

PORFIRIA AGUDA: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE TEMA

ABNER LOZANO L.^{1*}, OSWALDO JAVIER TOVAR P.¹ Y CARLOS ANDRÉS ORTIZ T.¹

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila.

Resumen

Las porfirias agudas comprenden un grupo de desórdenes genéticos en la síntesis del grupo *heme* que pueden comprometer la vida del paciente y cuyas manifestaciones son similares a las de otras condiciones médicas. La falta de reconocimiento clínico y la demora en el diagnóstico retarda en ocasiones el inicio del tratamiento específico, incrementando así la morbimortalidad. El diagnóstico se puede confirmar rápidamente demostrando niveles elevados de porfirinas totales en sangre y en orina y de porfobilinógeno y de ácido delta-aminolevulínico en la orina. La terapia con hemina intravenosa iniciada tan pronto como sea posible es el tratamiento más efectivo y los factores desencadenantes se deben identificar y minimizar al máximo. Un diagnóstico temprano y un completo y adecuado tratamiento mejoran el pronóstico y previenen el desarrollo de complicaciones. En este reporte de caso se muestran las manifestaciones clínicas típicas de una porfiria aguda en una mujer joven a la que se le hizo un rápido diagnóstico, pero que falleció sin recibir tratamiento por la falta de disponibilidad del medicamento en el país.

Palabras clave: Porfirias, *heme*, ácido aminolevulínico

ACUTE PORPHYRIA: CASE REPORT AND REVIEW

Abstract

The acute porphyrias include a group of genetic disorders in the *heme* biosynthesis, that cause neurovisceral manifestations that mimic many medical conditions, psychiatric illnesses and sometimes, it even compromises the patients life. The lack of clinical recognition and delay in diagnosis, often retard the specific treatment and follow an increase in the morbimortality. The diagnosis can be quickly confirmed when demonstrating levels markedly high of porphobylinogen, and delta-aminolevulinic acid in urine and total porphyrines in blood and urine. The therapy with intravenous Hemine started as soon as possible is the most effective treatment. The trigger factors should be identified and minimized. An early diagnosis and appropriate treatment thoroughly improves its prognosis and prevents the development of further complications. In this case report we show the typical manifestations of acute porphyria in a young woman, in which case the diagnosis was not delayed, the problem was the attainment of the specific treatment which was not available in Colombia and the patient died without treatment.

Key words: Porphyrins, *heme*, aminolevulinic acid

* Correspondencia: abnerlol@latinmail.com. Dirección postal: Departamento de Medicina Interna, UCI adultos, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila, Colombia.

Recibido: Enero 18 de 2007. Aceptado: Marzo 26 de 2008.

PORFIRIA AGUDA. REPORTE DE CASO E REVISÃO DE TEMA

Resumo

As porfirias agudas compreendem um grupo de desordens genéticas na síntese do grupo heme que podem comprometer a vida do paciente e cujas manifestações são similares às de outras condições médicas. A falta de reconhecimento clínico e a demora no diagnóstico retarda em ocasiões o início do tratamento específico, incrementando assim a morbi mortalidade. O diagnóstico se pode confirmar rapidamente demonstrando níveis elevados de porfirinas totais em sangue e na urina e de porfobilinógeno e de ácido aminolevulínico na urina. A terapia com hemina intravenosa iniciada tão cedo como seja possível é o tratamento mais efetivo e os fatores desencadeantes se devem identificar e minimizar ao máximo. Um diagnóstico cedo e um completo e adequado tratamento melhoram o prognóstico e prevem o desenvolvimento de complicações. Neste reporte de caso mostram-se as manifestações clínicas típicas de uma porfiria aguda numa mulher jovem à que se lhe fez um rápido diagnóstico, mas que faleceu sem receber tratamento pela falta de disponibilidade do medicamento no país.

Palavras-chave: Porfirias, heme, ácido aminolevulínico,

Introducción

Las porfirias agudas comprenden un grupo de desórdenes genéticos en la biosíntesis del grupo *heme*, con manifestaciones neuroviscerales que simulan muchas otras condiciones médicas, dentro de ellas enfermedades psiquiátricas y que en ocasiones comprometen la vida del paciente. La falta de reconocimiento clínico y la demora en el diagnóstico retrasa a menudo el tratamiento específico, llevando a un aumento en la morbimortalidad (1). Una porfiria aguda debe considerarse en cualquier paciente que consulte por dolor abdominal inexplicado, alteraciones neuropsiquiátricas, neuropatía periférica sensitiva motora, crisis disautónomas e hiponatremia. El sospecha diagnóstica se puede confirmar rápidamente demostrando niveles marcadamente elevados de porfobilinógeno (PBG) en orina, lo mismo que de ácido delta-aminolevulínico (ALA) y de porfirinas totales en sangre y orina. La terapia con hemina intravenosa iniciada tan pronto como sea posible es el tratamiento más efectivo, a la vez que se identifican y se minimizan al máximo los factores desencadenantes. Un temprano diagnóstico y un adecuado tratamiento mejoran ampliamente el pronóstico y previenen el desarrollo de complicaciones neuropáticas crónicas (1).

A continuación se reporta el caso de una porfiria aguda en una mujer joven, con las manifestaciones típicas de la enfermedad, con compromiso de los músculos respiratorios y con las múltiples complicaciones que

se presentan cuando no se suministra oportunamente el tratamiento, pues aunque en la unidad de cuidados intensivos se le hizo un diagnóstico rápido, en Colombia no fue posible disponer del tratamiento.

Reporte de caso

Paciente femenina de 22 años, estudiante, natural y procedente de Santa María (Huila), municipio ubicado al noroccidente del departamento, sin antecedentes personales o familiares de importancia, que consulta por manifestaciones clínicas de diez días de evolución consistentes en dolor abdominal epigástrico tipo cólico recurrente, que la obligó a múltiples consultas en diferentes centros de salud, manejada con AINES, con antiácidos y con antiespasmódicos sin mejoría. El dolor estaba asociado a deposiciones diarreas líquidas abundantes, a vómito alimentario, a síntomas generales y constitucionales, a incontinencia urinaria, a orina rojiza, a cambios en la conducta y el comportamiento, con agitación psicomotora, agresividad y llanto fácil, que requirió de manejo con haloperidol. Se le documentó ingreso al Centro de Nivel I el 11-09-07, con cifras de tensión arterial elevadas (140/80 mm de Hg); taquicardia (140 x¹); sin fiebre, agitación psicomotora, sin otros hallazgos clínicos; con un citológico de orina que reporta una orina de color rojo con leucocituria (20 a 25 x campo), hematuria (10 a 12 x campo), proteinuria (100 mg), bacteriuria (++++), nitritos positivos y cilindros granulados (1 a 2 x campo) y con alteración de las pruebas de función renal.

Se remitió al Centro de Nivel IV el 12-09-07, con diagnóstico de falla renal aguda por posible glomerulopatía aguda, encefalopatía urémica e infección complicada del tracto urinario. A su ingreso se documentaron cifras de tensión arterial elevadas, taquicardia, encefalopatía, un mayor deterioro de la función renal, hiponatremia grave (Na: 114 mmol/l) e hipocalcemia leve. Se le inició manejo con solución salina al 3% en infusión continua, ciprofloxacina IV y se le solicitó TAC cerebral simple que reveló edema cerebral y ecografía renal que no evidenció cambios de nefropatía crónica.

La paciente desarrolló mayor compromiso neurológico con signos meníngeos (rigidez nuchal) y con disminución global de la fuerza muscular, lo que motivó su traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Se le realizó una punción lumbar con resultados normales. En UCI presenta falla respiratoria aguda con cuádrupleja flácida que requiere de intubación orotraqueal y de ventilación mecánica; no se documentó disautonomía durante la atención inicial. Al examen neurológico no había alteración de la conciencia, ni

compromiso de pares craneales altos, ni alteración sensitiva.

Frente a este cuadro clínico se sospechó de Síndrome de Guillan-Barré postinfeccioso y se plantearon diagnósticos alternativos como síndrome de desmielinización osmótica pónica (por la rápida corrección de hiponatremia), de crisis de miastenia, de polineuropatía de origen tóxico y de neuropatía porfírica. Una nueva punción lumbar no mostró disociación albumino citológica; la resonancia magnética nuclear cerebral no evidenció desmielinización pónica; la electromiografía y la velocidad de conducción nerviosa mostraron polineuropatía sensitivo motora multifocal de predominio motor, posiblemente axonal con desmielinización secundaria; los niveles de creatinafosfoquinasa y de colinesterasa eritrocitaria fueron normales; en el perfil inmunológico los ANAS y los anti-DNA fueron negativos, así como los hemocultivos y los antígenos febriles; el extendido de sangre periférica no mostró esquistocitos y el ecocardiograma transtorácico sin vegetaciones (en la tabla 1 se resumen los resultados de los exámenes paraclínicos).

TABLA 1. Resultados de los exámenes paraclínicos

Fecha	11-09-07	12-09-07	13-09-07	14-09-07	15-09-07	16-09-07	17-09-07	18-09-07
HB Gr%		12		9,3				
HTO %		32,4		27,3				
Leuc mm ³		19700		12220				
Neut		16110						
PLQ mm ³		237000		224000				
BUN mg %	71	64		37	28	22	22	27
Creat mg %	2,6	2,94		1,73	1,36	1,39	1,23	1,14
Na mmol/L		114	98	130	141	151	142	
K mmol/L		3,7	3,8	3,7	4,5	3,8	3,9	
Calcio Meq /L		0,94	0,78	0,92	0,59	0,74	0,98	
Cl mmol/L		84	60		104	111	106	
TGO U/L		23						
TGP U/L		19						
FALK U/L		120						
Amilasa U/L				330				
BT mg %		0,73						
BD mg %		0,64						
TP/INR seg		24,9/1,89			19,1/1,4			
TPT seg		27,6						
CPK tot U/L				145				
LDH U/L		716		520				
Prot tot Gr/L				4		4,9		
PCR mg %				9,3				

Se inició manejo con alta sospecha de porfiria aguda con DAD 10% 300 gramos/día, beta bloqueador, morfina IV, hidratación intravenosa con cristaloides y se suspendieron los medicamentos contraindicados. Se le realizó perfil porfírico con PBG en orina de 36 mg/orina 24 horas (VN: < 4 mg/24 horas), ALA 50 mg/24 horas (VN 1 a 7 mg/ 24 horas), porfirinas totales en sangre de 185 mcg/dl (VN 16 a 60 mcg/dL) y prueba de cambio color de la orina a la exposición solar, con viraje a color violeta rojizo. Se solicitó de inmediato terapia específica con hemina, pero para el momento ni había disponibilidad de ella ni en la ciudad ni en el país.

Durante la hospitalización se realizó traqueostomía y gastrostomía, se documentó bacteremia por *Staphylococcus epidermidis* que requirió de tratamiento con vancomicina IV; infección del tracto urinario por *Escherichia coli* y por *Klebsiella pneumoniae* con un patrón de resistencia para antibióticos-β-lactámicos que requirió de manejo con carbapenem IV; cultivo de punta de catéter por *Acinetobacter baumannii* que requirió de tratamiento con sulbactam IV e infección urinaria por *Cándida albicans* que se trató con fluconazol IV. Además de las medidas de soporte, se le inició manejo por parte del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación con estimulación eléctrica diafragmática, se continuó con manejo integral por parte del Servicio de Neurología, de Medicina Interna, de Genética y de Trabajo Social, pero la paciente entra en choque séptico irreversible y fallece el 22-09-07

Porfirias agudas

Las porfirias agudas se definen como deficiencias genéticas en las diferentes enzimas que participan en la biosíntesis del grupo *heme* y aunque las enzimas específicas y los defectos genéticos ya se han identificado, su diagnóstico y tratamiento todavía presentan desafíos importantes, ya que cursan con un conjunto de síntomas y de signos similares a los de otras condiciones clínicas más comunes, retardando así el oportuno diagnóstico y tratamiento. Los ataques agudos de porfiria pueden ser fatales, pudiendo causar la muerte o daños neurológicos permanentes y a largo plazo. Las manifestaciones principales de las porfirias agudas neurológicas se desarrollan durante la vida adulta e incluyen dolor abdominal neuropático, neuropatía periférica y alteraciones mentales (1-2).

Epidemiología

La prevalencia combinada de estas enfermedades, generalmente hereditarias, es de aproximadamente cinco casos por 100.000 personas; para cada desorden se han identificado numerosas mutaciones, siendo más comunes en las mujeres que en los hombres (1).

Vía biosintética del *heme*

La molécula de *heme* es sintetizada en un 75% a 80 % en la médula ósea y en un 15% a 20 % en el hígado, en donde es un componente esencial para varias proteínas como la hemoglobina, los citocromos P-450, la mioglobina y los transportadores de electrones (3). En la síntesis del grupo *heme* se dan ocho pasos enzimáticos y en cada una de las porfirias hay una deficiencia enzimática específica. La enzima mitocondrial aminolevulínico sintasa (ALA-sintasa) es la primera de la vía y normalmente controla la velocidad de condensación entre la glicina y el succinil coenzima A para formar 5-aminolevulinato (5-ALA). Hay dos isoformas de la ALA sintasa, una es la forma constitutiva ubicua o tipo 1 y otra es específica eritroide o tipo 2. Estas dos formas provienen de genes separados y bajo diferente regulación. La ALA-sintasa tipo 1 es notablemente regulada por mecanismos transcripcionales y postranscripcionales y se cree que su regulación en forma descontrolada en el hígado sea la anomalía bioquímica principal en los ataques agudos de porfiria (1).

Clasificación de las porfirias

Generalmente se clasifican como hepáticas o eritropoyéticas, dependiendo del principal sitio de expresión del defecto enzimático. Todas las porfirias agudas o inducibles, como la porfiria por deficiencia de 5-aminolevulinato dehidratasa, la porfiria intermitente aguda, la coproporfiria hereditaria y la porfiria variegata, son hepáticas, al igual que la porfiria hepatoeritropoyética y la porfiria asociada a la deficiencia de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa, llamada anteriormente porfiria cutánea. Las formas eritropoyéticas comprenden la porfiria eritropoyética congénita o enfermedad de Gunther y la protoporfiria eritropoyética. En el caso de la porfiria hepatoeritropoyética las células eritroides contribuyen significativamente a las cantidades de porfirina, de tal forma que se considera tanto hepática, como eritropoyética (1-2)

Fisiopatología de los ataques agudos

La deficiencia de la enzima en cada desorden es parcial, aproximadamente del 50% en las tres porfirias agudas más comunes y pueden ser de transmisión autosómica dominante o recesiva. La actividad de la enzima restante normalmente es suficiente para la homeostasis del *heme* (4-7). Las personas portadoras son susceptibles a los efectos de factores precipitantes que aumenten la demanda en la síntesis del *heme* hepático y que induzcan la actividad de ALA-sintasa, la primera enzima en la vía de biosintética de *heme*. Dentro de ellos están drogas como barbitúricos, anticonvulsivantes y rifampicina; hormonas esteroideas endógenas como la progesterona; el estado de ayuno, la dieta, el tabaquismo y el estrés por enfermedades (2). Debido a que ALA-sintasa hepática es la enzima limitante de la velocidad de producción de intermediarios en la vía del *heme*, su deficiencia se interpone a los aumentos de los requerimientos, al punto que bloquea la síntesis del *heme*, dándose un acumu-

lamiento de sus intermediarios en el hígado (1-2). Esta sobreproducción hepática de precursores porfirínicos en las porfirias agudas, es la responsable de los mecanismos observados en el daño neurológico, ya que se forman complejos inmunes y se desencadenan reacciones inflamatorias (3). Probablemente los síntomas, resumidos en la tabla 2, también sean el resultado de la acumulación de estos precursores, en lugar de las deficiencias de *heme* en el tejido del nervioso (3).

Factores desencadenantes

El ayuno y reducciones marcadas en la ingesta calórica o de carbohidratos son una causa frecuente de los ataques. También las hormonas endógenas como la progesterona, que pueden explicar parcialmente el porque los ataques sean más comunes en las mujeres y durante la fase lútea del ciclo menstrual; el embarazo, que normalmente se tolera bien, también puede desencadenar los ataques en algunas mujeres.

TABLA 2. Signos y síntomas de común presentación en porfiria aguda

SIGNOS Y SÍNTOMAS	INCIDENCIA ESTIMADA %	COMENTARIO
<i>GASTROINTESTINALES</i>		
Dolor abdominal	85-95	Normalmente incesante (durante horas o más), pobremente localizado, tipo cólico, neurológico en el origen, raramente acompañado de signos peritoneales, fiebre o leucocitosis
Vómito	43-88	Náusea y vómito acompañan a menudo el dolor abdominal
Constipación	48-84	Retención urinaria
Diarrea	5-12	
<i>NEUROLÓGICOS</i>		
Dolor en extremidades, dorso, pecho, cuello o cabeza	50-70	El dolor de las extremidades indica compromiso de nervios sensitivos, con pérdida sensitiva objetiva informada en el 10% al 40% de los casos
Paresia	42-68	Puede ocurrir temprana o tardíamente, durante un ataque severo. La debilidad muscular normalmente empieza proximal y en las extremidades superiores
Parálisis respiratoria	9-20	Precedida de neuropatía motora periférica progresiva y paresia
Síntomas psiquiátricos	40-58	Cambios conductuales menores a la agitación, confusión, alucinaciones y depresión
Convulsiones	10-20	Manifestación del neurológica central de porfiria, o debida a hiponatremia resultante de Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o pérdidas de sodio
<i>CARDIOVASCULARES</i>		
Taquicardia	64-85	Puede requerir tratamiento para controlar la frecuencia, o si es sintomática.
Hipertensión arterial sistémica	36-55	Puede requerir tratamiento durante los ataques agudos y a veces tratamiento crónico

Además de varios tipos de medicamentos (Tabla 3), están el tabaquismo, el estrés metabólico inducido por infecciones o por cirugías y la tensión psicológica. Normalmente los ataques se deben a los efectos aditivos de varios factores desencadenantes, incluyendo algunos que resultan desconocidos (1-2).

Diagnóstico

Aunque la evaluación bioquímica es la que permite el diagnóstico definitivo de una porfiria aguda, hay ciertos *puntos clave* que son sugestivos y que facilitan su diagnóstico temprano: mujeres en edad reproductiva, dolor abdominal, debilidad muscular, hiponatremia y orina oscura o rojiza (2).

Los niveles del PBG urinario se aumentan sustancialmente (de 20 mg/l a 200 mg/l) en los pacientes con ataques agudos de porfiria. Se recomienda su rápida comprobación inicial para diagnosticar los tipos de porfirias agudas más comunes, cerca de la ocurrencia de los síntomas (1,2,9) La mayoría de las pruebas para el PBG, un pirrol incoloro, se basan en la formación de un pigmento de color de violeta con el reactivo de Ehrlich (el p-dimetil-amino-benzaldehído). El PBG se debe separar de otras sustancias urinarias, principalmente del urobilinógeno, con el que también reacciona el reactivo de Ehrlich. Debido a que la excreción de estos precursores de las porfirinas es tan alta, las diferencias en los rangos de referencia entre los laboratorios son de poca magnitud. La colección

de orina de 24 horas en los casos de un ataque agudo es innecesaria porque retrasa el diagnóstico (1-2). La muestra de orina de una sola micción se debe refrigerar o congelar sin aditivos y protegerse de la luz para hacer posteriormente las determinaciones cuantitativas de ALA, de PBG y de porfirinas totales (2).

Confirmación bioquímica del tipo de porfiria

La porfiria intermitente aguda, la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria se diferencian rápidamente, sobre todo cuando se utilizan un grupo de pruebas del segunda línea que incluyen la actividad media de porfobilinogeno deaminasa eritrocitaria, así como los niveles de porfirinas urinaria, plasmática y fecal, en muestras tomadas antes de empezar la terapia con hemina. Estas pruebas también identifican raros casos de porfiria dual, es decir, con deficiencia de dos enzimas en la vía del *heme*, por lo que la orina y las heces son de gran utilidad en la realización de pruebas de segunda línea.

Se enfatiza en que las pruebas de segunda línea no garantizan el diagnóstico inicial en un paciente agudo antes del tratamiento, ya que les falta sensibilidad, especificidad, o ambas. Por ejemplo, los niveles de porfirinas urinarias se pueden aumentar en muchas condiciones no porfíricas, como trastornos hepáticos, intoxicación por plomo y en tirosinemia hereditaria tipo I (1,2,7).

TABLA 3. Efecto de algunos medicamentos en las porfirias agudas.

Inseguros	Seguros
<ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Barbitúricos • Carbamazepina • Clonazepam (altas dosis) • Danazol • AINES • Derivados del Ergot • Estrógenos • Griseofulvina • Metoclopramida • Fenitoína • Primidona • Progesterona y el progestinas sintéticas • Pirazinamida • Rifampicina • Succinimidas • Sulfonamidas • Ácido valproico 	<ul style="list-style-type: none"> • Acetaminofén • Aspirina • Atropina • Eritropoyetina • Estreptomina • Gabapentina • Glucocorticoides • Insulina • Analgésicos narcóticos • Penicilina y derivados. • Fenotiazinas • Ranitidina

Comprobación enzimática y de ADN

Se recomienda la medición de la actividad de enzimática y el mapeo de ADN para ayudar confirmar el tipo de porfiria aguda y para facilitar la identificación de familiares asintomáticos en riesgo. La actividad de un 50 % de lo normal de la enzima porfobilinógeno deaminasa eritrocitaria confirma un diagnóstico de porfiria aguda intermitente en pacientes con PBG aumentado. Los estudios de la actividad de las enzimas deficientes en la coproporfiria hereditaria y la porfiria variegata son técnicamente difíciles y se deben realizar en extractos celulares con mitocondrias, como linfocitos o fibroblastos cultivados.

Una vez se haya determinado por estudios bioquímicos el tipo de porfiria aguda, los estudios de ADN identifican el gen defectuoso y la mutación o las mutaciones causantes de la enfermedad. Estas pruebas son rápidas y precisas y permiten la identificación de las personas del grupo familiar que estarían en riesgo, así no hayan presentado sintomatología. Los pacientes con porfiria deben tener consejería genética y se debe informar a los familiares acerca de la enfermedad y de sus rasgos genéticos. Las porfirias agudas también se pueden diagnosticar prenatalmente por medio de estudios moleculares enzimáticos, pero no es una medida que se suele indicar, porque el pronóstico para la mayoría de los portadores es favorable (8-9).

Recomendaciones terapéuticas

Los ataques agudos requieren del tratamiento de los síntomas y de las complicaciones, siendo la hemina intravenosa la terapia específica de la enfermedad, al reconstituirse la homeostasis del *heme*. La administración de hemina suprime la actividad de la ALA sintasa hepática, disminuyendo la sobreproducción de ALA y PBG, siendo varios los estudios clínicos no controlados que reportan una favorable respuesta bioquímica y clínica a la hemina. En general, la iniciación temprana de hemina intravenosa esta asociada con un mejor resultado, siendo mucho más eficaz que la glucosa, al reducir la excreción de precursores del porfirinas.

El régimen normal para la terapia con hemina es de tres a cuatro mg/kg/día infundidos intravenosamente por tres a cinco días. La hemina (*Panhematin*) está disponible en los Estados Unidos como el liofilizado hidroxiheme (hematina) que se reconstituye con agua estéril antes de la infusión y aceptado por la FDA

(*Food and Drug Administration*) por mejorar los ataques de las porfirias agudas. Para garantizar la estabilidad, se recomienda la reconstitución albúmina humana, aunque los productos de degradación se forman rápidamente *in vitro*, cuando se reconstituye con agua estéril, tal y como se recomienda en la etiqueta del producto.

Como los productos de degradación se adhieren a las células endoteliales, a las plaquetas y a los factores de coagulación, se puede presentar flebitis en el sitio de infusión y un efecto anticoagulante transitorio. La experiencia también indica que la hemina se puede administrar con seguridad durante el embarazo (1,2,10,11). Otra preparación de la hemina es el *heme-arginate*, que parece ser más estable en solución y cuya efectividad es muy buena si se inicia tempranamente; su consecución es muy difícil (no disponible en los Estados Unidos) es muy costosa y se la ha relacionado con el desarrollo de coagulopatías y de choque anafiláctico (12).

Recomendaciones para el manejo de un ataque agudo

- Hospitalice al paciente para el control de los síntomas agudos, retirando los medicamentos inseguros y otros posibles factores precipitantes.
- Proporcione apoyo nutricional, tratamiento sintomático y de soporte.
- Considere las convulsiones, sobre todo si el paciente está hiponatremico.
- Use medicamentos que se conozca sean seguras en la porfiria aguda.
- Para corregir la deshidratación, los desequilibrios hidroelectrolíticos y evitar la falla renal aguda por pigmenturia secundaria a hemólisis, utilice fluidos intravenosos en forma generosa en bolos de cinco a diez ml/kg.
- Use analgésicos narcóticos para el dolor.
- Para las náuseas y el vómito use fenotiazinas.
- Para la hipertensión y la taquicardia sintomática use beta bloqueadores adrenérgicos.
- Empiece la hemina lo más pronto posible, tres a cuatro mg/kg diarios, durante por lo menos cuatro días.
- Para los episodios leves, con dolor leve, sin ninguna paresia o hiponatremia, glucosa intravenosa al 10%, por lo menos 300 gramos diarios. También mientras se espera la terapia con hemina (1,2,13).

Vigilancia estricta del paciente

- Evalúe la capacidad vital, el estado neurológico y la fuerza muscular (sobre todo el proximal). Si están alteradas, traslade al paciente a cuidados intensivos.
- Mida los niveles de electrolitos en suero, el magnesio y la creatinina, por lo menos diariamente.
- Evalúe retención urinaria.

Seguimiento y prevención

- Eduque al paciente y familia acerca de la enfermedad, herencia, factores precipitantes y las medidas preventivas importantes.
- Estimule a los pacientes a que lleven pulseras de alerta médica y registros de los estudios diagnósticos y de la terapia recomendada.
- Evalúe y haga seguimiento con una nutricionista de una dieta bien equilibrada y con las calorías suficientes para mantener el peso.
- Ofrezca el acceso a la comprobación genética del paciente y a los miembros de la familia.
- Recuerde que los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina pueden ser muy eficaces para las mujeres con ataques cíclicos frecuentes y cuando los síntomas se limitan a la fase lútea del ciclo menstrual (1,2).
- Individualice la consejería a mujeres que desean quedar embarazadas, debido a que algunas mujeres experimentan ataques más frecuentes durante el embarazo. El empeoramiento de los síntomas durante el embarazo es a veces debido a drogas exacerbantes como la metoclopramida, a inadecuada nutrición, o a ambas (1,2).
- Como ataques recurrentes no cíclicos se previenen a veces con infusiones semanales o quincenales de hemina, es posible un riesgo teórico de la carga excesiva de hierro; por consiguiente, se deben supervisar los niveles de ferritina sérica (1,2).
- La enfermedad renal terminal puede resultar en hipertensión arterial sistémica crónica que debe tratarse (1,2).
- En pacientes con ataques frecuentes o con síntomas crónicos reconozca la depresión crónica y el riesgo de suicidio, por lo que debe hacerse un manejo efectivo del dolor y evaluación psiquiátrica (1,2).

En estudios poblacionales retrospectivos realizados en Escandinavia se ha encontrado un incremento

60 a 70 veces mayor en el riesgo de incidencia o mortalidad, debido a carcinoma hepatocelular. Se recomienda entonces un monitoreo periódico con niveles de alfa fetoproteína y con imágenes hepáticas (14). En raros y seleccionados casos de enfermedad sintomática grave, se considera el trasplante ortotópico de hígado, siendo el trasplante de hepatocitos y el reemplazo del gen específico, las posibles estrategias terapéuticas del futuro.

Pronóstico

Antes de 1970 la mortalidad en los ataques agudos de porfiria variaba entre el 10% y el 52%, pero a partir de esa fecha es más favorable el pronóstico debido a un mejor diagnóstico y a que a partir de 1971 se introdujo en el mercado la hemina para su tratamiento. Además, se puede hacer la identificación de los portadores del gen y se ha restringido el uso de drogas desencadenantes. Los estudios han estimado que la mortalidad en pacientes que han experimentado ataques agudos de porfiria es tres veces superior a la de la población general, que la mayoría de las muertes ocurren durante los ataques agudos y que el diagnóstico y tratamiento tardío son factores contribuyentes a la mortalidad (1,2).

Conclusiones

El caso clínico de esta paciente evidencia el debut de una porfiria aguda con características clínicas clásicas que no se reconocieron con rapidez en las consultas previas, por lo bizarro del cuadro clínico que se disparó y que se enmascaró con una infección urinaria, lo que llevó a un mayor deterioro clínico y a una demora en el diagnóstico. También el uso de medicamentos exacerbantes como AINES y antieméticos pudieron prolongar y empeorar la sintomatología.

Los cambios de conducta y de comportamiento muy posiblemente fueron secundarios al trastorno hidroelectrolítico severo (hiponatremia), asociado a la secreción inadecuada de la hormona antidiurética, que además causó edema cerebral. El deterioro de la función renal se puede explicar por la deshidratación (diarrea y vómito), que mejora rápidamente con la reposición hídrica.

Según los registros encontrados en la literatura, la evolución clínica con signos meníngeos no es característica de una porfiria aguda, pero en el caso de

esta paciente se pudo deber a un meningismo, o a una meningitis aséptica por el depósito de porfirinas en las leptomeninges, o por la alteración hidroelectrolítica, el edema cerebral y la uremia desarrollada. El compromiso respiratorio agudo si está descrito y es una de las principales causas de muerte en la fase aguda.

La imposibilidad en la consecución de la hemina, el tratamiento específico para las porfirias, debe servir de alerta a los servicios de salud, pues aunque la porfiria aguda es rara en Colombia y en el mundo, muchas veces no se diagnostica por el bajo índice de sospecha y por el desconocimiento de esta enfermedad por parte del personal médico, lo que la hace pasar desapercibida y sin diagnóstico. Al no corresponder a una patología urgente o prioritaria, dada su rareza, el tratamiento de la porfiria queda calificado como huérfano y que como en este caso, no se le pudo brindar a la paciente. A ello se suman todas las complicaciones inherentes a la patología de base y a las generadas por una estancia prolongada en unidades de cuidado intensivo y de hospitalización, lo que incrementa la morbimortalidad y por supuesto, los costos al sistema de salud. Son deficiencias que se deberán mejorar, en la medida que los médicos de atención primaria y secundaria y los entes de salud, se familiaricen con el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, ya no tan rara entre nosotros.

Referencias

1. Hebert L. Bonkovsky, Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. *Am Soc of Hemat.* 2005;4:24-30.
2. Anderson K. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005;142:439-450.
3. Planzer M. Departamento de Gastroenterología. Hospital Clínico General Raúl Yazigi. *Gastr. Latinoam.* 2004;15:163-167.
4. Solis C, Martinez-Bermejo A, Naidich TP, Kaufmann WE, Astrin KH, Bishop DF, et al. Acute intermittent porphyria: studies of the severe homozygous dominant disease provides insights into the neurologic attacks in acute porphyrias. *Arch Neurol.* 2004;61:1764-70.
5. Anderson K, Sassa S, Bishop D, Desnick R. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, Childs B, Kinzler K, Vogelstein B, editores. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2991-3062.
6. Kostrzevska E, Gregor A. 35 Years of effort to improve the diagnosis of porphyria. *Przegl Lek.* 1999;56:576-8.
7. Childs B, Kinzler K, Vogelstein B. *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
8. Bonkovsky HL, Barnard GF. Diagnosis of porphyric syndromes: a practical approach in the era of molecular biology. *Semin Liver Dis.* 1998;18:57-65.
9. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ.* 2000;320:1647-51.
10. Tenhunen R, Mustajoki P. Acute porphyria: treatment with heme. *Semin Liver Dis.* 1998;18:53-5.
11. Wilson J, de Rooij F. Management and treatment of the porphyrias. En: Kadish KM, Smith KM, Guillard R, editores. *Porphyrin Handbook. Medical Aspects of Porphyrins.* vol. 14. San Diego: Academic Pr; 2003. p. 285-302.
12. Kochar DK, Pal M, Kochar SK, Vyas A, Kochar A, Bindal D, et al. Acute intermittent porphyria presenting with neurological emergency: Review of six cases. *Neurol India.* 2007;55(4):413-5.
13. Anderson KE. Approaches to treatment and prevention of human porphyrias. En: Kadish K, Smith K, Guillard R, editores. *The Porphyrin Handbook. Medical Aspects of Porphyrins.* vol. 14. San Diego: Elsevier Science; 2003. p. 247-83.
14. Andant C, Puy H, Faivre J, Deybach JC. Acute hepatic porphyrias and primary liver cancer [carta]. *N Engl J Med.* 1998;338:1853-4.