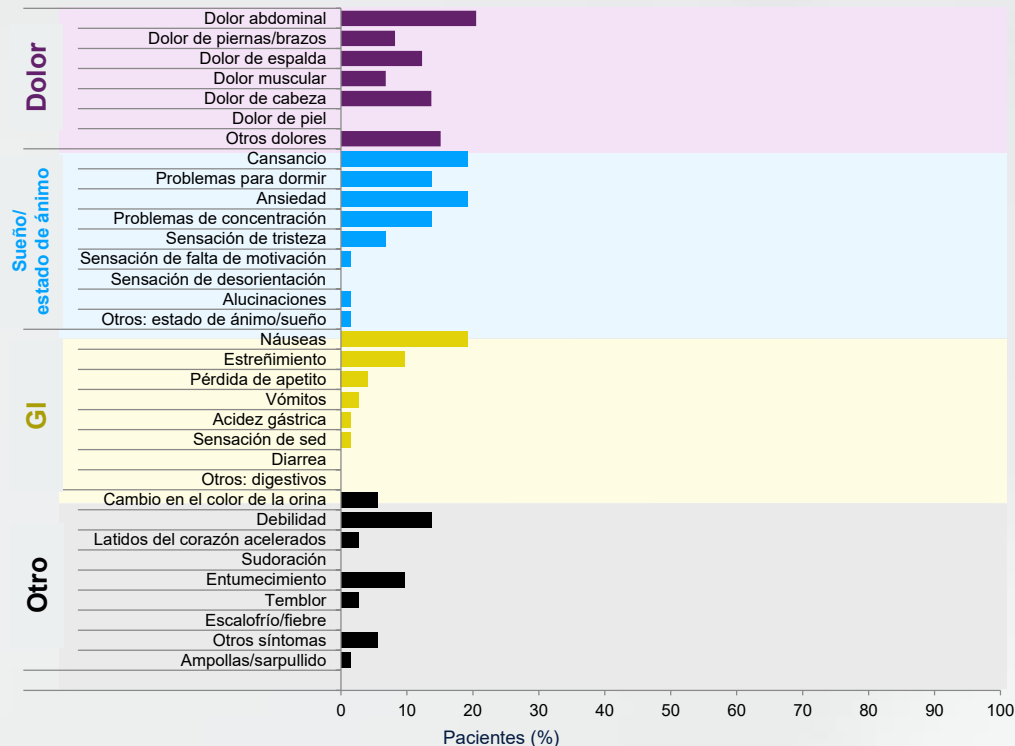
Métodos

- EXPLORE: estudio observacional, multinacional, prospectivo, de historia natural de 112 personas que viven con episodios recurrentes de PHA
- Criterios de selección
 - ≥ 3 episodios de porfiria por año o uso de tratamientos profilácticos

Resultados

- El 46 % de los pacientes informaron tener síntomas diarios
- El 65 % de los pacientes informaron tener síntomas crónicos entre episodios de porfiria frecuentes
 - Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento con hemina u opioides como profilaxis

Síntomas crónicos experimentados entre episodios de PAH

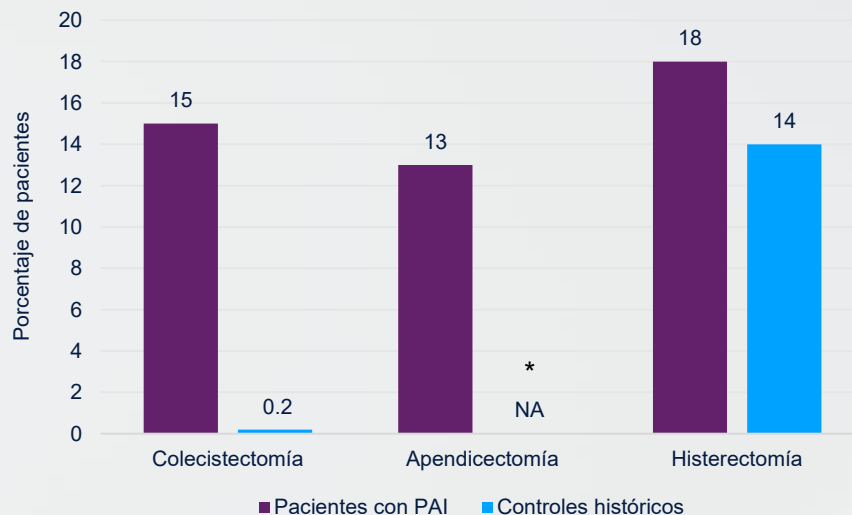


Adapted from: Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558.

Los diagnósticos incorrectos o retrasados pueden implicar hospitalizaciones múltiples e intervenciones quirúrgicas

- En un estudio observacional de 108 pacientes con casos documentados de PHA del Porphyria Consortium de EE. UU.
 - 90 pacientes tenían porfiria aguda intermitente (PAI), la forma más frecuente de PAH
 - El diagnóstico se retrasó en una media de 15 años
 - Entre los pacientes que informaron antecedentes de hospitalizaciones, un 55 % fueron hospitalizados de 1 a 5 veces durante toda su vida por episodios
 - Una cantidad considerablemente mayor de pacientes con PAI fueron sometidos a colecistectomías ($p < 0,0001$) en comparación con controles de la misma edad y sexo

Porcentaje de pacientes con PAI sometidos a cirugías frente a controles históricos

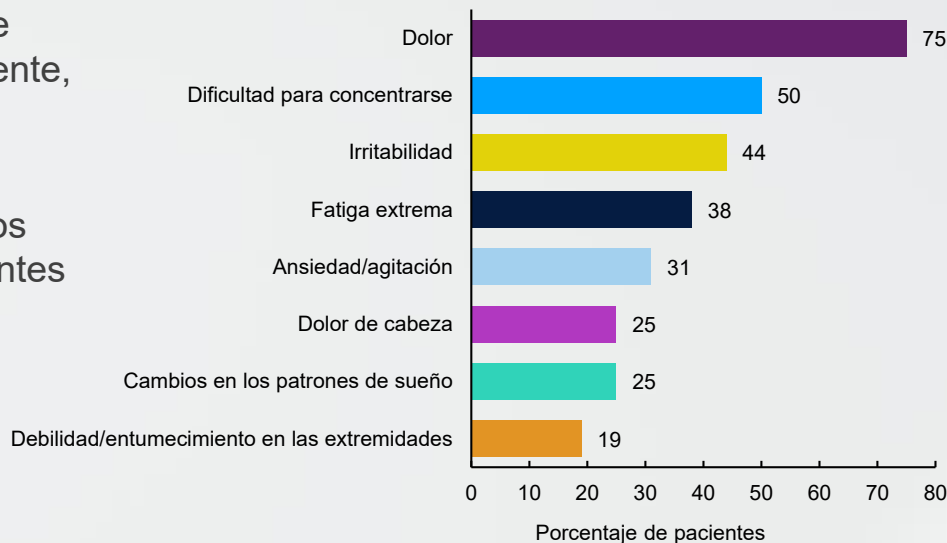


Bonkovsky HL et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med.* 2014;127:1233-1241.

Los pacientes con PAH podrían presentar síntomas prodrómicos antes de un episodio

- En un estudio longitudinal financiado por el National Institute of Health (NIH) de 16 pacientes con casos documentados genéticamente de PAH, 15 pacientes presentaron PAH recurrente, definida como ≥ 4 episodios que requirieran tratamiento por año
- Todos los pacientes experimentaron diversos síntomas prodrómicos al menos 24 horas antes de un episodio que incluía dolor abdominal difuso intenso

Síntomas prodrómicos más frecuentes (≥ 19 %) experimentados por los pacientes en el ensayo financiado por el NIH (N=16)

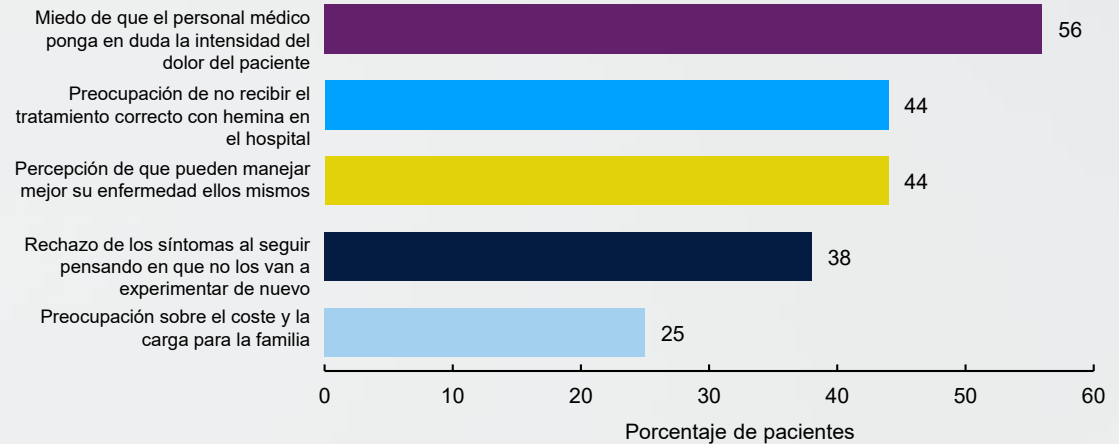


Basado en Tabla 3. Naik H et al. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. *Mol Genet Metab.* 2016;119:278-283.

Los pacientes con PAH que presentan síntomas pueden postergar acudir al hospital para recibir atención médica

- En el mismo estudio financiado por el NIH, los pacientes con PAH informaron que habían retrasado la búsqueda de tratamiento médico a pesar de presentar síntomas prodrómicos
- Los pacientes que tenían acceso a especialistas en porfiria y a médicos expertos locales capaces de gestionar su atención tuvieron experiencias sanitarias más favorables

Motivos principales por los que los pacientes aplazan la búsqueda de tratamiento médico a pesar de que presentan síntomas prodrómicos en el ensayo financiado por el NIH (N=16)



Naik H et al. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. *Mol Genet Metab.* 2016;119:278-283.

PAI sintomática asociada al deterioro crónico

Antecedentes

- Estudio retrospectivo, en función de la población, de 356 pacientes con PAI latente y manifiesta/sintomática realizado en Suecia a lo largo de 4 años
 - Los pacientes con PAI latente se definieron como portadores genéticos sin antecedentes de síntomas de PAI
 - Los pacientes con PAI manifiesta presentaron síntomas clínicos durante el episodio, con un 87 % informando al menos 1 o 2 síntomas, además de dolor abdominal
 - En un estudio de seguimiento se evaluó la baja/discapacidad a largo plazo a causa de la PAI sintomática (N=133)
 - La media etaria para recibir discapacidad era de 45 años (intervalo de 21 a 61 años)

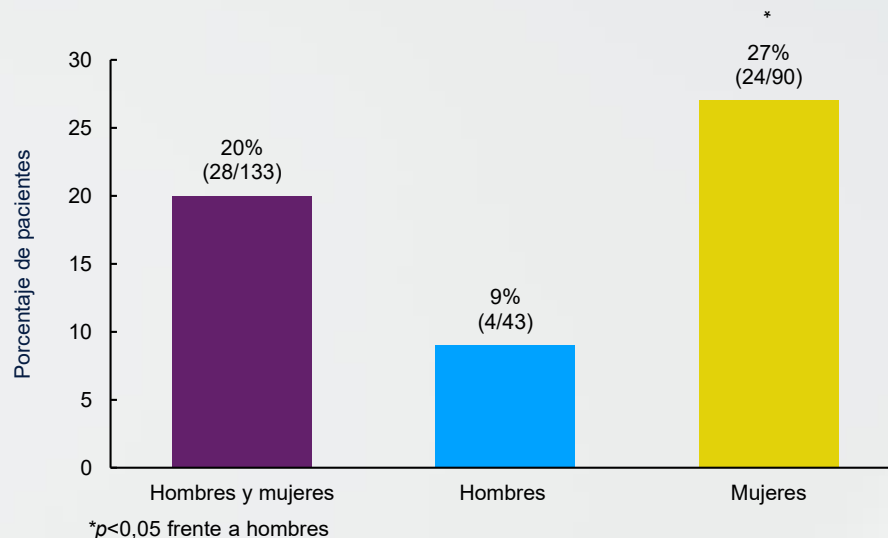
Resultados

- Un 54 % de los pacientes con baja/discapacidad a largo plazo informaron >10 episodios
- Un 46 % informaron discapacidad crónica
- Las concentraciones urinarias de PBG y ALA permanecieron por encima del límite superior normal en el 79% y en el 42% de los pacientes, respectivamente.

ALA = ácido aminolevulínico; PBG = porfobilinógeno.

Bylesjö I et al. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:612-618.

Porcentaje de pacientes sintomáticos, en función del sexo, que declaran baja por enfermedad a largo plazo o discapacidad a causa de la PAI (N=133)



En un estudio realizado en un solo centro se demostró una calidad de vida reducida y síntomas de trastorno de estrés postraumático en pacientes con PAI

Antecedentes

- Se evaluó a 27 mujeres participantes en edad fértil con PAI confirmada genéticamente, procedentes de China continental
 - Mediana de 1,7 episodios durante el año anterior
 - En comparación con 2410 adultos de raza china sanos
- Instrumento de evaluación de la calidad de vida: Short Form-36 (SF-36, versión china)
- Evaluación de los síntomas del trastorno de estrés postraumático (TEPT): Impact of Event Scale–Revised (IES-R)

Resultados

- Los pacientes con PAI tuvieron puntuaciones considerablemente más bajas en comparación con la población general, en 2 componentes de la SF-36: funcionamiento físico y salud mental
- Los pacientes con PAI tuvieron puntuaciones considerablemente más altas en la IES-R ($p < 0,001$), lo cual sugiere síntomas de TEPT
 - En una evaluación cualitativa, algunos pacientes afirmaron que tenían miedo de sufrir episodios futuros e incluso de la menstruación como posible factor desencadenante

Comparación de las puntuaciones de la subescala SF-36 en 27 mujeres con PAI confirmada frente a controles sanos

Escala	Puntuación en pacientes con PAI*	Puntuación según las normas* (N=2410)	Valor de p
Funcionamiento físico	85,74 ± 11,67	91,83	0,01
Importancia física	64,81 ± 57,74	82,43	0,13
Dolor corporal	77,96 ± 22,81	83,98	0,18
Salud general	51,67 ± 25,84	55,98	0,39
Vitalidad	57,96 ± 18,96	60,27	0,53
Funcionamiento social	85,65 ± 23,44	91,19	0,23
Importancia emocional	69,13 ± 54,64	71,62	0,81
Salud mental	65,19 ± 19,15	72,79	0,049

*Las puntuaciones de cada categoría oscilan entre 0 y 100; 100 representa el mejor estado de salud.

Reproduced with permission from Yang J et al. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1-6.

Yang J 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;2018:1-6.

Carga de la enfermedad y calidad de vida en pacientes con PAH

Carga clínica de la enfermedad

- PAH: un conjunto de enfermedades genéticas minoritarias que están casi universalmente asociadas a episodios agudos que incluyen dolor abdominal difuso intenso (dolor neurovisceral)^{1,2}

Desafíos del diagnóstico

- Con frecuencia, los pacientes reciben erróneamente un diagnóstico que corresponde a otras enfermedades más frecuentes (el 26 % en un estudio reciente) o no reciben un diagnóstico^{3,4}
- Los retrasos diagnósticos pueden ocasionar hospitalizaciones múltiples e intervenciones quirúrgicas innecesarias⁴

Carga de la enfermedad para el estilo de vida

- La carga de la enfermedad puede ser alta para los pacientes con PAH, lo cual limita el empleo, la vida diaria y la calidad de vida⁵⁻⁸

1. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:17-26. 2. Ramanujam V-MS, Anderson KE. Porphyria Diagnostics-Part 1: A Brief Overview of the Porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015;86:17.20.1-17.20.26. 3. Ko JJ et al. Real-World Analysis of Symptoms, Diagnostic Patterns, and Provider Perspective on Acute Hepatic Porphyrias. ACG 2018. Poster. 4. Bonkovsky HL et al. Acute porphyrias in the USA: features of 108 subjects from porphyrias consortium. *Am J Med*. 2014;127:1233-1241. 5. Naik H et al. Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: A qualitative study. *Mol Genet Metab*. 2016;119:278-283. 6. Simon A et al. Patient Perspective on Acute Intermittent Porphyria with Frequent Attacks: A Disease with Intermittent and Chronic Manifestations. *Patient*. 2018;11:527-537. 7. Bylesjö I et al. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69:612-618. 8. Gouya L, et al. EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks. *Hepatology*. 2020; May;71(5):1546-1558.