

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

10



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

"UTILIDAD DE LA CIMETIDINA EN PORFIRIA AGUDA  
INTERMITENTE.

T E S I S  
Q U E P R E S E N T A :  
DR. VICENTE VICTOR ANDRADE ZARATE  
P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E  
E S P E C I A L I S T A E N M E D I C I N A I N T E R N A



IMSS

MEXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2003

1



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. JOSE MALAGON RANGEL**

**ASESOR PRINCIPAL  
MEDICO ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DR. HAIKO NELLEN HUMMEL**

**COASESOR.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DR. JOSE HALABE CHEREM.**

**TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE MEDICINA INTERNA  
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**



DIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

DELEGACION SUROESTE D.F.  
C.M.N. SIGLO XXI  
HOSP. DE ESPECIALIDADES  
1. OCT 2002  
DIN. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

**INDICE:**

**RESUMEN.....3**

**ANTECEDENTES.....4**

**CASOS CLINICOS.....8**

**DISCUSIÓN.....10**

**BIBLIOGRAFÍA.....13**

## UTILIDAD DE LA CIMETIDINA EN LA PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE.

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
IMSS, MÉXICO, D.F.

Dr Vicente Andrade, Dr Haiko Nellen , Dr José Malagón , Dr Fernando Laredo,  
Dr José Halabe.

### RESUMEN:

Las Porfirias son trastornos hereditarios o adquiridos en la actividad de alguna de las enzimas que intervienen en la biosíntesis del hem y que tienen como resultado deficiencia de hem, y la acumulación anormal de sus precursores . Existen 7 tipos de Porfirias que pueden dividirse en Hepáticas y Eritropoyéticas según su origen y cuyas manifestaciones son neurológicas, cutáneas o mixtas . La Porfiria Aguda Intermitente (PAI) es la más común de las Hepáticas y es causada por una disminución en la actividad de ALA sintetasa dando lugar a una acumulación anormal de ácido deltaaminolevulínico y porfobilinógeno y que por mecanismos no del todo entendidos tiene manifestaciones clínicas predominantemente neurológicas como alteraciones en el estado de alerta, crisis convulsivas y dolor abdominal entre otras. La mejor opción terapéutica es la hematina o hem arginato que es capaz de inhibir la síntesis de porfirinas inhibiendo a la ALA sintetasa por medio de un mecanismo de retroalimentación negativa , sin embargo tal medicamento es de difícil disponibilidad, costoso y no está exento de efectos adversos, otras medidas incluyen soluciones hipertónicas a base de glucosa ,corrección del factores desencadenantes y alteraciones electrolíticas . En éste informe se presentan 4 pacientes con PAI que recibieron tratamiento con cimetidina medicamento aparentemente capaz de inhibir a la citocromo P450,hem oxigenasa y ALA sintetasa , dando lugar a una menor producción de porfirinas. En tres de los cuatro pacientes se administró cimetidina durante la crisis y en el total de ellos en forma preventiva. Desde el punto de vista clínico se observó mejoría desde las 48 a 72 horas de tratamiento en los casos de presentación aguda y al ser administrada en forma profiláctica se observaron periodos de remisión prolongadas y agudizaciones leves lo que podría sugerir su uso como una alternativa terapéutica útil, de bajo costo y segura en el tratamiento de PAI agudizada sobretudo cuando se carezca o exista resistencia a hematina y probablemente también en la profilaxis secundaria, sin embargo aún la evidencia no es contundente y se requieren estudios controlados para definir su utilidad real.

## INTRODUCCIÓN:

El Grupo Hem forma parte de varias hemoproteínas incluyendo hemoglobina, mioglobina, citocromos, catalasas, peroxidasas entre otras

La síntesis del hem ocurre en el hígado (15-20%) y en la Médula Osea (75-80%) (6,7)

Las Porfirias son un grupo de desordenes congénitos o adquiridos en donde se encuentra alterada la biosíntesis del Hem, por una deficiencia en la actividad de alguna de las enzimas involucradas en ésta vía(3) Cada una de éstas deficiencias tendrá una manifestación clínica específica resultado de una sobreproducción y acumulación anormal de la porfirina o de sus precursores (4, 16)

Existen siete tipos de Porfirias que pueden ser clasificadas como , Hepáticas o Eritropoyéticas según el sitio predominante de producción y acumulación anormal de porfirinas

Las Porfirias Eritropoyéticas son la Protoporfirina y la Porfiria Eritropoyética Congénita, las Hepáticas son la Porfiria Aguda Intermitente, Coproporfirina Hereditaria, Porfiria Variegata, Porfiria Cutánea Tarda y Plumboporfirina El carácter de transmisión es autosómico dominante en la Porfiria Aguda Intermitente, Coproporfirina hereditaria, Porfiria variegata, Porfiria Cutánea Tarda y Porfiria Eritropoyética el resto es de tipo autosómico recesivo

Las manifestaciones según el tipo de Porfiria son de tipo Neurovisceral , Cutáneo o Mixto y pueden tener una presentación Aguda o Crónica (2,5,7)

La manifestación clínica de las Porfirias Hepáticas son las alteraciones neurológicas de presentación aguda (dolor abdominal, neuropatías y trastornos mentales entre otros) a excepción de la Porfiria Cutánea Tarda cuya principal manifestación es cutánea y de evolución crónica

En las Porfirias Eritropoyéticas la manifestación principal es fotosensibilidad cutánea, ya que los rayos ultravioleta de mayor longitud de onda estimulan el exceso de porfirinas en la piel provocando daño celular cicatricial y deformidad

La forma más común de las Porfirias Agudas y cuyo tema se trata a continuación es la Aguda Intermitente (PAI)

El patrón de transmisión es autosómico dominante de penetrancia variable , las mujeres son más frecuentemente afectadas que los hombres sobre todo en el grupo de edad de los 20 a los 40 años (3,5,6,7)

Su prevalencia es variable de un país a otro pero se estima que el gen anómalo involucrado (11q24) se encuentra en 1 de cada 10 000 a 20 000 habitantes , y se le han identificado más de 100 mutaciones , sin embargo solo tendrán una traducción clínica significativa alrededor del 10 al 15% de los portadores que son aquellos que tendrán una actividad enzimática (Hidroximetilbilano sintetasa) menor al 50% (6)

Se considera un trastorno ecogénico en donde los factores ambientales, fisiológicos y genéticos interactúan

Existen factores predisponentes o desencadenantes de un brote agudo dentro de los que se encuentran ayuno, tabaquismo, ingesta de alcohol, infecciones, uso de marihuana, anfetaminas o cocaína, trastornos hormonales, ciclos menstruales, estrés físico o emocional y medicamentos entre los que se encuentran barbitúricos, estrógenos, progestágenos, sulfonamidas, metildopa, danazol, diazepam, fenitoína, carbamazepina, sulfonilureas, cloranfenicol, tetraciclinas y antihistamínicos (8,10,16) sin embargo se han descrito en la literatura más de 200 sustancias que en forma inconsistente son capaces de desencadenar un ataque de Porfiria Aguda Intermitente (2,7,17)

Se estima que el 1 al 2% de los casos pueden ser fatales sobretodo por afeción bulbar, arritmias cardíacas y necesidad de soporte ventilatorio (7) Sin embargo las tasas de mortalidad reportadas son de hasta 13.3 % en el periodo agudo en países sudamericanos atribuidas en su mayor parte a retraso en el diagnóstico (18)

El cuadro clínico es dramático y desconcertante para el clínico por la variedad de síntomas y signos y por tanto de difícil abordaje diagnóstico (11)

Los síntomas más comunes en orden decreciente son Dolor abdominal que incluso es meritorio de exploración quirúrgica, vómito, constipación, mialgias, lumbalgia, presencia de orina oscura, alteración de las funciones cerebrales superiores, crisis convulsivas y diarrea (14,16)

Los signos también más frecuentes y en orden decreciente son la taquicardia, hipertensión arterial, neuropatía que puede ser motora, sensitiva o mixta incluso con degeneración axonal, afeción bulbar que lleva implícito una mayor morbimortalidad por las complicaciones sobre todo de índole respiratorio, y afeción a pares craneales

Se ha observado también leucocitosis mayor de 12000 y alteraciones electrolíticas como hiponatremia, hipokalemia e hipocalcemia (12, 16)

La hiponatremia es sin duda la alteración electrolítica más frecuente (40 a 60%) y existen varias teorías para su explicación entre ellas el Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética, Hiperaldosteronismo, alteraciones en el Núcleo Supraóptico Hipotalámico, e incremento en la pérdida renal de sodio similar al observado en Diabetes Insípida nefrogénica (2,3,5,6,7)

La Porfiria Aguda Intermitente es el resultado de una deficiencia parcial de Hidroximetilbilano sintetasa (Porfobilinógeno deaminasa o Acidoaminolevulinico sintetasa como también es conocida) lo que produce una acumulación anormal de porfirinas (Acidodeltaaminolevulinico y Porfobilinógeno) en el organismo

El déficit enzimático específico en cada tipo de porfiria resulta en un bloqueo parcial en la biosíntesis de hem y disminuye los niveles de hem intramitocondrial. La disminución en el sistema de retroalimentación negativa por el hem contribuye a una actividad basal alta de ALA sintetasa dando lugar a sobreproducción y acumulación anormal de porfirinas (ALA y PBG)

Existen varias teorías para explicar el daño neurológico en la Porfiria Aguda Intermitente y otras porfirias agudas

- 1.- Se cree que las porfirinas (ALA y PBG) pueden ser neurotoxinas directas(14)
- 2 - La deficiencia del grupo Hem puede causar disfunción neuronal (14)
- 3 - Depleción de sustratos esenciales o cofactores como resultado de las alteraciones en la síntesis de hem como fosfato de piridoxina, zinc o glicina(7,9)
- 4 - Formación de radicales libres
- 5 - La disminución en el hem hepático puede causar una disminución en los niveles de actividad de la pirrolasa de triptofano hepática con la resultante disminución en la conversión metabólica de triptofano, tal triptofano puede ser captado por el cerebro activando la síntesis de 5 hidroxitriptamina
- 6 - Disfunción neuromotora secundaria a vasoespasmo (7,15,16)

El diagnóstico es sospechado por las características de presentación antes enunciadas y corroborado por la presencia de porfirinas o sus precursores (ácido aminolevulinico o porfobilinógeno) en orina o por la demostración de la deficiencia en la actividad de la enzima ácido aminolevulinico sintetasa o también llamada hidroximetilbilano sintetasa o porfobilinógeno deaminasa . esto último de más difícil acceso(13)

Existen métodos más sensibles como la cromatografía líquida de alta resolución capaz de detectar precursores de hem en orina (19)

Las opciones de tratamiento para un ataque de PAI incluyen en forma habitual

Identificación y modificación de uno o más factores precipitantes, medidas de soporte, tratar crisis convulsivas , control del dolor habitualmente con opioides, corrección de alteraciones electrolíticas sobretodo hiponatremia (2, 5,10), tratar ansiedad,,agitación y síntomas psicóticos, tratar hipertensión arterial (2,5,10), soluciones con alta concentración de carbohidratos (300-400grs/día) (2,5,10) y la administración de hematina (arginato) a razón de 3 mg/kg/día durante cuatro días que es capaz de inhibir por un sistema de retroalimentación negativa la actividad de ALA sintetasa y por tanto producción de ácido aminolevulinico y porfobilinógeno(2, 5,10,16)

Sin embargo la opción de hematina como parte de tratamiento no es una medida exenta de complicaciones ya que se ha asociado con coagulopatía, hemólisis y tromboflebitis en un porcentaje importante (20 a 30%),es costoso (120 a 475 dólares por día en un paciente de 70 kgs) y de difícil disponibilidad , por lo que se han utilizado medicamentos alternativos a la hematina como la cimetidina existiendo informes sobre su utilización desde hace aproximadamente dos décadas en algunos casos de porfirias con resultados aparentes alentadores (9,12,13,15,16)

Se ha propuesto otros tratamiento con antioxidantes ,contraceptivos orales y análogos de la Hormona liberadora de Gonadotropina (5,20,21)

Existen reportes sobre la utilidad de cimetidina en el tratamiento de la Porfiria Aguda Intermitente y Porfiria Cutánea Tarda

La cimetidina es un inhibidor del sistema enzimático de la citocromo P450



Aparentemente la inhibición de la síntesis hepática de la citocromo P450 y en forma indirecta la actividad de la hem oxidasa ,y disminución en el metabolismo del hem ya que puede inhibir a la ALA sintetasa por un sistema de retroalimentación negativa

En estudios preclínicos la cimetidina ha mostrado disminuir la actividad de ALA sintetasa en un 425% (en ratas con porfiria) comparado con 250% de los controles, y la actividad de la hem oxigenasa mitocondrial fue reducida en 400 y 300% respectivamente, el contenido de citocromo P450 fue reducido en un 50% del valor control y la concentración de hem microsomal fue reducida en un 65% comparado con 40% del grupo control (5,8,11,12,13,16)

En el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS) se cuenta con experiencia en la utilización de cimetidina en cuatro casos de Porfiria Aguda Intermitente

#### CASO 1:

Femenino de 25 años de edad que ingresó por dolor abdominal intenso de tres días de evolución, de tipo cólico y localizado a hipogastrio, se agregaron crisis convulsivas tónico clónico generalizadas y deterioro neurológico manifestado por sopor A su ingreso se detectó hipertensión arterial moderada y sus exámenes de laboratorio mostraron hiponatremia severa de 108 mEq/L, eurolémica, hipoosmolar , la Tomografía computada de cráneo (TC) y Resonancia magnética nuclear (RMN) fueron normales, se descartó posibilidad de un

abdomen agudo quirúrgico ,la electromiografía (EMG) fué sugestiva de neuropatía desmielinizante segmentaria motora con afección predominante a miembros pélvicos se observó un cambio en la coloración de la orina solicitándose porfirinas en orina reportándose porfobilinógeno (PBG) urinario fue de 50 l mg (normal de 0-2mg en orina de 24 hrs ) Persistió con dolor abdominal intenso a pesar de opiáceos la hipertensión se controló fácilmente una vez establecido el diagnóstico, se infundieron soluciones con dextrosa a altas concentraciones (300grs al día) con persistencia del dolor abdominal , exacerbación de hiponatremia y crisis convulsivas por lo que fueron suspendidas iniciándose con infusión de cimetidina a dosis de 300 mg intravenoso (IV) cada 6 horas, a las 36 horas de inicio de cimetidina cedió dolor abdominal, la hiponatremia se corrigió de manera paulatina sin secuela neurológica, no volvió a presentar crisis convulsivas, el nivel de porfobilinógeno urinario fue a su egreso de 3 mg

Ha continuado durante cuatro años con cimetidina VO a dosis entre 400 y 800 mgs al día con dos episodios leves de PAI, meritorios de internamiento por breves periodo de tiempo, durante su seguimiento ha referido dolor abdominal cólico de leve intensidad y cambios en coloración de la orina en forma intermitente mismos que ha asociado a ciclos menstruales, las determinaciones de porfobilinógeno han fluctuado de 17 a 31 mg/l desde hace 4 años

Aparentemente la inhibición de la síntesis hepática de la citocromo P450 y en forma indirecta la actividad de la hem oxidasa ,y disminución en el metabolismo del hem ya que puede inhibir a la ALA sintetasa por un sistema de retroalimentación negativa

En estudios preclínicos la cimetidina ha mostrado disminuir la actividad de ALA sintetasa en un 425% (en ratas con porfiria) comparado con 250% de los controles, y la actividad de la hem oxigenasa mitocondrial fue reducida en 400 y 300% respectivamente, el contenido de citocromo P450 fue reducido en un 50% del valor control y la concentración de hem microsomal fue reducida en un 65% comparado con 40% del grupo control (5,8,11,12,13,16)

En el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS) se cuenta con experiencia en la utilización de cimetidina en cuatro casos de Porfiria Aguda Intermitente

#### CASO 1:

Femenino de 25 años de edad que ingresó por dolor abdominal intenso de tres días de evolución, de tipo cólico y localizado a hipogastrio, se agregaron crisis convulsivas tónico clónico generalizadas y deterioro neurológico manifestado por sopor A su ingreso se detectó hipertensión arterial moderada y sus exámenes de laboratorio mostraron hiponatremia severa de 108 mEq/L, eurolémica, hipoosmolar , la Tomografía computada de cráneo (TC) y Resonancia magnética nuclear (RMN) fueron normales, se descartó posibilidad de un

abdomen agudo quirúrgico ,la electromiografía (EMG) fué sugestiva de neuropatía desmielinizante segmentaria motora con afección predominante a miembros pélvicos se observó un cambio en la coloración de la orina solicitándose porfirinas en orina reportándose porfobilinógeno (PBG) urinario fue de 50 l mg (normal de 0-2mg en orina de 24 hrs ) Persistió con dolor abdominal intenso a pesar de opiáceos la hipertensión se controló fácilmente una vez establecido el diagnóstico, se infundieron soluciones con dextrosa a altas concentraciones (300grs al día) con persistencia del dolor abdominal , exacerbación de hiponatremia y crisis convulsivas por lo que fueron suspendidas iniciándose con infusión de cimetidina a dosis de 300 mg intravenoso (IV) cada 6 horas, a las 36 horas de inicio de cimetidina cedió dolor abdominal, la hiponatremia se corrigió de manera paulatina sin secuela neurológica, no volvió a presentar crisis convulsivas, el nivel de porfobilinógeno urinario fue a su egreso de 3 mg

Ha continuado durante cuatro años con cimetidina VO a dosis entre 400 y 800 mgs al día con dos episodios leves de PAI, meritorios de internamiento por breves periodo de tiempo, durante su seguimiento ha referido dolor abdominal cólico de leve intensidad y cambios en coloración de la orina en forma intermitente mismos que ha asociado a ciclos menstruales, las determinaciones de porfobilinógeno han fluctuado de 17 a 31 mg/l desde hace 4 años

**CASO 2:**

Femenino de 29 años de edad con antecedente de cuatro laparotomías exploradoras por dolor abdominal en los tres últimos años sin determinarse causa específica , ingresó posterior a último evento quirúrgico por cuadriparesia flácida aguda ,disestesias generalizadas y sopor , a su ingreso se encontró taquicárdica, cuadriparética (1/5) ,y con dolor abdominal pungitivo, intenso de predominio en hemiabdomen superior, la cuenta leucocitaria fue de 18300 con neutrofilia e hiponatremia de 119 mEq/L, además de embarazo anembrionario, la electromiografía demostró neuropatía periférica con patrón de polineuropatía mixta, sensitivo-motora con degeneración axonal de grado moderado con afección a las extremidades pélvicas y torácicas PBG urinario 39.3 mg (normal de 0-2mg/24hrs), coproporfirinas de 125 µgrs/L (normal hasta 250 µgrs/L), y se inició manejo con cimetidina 300 mg IV cada 6 hrs mostrando mejoría clínica a las 48 hrs por disminución del dolor abdominal permitiendo el inicio de alimentación enteral y mejoría en la fuerza (3/5)

Se corrigió en forma paulatina la hiponatremia , sometida a legrado uterino sin complicaciones ,fue egresada a las dos semanas de hospitalización con PBG urinario de 5.1 (normal de 0-2 mg/24hrs) se continuó cimetidina a dosis de 200 mg VO cada 8 hrs, en un año de seguimiento se muestra mejoría completa de la fuerza muscular y ha referido dos episodios de dolor abdominal cólico en hemiabdomen inferior de intensidad leve Nivel de porfobilinógeno de 2 mgs/24hrs

**CASO 3:**

Femenino de 38 años que ingresa por disminución en la fuerza de miembros pélvicos de un mes de evolución , fueron referidas parestesias de miembros torácicos y distensión abdominal, se sospechó de Guillán Barré sin corroborarse , EMG informó neuropatía desmielinizante segmentaria que afecta miembros pélvicos Biopsia de nervio sural con desmielinización multifocal (tinción de Klurier Barrera),y músculo con cambios mínimos, sugestivo de miopatía neurogénica La TC de cráneo simple y contrastado fue normal No se detectaron alteraciones electrolíticas Los anticuerpos antinucleares, anti DNA , anti Sm, y factor reumatoide fueron reportados negativos Presentó mejoría en forma espontánea durante su hospitalización decidiéndose su egreso para continuar estudio y seguimiento en forma ambulatoria, reingresa a los 20 días por cefalea, desorientación , cuadriparesia flácida e hipertensión arterial moderada Se solicitaron porfirinas en orina con determinaciones de PBG de 17 mg ( normal de 0-2 mg en orina de 24 hrs),ácido deltaaminolevulinico de 0.75 mg (normal hasta 4.5 mg/dl) se inició con soluciones hipertónicas glucosadas (200grs/24hrs) y cimetidina intravenosa (300 mg IV cada 8 hrs) con mejoría del cuadro clínico a las 72 horas de iniciada tal terapéutica, se decidió egreso por mejoría con prescripción por cimetidina 200 mg vía oral cada 8 horas, posteriormente fue sometida a colecistectomía por coleditiasis en Julio de 2001 continuandose cimetidina pre y postquirúrgica sin reportarse eventualidades Cumple a la fecha 5 años de su diagnóstico sin nueva agudización ni secuela neurológica

#### CASO 4:

Femenino de 35 años de edad con antecedente de madre con PAI, un mes de evolución con síndrome depresivo, dos semanas previas a su ingreso refirió distensión y dolor abdominal generalizado de moderada intensidad asociado a cuadro diarreico autolimitado. Se refirió además presencia de orina oscura. Se sospechó Porfiria Aguda Intermitente solicitándose PBG reportado de 26 mg (normal de 0-2 mg/24hrs) y ácido delta aminolevulínico de 0.95 mgs/dl (normal hasta 4.5 microgrs/dl), coproporfirinas de 61 microgrs/l (normal hasta 250 microgrs)

Se inició corrección hidroelectrolítica ya que se determinó Na sérico de 108 mEq, no fueron utilizadas soluciones glucosadas, se inició aporte alimentario por vía enteral y su evolución fue satisfactoria por remisión de sintomatología abdominal. Posteriormente presentó múltiples agudizaciones de dolor abdominal (11 en dos años) decidiéndose iniciar cimetidina 400 mg vía oral cada 12 horas, ha presentado dos episodios más de agudización manifestado por dolor abdominal aunque de menor intensidad e hiponatremia leve (131) en tres años. Determinaciones de PBG de subsecuentes de 3 a 6 mg/24hrs

#### DISCUSIÓN:

La Porfiria Aguda Intermitente (PAI) es una enfermedad poco frecuente, probablemente subdiagnosticada ya que solo una pequeña proporción de los portadores tendrán alguna manifestación clínica que obligue a su estudio, con una amplia variedad de sintomatología

predominantemente neurológica y con limitaciones terapéuticas importantes

El tratamiento más utilizado para los ataques de PAI es la hematina que inhibe a la ALA sintetasa por un mecanismo de retroalimentación negativa sin embargo es una opción de difícil disponibilidad, alto costo (120 a 475 dólares por día en un paciente de 70 kgs) y con efectos colaterales considerables hasta en el 30% de los casos (tromboflebitis, coagulopatía y hemólisis)

Se han intentado nuevas modalidades terapéuticas con fines profilácticos sin embargo no han demostrado ser mejores que la prevención y corrección de los factores predisponentes

Es por ello que se considera favorable la utilización de medidas terapéuticas alternativas a la hematina como las soluciones glucosadas hipertónicas (300 a 500grs /día) sin embargo su utilización puede interferir en la corrección de otras alteraciones metabólicas como la hiperglucemia o la hiponatremia, ésta última alteración muy frecuente en ésta entidad

La cimetidina es otra medida terapéutica alternativa cuyo mecanismo de acción exacto no se conoce pero se considera que puede actuar en parte por inhibición del sistema enzimático de citocromo P450 y por inhibición de la ácido aminolevulínico sintetasa por un sistema de retroalimentación negativa, disminución en el consumo del hem, y la actividad de la hem oxidasa mitocondrial

#### CASO 4:

Femenino de 35 años de edad con antecedente de madre con PAI, un mes de evolución con síndrome depresivo, dos semanas previas a su ingreso refirió distensión y dolor abdominal generalizado de moderada intensidad asociado a cuadro diarreico autolimitado. Se refirió además presencia de orina oscura. Se sospechó Porfiria Aguda Intermitente solicitándose PBG reportado de 26 mg (normal de 0-2 mg/24hrs) y ácido delta aminolevulínico de 0.95 mgs/dl (normal hasta 4.5 microgrs/dl), coproporfirinas de 61 microgrs/l (normal hasta 250 microgrs)

Se inició corrección hidroelectrolítica ya que se determinó Na sérico de 108 mEq, no fueron utilizadas soluciones glucosadas, se inició aporte alimentario por vía enteral y su evolución fue satisfactoria por remisión de sintomatología abdominal. Posteriormente presentó múltiples agudizaciones de dolor abdominal (11 en dos años) decidiéndose iniciar cimetidina 400 mg vía oral cada 12 horas, ha presentado dos episodios más de agudización manifestado por dolor abdominal aunque de menor intensidad e hiponatremia leve (131) en tres años. Determinaciones de PBG de subsecuentes de 3 a 6 mg/24hrs

#### DISCUSIÓN:

La Porfiria Aguda Intermitente (PAI) es una enfermedad poco frecuente, probablemente subdiagnosticada ya que solo una pequeña proporción de los portadores tendrán alguna manifestación clínica que obligue a su estudio, con una amplia variedad de sintomatología

predominantemente neurológica y con limitaciones terapéuticas importantes

El tratamiento más utilizado para los ataques de PAI es la hematina que inhibe a la ALA sintetasa por un mecanismo de retroalimentación negativa sin embargo es una opción de difícil disponibilidad, alto costo (120 a 475 dólares por día en un paciente de 70 kgs) y con efectos colaterales considerables hasta en el 30% de los casos (tromboflebitis, coagulopatía y hemólisis)

Se han intentado nuevas modalidades terapéuticas con fines profilácticos sin embargo no han demostrado ser mejores que la prevención y corrección de los factores predisponentes

Es por ello que se considera favorable la utilización de medidas terapéuticas alternativas a la hematina como las soluciones glucosadas hipertónicas (300 a 500grs /día) sin embargo su utilización puede interferir en la corrección de otras alteraciones metabólicas como la hiperglucemia o la hiponatremia, ésta última alteración muy frecuente en ésta entidad

La cimetidina es otra medida terapéutica alternativa cuyo mecanismo de acción exacto no se conoce pero se considera que puede actuar en parte por inhibición del sistema enzimático de citocromo P450 y por inhibición de la ácido aminolevulínico sintetasa por un sistema de retroalimentación negativa, disminución en el consumo del hem, y la actividad de la hem oxidasa mitocondrial

Los casos en los que se utilizó cimetidina como parte del tratamiento correspondieron a mujeres jóvenes en las que predominó el dolor abdominal, la neuropatía periférica motora y alteraciones del estado de alerta. La hiponatremia grave estuvo presente en 3 de los 4 casos expuestos por lo que podríamos considerarla como un marcador de sospecha para tal entidad.

La hiponatremia es sin duda la alteración electrolítica más frecuente (40 a 60%) y existen varias teorías para su explicación entre ellas el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, hiperaldosteronismo, alteraciones del núcleo supraóptico hipotalámico e incremento en la pérdida renal de sodio similar al observado en diabetes insípida nefrogénica (2,3,5,6,7).

Solo en uno de los casos existió antecedente familiar.

Los efectos colaterales de la cimetidina incluyen cefalea, transaminasemia, hiperporlactinemia, estados de confusión, alteraciones hematológicas (sobre todo trombocitopenia) entre otras, hasta la fecha no se han reportado efectos colaterales en el seguimiento de estas 4 pacientes.

La Cimetidina se ha utilizado en casos de Porfiria Aguda Intermitente tanto en agudizaciones como en prevención secundaria, esto último probablemente por mantener una supresión basal de la ALA sintetasa.

En éste informe se exponen cuatro casos de pacientes con Porfiria Aguda intermitente que recibieron tratamiento con cimetidina, en tres de ellos se administró en forma aguda y al total de

ellos en forma profiláctica una vez remitido el cuadro agudo.

Desde el punto de vista clínico se observó mejoría desde las 48 a 72 horas de tratamiento en los casos de presentación aguda y al ser administrada en forma profiláctica se observaron periodos de remisión prolongados y agudizaciones leves y esporádicas, en uno de los casos fue administrada en el periodo perioperatorio sin mostrar agudización lo que podría sugerir su uso incluso como profilaxis en pacientes ya conocidos como portadores de PAI y que serán sometidos a un evento precipitante como lo es un evento quirúrgico, sin embargo en dos de los casos los niveles de porfirinas de control fueron mayores a los niveles considerados como normales lo que probablemente esté en relación al grado de actividad enzimática basal de ALA sintetasa.

En los casos expuestos no se registró mortalidad.

La utilidad de la cimetidina en el tratamiento de los ataques de Porfiria Aguda Intermitente ha sido manifestada por Horie y colaboradores así como Baccino y colaboradores en casos de pacientes con PAI, en algunos pacientes se utilizó cuando la terapéutica con soluciones glucosadas fracasó, las dosis administradas fueron de 800 mg al día, la duración del tratamiento fue de 12 a 14 días, en todos los casos la disminución en los niveles de PBG y ALA correlacionaron con mejoría clínica y recurrieron al suspender tal terapéutica (8,9,13).

En los casos reportados por nosotros la mejoría clínica fue evidente desde las 48 a 72 horas de iniciada el tratamiento, los niveles de porfirinas disminuyeron en promedio a los 7 días aunque no en rangos normales, ya que en dos de los casos en niveles discretamente altos y en uno de los casos en aproximadamente 50% del valor inicial, pero con mejoría clínica evidente

No se ha establecido en forma exacta la dosis ni el tiempo de administración sin embargo dosis de 800 mg al día han sido capaces de demostrar disminución de porfirinas urinarias y mejoría clínica desde las 72 hrs de su administración Rogers menciona que en forma teórica la cimetidina es capaz de mantener una supresión basal de ALA sintetasa lo que sugeriría su uso en forma profiláctica

En éste informe se menciona su utilización como prevención secundaria en 4 casos de pacientes con PAI, en uno de los casos fue evidente un mayor periodo libre de enfermedad al compararlo con medidas dietéticas y preventivas para procesos infecciosos, en el resto de los casos las agudizaciones han sido esporádicas, de poca intensidad y con niveles de porfirinas urinarias menores a los presentados durante las agudizaciones pero sin llegar a ser normales muy probablemente en relación a el nivel de deficiencia en la actividad enzimática de ALA sintetasa

Consideramos por tanto la cimetidina constituye una alternativa terapéutica a la hematina de utilidad en agudizaciones de PAI y probablemente también en la prevención secundaria, segura, de mayor disponibilidad, menor costo, de fácil administración, y con pocos y tolerables efectos colaterales

No hubo mortalidad en los casos antes expuestos y no se reportaron efectos colaterales a la administración de cimetidina

Sin embargo la evidencia aún no es contundente y se requieren de estudios controlados para definir su utilidad real

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1 - Molecular aspects of the inherited porphyrias Sassa S, Kappas A *J Intern Med* Vol 247(2) Feb 2000 169-178
- 2 - Diagnosis and management of porphyria Thadani H, Deacon A, *BMJ* Volume 320, June 2000,1647-51
- 3 -The acute porphyrias *Lancet*, Elder G ,Hift R, 1997,349 1613-17
- 4 -ACP Best Practice No 165 Front line test for the investigation of suspected porphyria, *Journal of Clinical Pathology*, Deacon A , Elder G volume 54(7), July 2001, pp 500-507
- 5 -Acute porphyrias Diagnosis and management, Tefferi A , Colgan J, *Mayo Clin Proc* 1994,69 991-5
- 6 -Hepatic Porphyrias Scarlett Y , Brenner D ,*Clinics in Liver Disease*, Vol 2(1), Feb 1998 77-100
- 7 -Porphyria *Semin Liver Disease* 1998,18(1)
- 8 -Cimetidine in the treatment of acute intermittent porphyria, Rogers P ,*Ann Pharmacother*-1997 Mar,31(3) 365-7
- 9 -Cimetidine in the treatment of porphyria cutanea tarda Horie Y *Intern Med*-1996 Sep,35(9) 717-9
- 10 -A new approach for the treatment of acute porphyria Sasaki H *Internal Medicine* 38(4) 307-8,1999 Apr
- 11 -H2 receptor antagonists and acute intermittent porphyria Brounard A , Conort O , *American journal of Hospital Pharmacy* 1991 Jun 48(6) 1190-1
- 12 -Cimetidine suppresses chemically induced experimental hepatic porphyria Marcus D , Nadel H , 1990 Oct *American Journal of the Medical Sciences* 300(4) 214-7
- 13 - Cimetidine in the treatment of acute intermittent porphyria Baccino E , *JAMA* 262 (21) 3000,1989 Dec
- 14 - Acute intermittent porphyria, pathophysiology and treatment Khanderia U, *Pharmacotherapy* 1984, 4 144-50,
- 15 - Acute Intermittent Porphyria Shah M ,Remoroza R. *Hospital Physician*, February 2002
- 16 -Anaesthetic Considerations in Porphyrias Jensen N ,Fiddler D , *Anaesthesia y Analgesia*,1995, 80(3) 591-99
- 17 -Prevention of Acute Intermittent porphyria is the best solution Most important are aerle diagnosis and counseling Floderus Y, Harper P *Lakartidningen* 1998,95(26-27) 3045-50
- 18 - Porphyric crisis experience of 30 episodes Morales Ortega X, Wolff Fernandez C *Medicma* 1999,59(1) 23-7
- 19 - Acute intermittent porphyria actual problems of clinical and laboratory diagnosis Zelichowsky G,Sosnowska A *Pol Merkuriusz Lek* 1998 ,5(29) 295-7
- 20 - Use of gonadotropin-releasing hormone analog with tibolone to prevent cyclic attacks of acute intermittent porphyria Castelo-Bronco C ,Vicente JJ *Metabolism* 2001,50(9) 995-6.
- 21 -Effects of administration of antioxidants in acute intermittent porphyria Thunell S, Anderson D *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997 (6) 427-33