



Artículo de revisión

Porfirias agudas: manifestaciones inespecíficas y manejo terapéutico específico

Acute porphyrias: non-specific manifestations and specific therapeutic management

José Julián Mejía MD^a
Gilberto Jaramillo MD^b
Luis Fernando Gómez MD^c
María Andrea Jaramillo MD^c
Dayana Caballero MD^d

^aMedicina Crítica y Cuidado Intensivo, Clínica Juan N. Corpas. Medicina Interna, Universidad Metropolitana de Barranquilla, Colombia.

^bMedicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, DC, Colombia.

^cMédico general, Fundación Universitaria San Martín Cali, Colombia

^dNefrología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia., Medicina Interna. Universidad Metropolitana de B/quilla.

RESUMEN

Revisión clínica, científica, teórica y documental teniendo como objetivo principal realizar una revisión sobre la porfiria aguda, su enfoque, diagnóstico y tratamiento. Se utilizó una metodología descriptiva, cualitativa y teórica que permitió la revisión bibliográfica de los estudios relacionados con la porfiria aguda, trastorno congénito poco frecuente que causa alteraciones en las enzimas de la biosíntesis del grupo hem. La importancia de esta patología radica en que se confunde con otras enfermedades debido al cuadro clínico complejo difícil de identificar, lo que ocasiona un diagnóstico tardío que puede comprometer la vida del paciente y por ello se conoce como enfermedad silenciosa. Como conclusión se recomienda mayor atención a los factores precipitantes de los ataques agudos por la elevada morbimortalidad, así como hacer un diagnóstico rápido y oportuno por medios cualitativos y cuantitativos solicitando PBG (porfobilinógeno) y ALA (ácido delta aminolevulínico).

Palabras clave: porfiria aguda, clasificación, diagnóstico, tratamiento.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: febrero 7 de 2019
Fecha aceptado: julio 18 de 2019

Autor para correspondencia:
Gilberto Jaramillo Trujillo
gilbertojaramillot@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.886

ABSTRACT

This was a clinical, scientific, theoretical and documental review aimed to conduct a revision on the approach, diagnosis and treatment of acute porphyria. A descriptive, quantitative and theoretical methodology was used, allowing a bibliographic review of the studies on acute porphyria, an unusual congenital disorder characterized by the deficiency of specific enzymes involved in the heme group biosynthesis. This disease importance lies on being confused with other conditions due to its complex clinical manifestations leading to a delayed diagnosis which may become life-threatening thus it is known as a silent disease. In conclusion, identifying the precipitating factors of acute attacks for its high morbidity and mortality, as well as achieving a rapid and timely diagnosis by using a quantitative or qualitative determination of PBG (porphobilinogen) and ALA (delta-aminolevulinic acid) levels, deserve special attention.

Key words: Acute porphyria, classification, diagnosis, treatment.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Las porfirias se caracterizan por una serie de trastornos metabólicos en los que hay defectos en la vía normal para la biosíntesis de hem, el grupo protésico crítico para numerosas hemoproteínas como hemoglobina, mioglobina, catalasa y citocromos microsomaes b5 y P-450. El término viene de la palabra griega *porphyra*, que significa púrpura. El sello distintivo de la bioquímica es la sobreproducción y elevada excreción de compuestos llamados porfirinas, que tienen un profundo color rojo o púrpura. Todas las porfirias agudas producen manifestaciones neurovisceralas parecidas, independiente del defecto enzimático asociado, por lo tanto, deben manejarse de una manera similar. En esta revisión se presenta una visión general de la síntesis normal del hem y sus alteraciones que llevan a un cuadro patológico, con énfasis en el papel clave que juega el ácido delta-aminolevulinico (ALA) y la hidroximetilbilano sintetasa (HMBS) también conocida como porfobilinógeno desaminasa. Dado lo anterior, se realiza un metaanálisis que tiene como objetivo la actualización teórica soportada científicamente en los estudios realizados en porfirias agudas, su diagnóstico y respectivo tratamiento. Esta enfermedad presenta manifestaciones clínicas que se confunden con otras patologías, lo que conlleva a un diagnóstico tardío, comprometiendo la vida del paciente. Por último se analiza el manejo preventivo, así como ante un ataque agudo.

HISTORIA DE LAS PORFIRIAS

El primer caso de porfiria cutánea documentado se le atribuye a Schultz (1874), con un caso que llamó "*pénfigo leprosus*". En 1889 el médico holandés Stokvis reporta el primer caso médico-científico de porfiria. En 1911 Hans Günther describió el famoso caso de Petrie, hoy conocido como porfiria eritropoyética congénita (PEC), o bien como la enfermedad que lleva su nombre. El postuló por

primera vez el papel de la "hematoporfirina", después Hans Fischer analizó los datos del paciente de Günther e hizo descubrimientos seminales, incluyendo las estructuras de las porfirinas y la introducción de un sistema de nomenclatura que sigue vigente hasta nuestros días.

En 1930 Fischer fue galardonado con el Premio Nobel de Química por su trabajo sobre las porfirinas y moléculas relacionadas con la porfirina, en especial el hem, la clorofila y los ácidos biliares.¹ Sachs en 1931 encontró que la orina de un paciente con porfiria aguda contenía una sustancia que reaccionaba con la del aldehído de Ehrlich formando un pigmento rojo, insoluble en cloroformo.

El término "porfiria aguda" fue utilizado por primera vez por el gran internista sueco Jan Waldenström, quien describió 103 casos de pacientes con crisis neurológicas episódicas. El nombró el cromóforo que Sachs había descrito "PBG" y lo encontró también presente en las muestras de orina de algunos familiares de pacientes con porfirias agudas clínicamente manifiestas. Se determinó correctamente que la enfermedad se hereda como un rasgo autosómico dominante y a menudo puede ser silenciosa en la clínica (penetrancia baja). En la década de 1960, la mayoría de los tipos conocidos de porfirias se habían identificado y caracterizado.²⁻⁴

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un metaanálisis que permitió analizar mediante la revisión bibliográfica, teórica y descriptiva la documentación científica actualizada sobre las porfirias agudas, sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y avances científicos, con la finalidad de contribuir a la literatura existente y a los hallazgos clínicos obtenidos en los diferentes estudios que la literatura médico-científica reporta en la actualidad. La revisión se realizó a través de los motores de búsqueda más conocidos como

son Google, PubMedCentral, FreeMedicalJournals.com, BiomedCentral, FreeBooks4Doctors.com y las principales revistas indexadas como Scielo y Elsevier.

Se seleccionaron los artículos publicados que cumplieran con los criterios de inclusión como fueron resumen, metodología, resultados de la investigación, discusión y conclusiones, reconocimiento a nivel mundial y cuya validez científica no haya sido refutada, sino aprobada por las principales universidades de Colombia y del mundo. Los artículos que no cumplieran con dos o más criterios de la investigación o que tenían la estructura propia de un trabajo de grado, no fueron seleccionados.

EPIDEMIOLOGÍA

Las porfirias hepáticas agudas son trastornos poco frecuentes que ocurren en todas las razas y ambos sexos. Los ataques agudos son muy raros antes de la pubertad y después de la menopausia, con un pico de ocurrencia en la tercera década de la vida. Son más comunes en mujeres con excepción de la porfiria por deficiencia ALAD (ácido delta-aminolevulínico-deshidratasa), que además suele manifestarse antes de la pubertad o la edad adulta. Las tasas de prevalencia varían muy poco (0,5 por 100.000 personas) (tabla 1).

Sin embargo, la prevalencia precisa de las diferentes porfirias hepáticas agudas no se conoce debido a las diferencias geográficas, la probabilidad de falta de diagnóstico y la penetrancia incompleta observada en la PIA, PV (porfiria variegata) y CPH (coproporfiria hereditaria).⁵ En la mayoría de los países, la porfiria intermitente aguda (PIA) es la más común y la ALAD-P (porfiria por deficiencia de ácido delta-aminolevulínico-deshidratasa) es la forma aguda menos vista. Todas las porfirias agudas son autosómicas dominantes, con excepción de la ALAD-P, que es un trastorno autosómico recesivo.⁶

En la actualidad este tipo de porfiria afecta alrededor de 20.000 personas, de las cuales más de 90% tiene la mutación R59W.⁷ Se estima que la intermitente aguda afecta a cerca de una de cada 75.000 personas en los países europeos, excepto al norte de Suecia, donde afecta un habitante por cada 1.000 personas. La variegata (PV) es menos frecuente al compararla con la PAI en la mayor parte de países europeos, aunque es común en el sur de África.⁸

En Colombia, durante 43 años y hasta 1998 se documentaron 61 casos, cuyos pacientes presentaron PIA. Estos registros no permiten hacer ninguna inferencia poblacional. La distribución por sexos en la literatura muestra predominio de mujeres, con una relación de 1.4 a 8:1, teniendo similitud con la mayoría de los diferentes casos publicados a nivel mundial.⁹

Tabla 1. Clasificación de las porfirias, aspectos clínicos y epidemiológicos

| Porfirias agudas | Incidencia | Edad de inicio | Aspectos importantes |
|--|---|--|---|
| Porfiria aguda intermitente | 0.5-1 por 100.000 | Segunda a cuarta década de la vida; muy rara vez antes de la pubertad | La más común en el mundo; ataques neurológicos agudos, sin síntomas de fotosensibilidad cutánea. |
| Porfiria variegata | ~ 1 por 300 en Sudáfrica; relativamente rara en otros lugares | Segunda a tercera década de vida; por lo general, no antes de la pubertad | Síntomas de la piel similares a la porfiria cutánea tarda con ataques agudos similares a la intermitente aguda (porfiria neurocutánea); mutaciones identificadas en Sudáfrica y Chile. |
| Coproporfiria hereditaria | Muy raras (<50 casos reportados) | Por lo general no antes de la pubertad | Ataque agudo similar a la porfiria intermitente aguda y síntomas cutáneos, tales como eritema y ampollas (porfiria neurocutánea). |
| Porfiria ALA-D deficiencia | Muy raras (<10 casos reportados) | Temprana y tardía aparición se han descrito | Síntomas neurológicos similares a la porfiria intermitente aguda; no hay síntomas cutáneos / fotosensibilidad. |
| Porfirias no agudas | Incidencia | Edad de inicio | Aspectos importantes |
| Porfiria cutánea tarda | Porfiria más común en todo el mundo | Tercera a cuarta década de la vida; por lo general no antes de la pubertad | Existen variantes hereditarias y adquiridas; moderada a severa fotosensibilidad. Los síntomas cutáneos incluyen vesículas y ampollas, erosiones, costras, cicatrices, hiperpigmentación e hipertricosis; indistinguible de la porfiria variegata. |
| Porfiria eritropoyética | Segunda más alta incidencia de las porfirias cutáneas | La primera infancia (1-4 años); inicio tardío es raro | Los síntomas cutáneos incluyen eritema, edema, púrpura, engrosamiento de la piel, cicatrices; por lo general no hay formación de ampollas; en cerca de 5% de los casos cursa con enfermedad hepática grave. |
| Porfiria eritropoyética congénita | Muy rara (~150 casos reportados) | La infancia / primera década de la vida | Curso clínico muy grave; vesículas y ampollas, erosiones, excoriaciones, exulceración, costras, cicatrices, hiperpigmentación e hipertricosis; mutilación, anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia, depósito de porfirina en los huesos y los dientes (eritrodontia). |
| Porfiria hepatoeritropoyética | Extremadamente rara (~25 casos reportados) | Primera infancia | Variante recesiva de la porfiria cutánea tarda, reportadas en EE.UU. y Europa, marcado aumento de la fotosensibilidad y posible curso clínico grave, vesículas y ampollas, erosiones, excoriaciones, cicatrización e hipertricosis, puede ocurrir mutilación. |

Fuente: Siegesmund M, Poblete-Gutiérrez P, et al. The acute hepatic porphyrias: Current status and future challenges. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2010; 24: 593-605.

BIOSÍNTESIS DEL HEM

La biosíntesis de hem es una vía esencial y se produce en todas las células metabólicamente activas que contienen mitocondrias. Es más evidente en los tejidos eritropoyético donde se requiere para la síntesis de hemoglobina y el hepático donde el hem forma la base de diversas enzimas como los citocromos P450, catalasa, citocromo oxidasa y pirrolasa triptófano. Una serie de ocho enzimas (cuatro mitocondriales, cuatro citosólicas) catalizan la serie de reacciones que comienza con la condensación de glicina y succinil CoA para formar 5-aminolevulinato o ácido delta-aminolevulinico (ALA) bajo el control de la enzima mitocondrial ALA sintasa (ALAS). Esta enzima requiere fosfato de piridoxal como cofactor. El hierro se inserta en la protoporfirina por la enzima ferroquelatasa para formar hem.¹⁰ La sobreproducción de porfirinas y sus precursores en las diferentes porfirias es en especial hepática o eritropoyética. En las porfirias agudas y en la cutánea tarda (PCT), el hígado es la principal fuente de la sobreproducción; en la porfiria congénita, lo es la médula y en la protoporfiria eritropoyética las porfirinas se producen en exceso en el hígado y la médula ósea.¹¹⁻¹⁵ El paso final de la biosíntesis de hem, catalizada por la enzima ferroquelatasa (FECH) también conocida como hemesintasa, corresponde a la inserción de hierro ferroso en PP.¹⁵

PATOGÉNESIS DEL ATAQUE AGUDO

La mayoría de los ataques agudos se manifiestan como dolor abdominal, síntomas neurológicos y disfunción autonómica. Es iatrogénica debido principalmente a la administración de fármacos porfirinogénicos cuando el diagnóstico de porfiria aguda se retrasa. Tanto los factores endógenos y exógenos como medicamentos, alcohol, infecciones, baja ingesta calórica o cambios en el equilibrio de las hormonas sexuales durante el ciclo menstrual o el embarazo, pueden provocar manifestaciones clínicas de un ataque agudo de porfiria, en especial en la PIA. Todos estos factores inducen la síntesis de hem, ya sea directa o indirectamente a través de la activación de ALA sintasa en el hígado, resultando en la acumulación de porfirinas y sus precursores en los tejidos y la circulación.¹⁶

PATOGÉNESIS DE LA DISFUNCIÓN NEURAL

Todos los mecanismos identificados se relacionan con el primer producto en la cadena de la síntesis del hem, ALA (ácido delta-aminolevulinico), que está en exceso en todas las porfirias neurovisceralas. Estos pueden corresponder a efectos directos relacionados con la toxicidad del ALA sobre el sistema nervioso y posiblemente a la disfunción celular metabólica que conllevaría a un deterioro de la energía

intracelular.¹⁷ Experimentos in vitro demuestran que en las condiciones apropiadas el ALA se somete a autooxidación que conduce a la formación de radicales libres de oxígeno, los cuales causan la peroxidación de lípidos y el daño oxidativo a las mitocondrias tanto en el hígado de las ratas como de los humanos.¹⁸ El estrés oxidativo tiene un papel crítico en los trastornos desmielinizantes y existe evidencia *in vitro* que el ALA induce la inhibición de la formación de mielina por los oligodendrocitos. La alta demanda de energía y los bajos niveles de glutatión hacen que las células gliales sean susceptibles al estrés oxidativo.^{16,19}

Los requerimientos de hem en el cerebro son mucho menores que en los hepatocitos y, por lo tanto, las fluctuaciones en la concentración de hem pueden no ser tan importantes en el SNC.²⁰

Es posible que el deterioro de las funciones celulares metabólicas juegue un papel importante en la generación de la neuropatía aguda que aparece durante los ataques agudos,²¹ los cuales suelen ocurrir en mujeres entre la segunda y cuarta décadas de la vida. Están vinculados a los ciclos menstruales, poniendo de relieve la importancia en la patogénesis de los esteroides endógenos en especial la progesterona. Sin embargo, las mujeres embarazadas no suelen sufrir ataques severos, a pesar del aumento de los niveles de estrógeno y progesterona.²² Por el contrario, las manifestaciones agudas tienden a suceder en el posparto por razones desconocidas.⁶

FACTORES DESENCADENANTES DEL ATAQUE DE PORFIRIA AGUDA

En la mayoría de los individuos con el defecto enzimático heredado de PIA, la porfiria es "latente". En otras palabras, no hay descompensación de la vía y solo puede haber ligera elevación de la porfirina y excreción de sus precursores. Si la vía del hem se altera, por ejemplo si hay una mayor necesidad de hem como podría ocurrir en el hígado durante la inducción que contiene la citocromo P450, aumenta la actividad de ALA y puede desencadenarse un ataque.

Cualquier aumento en el hem induce la presencia de hemooxigenasa. Si esto ocurre por otras razones, como el ayuno, entonces hay un agotamiento de la reserva hem libre y se induce la ALA sintasa. Una variedad de mecanismos pueden agotar el hem y precipitar un ataque de porfiria.²³

Una extensa lista de medicamentos que pueden desencadenar ataques agudos están disponibles en los siguientes sitios web: American Porphyria Foundation (www.porphyrifoundation.com/drug-database), European Porphyria Initiative (www.porphyriaeurope.org) y Porphyria South Africa (www.porphyrria.uct.ac.za), <http://www.porphyrria-europe.com>.⁶

CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Tradicionalmente las porfirias se califican como hepática o eritropoyética. Las primeras se caracterizan por la sobreproducción y acumulación inicial de los precursores de porfirina, ALA y PBG y/o porfirinas en especial en el hígado, mientras que en las eritropoyéticas la sobreproducción y acumulación inicial de los compuestos intermedios de la

vía ocurren sobre todo en las células eritroides de la médula ósea. Para mejor comprensión se clasifican las 8 principales porfirias en 3 grupos: (1) las 4 agudas hepáticas, (2) la única porfiria hepática cutánea PCT (porfiria cutánea tarda) y (3) las 3 cutáneas eritropoyéticas²⁴⁻²⁵ (**tabla 2**).

Tabla 2. Clasificación, características clínicas y de laboratorio

| Porfiria | Enzima deficiente | Herencia | Síntomas principales, NV o CP | Actividad enzimática, % de lo normal |
|---|-------------------|-----------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| Porfirias hepáticas agudas | | | | |
| ADP | ALA-Deshidratasa | AR | NV | ~5 |
| PIA | HMB-sintasa | AD | NV | ~50 |
| CPH | COPRO-oxidasa | AD | NV y CP | ~50 |
| PV | PROTO-oxidasa | AD | NV y CP | ~50 |
| Porfirias cutáneas hepáticas | | | | |
| PCT | URO-decarboxilasa | Esporádico o AD | CP | <20 |
| Porfirias cutáneas eritropoyéticas | | | | |
| PEC | URO-sintasa | AR | CP | 1-5 |
| PPE | Ferroquelatasa | AR† | CP | ~20-30 |
| PLX | ALA-sintasa 2 | XL | CP | >100‡ |

AR indica autosómica recesiva; AD, autosómica dominante; XL, ligada al cromosoma X; NV, neurovisceral; CP, fotosensibilidad cutánea; PEC, porfiria eritropoyética congénita; PPE, protoporfiria eritropoyética; PLX, protoporfiria ligada al cromosoma X. † Un polimorfismo en el intrón 3 del alelo de tipo salvaje afecta el nivel de la actividad enzimática y la expresión clínica. ‡ Aumento de la actividad resultante de mutaciones "ganancia de función" en ALAS2 exón 11.

Fuente: Balwani M. and Desnick R. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Blood, November, 2012; Volume 120, Number 23:4497-99.

RECOMENDACIONES PARA DIAGNOSTICAR PORFIRIAS AGUDAS

Las porfirias agudas a menudo son enfermedades mal diagnosticadas debido a sus manifestaciones clínicas variables, que pueden imitar a muchas otras enfermedades más comunes, por ello se han denominado como "la pequeña imitadora".

Para lograr el diagnóstico certero no basta con las características clínicas, es necesario el conocimiento y la correcta interpretación de las pruebas confirmatorias para su respectiva clasificación. El diagnóstico tardío y/o tratamiento inadecuado de un ataque de porfiria aguda puede ser mortal.^{26,27}

Cuatro diferentes "porfirias" pueden presentarse con ataques recurrentes de síntomas neurovisceral (crisis neurovisceral o ataque de porfiria aguda) y se definen como "porfirias agudas" o "porfirias hepáticas agudas". Los defectos enzimáticos se encuentran en especial en el hígado.²⁸ Los ataques agudos de PIA son desde el punto de vista clínico más graves a pesar de que son casi indistinguibles de otras menos comunes: porfiria variegata (PV)^{2,29}, coproporfiria hereditaria (CPH)² y la extremadamente rara debido a la deficiencia de ALA deshidratasa (ALAD-P).³⁰ Las manifestaciones clínicas agudas bastante similares también pueden ocurrir en caso de envenenamiento por plomo (una

condición que también se conoce como plumboporphyria), un ejemplo típico de perturbación del metabolismo del hem adquirido debido al bloqueo de ALA deshidratasa por el plomo.³¹ Las principales características clínicas y bioquímicas de las formas agudas mencionados antes se resumen en la (**tabla 3**).

A continuación se describen los pasos clínicos básicos para el diagnóstico de una forma aguda y a la definición de la clase específica de porfiria responsable.²⁶

Paso 1: diagnóstico del ataque de porfiria aguda: presentación clínica. El diagnóstico de porfiria aguda se debe considerar en cualquier paciente que presente dolor abdominal, en especial si una primera evaluación clínica no sugiere otras posibles causas (**tablas 4 y 5**). La sospecha diagnóstica puede ser el oscurecimiento de la orina (tinte rojo ej: vino oporto) colocada a la luz solar (media hora es suficiente), como un efecto de la polimerización espontánea del porfobilinógeno urinario (PBG) a uroporfirinas y otros pigmentos (tal efecto está reforzado por la exposición al sol).³²

El síntoma más común es dolor abdominal severo difícil de soportar, imitando un "abdomen agudo", acompañado de taquicardia. En ocasiones el ataque agudo está precedido por cambios en el comportamiento de diferente grado como

Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas de las porfirias agudas (se resaltan los rasgos bioquímicos)

| Enfermedad | Características clínicas | Plasma de fluorescencia | Eritrocitos | Orina | Heces |
|---|--|---|--|--|---|
| Porfiria aguda intermitente (PIA) | <ul style="list-style-type: none"> Ataques agudos neuroviscerales, neuropatía, o ambos No hay lesiones cutáneas | Pico de emisión en la longitud de onda 618 ± 2 nm * | | <ul style="list-style-type: none"> Aumento de los niveles urinarios de ALA y PBG (PBG > ALA) (> en agudos) Aumento de las porfirinas urinarias (URO >> COPRO) ** | Normal |
| Coproporfiria hereditaria (CPH) | <ul style="list-style-type: none"> Ataques agudos neuroviscerales, neuropatía, o ambos Lesiones con ampollas y fragilidad de la piel (30%) | Pico de emisión en la longitud de onda 618 ± 2 nm * | | <ul style="list-style-type: none"> Aumento de los niveles urinarios de ALA y PBG (PBG > ALA) la mayoría sólo durante los ataques agudos Aumento de las porfirinas urinarias (URO y COPRO) | Aumento de las porfirinas fecales (COPRO >>PROTO, con prevalencia de Copro III) |
| Porfiria variegata (PV) | <ul style="list-style-type: none"> Ataques agudos neuroviscerales 20-30%) ampollas y lesiones en (50%) | Pico de emisión en la longitud de onda 626 ± 2 nm | | <ul style="list-style-type: none"> Aumento de los niveles urinarios de ALA y PBG (PBG > ALA) la mayoría sólo durante los ataques agudos Aumento de las porfirinas urinarias (prevalencia COPRO) | Aumento de las porfirinas fecales (PROTO >>COPRO, con prevalencia de Copro III) |
| Porfiria por deficiencia de ALA dehidratasa (ALAD-P) | <ul style="list-style-type: none"> Ataques agudos neuroviscerales, neuropatía, o ambos No hay lesiones cutáneas | Pico de emisión en la longitud de onda 618 ± 2 nm * | Protoporfirina eritrocitaria total elevada (alta ZnPP) | <ul style="list-style-type: none"> Aumento de los niveles urinarios de ALA (ALA >> PBG) Aumento de las porfirinas en orina (COPRO; prevalencia de COPRO III) | Normal |
| Envenenamiento por plomo (plumboporphyria) | <ul style="list-style-type: none"> Ataques agudos neuroviscerales, neuropatía, o ambos Exposición al plomo (incidental, profesional) Anemia microcítica | Pico de emisión en la longitud de onda 635 nm * | Protoporfirina eritrocitaria total elevada (alta ZnPP) | <ul style="list-style-type: none"> Características bioquímicas que se asemejan ALAD-P (prevalencia de Copro I) Alto nivel de plomo en suero y orina | Normal |

ALA = ácido delta aminolevulínico; PBG = porfobilinógeno; URO = uroporfirinas; COPRO = coproporfirinas; PROTO = protoporfirina; ZnPP = Zinc Protoporfirina. * Descrito en la literatura, pero no es frecuente. ** A veces COPRO puede ser frecuente.

Fuente: Ventura P; Cappellini MD; Biolcati G. et al. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: Recommendations for diagnosing acute porphyrias. *European Journal of Internal Medicine.* (2014); 497-505.

ansiedad, irritabilidad, inquietud e insomnio y puede evolucionar hacia neuropatía motora y sensorial aguda severa. La debilidad muscular, en particular la neuropatía motora proximal (similar al síndrome de Guillain-Barré), es bastante común y puede progresar a parálisis general, lo que lleva a grave deterioro respiratorio hasta la muerte por paro cardiorrespiratorio. La muerte súbita se presenta como consecuencia de una arritmia cardíaca originada durante los ataques agudos. La tasa de mortalidad llega hasta 10% cuando no se establece a tiempo el diagnóstico y el tratamiento.³³ La hiponatremia (<125mEq/L) e hipomagnesemia pueden ocurrir como resultado de la deshidratación, nefrotoxicidad o la secreción inapropiada de la hormona antidiurética, pero a veces no se cumplen todos los criterios para el SIADH. Los trastornos de los líquidos y electrolitos contribuyen a la aparición de síntomas neurológicos y psiquiátricos del ataque agudo de porfiria.^{6,34}

La edad de inicio clínico también puede ser relevante: en contraste con la porfiria por deficiencia de ALA-D, que empieza en la primera infancia, los síntomas clínicos de la PIA, CPH y PV nunca han sido reportados antes de la pubertad.³⁰ Las CPH y PV son también porfirias cutáneas, en estos casos la fragilidad de la piel y las erupciones ampollas

son pertinentes, mientras las manifestaciones cutáneas no ocurren en la porfiria aguda intermitente, con la excepción de los pacientes con enfermedad renal en fase terminal que pueden desarrollar lesiones en la piel con ampollas.⁶ Las alteraciones cutáneas pueden ocurrir en la coproporfiria activa hereditaria (CPH) o PV debido a la acumulación de coproporfirinas o harderoporfirinas, por lo que se les conoce también como porfirias neurocutáneas PV (alrededor de 50% de los pacientes) o CPH (menos de 20%). Aunque la PIA puede estar caracterizada por síntomas neuroviscerales frecuentes y graves, la presentación neurológica aguda no difiere cualitativamente entre las diferentes formas de porfiria aguda, incluyendo el envenenamiento por plomo.^{26,28} Debe tenerse en cuenta que no existen signos o síntomas universales y entre 5% y 10% de los pacientes no cursan con las características usuales, por ejemplo dolor abdominal. La historia familiar puede ser relevante en el caso de que sean sintomáticos, recomendándose practicar exámenes a quienes presenten dolor abdominal u otros hallazgos sugestivos e historia familiar de porfiria aguda²⁷ (tabla 6).

Debido a la falta de especificidad las características clínicas por sí solas no son suficientes, ya sea para confirmar el diagnóstico de ataque de porfiria aguda o para

Tabla 4. Frecuencia de los signos y síntomas del ataque agudo

| Signos / síntomas | % |
|-------------------------------------|-------|
| Dolor abdominal | 95–97 |
| Taquicardia | 65–80 |
| Oscurecimiento de la orina | 70–75 |
| Neuropatía periférica motora | 40–60 |
| Estreñimiento | 46–52 |
| Náuseas, vómito | 48–85 |
| Cambios mentales / psicosis | 10–40 |
| Hipertensión (diastólica > 85 mmHg) | 38–64 |
| Hiponatremia (< 120 mEq / L) | 25–35 |
| Hipoarreflexia | 20–30 |
| Dolor de espalda | 20–30 |
| Neuropatía sensorial | 20–28 |
| Hipotensión | 15–22 |
| Convulsiones | 10–20 |
| Dolor de pecho | 8–15 |
| Coma | 2–10 |

Fuente: Ventura P; Cappellini MD; Biolcati G. et al. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: Recommendations for diagnosing acute porphyrias. *European Journal of Internal Medicine.* (2014); 497-505.

Tabla 5. Signos y síntomas comunes de la porfiria aguda

| Síntomas y signos | Comentario |
|---------------------------------------|---|
| Gastrointestinal | |
| Dolor abdominal | Usualmente sin mejoría (por horas o más) y mal localizado puede ser tipo calambres. |
| Vómito | De origen neurológico, signos peritoneales, fiebre, o leucocitosis son raras. |
| Estreñimiento | Las náuseas y vómito a menudo acompañan el dolor abdominal. Puede haber parálisis de la vejiga. |
| Diarrea | |
| Neurológico | |
| Dolor en las extremidades, la espalda | El dolor puede comenzar en el pecho o la espalda y pasar al abdomen. Si es fuerte Indica compromiso de los nervios sensitivos; pérdida sensorial objetiva en un 10-40%. |
| Paresia | Puede ocurrir temprana o tardíamente durante un ataque severo. La debilidad muscular es de comienzo proximal más que distal y a menudo en miembros superiores. |
| Parálisis respiratoria | Precedida por la neuropatía motora progresiva periférica y paresia. |
| Síntomas mentales | Pueden variar desde cambios mínimos de comportamiento a agitación, confusión, alucinaciones y depresión. |
| Convulsiones | Manifestación neurológica central de la porfiria o debido a hiponatremia debida a secreción inadecuada de hormona antidiurética. |
| Cardiovascular | |
| Taquicardia | |
| Hipertensión arterial sistémica | Puede requerir tratamiento durante los ataques agudos, y en ocasiones se convierte en crónica. |

Fuente: Hebert L. Bonkovsky. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. *Am Soc of Hemat.* 2005;4:24-30.

diferenciar entre las diversas formas de porfiria. Por esta razón la inmediata evaluación e interpretación de algunas pruebas bioquímicas de laboratorio como la determinación y cuantificación de las porfirinas y patrones precursores noporfirínicos en muestras biológicas, son obligatorias para un diagnóstico exacto (se recomiendan al inicio de la fase aguda de la enfermedad) y para el inicio del tratamiento apropiado.^{35,36}

Paso 2: diagnóstico del ataque de porfiria aguda: pruebas bioquímicas. El ataque agudo se asocia siempre con un empeoramiento súbito del desequilibrio metabólico del hem que se caracteriza por una acumulación y un consiguiente aumento de la excreción urinaria de precursores no porfirínicos [ácido δ-aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG)].^{37,38} La muestra de orina protegida de la luz debe enviarse al laboratorio especializado para la evaluación adecuada de concentraciones de ALA y PBG mediante cromatografía líquida de alta resolución que es muy precisa (HPLC), pero la prueba rápida de columna de intercambio iónico también está disponible constituyendo la de primera línea.^{39,40} La detección positiva en PBG de orina debe confirmarse mediante la medición cuantitativa de ALA, PBG y las porfirinas totales en la misma muestra de orina que se utilizó para la prueba de detección rápida inicial.⁶ En caso de falla renal significativa, los niveles de ALA y PBG deben medirse en el suero.⁴¹

Las pruebas de Watson-Schwartz, de Hoesch y otras basadas en el reactivo de Ehrlich, donde el incoloro pirrol PBG forma un pigmento rojo-violeta después de la reacción con p-dimetilaminobenzaldehído, se pueden utilizar como una aproximación rápida y de bajo costo cualitativa^{42,43} y se valoran como guía de "primera línea" para confirmar o descartar un ataque de porfiria aguda. Sin embargo se puede pasar por alto el diagnóstico en algunas circunstancias poco frecuentes: a) pacientes con la rara porfiria ALA-D o con envenenamiento por plomo, dos trastornos que se caracterizan por la acumulación de ALA, pero no de PBG; b) los sujetos tratados inmediatamente con arginato (que disminuye rápidamente ALA y PBG); c) en algunos casos de CPH y PV cuando el aumento de los niveles de ALA y PBG puede ser transitorio, así los síntomas correspondan; y d) en los casos de alta excreción urinaria de bilinógeno (debido a la reacción cruzada con p-dimethylaminobenzaldehyde).^{26,44}

Tabla 6. Manifestaciones neurológicas de las porfirias agudas (en orden de frecuencia)

- Convulsiones o coma
- Neuropatía craneal (sobre todo los nervios craneales inferiores, VII y X)
- Manifestaciones neuropsiquiátricas (ansiedad, depresión, insomnio, desorientación, alucinaciones, paranoia)
- Pérdida de la sensibilidad en el tronco
- Neuropatía periférica (predominante motora)
- Neuropatía autonómica (cardiovasculares, vejiga, intestino)

Fuente: Chemmanur A. and Bonkovsky H. Hepatic porphyrias: diagnosis and management. *Clin Liver Dis* 8 (2004) 807– 838.

Durante un ataque de porfiria aguda en especial en casos de PIA, las cuantificaciones de ALA y PBG urinarias suelen estar muy altas, por lo que las posibles diferencias en los rangos de referencia entre diferentes laboratorios son de poca relevancia. El enfoque clásico de recoger la orina de 24 horas recientemente ha sido sustituida por determinaciones de ALA y PBG en una muestra aislada. Si los niveles de PBG en orina están elevados, las pruebas adicionales determinarán el trastorno específico del metabolismo del hem. Debido a que el tratamiento, es el mismo independiente del tipo de porfiria aguda, no debe demorarse a la espera de los resultados. Si solo el nivel ALA se incrementa deben considerarse otras causas de deficiencia de ALA-deshidratasa, como el envenenamiento por plomo (plumboporphyria), antes de iniciar el tratamiento.^{26,27,45}

Según la experiencia en Europa como la del “Grupo Italiano de Porfiria-GrIP” los valores de ALA y PBG en orina disminuyen en forma significativa con la mejoría clínica y es dramática después de la terapia. En Estados Unidos se reporta después de la infusión de *arginato de hemina* o su homólogo *hematina* pues en Europa esta última no suele utilizarse.

Paso 3. Definición del tipo de porfiria aguda. Después de diagnosticar un ataque de porfiria aguda es obligatorio definir el tipo específico. Las PAI, PV y CPH pueden diferenciarse con facilidad, en especial si es evidente en la clínica, mediante un grupo de pruebas bioquímicas incluyendo la evaluación de la orina, el plasma, los patrones de porfirinas fecales (se debe realizar en muestras recogidas distante de la terapia con arginato de hemina) y algunos patrones de fluorescencia en plasma.^{26,32} Estas pruebas también se pueden usar para identificar incluso los casos más raros de porfirias duales que son aquellas debidas a la coexistencia de deficiencias de 2 enzimas a lo largo de la vía del hem.⁴⁶

Los exámenes mencionados son obligatorios durante el seguimiento de la enfermedad en los períodos libres de síntomas, con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento y el riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo en órganos como el hígado y el riñón.⁴⁷

Hay que tener en cuenta que estas pruebas pueden carecer de sensibilidad y/o especificidad como sucede cuando aumenta la porfirina urinaria como resultado de muchas condiciones diferentes no porfíricas.

Porfiria intermitente aguda (PIA): el fenómeno de oscurecimiento de la orina en reposo y/o realizada por la exposición al sol es más evidente en el caso de la PIA.^{24,48} Todos los pacientes con verdaderas manifestaciones de PIA incrementan los niveles de ALA y PBG en orina durante un ataque (hasta 25-100 mg de ALA y PBG 50-200 mg por día; normal 0-4 mg/día).⁶ El diagnóstico de PIA puede confirmarse por el aumento típico de las porfirinas totales en la excreción urinaria (con la excreción fecal de

porfirina normal) caracterizado por una alta prevalencia de uroporfirinas. La demostración de la reducción de la actividad en el eritrocito de porfobilinógeno-desaminasa (PBGD) o hidroxilo-methylbilano sintasa (HMBS) puede ser también útil tanto para la confirmación del diagnóstico como para el estudio (*screening*) de la familia.⁴⁹

Una vez que los estudios bioquímicos han confirmado el diagnóstico de la PIA, el análisis de ADN (ensayos de tercer nivel) puede identificar mutaciones de genes en PBGD o HMBS.⁵⁰ Además de la nueva confirmación del diagnóstico, el análisis de ADN es importante para la identificación rápida y precisa de los miembros de la familia como portadores asintomáticos, junto con las actividades de asesoramiento.⁵¹ Las listas de mutaciones actualizadas están disponibles en la base de datos de mutaciones genéticas humanas (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>).⁶

El riesgo de desarrollar ataques potencialmente graves o mortales, incluso en portadores asintomáticos, cuando se exponen a posibles factores precipitantes (drogas, abuso de alcohol, etc.), hace que sea esencial para excluir o confirmar el diagnóstico de porfiria en todos los familiares.⁵

PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA: PROTOCOLO DE MANEJO

El tratamiento de esta patología se enfoca en controlar la crisis porfírica, evitar uso de medicación que desencadene el cuadro clínico, ajustándolo con medicamentos seguros y así revertir la actividad de la ALA sintetasa.

El protocolo de manejo de la porfiria intermitente aguda es:

- Manejo intrahospitalario.⁸
- Eliminar factores porfirinogénicos: fármacos, tóxicos, alcohol.³²
- Hidratación con cloruro de sodio al 0.9%⁵² restricción de fluidos si hay síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).⁵³
- Aporte calórico para un total de 300-500 g al día: en cuadros severos se recomienda el uso de glucosa al 10% IV en dosis de 166 ml/h; en los leves por lo menos 3 L de glucosa al 10% diarios o mientras se espera la terapia con hem1 o la ingesta de 12 barras de snickers (chocolate) que aportan de 300 a 400 g/día. Tener en cuenta que grandes cantidades de glucosa al 10% pueden aumentar el riesgo de hiponatremia.⁵⁴
- Inicio inmediato de arginato de hemina (Normosang®) dosis de 3 mg/k/día durante 4 días en infusión por una vena central. Cada ampolla contiene 250 mg de hemina que debe diluirse en 100 cc de SSN 0.9%. Después la dilución se administra por vía IV durante 1 hora, seguido de 250 ml de NaCl al 0,9% (inicialmente 3-4 bolos de 10 ml, luego continuar con el resto de la solución). La dosis no debe superar 250 mg (1 ampolla) por día.⁵⁵⁻⁵⁶

- Panhematin® 3-4 mg/k/ día, durante 10 a 15 minutos por 3 a 5 días.⁵⁷ Ordenar cinco viales de panhematin, establecer un acceso IV utilizando una vena periférica grande o una línea central, determinar la dosis total del paciente basándose en 3-4 mg/k de peso corporal. Cada vial contiene 313 mg con una concentración de 7 mg/mL después de la reconstitución. Ejemplo: una mujer de 70 k recibirá 250 mg o 35 mL de la solución recién preparada en la cabecera del paciente, se añade agua estéril para el polvo en el vial y se agita suavemente durante 2 minutos. El líquido es de color negro. El volumen que no requiere el paciente se descarta. Se comenzará la infusión del vial utilizando una línea con filtro para capturar las partículas. La velocidad de infusión es de 1-1,5 mL por minuto. Al final de la infusión, se lava el circuito con solución salina normal.²
- Manejo de hiponatremia severa, infusión de solución salina al 3% y corregir <12 mmol/L por día⁵⁸ con una tasa de corrección inicial de 1 a 2 mmol/L por hora en las primeras 3 a 6 horas.
- Manejo del dolor (neuropatía, dolor abdominal) con opiáceos: meperidina (400 a 1600 mg/día), morfina (32 a 128 mg/día),⁵³ fentanilo; aspirina o acetaminofén cada 4 a 6 horas, sin exceder 3 gramos el primer día. Considere el uso de una bomba de analgesia controlada por el paciente para suministrar un opiáceo por vía intravenosa.⁵⁶
- Monitoreo hemodinámico no invasivo para vigilar si hay arritmias en pacientes con taquicardia.⁵⁶
- Manejo de la hipertensión y taquicardia con beta bloqueadores: propanolol (40 a 200 mg/día),⁵³ atenolol, labetalol.
- En caso de arritmias: beta bloqueadores y manejo en UCI.
- Ante paresias de músculos respiratorios: ventilación mecánica y manejo en UCI. El propofol se ha probado con éxito como sedante en dosis de carga de 2 mg/k seguida de dosis de mantenimiento de 2 a 10 mg/k/hora.⁵⁹ Además administrar un antiepiléptico, en especial en pacientes en terapia intensiva, cuyo uso es seguro en estados epilépticos refractarios.⁶⁰⁻⁶³
- En caso de convulsiones trasladar a UCI,⁵⁸ corregir la hiponatremia. Utilizar diazepam 10 mg IV en dosis única, cuando es necesario prolongar el tratamiento continuar con clonazepam, gabapentina o sulfato de magnesio. Esta última también es eficaz para controlar los síntomas adrenérgicos.⁸ El levetiracetam en dosis de 500 a 1500 mg IV cada 12 horas ha demostrado utilidad y se ha empleado con éxito en status epilépticos ante ataques de porfiria aguda.^{63,64}
- Búsqueda y manejo de infecciones;⁵⁶ en caso de neumonía utilizar antibióticos, excepto sulfonamidas.¹⁵
- Vigilar los signos de neuropatía como fuerza muscular, vejiga y función intestinal.⁵⁶ En caso de constipación usar lactulosa¹⁵ en dosis inicial de 15 a 45 mL vía oral y dosis

de mantenimiento de 15 a 30 mL vía oral hasta dos veces al día, sin sobrepasar 60 mL día.

- Las náuseas y vómito pueden controlarse con ondansetron⁵⁶ en dosis de 4 mg IV cada 8 horas.
- Para la ansiedad y el insomnio se utiliza clorpromazina de 10 a 50 mg oral o IM cada 4 a 6 horas.¹
- Se deben emplear análogos de la hormona liberadora de LH (hormona luteinizante).⁵³ En mujeres con ataques cíclicos de porfiria asociados con fase lútea del ciclo, se debe considerar el uso de leuprolide 1 mg al día, así como bajas dosis de anticonceptivos orales (norgestrel 0.3 mg, etinil estradiol 0.03 mg vía oral 1 tableta al día).
- En los pacientes con inadecuada nutrición parenteral temprana es necesaria la tolerancia a la vía oral.^{27,65}
- Si es posible ordenar pruebas de laboratorio de control de excreción de porfirina urinaria durante el ataque agudo.⁵

Existe cierta evidencia de que las infusiones con arginato de hemina (Normosang®), brinda beneficios en cuanto a la reducción de la duración y la gravedad de ataques agudos de porfiria, con una rápida caída en las concentraciones urinarias de porfobilinógeno (PBG) y otros metabolitos indicativos del ataque (Herrick y col. 1989; Ma. y col. 2011). Los síntomas por lo general mejoran a los pocos días del comienzo del fármaco y la mayoría logran una recuperación completa en 1-2 semanas.⁵⁶ Las indicaciones para arginato de hemina incluyen porfiria aguda, dolor intenso o prolongado, vómito persistente, hiponatremia, convulsiones, psicosis o neuropatía.⁵⁶ Sin embargo hay un importante grupo de pacientes, predominantemente mujeres en el grupo de edad reproductiva, que tienen ataques agudos recurrentes y por lo general requieren ingreso al hospital. En esta asociación de porfiria con la fase lútea del ciclo se logra mejoría con los análogos de la hormona liberadora de LH, ya que bloquean los efectos de la LH-RH (hormona liberadora de hormona luteinizante) en la hipófisis y la secreción de LH.⁵³

A pesar de la mayor utilización profiláctica de hematina, hasta la fecha hay poca o ninguna evidencia publicada para apoyar su uso. Un estudio observacional reciente realizado en Estados Unidos en pacientes con porfirias agudas utilizando una preparación alcalina diferente (Panhematin®), informó que había sido eficaz en prevención de ataques recurrentes (Bonkovsky y col. 2014). Se recomienda que la hemina sea reconstituida con albumina para una mayor estabilidad. Cuando se hace con agua estéril los productos de degradación se adhieren a células endoteliales, plaquetas y factores de coagulación, causando un efecto anticoagulante transitorio y a menudo flebitis en el sitio de infusión.²⁷ Nuestra revisión sugiere iniciar con arginato de hemina regular, pues los estudios coinciden con una mejoría clínica en 50-70% de los pacientes.⁵⁵

Las coagulopatías reportadas con otras preparaciones de hemo no se desarrollan con arginato de hemina estabilizada (disponible en Europa, Suráfrica, Colombia y

otros países).⁵² Se han aplicado hasta seis infusiones por mes, por lo general a través de una vía central permanente. Como efectos secundarios posibles están las infecciones, la trombosis venosa central, sobrecarga de hierro.⁵⁵ La terapia con arginato de hemina no puede administrarse por vía oral ya que es catabolizada por hemo oxigenasa durante la absorción intestinal.⁵⁴

La Panhematin® (disponible en Estados Unidos) no revierte una neuropatía establecida, pero podría prevenir el inicio de la neuropatía y detener la progresión adicional cuando el tratamiento es de inicio temprano. La dosis es 3-4 mg/k al día y se administra durante 3 a 14 días. La hemina preparada es de color negro, se degrada muy rápido y debe ser infundida de inmediato durante un período de 10 a 15 minutos.⁵⁷ La dilución 1: 1 en albúmina sérica humana a 4-20% aumenta la solubilidad del hemo reduciendo el riesgo de lesión vascular.^{66,67} En forma líquida el producto se inactiva y su vida media es menor de 4h a temperatura ambiente (un poco más largo a 4°C)^{68,69} y no puede almacenarse o reutilizarse. La actividad biológica de hemina IV es evaluada mediante mediciones en serie de PBG (porfobilinogeno) urinario. Una reducción de PBG después de 2 días de la infusión a menos de 20% del nivel previo al tratamiento, confirma la actividad de la hemina.²

Los ataques agudos durante el embarazo se han tratado sin ningún efecto adverso aparente para la madre o el niño.^{70,71} Una dosis de hemina humana contiene 22.7 mg de hierro, por lo que la sobrecarga de hierro es posible cuando se administran varias dosis. Ambos medicamentos actúan para reducir la producción de porfirinas y sus precursores, ALA (ácido aminolevulinico) y porfobilinógeno, por represión hepática en la actividad de ALA sintasa⁷² (figura 1).

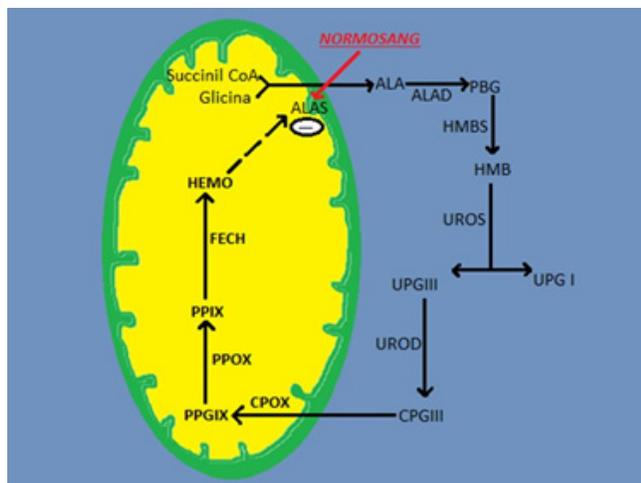


Figura 1. Pasos enzimáticos e intermedios en la síntesis del hemo y mecanismo de acción de Arginato de Hemina (Normosang).

ALA: ácido delta aminolevulinico; ALAS: ácido delta aminolevulinico sintasa; ALAD: ácido delta aminolevulinico deshidratasa; PBG: porfobilinógeno; HMB: hidroximetilbilano; HMBS: hidroximetilbilano sintasa; UROS: uroporfirinógeno sintasa; UPG: uroporfirinógeno; UROD: uroporfirinógeno deshidratasa; CPG: coproporfirinógeno; PPG: protoporfirinógeno; CPOX: coproporfirinógeno oxidasa; PPOX: protoporfirinógeno oxidasa; PP: protoporfirina; FECH: ferroquelatasa.

Terapia de reemplazo enzimático: hasta la fecha solo se ha utilizado en seres humanos con porfiria intermitente aguda (PIA). El 12 de junio de 2002 fue designado como medicamento huérfano la porfobilinógeno desaminasa recombinante humana (rhPBGD) para el tratamiento de la PIA, esperando que actuara disminuyendo la concentración plasmática de precursores de hemo.⁵ Aunque los estudios iniciales en 20 sujetos con el déficit enzimático y niveles de porfobilinogeno urinario (PBG) más de 4 veces sobre el valor de referencia, mostraron que la enzima era segura de administrar y efectiva para remover los precursores de porfirina acumulados del plasma y orina,⁷³ la posterior evaluación en un ensayo multicéntrico de los efectos en los pacientes con ataques de porfiria intermitente aguda fue bastante decepcionante y no superior al placebo.

PRONÓSTICO

Hace cincuenta años las perspectivas para la porfiria aguda con complicaciones neurológicas eran incipientes, presentándose una tasa de mortalidad reportada de 35%. Aunque el pronóstico sigue siendo reservado, el número de casos que progresan a enfermedad avanzada ha disminuido como resultado de la toma de conciencia, la identificación precoz de los portadores genéticos y la terapia específica en forma de infusión de hemina. En los pacientes con neuropatía que responden al tratamiento, el déficit motor se resuelve en forma lenta pero en general por completo durante una media de 10-11 meses.⁷⁴ Existe un mayor riesgo de desarrollo de cirrosis y cáncer hepatocelular (CHC) en los pacientes con porfiria aguda, en especial PIA.⁷⁵ Por lo tanto, todos los pacientes mayores de 50 años de edad con porfiria aguda deben someterse a exámenes de por vida para el CHC, que es la ecografía del hígado y la medición en suero de alfa-fetoproteína cada 6-12 meses.³

CONCLUSIONES

Las porfirias agudas son trastornos congénitos poco frecuentes debidos a alteraciones en las enzimas de la biosíntesis del grupo hem. Estas enzimopatías pueden ser de carácter autosómico dominante como la porfiria aguda intermitente (PIA), coproporfiria hereditaria (CPH) y porfiria variegata (PV), y de carácter autosómico recesivo la porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa. Tradicionalmente las porfirias se clasifican como hepática o eritropoyética dependiendo del sitio primario de sobreproducción. La importancia clínica de este tipo de patologías en los servicios de urgencia y unidades de cuidado intensivo radica en los llamados ataques agudos de porfiria, de manera principal el ataque agudo de la porfiria intermitente, caracterizado

por una serie de signos y síntomas inespecíficos, siendo el dolor abdominal de características agudas como el síntoma principal. Se debe estar atento a los factores precipitantes de los ataques agudos por la elevada morbimortalidad, el diagnóstico rápido y oportuno es de vital importancia por medios cualitativos y cuantitativos solicitando PBG (porfobilinógeno) y ALA (ácido delta aminolevulínico). El tratamiento se basa en evitar factores precipitantes,

iniciar de inmediato la terapia intravenosa con derivados hematínicos (Normosang®, Orphan Europe SARL, Puteaux, France y en norteamérica con hematina liofilizada, Panhematin®, Ovation Pharmaceuticals Inc., Deerfield, IL, USA) y el manejo de las complicaciones. El pronóstico es bueno si la condición se diagnostica y se trata temprano con agresividad.

REFERENCIAS

- Bonkovsky HL, Guo JT, Hou W, Li T, Narang T, Thapar M. Porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Compr Physiol*. 2013;3(1):365-401.
- Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(1):17-26. doi: 10.14218/JCTH.2014.00039.
- Bonkovsky HL, Cable EE, Cable JW, Donohue SE, White EC, Greene YJ, et al. Porphyrogenic properties of the terpenes camphor, pinene, and thujone (with a note on historic implications for absinthe and the illness of Vincent van Gogh). *Biochem Pharmacol*. 1992;43(11):2359-68. doi: 10.1016/0006-2952(92)90314-9.
- Winkler MG, Anderson KE. Vampires, porphyria, and the media: medicalization of a myth. *Perspect Biol Med*. 1990;33(4):598-611.
- Siesmund M, van Tuyll van Serooskerken AM, Poblete-Gutierrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):593-605. doi: 10.1016/j.bpg.2010.08.010
- Besur S, Schmeltzer P, Bonkovsky HL. Acute Porphyrias. *J Emerg Med*. 2015;49(3):305-12. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.04.034.
- Meissner PN, Dailey TA, Hift RJ, Ziman M, Corrigan AV, Roberts AG, et al. A R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in South Africans with variegate porphyria. *Nat Genet*. 1996;13(1):95-7. doi: 10.1038/ng0596-95
- Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet*. 2010;375(9718):924-37.
- Fuller S, Wiley J. Heme Biosynthesis and Its Disorders: Porphyrias and Sideroblastic Anemias. In: John Anastasi LS, editor. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Livingstone: Elsevier; 2013. p. 457-72.e5.
- Chiabrando D, Mercurio S, Tolosano E. Heme and erythropoiesis: more than a structural role. *Haematologica*. 2014;99(6):973-83. doi: 10.3324/haematol.2013.091991.
- Furuyama K, Sassa S. Interaction between succinyl CoA synthetase and the heme-biosynthetic enzyme ALAS-E is disrupted in sideroblastic anemia. *J Clin Invest*. 2000;105(6):757-64. doi: 10.1172/JCI6816
- Shaw GC, Cope JJ, Li L, Corson K, Hersey C, Ackermann GE, et al. Mitoferrin is essential for erythroid iron assimilation. *Nature*. 2006;440(7080):96-100. doi: 10.1038/nature04512.
- Sassa S. Hematologic aspects of the porphyrias. *Int J Hematol*. 2000;71(1):1-17.
- Besur S, Hou W, Schmeltzer P, Bonkovsky HL. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Metabolites*. 2014;4(4):977-1006. doi: 10.3390/metabo4040977.
- Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-14. doi: 10.2147/TACG.S48605.
- Simon NG, Herkes GK. The neurologic manifestations of the acute porphyrias. *J Clin Neurosci: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2011;18(9):1147-53. doi: 10.1016/j.jocn.2011.01.003.
- Hermes-Lima M, Castilho RF, Valle VG, Bechara EJ, Vercesi AE. Calcium-dependent mitochondrial oxidative damage promoted by 5-aminolevulinic acid. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1180(2):201-6. doi: 10.1016/0925-4439(92)90069-y.
- Felitsyn N, McLeod C, Shrods AL, Stacpoole PW, Notterpek L. The heme precursor delta-aminolevulinic acid blocks peripheral myelin formation. *J Neurochem*. 2008;106(5):2068-79. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05552.x.
- Percy VA, Shanley BC. Studies on haem biosynthesis in rat brain. *J Neurochem*. 1979;33(6):1267-74. doi: 10.1111/j.1471-4159.1979.tb05273.x.
- Lin CS, Krishnan AV, Lee MJ, Zagami AS, You HL, Yang CC, et al. Nerve function and dysfunction in acute intermittent porphyria. *Brain: a journal of neurology*. 2008;131(Pt 9):2510-9. doi: 10.1093/brain/awn152.
- Horn S, Quasthoff S, Grafe P, Bostock H, Renner R, Schrank B. Abnormal axonal inward rectification in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1996;19(10):1268-75. doi: 10.1002/mus.880191002.
- Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks, precipitating factors, and associated diseases. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(1):1-13.
- Herrick AL, McColl KEL. Acute intermittent porphyria. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2005;19(2):235-49. doi: 10.1016/j.bpg.2004.10.006
- Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood*. 2012;120(23):4496-504. doi: 10.1182/blood-2012-05-423186.
- Hasanoglu A, Balwani M, Kasapkara CS, Ezgu FS, Okur I, Tumer L, et al. Harderoporphyria due to homozygosity for coproporphyrinogen oxidase missense mutation H327R. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(1):225-31. doi: 10.1007/s10545-010-9237-9.

26. 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;25(6):497-505. doi: 10.1016/j.ejim.2014.03.011.
27. 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;142(6):439-50. doi: 10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010.
28. Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet.* 1997;349(9065):1613-7. doi: 10.1016/S0140-6736(96)09070-8.
29. Hift RJ, Peters TJ, Meissner PN. A review of the clinical presentation, natural history and inheritance of variegate porphyria: its implausibility as the source of the 'Royal Malady'. *J Clin Pathol.* 2012;65(3):200-5. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200276.
30. Sassa S. ALAD porphyria. *Semin Liver Dis.* 1998;18(1):95-101. doi: 10.1055/s-2007-1007145.
31. Herman DS, 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;2:7. doi: 10.1186/1745-6673-2-7.
32. Bonkovsky HL. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. *Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2005:24-30. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.24.
33. Pischik E, Kauppinen R. Neurological manifestations of acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2009;55(1):72-83.
34. Crimlisk HL. The little imitator--porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(4):319-28. doi: 10.1136/jnnp.62.4.319
35. Hindmarsh JT. The porphyrias, appropriate test selection. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2003;333(2):203-7. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00187-6.
36. Guillard R, Kadish K, Smith K. *The Porphyrin Handbook*: Elsevier; 2003.
37. Elder GH, Hift RJ. Treatment of acute porphyria. *Hosp Med.* 2001;62(7):422-5.
38. Disler PB, Eales L. The acute attack of porphyria. *S Afr Med J = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde.* 1982;61(3):82-4.
39. Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H. Porphyrias: A 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(4):412-25. doi: 10.1016/j.clinre.2015.05.009.
40. Lai CK, Lam CW, Chan YW. High-performance thin-layer chromatography of free porphyrins for diagnosis of porphyria. *Clin Chem.* 1994;40(11 Pt 1):2026-9.
41. Sardh E, Andersson DE, Henrichson A, Harper P. Porphyrin precursors and porphyrins in three patients with acute intermittent porphyria and end-stage renal disease under different therapy regimes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2009;55(1):66-71.
42. With TK. Simple and rapid screening for acute porphyria--'porphobilistix' and Hoesch test. *S Afr Med J. = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde.* 1971:229-30.
43. Deacon AC, Peters TJ. Identification of acute porphyria: evaluation of a commercial screening test for urinary porphobilinogen. *Ann Clin Biochem.* 1998;35 (Pt 6):726-32. doi: 10.1177/000456329803500604.
44. McEwen J, Paterson C. Drugs and false-positive screening tests for porphyria. *Br Med J.* 1972;1(5797):421. doi: 10.1136/bmj.1.5797.421.
45. Frith D, Yeung K, Thrush S, Hunt BJ, Hubbard JG. Lead poisoning--a differential diagnosis for abdominal pain. *Lancet.* 2005;366(9503):2146. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67893-2.
46. Akagi R, Inoue R, Muranaka S, Tahara T, Taketani S, Anderson KE, et al. Dual gene defects involving delta-aminolaevulinate dehydratase and coproporphyrinogen oxidase in a porphyria patient. *British journal of haematology.* 2006;132(2):237-43. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05852.x.
47. De Rooij F, Edixhoven A, P Wilson JH. Porphyria: A Diagnostic Approach. In: Kadish KM, Smith KM, Guillard R, editors. *The Porphyrin Handbook*: Elsevier; 2003. p. 93.
48. Sardh E, Harper P, Andersson DE, 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;20(2):201-7. doi: 10.1016/j.ejim.2008.06.012.
49. Erlandsen EJ, Jorgensen PE, Markussen S, Brock A. Determination of porphobilinogen deaminase activity in human erythrocytes: pertinent factors in obtaining optimal conditions for measurements. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000;60(7):627-34.
50. Di Pierro E, Brancaloni V, Besana V, Cappellini MD. Multiplex ligation-dependent probe amplification: a novel approach for genetic diagnosis of Porphyria. *J Hum Genet.* 2009;54(8):479-87. doi: 10.1038/jhg.2009.67.
51. De Siervi A, Varela LS, Parera VE, Batlle AM, Rossetti MV. Diagnosis of latent acute intermittent porphyria by genetic analysis. *Ann Clin Biochem.* 2001;38(Pt 2):149-52. doi: 10.1258/0004563011900344.
52. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med.* 1993;153(17):2004-8.
53. Chemmanur AT, Bonkovsky HL. Hepatic porphyrias: diagnosis and management. *Clin Liver Dis.* 2004;8(4):807-38, viii. doi: 10.1016/j.cld.2004.07.001.
54. Desnick RJ, Balwani M. The Porphyrias. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 19 ed: McGraw-Hill; 2015.
55. Marsden JT, Guppy S, Stein P, Cox TM, Badminton M, Gardiner T, et al. Audit of the Use of Regular Haem Arginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms. *JIMD Rep.* 2015;22:57-65. doi: 10.1007/8904_2015_411.
56. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 3):217-23. doi: 10.1177/0004563212474555.
57. Jones SR, Bell A, Brink G. Treatment of acute intermittent porphyria in the emergency department. *J Emerg Nurs: JEN : official publication of the Emergency Department Nurses Association.* 2014;40(3):257-9; quiz 92-3. doi: 10.1016/j.jen.2013.11.014.

58. López O, Lemus E. Porfiria intermitente aguda: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2008;8(2):110-5.
59. González W, Hernán Rodríguez J. Manejo médico y farmacológico del estatus epiléptico. *Acta Neurológica Colombiana*. 2011;27:39-46.
60. Mehta M, Rath GP, Padhy UP, Marda M, Mahajan C, Dash HH. Intensive care management of patients with acute intermittent porphyria: Clinical report of four cases and review of literature. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian J Crit Care Med*. 2010;14(2):88-91. doi: 10.4103/0972-5229.68222.
61. Harrison JC, McAuley FT. Propofol for sedation in intensive care in a patient with an acute porphyric attack. *Anaesthesia*. 1992;47(4):355-6. doi: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb02186.x.
62. Pandey CK, Singh N, Bose N, Sahay S. Gabapentin and propofol for treatment of status epilepticus in acute intermittent porphyria. *J Postgrad Med*. 2003;49(3):285.
63. Yandel ML, Watters MR. Treatment of complex partial status epilepticus unmasking acute intermittent porphyria in a patient with resected anaplastic glioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 1995;97(3):261-3.
64. Zaatreh MM. Levetiracetam in porphyric status epilepticus: a case report. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(5):243-4.
65. Robert TL, Varella L, Meguid MM. Nutrition management of acute intermittent porphyria. *Nutrition*. 1994;10(6):551-5; quiz 6-7.
66. Bonkovsky HL, Healey JF, Lourie AN, Gerron GG. Intravenous heme-albumin in acute intermittent porphyria: evidence for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory heme pools. *Am J Gastroenterol*. 1991;86(8):1050-6.
67. Anderson KE, Bonkovsky HL, Bloomer JR, Shedlofsky SI. Reconstitution of hematin for intravenous infusion. *Ann of Intern Med*. 2006;144(7):537-8. doi: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00023.
68. Mendenhall DW. Instability of hematin solutions. *N Engl J Med*. 1984;311(8):539. doi: 10.1056/NEJM198408233110819.
69. Goetsch CA, Bissell DM. Instability of hematin used in the treatment of acute hepatic porphyria. *N Engl J Med*. 1986;315(4):235-8. doi: 10.1056/NEJM198607243150406.
70. Badminton MN, Deybach JC. Treatment of an acute attack of porphyria during pregnancy. *Eur J Neurol*. 2006;13(6):668-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01238.x.
71. Pischik E, Kauppinen R. Can pregnancy stop cyclical attacks of porphyria?. *Am J Med*. 2006;119(1):88-90. Epub 2006/01/25.
72. Tenhunen R, Mustajoki P. Acute porphyria: treatment with heme. *Seminars in liver disease*. 1998;18(1):53-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.08.032.
73. Sardh E, Rejkjaer L, Andersson DE, 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. doi: 10.2165/00003088-200746040-00006.
74. 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;65(4):269-73. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19961111)65:4<269::AID-AJMG4>3.0.CO;2-K
75. Andant C, Puy H, Bogard C, Faivre J, Soule JC, Nordmann Y, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol*. 2000;32(6):933-9.

