



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA DE
PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: REVISIÓN DE
CASOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

R-2011-3601-76

T E S I S

QUE PRESENTA:

DRA. YAZMÍN CAROLINA BLANCO VÁZQUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

ASESORES:

DR. JOSÉ MALAGÓN RANGEL

DRA. ELSA ABURTO MEJÍA



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2012



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.

DOCTORA
DIANA G. MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
HAIKO NELLEN HUMMEL
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
JOSÉ MALAGÓN RANGEL
MÉDICO INTERNISTA. ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
ELSA ABURTO MEJIA
MÉDICO INTERNISTA. ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 06/07/2011

DRA. ELSA ABURTO MEJÍA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA DE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE:
REVISIÓN DE CASOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI.**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2011-3601-76

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



IMSS

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 3 Suroeste **Unidad de Adscripción** Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Autor

Apellido paterno: Blanco **Apellido materno:** Vazquez **Nombre(s):** Yazmin Carolina

Matrícula 99387458 **Especialidad** Medicina Interna

Fecha Grad. 28-02-2012 **No. De Registro:** R-2011-3601-76

Título de la tesis:

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA DE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: REVISIÓN DE CASOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

Resumen:

La porfiria aguda intermitente es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable causada por la deficiencia de desaminasa de porfobilinógeno que afecta principalmente a mujeres en la segunda década de la vida y a hombres en la tercera; dado que presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas las cuales no siempre ameritan hospitalización de acuerdo a la severidad del cuadro requiere de alta sospecha clínica para su diagnóstico, siendo los hallazgos más comunes la taquicardia, confusión, déficit motor periférico y orina oscura, de acuerdo a lo descrito en la literatura. Las manifestaciones a nivel gastrointestinal y neurológico van desde dolor abdominal que amerita de intervención quirúrgica innecesaria, convulsiones, coma o parálisis respiratoria por lo que se debe retirar todo aquel factor precipitante así como de manejo específico para evitar las secuelas y complicaciones. Dada la diversidad de síntomas y la dificultad para su diagnóstico requiere de alta sospecha clínica para solicitar pruebas diagnósticas aunadas a descartar otras patologías que te expliquen el cuadro ya que dentro de las principales secuelas que presentan los pacientes son secundarias a retraso en el tratamiento específico.

Palabras Clave:

- 1) porfiria aguda intermitente 2) desaminasa de porfobilinógeno 3) orina oscura

Págs.: 46 Ilus.: 13

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios la oportunidad de realizar mis sueños y disfrutar cada momento de mi vida.

Dedico esta tesis a mis padres, Jaime Blanco Escalante y Emma Vázquez López, por su amor, apoyo, confianza, comprensión y por estar ahí en cada momento importante de mi vida.

A mis hermanos Jaime Yasser Blanco Vázquez y Emma Karina Blanco Vázquez por ser mis amigos y la motivación de mi vida.

A mis tías Adriana Torres Escalante y Evelia Vázquez López por su incondicional afecto.

Gracias a mi prima Guadalupe Paola García Vázquez por apoyarme siempre.

Gracias a mis maestros: el Dr. Haiko Nellen Hummel, Dr. Fernando Laredo Sánchez, Dr. José Malagón Rangel, Dr. Ismael Ayala, por sus enseñanzas y ejemplo.

ÍNDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Justificación.....	23
Planteamiento del problema.....	23
Hipótesis.....	23
Objetivos.....	23
Material y métodos.....	24
Variables.....	24
Tamaño de la muestra.....	31
Criterios de selección.....	31
Procedimientos.....	32
Consideraciones éticas.....	32
Recursos.....	33
Resultados.....	34
Análisis y discusión.....	40
Conclusiones.....	43
Bibliografía.....	44
Anexo.....	45
Cronograma de actividades	46

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA DE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: REVISIÓN DE CASOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

ALUMNO: Dra. Yazmin Carolina Blanco Vazquez residente de cuarto año en Medicina Interna del Hospital de Especialidades C.M.N S.XXI IMSS.

TUTORES: Dr. Haiko Nellen Hummel jefe de servicio del departamento de Medicina Interna en el Hospital de Especialidades C.M.N S.XXI IMSS, Dr. José Malagón Rangel medico adscrito del departamento de Medicina Interna en el Hospital de Especialidades C.M.N S.XXI IMSS. Dr. Fernando Laredo Sánchez medico adscrito del departamento de Medicina Interna en el Hospital de Especialidades C.M.N S.XXI IMSS. Dra. Elsa Aburto Mejía medico adscrito del departamento de Medicina Interna en el Hospital de Especialidades C.M.N S.XXI IMSS

Introducción: Las porfirias son un grupo de ocho desordenes metabólicos de la biosíntesis del hem. Cada una causada por una función anormal de un paso enzimático, resultando en una acumulación de precursores del hem específicos. Las porfirias agudas se presentan con ataques de dolor abdominal, náusea, constipación, confusión y convulsiones que pueden amenazar la vida, mismas que usualmente permanecen asintomáticas la mayor parte de la vida. Las porfirias agudas comprenden los siguientes cuatro desordenes: Deficiencia de 5-aminolevulinato (ALA) dehidratasa, Porfiria Aguda Intermitente, Coproporfiria hereditaria y Porfiria Variegata. Hay muy poca información sobre porfirias hereditarias en México, en la literatura internacional solo hay 4 trabajos, escritos por autores mexicanos, publicados sobre el tema.

Objetivo: Describir la presentación clínica y paraclínica en los pacientes con diagnóstico de porfiria aguda intermitente atendidos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI comprendido en el período de noviembre 1994 a noviembre 2010.

Método: Descriptivo, retrospectivo, retroelectivo. Universo de Trabajo: Expedientes de pacientes derechohabientes del IMSS del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de porfiria aguda intermitente en el período comprendido de noviembre 1994 a noviembre 2010.

HOJA DE DATOS

1. Datos del alumno	
Apellido Paterno:	Blanco
Apellido materno:	Vazquez
Nombre	Yazmin Carolina
Teléfono	555 464 4303
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera:	Medicina Interna
No. de cuenta	508211560
2. Datos de los asesores	
Apellido paterno:	Malagón
Apellido materno:	Rangel
Nombre (s)	José
Apellido paterno:	Aburto
Apellido materno:	Mejía
Nombre (s)	Elsa
3. Datos de la tesis	
Título:	PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA DE
Subtítulo	PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: REVISIÓN DE CASOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
No. de páginas	46
Año:	2011

INTRODUCCIÓN

Hay muy poca información sobre porfirias hereditarias en México, en la literatura internacional solo hay 4 trabajos, escritos por autores mexicanos, publicados sobre el tema. Entre octubre de 1983 y septiembre de 2010 se diagnosticaron y clasificación casos de porfiria hereditaria empleando los siguientes métodos: desaminasa del porfobilinógeno en sangre, ácido delta-amino levulínico en orina, dehidratasa de ácido aminolevulínico en sangre, porfobilinógeno en orina, identificándose 147 casos de porfiria hereditaria con un 40% de porfiria aguda intermitente, 25% porfiria variegata y 12% coproporfiria. Concluyendo que se trata de la serie más grande informada en el país de porfirias hereditarias, siendo la distribución de las variedades similar a la informada en otros sitios del mundo. (1).

Así como la prevalencia de la porfiria aguda intermitente en la población psiquiátrica mexicana realizada en el 2000 en el Instituto de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez de la Ciudad de México, sus resultados indicaron que la prevalencia de porfiria en esta población es similar a la de los controles mediante el tamizaje de la actividad de la desaminasa de porfobilinógeno obtenido por medición fluorométrica y la medición de porfobilinógeno y ácido delta-aminolevulínico en orina. (2).

Las porfirias hepáticas inducibles o agudas comprenden cuatro trastornos hereditarios en la biosíntesis del hem. El hecho de no considerar el diagnóstico así como las pruebas diagnósticas inadecuadas y/o la interpretación errónea de los resultados con frecuencia conduce a retraso en otorgar el tratamiento eficaz. Las porfirias agudas comprenden los siguientes cuatro desordenes: Deficiencia de 5-aminolevulinato (ALA) dehidratasa, Porfiria Aguda Intermitente, Coproporfiria hereditaria y Porfiria Variegata, con diagnóstico diferencial de intoxicación por plomo y tirosinemia hereditaria tipo I. El diagnóstico de estos desordenes es la demostración de porfobilinógeno urinario incrementado en una muestra de orina. (3).

Las porfirias son un grupo de ocho desordenes metabólicos de la biosíntesis del hem que se caracterizan por síntomas neurovisceral, lesiones dérmicas o ambas. Cada una causada por una

función anormal de un paso enzimático, resultando en una acumulación de precursores del hem específicos. Las porfirias agudas se presentan con ataques de dolor abdominal, náusea, constipación, confusión y convulsiones que pueden amenazar la vida, mismas que usualmente permanecen asintomáticas la mayor parte de la vida. Aunque no hay una terapia que haya probado superioridad en un ensayo clínico la hemina parece ser más efectiva que la ingesta incrementada de carbohidratos. Siendo las opciones terapéuticas limitadas, la cimetidina puede ofrecer una alternativa más costo-efectiva que la terapia con hemina. (4)

La vía de la biosíntesis del hem

Cada una de las porfirias es debido a la deficiencia de una enzima específica que involucra la síntesis del hem. El primer paso en el control es la condensación de glicina y succinil CoA a 5-aminolevulínico (ALA), catalizado por la enzima mitocondrial ALA sintasa. Hay 2 formas de ALA sintasa, la ubicua forma 1 y la eritrocítica forma 2. Estas 2 formas son producto de genes separados y están bajo regulación diferente.

La ALA sintasa 1 puede ser sobre regulada marcadamente por mecanismos transcripcionales y post-transcripcionales, y una sobre regulación “descontrolada” de esta enzima en el hígado se cree es el sine qua non bioquímico de los ataques porfíricos agudos. La sobre regulación de la ALA sintasa 1 ocurre debido a 3 principales causas: Medicamentos lipofílicos que interactúan con receptores nucleares y que, en cambio incrementan la activación de elementos de respuesta al medicamento potenciadores del incremento de ALA sintasa 1, Deficiencia de glucosa y otro componente gluconeogénico que suprime la expresión del gen de ALA sintasa 1 y Deficiencia del grupo hem, el producto final de la vía del hem, la cual no solamente reprime la transcripción del gen de la ALA sintasa 1, pero también bloquea la traslación de las enzimas a la mitocondria y disminuye la estabilidad de su mRNA. La infra regulación de la ALA sintasa 1 por evitar o retirar medicamentos inductores o ingesta alta de carbohidratos o por la administración de hem permanecen como la piedra angular en el manejo de las porfirias agudas. (3)

Productos Intermedios		Enzimas	Enfermedades
Glicina + succinil CoA		Ácido δ-aminolevulínico sintasa	Anemia sideroblástica (ligada a cromosoma X)
Ácido δ-aminolevulínico		Ácido δ-aminolevulínico dehidratasa	Con déficit de ALAD
Porfobilinógeno		Porfobilinógeno desaminasa	Intermitente aguda
Hidroximetilbilano		Uroporfirinógeno III cosintasa	Eritropoyética congénita
Uroporfirinógeno I	Uroporfirinógeno III	Uroporfirinógeno descarboxilasa	Cutánea tarda y hepatoeritropoyética
Coproporfirinógeno I	Coproporfirinógeno III	Coproporfirinógeno oxidasa	Coproporfiria hereditaria
	Protoporfirinógeno IX	Protoporfirinógeno oxidasa	Variegata
	Protoporfirina IX	Ferroquelatasa	Eritropoyética
	Hem		

Productos Intermedios y enzimas de la vía de la biosíntesis del grupo hem y enfermedades principales del metabolismo de la porfirina que se han relacionado con déficit de enzimas específicas. La primera y las tres últimas enzimas son mitocondriales y las otras cuatro son citoplasmáticas. El grupo hem se sintetiza a partir de glicina y succinil coenzima A. Entre los productos intermedios de la vía están el ácido δ-aminolevulínico (un aminoácido utilizado exclusivamente para la síntesis del hem), el porfobilinógeno (un pirrol) y el hidroximetilbilano (tetrapirrol lineal). La uroporfirinógeno III cosintasa cataliza el cierre del hidroximetilbilano, con la inversión de uno de los pirroles para formar un macro ciclo de porfirina, el uroporfirinógeno III (el cierre no enzimático se produce sin inversión de este pirrol, formando uroporfirinógeno I, el cual no se metaboliza más allá del coproporfirinógeno I). Las dos enzimas siguientes dan lugar a la descarboxilación de seis de las ocho cadenas laterales del uroporfirinógeno III, con la formación secuencial de porfirinógeno heptacarboxilo, porfirinógeno hexacarboxilo, porfirinógeno pentacarboxilo, porfirinógeno tetracarboxilo (coproporfirinógeno III), porfirinógeno tricarboxilo (harderoporfirinógeno) y porfirinógeno dicarboxilo (protoporfirinógeno IX). Las dos últimas enzimas catalizan la oxidación del protoporfirinógeno IX a protoporfirina IX y la inserción de hierro ferroso en el macro ciclo de porfirina para formar el hem (protoporfirina férrica IX). Con la excepción de la protoporfirina IX, todos los productos intermedios de la porfirina están en su forma reducida (hexahidroporfirinas o porfirinógenos). (4)

Genética de las porfirias hepáticas agudas

El control de producción del grupo hem difiere en tejido hepático y hemático por las diferencias en la velocidad de síntesis de ácido 5-aminolevulínico. La primera enzima, ácido 5-aminolevulínico sintasa (ALAS) es codificada por 2 genes –uno específico del eritrocito (ALAS del cromosoma X) y una ubicua (ALAS 1 del cromosoma 3). ALAS 1 es la limitante a nivel hepático controlada por una regulación de retroalimentación negativa por la reserva del grupo hem. (5)

Enfermedad	Herencia	Localización intracelular	% de Actividad enzimática normal	Mutaciones conocidas	Locus del Gen
Aguda Intermitente	Autonómica dominante	Citosólica	~ 50	227	11q23.3

(3)

Defectos enzimáticos causales de las PIA, Tamaño y Localización Cromosómica						
Porfiria	Enzima	Tamaño del gen (Kb)	Número de exones	Localización cromosómica	Número de aminoácidos	Peso molecular (kDa)
AIP	Porfobilinógeno desaminasa	10	15	11q24.1	344/361	37/39

(4)

Clasificación de las porfirias

Las porfirias son usualmente clasificadas como hepáticas o eritropoyéticas basadas en el principal sitio de expresión del defecto enzimático. Todas las agudas o porfirias hepáticas inducibles (porfiria con deficiencia dehidratasa 5-aminolevulínico, porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditaria y porfiria varéate) son hepáticas como lo son las porfirias asociadas con deficiencia de uroporfirinógeno descarboxilasa, llamada porfiria cutánea tarda y porfiria hepatoeritropoyética. Las formas eritropoyéticas son porfiria congénita eritropoyética o enfermedad de Gunter y protoporfiria eritropoyética. Los eritrocitos contribuyen con cantidades significativas de porfirinas en porfiria hepatoeritropoyética, así que esta forma de porfiria puede ser considerada tanto hepática como eritropoyética. En su mayoría, las porfirias son heredadas como autosómica dominante: porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditaria, variegate, protoporfiria eritropoyética y la forma familiar de porfiria cutánea tarda. Algunas heredadas como autosómica recesiva: deficiencia de ALA dehidratasa, porfiria hepatoeritropoyética y porfiria eritropoyética congénita. La mayoría de los pacientes con porfiria cutánea tarda tienen una enfermedad adquirida, aunque quizás con una predisposición genética.

Clasificación de acuerdo a los sitios de mayor sobreproducción de porfirinas y Precursores	
Eritropoyéticas	Hepáticas Agudas Inducibles
Eritropoyética congénita Protoporfiria eritropoyética	Porfiria con deficiencia dehidratasa ALA Porfiria Aguda Intermitente Coproporfiria hereditaria Porfiria variegata
	Crónicas
	Porfiria Cutánea Tarda Porfiria hepato-eritropoyética

(4)

Patogénesis de los Ataques Agudos

La deficiencia de las enzimas es parcial (usualmente 50% de lo normal en porfiria aguda intermitente), y la actividad residual enzimática es usualmente suficiente para mantener adecuada síntesis hepática del grupo hem. Tales defectos enzimáticos se prevén que predisponen a personas a efectos deletéreos a factores que desencadenan ataques agudos incluyendo medicamentos, ayuno prolongado, alcohol, enfermedades intercurrentes o estrés entre otros. Todos ellos pueden incrementar la demanda del grupo hem o de otra manera disminuir la reserva reguladora del hem y entonces inducir la sobrerregulación de la síntesis de ALA sintasa. Dado que la ALA sintasa 1 hepática es la que controla la velocidad, cuando la producción de los intermediarios de la vía del hem incrementa, la deficiencia parcial enzimática más distal en la vía se vuelve la limitante de la velocidad, y los intermediarios proximales se tienden a acumular. Aunque el mecanismo patogénico preciso del daño neurológico no es completamente entendido, parece ser que resulta del acumulo primario de los precursores de la porfirina, más que a una deficiencia del grupo hem en el tejido nervioso o muscular. La sintomatología de la porfiria aguda raramente se vuelve clínicamente manifiesta antes de la pubertad (destacando la importancia de las hormonas esteroideas endógenas, especialmente la progesterona y menos los estrógenos), y la enfermedad es más comúnmente manifiesta en las mujeres, generalmente con ataques cíclicos relacionados con los ciclos menstruales. (3)

Patofisiología de las Presentaciones Neuroviscerales:

El dolor abdominal, el cual es el síntoma dominante de la mayoría de las porfirias (especialmente en las porfirias agudas: aguda intermitente, variegate, coproporfiria hereditaria y deficiencia ALA dehidratasa), es probablemente debido a la neuropatía autonómica que afecta al intestino. La patogénesis de las manifestaciones neurológicas probablemente se relacione con el exceso de ALA o porfobilinógeno, usualmente precipitado por un incremento en la actividad de la sintasa 1 ALA hepática o una deficiencia del heme dentro de las neuronas u otros tejidos. Ha sido propuesto que ALA o porfobilinógeno pueden ser directamente neurotóxicas o que ALA puede interactuar con los receptores para la inhibición del neurotransmisor ácido gamma-amino butírico o afectar la velocidad de conducción nerviosa motora, liberación de acetilcolina, actividad de Na/K ATPasa, u otros aspectos de la función neuronal. La deficiencia del heme dentro de las neuronas puede comprometer los niveles de citocromos mitocondrial y afectar la producción de ATP. Una deficiencia de heme hepático puede conducir a incrementar los niveles de 5-hidroxitriptamina y triptamina (5HT y serotonina) en el sistema nervioso, lo cual puede media o exacerbar las presentaciones neuroviscerales de las porfirias agudas. (4)

Todas las presentaciones clínicas pueden explicarse por lesiones al sistema nervioso. La principal hipótesis es que el ácido 5-aminolevulínico u otros metabolitos que son sobre producidos por el hígado son neurotóxicos. Los ataques agudos son precipitados por eventos que inducen tanto directamente ALAS 1 o incrementan la demanda para la síntesis del hem a nivel hepático con la subsecuente desinhibición de ALAS 1. Estos eventos incluyen fluctuaciones durante el ciclo menstrual, ayuno, tabaco, infecciones y exposición a medicamentos porfirógenicos. La mayoría de los medicamentos asociados con la inducción de las citocromo P-450 incrementar el recambio hepático del grupo hem. Infecciones inflamatorias e infecciosas inducen la expresión hepática de la proteína de fase aguda hem oxigenasa tipo 1, la cual cataboliza el hem. La transcripción de ALAS 1 parece estar sobre regulada por factores transcripcionales como el coactivador 1 alpha receptor gama del proliferador de peroxisomas (PGC-1alpha). Este hallazgo podría explicar porque la porfiria aguda intermitente es asociada con disfunción del metabolismo energético a nivel hepático y desnutrición crónica. (5)

Patofisiología de las Presentaciones Hepáticas

Algunas de las porfirias agudas tienen leves anormalidades hepáticas. Datos de muestran un incremento de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con porfiria aguda. El daño hepático más severo ocurre en porfiria cutánea tarda y protoporfiria eritropoyética, y en menor grado en porfiria hepatoeritrocítica. Las biopsias hepáticas de pacientes con porfiria cutánea tarda muestran fluorescencia roja, hemosiderosis, infiltración grasa, y grados variables de inflamación y fibrosis. El daño crónico puede resultar en cirrosis y carcinoma hepatocelular. Hay una alta incidencia de exceso de alcohol, infección por VHC, sobrecarga de hierro, y heterocigocidad para hemocromatosis hereditaria en pacientes con porfiria cutánea tarda. En protoporfiria hay un riesgo incrementado de desarrollar piedras pigmentarias, con raros casos de cirrosis pigmentaria y daño hepático fatal. (4)

Naturaleza del defecto metabólico en porfiria aguda intermitente

La porfiria aguda intermitente es causada por una deficiencia de la desaminasa de porfobilinógeno resultando en una acumulación de porfobilinógeno y ALA. Los ataques de porfiria son precipitados por inductores de sintasa 1 de ALA en portadores de AIP. Hay un gen desaminasa PBG humana pero dos isoformas de enzimas PBG desaminasa que difieren en tamaño por 2 Kd. Estas 2 formas específicas de tejido se forman del empalme de 2 promotores diferentes usando la unidad de transcripción superpuesta pero produciendo dos mRNA distintos. La primera o el promotor inicial es activo en todas las células y transcribe exones 1 y 3-15. Exón 2 es empalmado afuera y el resultado también es llamado ubicuo, limpieza o no eritroideo; formas de la desaminasa de porfobilinógeno.

El uso del segundo promotor precede al exón 2, activo únicamente en las células eritroides, resultando en la transcripción y translación de exones 3-15 (por que el exón 2 no tiene señal inicial) al producir la enzima eritrocítica específica corta (17 aminoácidos más corta). Actividad de esta forma es medida en los lisados eritrocitarios. AIP es asociada con la actividad casi normal de la desaminasa PBG hepática con un estado heterocigoto. La mayoría de los portadores (80%) son asintomáticos a lo largo de sus vidas (latente AIP). El diagnóstico de heterocigotos asintomáticos es crucial para la prevención de

ataques agudos que amenazan la vida al evitar los factores precipitantes conocidos. La actividad de la desaminasa PBG hepática es solo marginalmente más activa que la limitante de la velocidad catalizada por sintasa 1 ALA.

Entonces un 50% de reducción de la actividad de la desaminasa PBG generalmente se vuelve crítica, particularmente en asociación con otros factores tales como un marcado incremento de la actividad de la sintasa 1 ALA, y precipita un ataque agudo de porfiria. Las otras porfirias agudas son menos expresadas clínicamente y menos severas. Por ejemplo, la enzima dehidratasa ALA tienen mucho más actividad usual; entonces la expresión de ADP requiere de una más marcada reducción de ALA dehidratasa (más del 90%) para la expresión clínica.

Los hallazgos patológicos mayores son en músculo y nervio. Los estudios electromiográficos pueden ser consistentes con denervación muscular. Hay una velocidad de conducción motora disminuida, edema e irregularidad de las hojas de mielina, axones adelgazados con vacuolización y degeneración. Los hallazgos en SNC incluyen vacuolización de las neuronas y desmielinización focal. Hay pocas anomalías morfológicas en el hígado a pesar del defecto de base clásico es expresado en el hígado. (4)

Factores precipitantes de ataque agudo de porfiria

Hay cuatro categorías generales de factores precipitantes que pueden inducir o empeorar los síntomas de porfirias agudas. Medicamentos, ayuno, infección y factores hormonales todos juegan un rol en el inicio de los ataques. La mayoría de los pacientes con porfiria no experimentan síntomas significativos a menos de que 1 o más estén presentes. Muchos medicamentos han sido claramente implicados en inducir porfiria. Estos incluyen: barbitúricos, sulfonamidas, griseofulvina, sulfonilureas, fenitoína entre otros. Experimentalmente hay un número de medicamentos que poseen riesgo teórico, y su habilidad para inducir porfiria ha sido demostrada en animales de laboratorio. Algunos de estos incluye: ciprofloxacino, eritromicina, furosemida y metoclopramida. Aunque el mecanismo exacto por el cual diferentes medicamentos pueden inducir porfiria no está claro, muchos expertos acuerdan que el

mecanismo probable es la inducción de citocromos. Así como la sobrerregulación de los citocromos es activada, la reserva corporal total del heme, se depleta conduciendo a una inducción de sintetasa de ácido aminolevulínico.

Hormonas han mostrado jugar un rol esencial en la inducción y severidad de porfiria aguda intermitente. Experimentalmente, la producción de precursores de la porfirina está incrementada en aquellos que toman estrógenos.

Un estudio Suizo reportó que los anticonceptivos orales precipitan ataques agudos en 24% de los individuos estudiados. La porfiria aguda intermitente es generalmente más común en mujeres, y demuestra una coincidencia temporal con el inicio de la menstruación en un 10% a 20% de las mujeres. Raramente la Porfiria Aguda Intermitente se presenta antes de la pubertad, y el embarazo típicamente empeora la enfermedad, o desencadena un ataque agudo. Entonces, es recomendado que las hormonas sexuales sean restringidas.

Otro factor precipitante de AIP parece ser la inducción de la síntesis de la sintetasa de ALA asociada con el ayuno. La disminución en la ingesta de carbohidratos en particular parece ser la no supresión de la actividad de la ALA sintetasa. Finalmente las infecciones y cirugías han mostrado exacerbar o precipitar AIP. El mecanismo exacto no se sabe, sin embargo, parece estar relacionado con la liberación de esteroides endógenos, y el ayuno. Infecciones tanto virales como bacterianas pueden producir estrés oxidativo que inducen la oxigenasa tipo 1 del heme.

Entonces, esto conduce al catabolismo del heme y elevación de la supresión de la sintetasa de ALA. La inducción de ALA sintetasa inicia la vía de la producción del heme la cual se interrumpe por la deficiencia de desaminasa porfobilinógeno. La falta de capacidad para convertir porfobilinógeno a hidroximetilbilano enlentece la cascada de producción del heme, entonces se incrementan los niveles de porfobilinógeno y ALA en las células lo cual se hipotética es neurotóxico.

Medicamentos en porfiria hepática aguda

	Acción		
Medicamento	Insegura	Riesgosa	Segura
Analgésicos no opioides	Danazol Diclofenaco Oxifenbutazona Fenilbutazona Piroxicam	Fenacetina Tramadol	Acetaminofén Ácido acetilsalicílico Sulindaco Ibuprofeno Naproxen Indometacina
Analgésicos opioides	Dextropropoxifeno Pentazocina	Desozina Fentanil Hidroxidona Nalbufina Oxicodona	Codeína Meperidina Metadona Morfina
Anestésicos y relajantes musculares	Enflurano Fluoroxeno Ketamina Lidocaína Mepivacaína Metoxiflurano Propofol	Alcuronio Halotano Isoflurano Propofol (dosis única) Veronal	Bupivacaína Butacaína Ciclopropano Éter Oxido nitroso Procaína Succinilcolina
Anticolinérgicos		Propantelina	Atropina Benzexol Bromidas
Anticonvulsivos	Barbitúricos Carbamazepina Clonazepam (alta dosis) Felbamato Hidantoínas Lamotrigina Oxicarbamazepina Fenitoína Topiramato Valproato	Diazepam (dosis alta)	Gabapentina Sulfato de magnesio Vigabatrina
Antibióticos Antifúngicos	Cloramfenicol Dapsona Doxiciclina Eritromicina Griseofulvina Ketoconazol Metronidazol Pirazinamida Sulfonamida Trimetoprim	Isoniazida Ácido mefenámico Miconazol Ácido nalidíxico Rifampicina Sulfinpirazona Tinidazol	Aciclovir Aminoglucósidos Anfotericina Cefalosporinas Etambutol Flucitosina Norfloxacino Ofloxacino Penicilina Tetraciclina

Cardiovasculares Antihipertensivos Diuréticos	Alpha-metildopa Amiodarona Furosemida Hidralazina Enalapril Lidocaína Nifedipino Espironolactona Tiazidas Verapamil	Dipiridamol Pentoxifilina Ticlopidina	Acetazolamida Amilorida Amlodipino Captopril Clonidina Digoxina Diltiazem Doxazocin Epinefrina Ácido etacrínico Guanetidina Irbesartán Losartán Nadolol Nitroglicerina Norepinefrina Prazocin Procainamida Propanolol Quinidina Reserpina Triamtereno Valsartán
Antiinflamatorio no esteroideo	Valdexocib	Celecoxib Rofecoxib	
Antidepresivos Sedantes	Alprazolam Clordiazepóxido Flurazepam Glutetimida Meprobamato Nefazodona Tioridazina Antidepresivos tricíclicos	Bupropión Clorazepam Diazepam Lorazepam Midazolam Nitrazepam Oxazepam Prazepam Tretazepam Trazodona	Hidrato de cloral Clorpromazina Fluoxetina Litio Paraldehído Paroxetina Promazina Temazepam
Antineoplásicos	Azatriopina Busulfán Ciclofosfamida 5-fluorouracil Procarbazina	Ciclofosfamida Tamoxifeno	Clorambucil Dacarbazina Melfalán
Misceláneos	Aminofilina Ergotamina Estrógenos Metoclopramida Progestágenos Sulfonilureas Teofilina	Dexfenfluramina Hidroxicina Probenecid Ranitidina	Alopurinol Clorfeniramina Cimetidina Colchicina Cumarínicos Heparina Insulina Laxantes Leuprolide Levodopa Loperamida Metformina Probucof Vitaminas A, B, C, D Y E Warfarina

Por lo cual se considera como factores precipitantes de ataques de porfiria: Medicamentos porfirrogénicos, Etanol, Ayuno/ dieta baja en calorías, Esteroides (gonadales, endógenos y exógenos), Infecciones, Enfermedades, Cirugías (incluyendo extracción dental). Varias formas de estrés incluyendo enfermedades intercurrentes, infecciones, exceso de alcohol y la cirugía se sabe que sobre regulan el gen de la hem oxigenasa, conduciendo a exacerbaciones de AIP.

Diversos químicos encontrados en el tabaco son hidrocarburos poli cíclicos aromáticos se saben que son inductores de enzimas del citocromo P-450 y de la síntesis del hem. Una asociación entre el hábito tabáquico y ataques repetitivos de porfiria se ha encontrado. Como resultado, el cese del tabaquismo tiene beneficio en los pacientes con porfirias agudas. El uso de marihuana (cannabis) se ha identificado como factor precipitante en por lo menos un estudio. (4)

Presentaciones Clínicas Comunes

Las principales manifestaciones clínicas de las porfirias pueden ser variadas, y los pacientes presentar referidos de una amplia variedad de subespecialistas por tales manifestaciones. Sin embargo, las dos presentaciones clínicas mayores son representadas por la forma "aguda" en la cual los pacientes sufren de dolor recurrente especialmente a nivel abdominal. (4)

En el contexto de la Porfiria Aguda Intermitente los síntomas ocurren comúnmente más en mujeres que en hombres. Típicamente las mujeres presentan síntomas después de la pubertad en los veintes; los hombres presentan síntomas en los treinta. Los ataques normalmente resultan de un factor precipitante tales como medicamentos (especialmente barbitúricos, sulfonamidas e hidantoínas), cambios hormonales o ayuno. Los barbitúricos son usados comúnmente para la inducción rápida de anestesia general. Las sulfonamidas pueden inhibir directamente la desaminasa de porfobilinógeno. Diversos medicamentos pueden precipitar ataques de porfiria agudos en individuos susceptibles. Algunas mujeres tienen ataques cíclicos menstruales, la progesterona incrementa el catabolismo del heme, y los estrógenos y progestágenos sintéticos inducen porfiria. Los metabolitos de esteroides sexuales inducen sintasa 1 ALA hepática.

Los 4 síntomas más comunes son dolor abdominal, parestesias o dolor en extremidades, constipación y vómito. No hay manifestaciones cutáneas. El dolor abdominal es usualmente tipo cólico, en el abdomen inferior, y puede durar desde horas a días. Cuando la principal queja del paciente es dolor abdominal, y la crisis aguda ha hecho que se equivoquen por alguna condición que requiera intervención quirúrgica, el abdomen es blando. Una neuropatía autonómica puede manifestarse como taquicardia, hipertensión sistémica arterial, hipotensión postural, vomito, constipación, diarrea, diaforesis y función de la vejiga anormal. Las presentaciones neuropáticas son diversas, virtualmente cualquier tipo de neuropatía puede ocurrir. En el sistema nervioso periférico una neuropatía motora es más común que una sensorial. La espalda, el pecho, y el dolor de extremidades y parestesias son comunes y pueden ocurrir en ausencia de dolor abdominal. Los síntomas de retención, incontinencia, disuria y frecuencia pueden ocurrir. Los pacientes severamente afectados pueden tener también síntomas del SNC. Síntomas tales como depresión y ansiedad pueden ser reactivos secundarios a la enfermedad de la porfiria mas que una consecuencia directa de esta. Convulsiones, delirio y coma pueden ocurrir por la porfiria misma o secundariamente a hiponatremia atribuida a la pérdida de sal o la liberación de hormona anti diurética hipotalámica. Los ataques fatales generalmente resultan de una parálisis respiratoria prolongada y complicaciones infecciosas subsecuentes.

Los 4 signos más comúnmente que se presentan en pacientes hospitalizados para la porfiria aguda intermitente son taquicardia, orina oscura, confusión y déficit motor periférico. Los leucocitos pueden estar elevados por el estrés o una infección concomitante. El sodio sérico y el magnesio pueden estar disminuidos.

Otras anomalías observadas son el incremento sérico de T4, globulina fijadora de tiroxina (pero pacientes con AIP usualmente eutiroideos, solo raramente francamente tirotóxicos), con colesterol y LDL elevados, simulando un efecto estrogénico exagerado. Una presunta deficiencia de citocromo P-450 hepático puede contar para el metabolismo alterado de algunos medicamentos tales como salicilamida, antipirina y aminopirina. Series europeas de pacientes fallecidos con AIP tienen incidencia incrementada de carcinoma hepatocelular, pero eso no ha sido documentado en los Estados Unidos. (4)

Incidencia de los Síntomas y Signos de las Porfirias Agudas:

Síntomas y Signos	Incidencia Estimada %	Comentario
Gastrointestinal		
Dolor abdominal	85 - 95	Dura horas o más, difuso pero puede ser cólico, origen neurológico, raramente acompañado de signos peritoneales, fiebre o leucocitosis
Vomito	43 - 88	Nausea, generalmente acompaña dolor abdominal
Constipación	48 - 84	Puede ser acompañado de paresia vesical
Diarrea	5 - 12	
Neurológicas		
Dolor extremidades, cabeza, espalda, cuello, hombro	50 - 70	Puede empezar en tórax o espalda y moverse a abdomen. Dolor de extremidades indica involucro de nervios sensitivos, con pérdida objetiva reportado en 10 a 40% de los casos.
Paresia	42 - 68	Puede ocurrir temprano o tarde durante un ataque severo. Debilidad muscular usualmente inicia proximal más que distal y más extremidades torácicas que pélvicas.
Parálisis respiratoria	9 - 20	Precedida por neuropatía motora y paresia
Síntomas mentales	40 - 58	
Convulsiones	10 - 20	Puede ser secundaria a hiponatremia, la cual resulta de SIHAD o depleción del sodio
Cardiovascular		
Taquicardia	64 - 85	Puede ameritar tratamiento si es sintomática
Hipertensión	36 - 55	Algunas veces se vuelve crónica

(3)

Síntomas y Signos de Porfiria Aguda Intermitente en pacientes hospitalizados

Síntomas	%	Signos	%
		Taquicardia	90
		Orina oscura	74
		Confusión mental	53
Dolor abdominal	87	Déficit motor periférico	47
Náusea, Vómito	60	Involucro bulbar	46
Parestesia o dolor en extremidades	50	Hipertensión	40
Constipación	50	Reflejos ausentes	29
Dolor de espalda o pecho	41	Déficit sensorial periférico	26
Diarrea	7	Hipotensión postural	21
		Asas intestinales dilatadas palpables	21
		Convulsiones	20
		Fiebre	9
Los síntomas y signos referidos de pacientes con AIP reportados en series de casos de pacientes con AIP.			

(4)

Siendo las Manifestaciones neurológicas: Neuropatía autonómica (cardiovascular, vejiga, intestino), Neuropatía periférica (predominantemente motora), Pérdida sensorial sobre el tronco, Manifestaciones neuropsiquiátricas (ansiedad, depresión, insomnio, desorientación, alucinaciones, paranoia), Neuropatía craneal (principalmente pares craneales bajos: VII y X), Crisis convulsivas y coma y Raramente, cerebral, nervio óptico, ganglios basales o afección de tracto piramidal. (4)

Hallazgos bioquímicos para diferenciar Porfiria Aguda Intermitente (AIP), Coproporfiria Hereditaria (HC) y Porfiria Variegata (VP)				
Enfermedad	Nivel eritrocitario porfobilinógeno desaminasa	Porfirinas Urinarias	Porfirinas fecales	Porfirina plasmática
AIP	~ 50%	Incrementada (uroporfirina)	Normal o ligeramente incrementada	Normal o ligeramente incrementada
HC	Normal	Incrementada (coproporfirina)	Incrementada (coproporfirina)	Usualmente normal
VP	Normal	Incrementada (coproporfirina)	Incrementada (coproporfirina y protoporfirina)	Incrementada con pico por fluorescencia

(8)

Diagnóstico

La exanimación de la orina para encontrar un exceso de porfobilinógeno es esencial como primera línea en el paciente que se sospecha de ataque agudo de porfiria. La medición de ácido 5-aminolevulínico no es esencial para establecer el diagnóstico pero puede ser útil en la diferenciación de la enfermedad con otras causas metabólicas de dolor abdominal. El porfobilinógeno y el ácido 5-aminolevulínico urinario se encuentran elevados en la porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditaria y porfiria variegata aunque las concentraciones son más altas y duraderas en porfiria aguda intermitente a diferencia de las otras dos. La medición de porfirinas urinarias no es útil porque puede ser engañoso con otros desordenes muy comunes. Cuando la sobre excreción de porfobilinógeno excede 10 veces el límite normal se debe iniciar tratamiento de manera inmediata con posterior investigación empleada para definir el tipo de porfiria. (5)

Es importante para el diagnóstico de porfiria aguda sea considerado tempranamente en pacientes que se presentan a urgencias con signos y síntomas compatibles. Muy frecuentemente, la porfiria aguda es considerada solo después de costosos, no productivos y laboriosos diagnósticos diferenciales de dolor abdominal han sido descartados, algunas veces incluyendo cirugías innecesarias. Una cuidadosa historia personal puede revelar episodios de dolor abdominal bajo tipo cólico que dura de horas a días asociado a constipación. Pistas es el hallazgo de hipertensión arterial sistémica y taquicardia. Una historia familiar positiva, es importante aunque usualmente no es suscitada. La clave en el diagnóstico o exclusión del diagnóstico es muestra simple de porfobilinógeno (PBG) incrementado en la orina. Esto puede ser realizado en una muestra simple de orina sin agregar ningún tipo de sustancia. Clásicamente, la prueba cualitativa para PBG en urinario ha sido la prueba de Watson Schwartz, aunque la prueba de Hoesch es también útil puede ser menos propensa a la interpretación errónea. Los niveles están generalmente elevados marcadamente (20 a 200 mg o 220-280umol/día con una referencia clásica de 0 a 4 mg o 0-18 umol/día). Si el nivel de porfobilinógeno se encuentra incrementado, una prueba de segunda línea incluye la determinación del niveles PBG desaminasa eritrocíticos, niveles urinarios, fecales y plasmáticos de porfirinas para establecer la alteración precisa del metabolismo de las porfirinas. La prueba más útil para AIP son los niveles de PBG desaminasa eritrocíticos. Digno de hacer énfasis es que cerca del 10% de los pacientes con OP tienen niveles normales de PBG desaminasa eritrocítica. Hay un simple gen que codifica la PBG desaminasa, pero las células eritrocíticas utilizan diferentes promotores y sitios de transcripción que los hepatocitos u otras células. Como resultado, la enzima del eritrocito carece del residuo amino terminal codificado por el exón 1. Entonces en el 10% más o menos de los pacientes de AIP con mutaciones en el exón 1, la actividad de la PBG desaminasa permanece normal. Otra limitación es que hay un amplio rango de variación en la actividad de la enzima, y hay un solapamiento entre los portadores de la deficiencia y los normales. (3)

La presentación de las porfirias agudas con herencia autosómica dominante puede presentar crisis súbitas que ponen en riesgo su vida. Estos ataques son infrecuentes porque la penetrancia es baja y se dificulta el diagnóstico por no son específicos. Para el diagnóstico del tipo de porfiria aguda se puede emplear espectroscopia plasmática por emisión de fluorescencia como primera línea porque el

pico a 624-628 establece el diagnóstico de porfiria variegata. Sin embargo no distingue de porfiria aguda intermitente de la coproporfiria hereditaria, para las cuales el pico de emisión es de 620 nm usualmente. La concentración fecal de porfirinas esta normal en la porfiria aguda intermitente a diferencia de la porfiria variegata que se encuentra incrementada y las concentraciones de protoporfirina son mayores a las de coproporfirina. Durante la remisión, las porfirinas urinarias, fecales y plasmáticas son generalmente normales en las 3 porfirias agudas. (5)

Niveles normales urinarios, fecales y plasmáticos de porfirinas y precursores					
	Orina		Heces Peso seco	Eritrocitos	Plasma
	ug/g Cr	ug/24 h	ug/g	ug/dL	ug/dL
ALA	< 3000	< 400	-	-	15 – 23
PBG	< 2500	< 3500	-	-	-
URO	10 – 60	< 80	< 5	< 2	< 2
COPRO	50 – 250	< 280	< 50	< 2	< 1
PROTO	-	-	< 120	< 90	< 2
ISOCOPRO	-	-	-	-	-
Porfirinas	35 - 300	50 - 400	< 175	-	< 2

ALA: 5-aminolevulinato, COPRO: coproporfirina, ISOCOPRO: isocoproporfirina, PBG: porfobilinógeno, PROTO: protoporfirina, URO: uroporfirina.

(7)

Hallazgos bioquímicos de las porfirias

Defecto enzimático	Tipo de Porfiria	Orina	Heces	Plasma	Eritrocitos
Sintasa ALA					
Dehidratasa ALA	Deficiencia ALA dehidratasa	ALA	-	ALA	Zn PROTO
Desaminasa porfobilinógeno	Aguda Intermitente	ALA, PBG	-	ALA, PBG	-
Sintasa Uroporfirinógeno III	Congénita eritropoyética	URO, COPRO	COPRO	URO	URO, COPRO
Descarboxilasa Uroporfirinógeno III	Cutánea Tarda Hepatoeritropoyética	URO URO	ISOCOPRO ISOCOPRO	URO URO	- Zn COPRO
Oxidasa coproporfirinógeno III	Coproporfiria hereditaria	ALA, PBG, COPRO	COPRO (PROTO)	COPRO	-
Oxidasa protoporfirinógeno	Variegata	ALA, PBG, COPRO	PROTO (COPRO)	PROTO (COPRO)	-
Ferroquelatasa	Protoporfiria eritropoyética	-	PROTO	PROTO	PROTO

COPRO (coproporfirina), COPROGEN (coproporfirinógeno), ISOCOPRO (isocoproporfirina), PROTO (protoporfirina), URO (uroporfirina), UROGEN (uroporfirinógeno), Zn (Zinc), ALA (5-aminolevulinato)

(6)

Para la Detección de Portadores Pre sintomáticos se cuenta con los métodos para detectarlos son en porfiria aguda intermitente (secuencia del gen porfobilinógeno, baja actividad en eritrocitos (forma clásica) o en células linfoblastoides (forma variante). (5)

Recomendaciones para el manejo

Se requiere de manejo cauteloso de balance hídrico, evitando grandes volúmenes de dextrosa hipotónica, es necesario limitar el riesgo de hiponatremia severa, lo cual puede producir convulsiones.

Una ingesta adecuada de carbohidratos más de la mitad de la dieta debe ser asegurado o infundido con solución salina con dextrosa al 5% cuando el paciente presenta vomito. Importante en el manejo de estos pacientes es la prevención de prescribir medicamentos porfirogénicos además de evitar el alcohol, tabaco, cannabis, ayuno, dietas bajas en carbohidratos, siendo de apoyo el retiro de medicamentos porfirogénicos. Dentro del tratamiento específico esta el empleo de hematina la cual contiene 22.7 mg de hierro por lo cual la sobrecarga de hierro es posible en pacientes a los cuales se les dan dosis de manera regular. (5)

Tratamiento de los síntomas	
Neuropatía autonómica	
Dolor abdominal Vomito y sedación Constipación Hipertensión y taquicardia Disfunción del Esfínter urinario Arritmia	Opiáceos (morfina), aspirina, paracetamol, dihidrocodeína Promazina, clorpromazina, ciclizina, ondasetrón Senna, lactulosa Atenolol, labetalol, propanolol Cateterización de la vía urinaria Beta bloqueadores
Neuropatía motora o sensitiva periférica	
Dolor lumbar Debilidad muscular Paresia de músculos respiratorios Paresia bulbar (disartria, disfagia, disfonía)	Opiáceos Fisioterapia Ventilación mecánica Datos de pobre pronóstico, tubo nasogástrico, terapia del habla
Involucro SNC	
Insomnio y ansiedad Alucinaciones Alteración de la consciencia Convulsiones	Lorazepam Clorpromazina Traslado a Terapia intensiva Seguimiento del paciente con corrección de la hiponatremia, diazepam, clonazepam, sulfato de magnesio, gabapentina, clonazepam

(5)

Las claves para el manejo es retirar los factores precipitantes tales como medicamentos que puedan exacerbar o desencadenar ataques es esencial. La suplementación nutricional, incluye por lo menos 200 g de glucosa administrados diariamente, es importante porque la glucosa inhibe la actividad de la ALA sintasa 1. Debido a la náusea o vómito, alteraciones en la función intestinal tal administración de glucosa debe ser administrado intravenosamente.

Por el daño secundario a hiponatremia severa debe ser el sodio monitorizado frecuentemente. Debe haber además cheque frecuente del estado neurológico, especialmente buscando la presencia de disfunción al deglutir, toser y respirar. El traslado de inmediato a una unidad de cuidados intensivos para proveer de apoyo a la ventilación puede salvar la vida.

La taquicardia y/o la hipertensión arterial sistémica pueden ser tratadas cautelosamente con bloqueadores beta agonistas tales como el propanolol o nadolol, típicamente en dosis de 40 a 240 mg de propanolol o 60 a 120 mg de nadolol. Analgesia intravenosa debe ser administrada morfina de 3 a 12 mg o meperidina 50-200 mg/dosis se recomienda, porque estos agentes son seguros y efectivos. Tales analgésicos pueden deprimir el centro respiratorio, por lo cual monitorizar la mecánica ventilatoria es importante.

Además la fenotiazinas como la clorpromazina de 10 a 15 mg/dosis incrementa el efecto sedativo y analgésico de los narcóticos y ayuda a tratar la agitación y ansiedad que acompaña generalmente a los ataques de porfiria aguda, y son efectivos para la náusea y vómito. Si las convulsiones se presentaran, los tratamientos de elección son las benzodiazepinas, gabapentina y vigabatrina, Hiponatremia e hipomagnesemia deben ser corregidas. (3)

Terapia con Hematina

La hematina intravenosa se debe administrar tan rápido como sea posible conseguirla, es el tratamiento de elección. El régimen estándar para la terapia con hematina es 3 a 4 mg/kg/día por 3 a 5 días. Hematina liofilizada debe ser reconstituida con albúmina sérica humana para incrementar su estabilidad. Así como para minimizar la formación de polímeros y otros productos de degradación que

se forman rápidamente cuando la hematina se reconstituye con solución estéril, hay menos efectos adversos en la coagulación así como de flebitis. Hematina arginato, la cual está aprobada en diversos países es concentrada y estable causando menos irritación aunque también es comúnmente administrada con albúmina. (3)

Recomendaciones para la prevención y seguimiento

Todos los pacientes con ataques agudos de porfiria deben traer un brazalete médico, así como una lista de medicamentos seguros y riesgosos disponibles para el personal de emergencias en caso de accidente o incapacidad. Para mujeres con ataques recurrentes, el empleo de análogos de hormona liberadora de gonadotropina es frecuentemente muy efectivo. Otras mujeres tienen beneficios con el empleo de dosis pequeñas de estrógenos y progesterona ya sea en parches o anticonceptivos orales. Los parchos de estrógenos pueden ser empleados para prevenir la sintomatología menopáusica en mujeres que reciben análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas. Aunque el embarazo produce incremento en los niveles de progesterona, la mayoría de las mujeres con porfiria aguda toleran el embarazo bien. Algunos pacientes, la mayoría de estas mujeres, con ataques cíclicos, parece que se benefician de infusiones profilácticas regulares con hematina. Esta puede ser administrada una vez al mes, poco antes del usual inicio de la sintomatología, o puede ser administrado semanalmente o quincenalmente, especialmente si los ataques son frecuentes y la mayoría no se relacionan con el ciclo. La frecuencia y las dosis son empíricas y dependientes principalmente de los síntomas de los pacientes. Por el incremento en el riesgo de presentar carcinoma hepatocelular en las porfirias hepáticas, se está haciendo más común el escrutinio de pacientes afectados, esto usualmente con alfa feto proteína anual sérica y ultrasonido hepático. El costo efectividad de tal vigilancia no se ha establecido pero ha ganado popularidad sin embargo. (3)

JUSTIFICACIÓN

El espectro clínico de los ataques agudos de porfiria es muy variado, haciendo que el diagnóstico de esta entidad sea difícil, lo que repercute directamente en las decisiones terapéuticas y finalmente en el desenlace clínico. Este trabajo pretende describir las diversas presentaciones clínicas de los pacientes con esta entidad atendidos en el Hospital de Especialidades para contribuir a la literatura nacional existente en relación a este tópico la cual es muy escasa para identificar esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la presentación clínica y paraclínica de los pacientes diagnosticados con porfiria aguda intermitente en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y lo reportado en la literatura?

HIPÓTESIS

- ¿Cuáles fueron los niveles de PBG y ALA urinario al momento del diagnóstico de la porfiria aguda intermitente?
- ¿Cuál es el comportamiento de los pacientes con diagnóstico de porfiria aguda intermitente tratados con cimetidina?

OBJETIVOS

GENERAL: Describir la presentación clínica y paraclínica en los pacientes con diagnóstico de porfiria aguda intermitente atendidos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI comprendido en el período de noviembre 1994 a noviembre 2010.

ESPECÍFICO: La presentación clínica y paraclínica de los pacientes diagnosticados con ataque agudo de porfiria en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI es similar a lo reportado en la literatura internacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: Descriptivo, retrospectivo, retroelectivo.

UNIVERSO DE TRABAJO: Expedientes de pacientes derechohabientes del IMSS del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de porfiria aguda intermitente en el período comprendido de noviembre 1994 a noviembre 2010.

VARIABLES

GENERALES:

- Edad: Es el periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo a la fecha actual.
 - Definición operativa: Edad consignada en el expediente clínico al momento del estudio
 - Tipo de variable: Escalar
 - Unidad: Números arábigos
- Género: Clasificación de hombres y mujeres, teniendo en cuenta numerosos criterios, entre ellos, las características anatómicas y crono somáticas.
 - Definición operativa: Género consignado en el expediente clínico.
 - Tipo de variable: Nominal
 - Unidad: 1. Hombre, 2. Mujer.

CLÍNICAS:

- Factores Precipitantes: medicamentos, ayuno, dieta baja en carbohidratos, esteroides, infecciones, cirugía, enfermedad intercurrente.
 - Tipo de variable: Nominal
 - Escala de medición: politómica
 - Indicador categórico:
 - Ej. Medicamentos 1. Alto riesgo 2. Bajo riesgo 3. Indeterminado
 - Ej. Infecciones 1. Urinaria, 2. Pulmonar 3. Gastrointestinal.

- Dolor abdominal: impresión penosa experimentada por el abdomen o parte que es transmitida al cerebro por los nervios sensitivos.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Náusea: sensación penosa referida al epigastrio que indica proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Vómito: expulsión violenta por la boca de materias acumuladas en el estómago.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Dolor de extremidades: impresión penosa experimentada por las extremidades o parte que es transmitida al cerebro por los nervios sensitivos.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Parestesias: trastorno de la sensibilidad subjetiva, como hormigueos, adormecimientos, quemazón, etcétera.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Constipación: retención de la materia fecal.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Dolor de espalda: impresión penosa experimentada en la espalda o parte que es transmitida al cerebro por los nervios sensitivos.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Diarrea: evacuación intestinal frecuente, líquida y abundante.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Taquicardia: frecuencia cardíaca mayor a 100 latidos por minuto.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Orina oscura: líquido excrementicio secretado por los riñones de olor característico, color obscuro, reacción ligeramente ácida y peso específico comprendido entre 1.005 y 1.03
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Confusión mental: síndrome psiquiátrico que se caracteriza por obnubilación de la conciencia, desorientación en tiempo y espacio, perplejidad ansiosa y trastornos de la memoria.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Déficit motor periférico: síntoma asociado con el daño del nervio motor como debilidad muscular, calambre y espasmo.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Afección bulbar: déficit relativo al bulbo.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Hipertensión: Cifra de presión arterial sistólica de 140 mm Hg o diastólica de 90 mm Hg registrada con un esfigmomanómetro de mercurio por lo menos en 2 ocasiones utilizando la fase I y V de Korotkoff para identificar la presión sistólica y diastólica respectivamente.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Ausencia de reflejos: falta de respuesta del reflejo miotático, de estiramiento o monosimpático.
 - ▣ Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - ▣ Escala de medición: dicotómica
 - ▣ Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Déficit sensitivo periférico: daño del nervio sensorial que puede producir hormigueo, entumecimiento y dolor.
 - Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - Escala de medición: dicotómica
 - Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Hipotensión ortostática: disminución de la presión arterial al adoptar la posición vertical asociada o no con vértigo y lipotimias.
 - Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - Escala de medición: dicotómica
 - Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Convulsión: contracción violenta e involuntaria de la musculatura estriada del cuerpo. Puede ser clónica o tónica, de origen cerebral o espinal, y secundaria a un mecanismo epiléptico, anóxico o tóxico.
 - Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - Escala de medición: dicotómica
 - Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Fiebre: síndrome complejo integrado por hipertermia, taquicardia, taquipnea, estado saburral, quebrantamiento e intranquilidad o estupor, considerando como punto de corte mayor 38°C.
 - Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - Escala de medición: dicotómica
 - Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE

- Porfobilinógeno Urinario: sustancia cromógena que constituye un producto intermediario en la biosíntesis del grupo hem y de las porfirinas.
 - Definición operativa: Recolección de orina de 24 hrs para cuantificar porfobilinógeno.
 - Tipo de variable: Cuantitativa continua
 - Unidad: mg/L
- Ácido delta-aminolevulínico urinario: es un precursor de la síntesis de porfirinas, uroporfirinas, coproporfirinas y protoporfirinas que se excreta a nivel urinario.
 - Definición operativa: Recolección de orina de 24 hrs para cuantificar ácido delta-aminolevulínico
 - Tipo de variable: Cuantitativa continua
 - Unidad: ug/ml
- Hiponatremia: disminución del sodio sérico menor de 135 mg/dL.
 - Definición operativa: Se medio al obtener una muestra sangre, la cual fue centrifugada.
 - Tipo de variable: Cuantitativa continua
 - Unidad: mg/dl
- Albumina: Es una proteína que se sintetiza en el hígado y que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre y a su vez la más abundante en el ser humano.
 - Definición operativa: Primer valor de albumina consignado en el expediente en g/dL
 - Tipo de variable: Escalar
 - Unidad: Valor en números arábigos expresado en gr/dL

- Anemia: Con base a las cifras de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en relación a disminución de la hemoglobina: valores menores en varones a 13.0 gr/dL, en mujeres menores de 12.0 Gr/dL,
 - Definición operativa: Valor de Hb menor a 13 g/dL en hombres y menor de 12 g/dL en mujeres consignado en el expediente en la primera biometría realizada.
 - Tipo de variable: Nominal dicotómica
 - Unidad: SI (anemia) NO (anemia).

- Leucocitos: glóbulos blancos de la sangre formados en las porciones linfocítica, mielopoyética y reticular del sistema reticuloendotelial.
 - Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - Escala de medición: dicotómica
 - Indicador categórico 1. Normal 0. Anormal.

- Pruebas de función tiroidea: grupo de pruebas que se utilizan para evaluar cómo está funcionando la tiroides: TSH, T4 libre, entre otros.
 - Tipo de variable: Nominal
 - Escala de medición: politómica
 - Indicador categórico:
 - 1. Hipertiroideo 2. Hipotiroideo 3. Eutiroideo enfermo 3. Hipotiroidismo subclínico

- Hallazgos anormales en RMN cráneo: tumoraciones, lesiones en sustancia gris, reforzamiento del material de contraste, lesiones subcorticales de la sustancia blanca.
 - Tipo de variable: Cualitativa nominal
 - Escala de medición: dicotómica
 - Indicador categórico 1. Presente 0. Ausente.

- Velocidad de conducción motora y sensitiva: Alteración del potencial de acción de las unidades de segmentos accesibles de los nervios periféricos.
 - Tipo de variable: Nominal
 - Escala de medición: politómica
 - Indicador categórico:
 - Ej. 1. Axonal. 2. Desmielinizante.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se revisaran los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de ataque agudo de porfiria del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI comprendido en el período de noviembre 1994 a noviembre 2010 para su revisión y de aquellos que cumplan los criterios de inclusión se tomara la información para el llenado de la hoja de recolección de datos. Una vez llenada la hoja se vaciara la información en la base de datos para su análisis.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- INCLUSIÓN:
 - Todos los pacientes con diagnóstico de porfiria aguda intermitente del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI comprendido en el período de noviembre 1994 a noviembre 2010 que tengan determinación de PBG y ALA urinaria,
 - Cuenten con expediente clínico en el archivo del Hospital de Especialidades
- EXCLUSIÓN:
 - Pacientes asintomáticos
 - Expediente clínico con descripción de cuadro clínico ambiguo
- ELIMINACIÓN:
 - Pacientes en los cuales se descartó el diagnóstico de porfiria aguda intermitente.
 - Que no se encuentra disponible el expediente clínico.

PROCEDIMIENTOS



CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio no implica riesgo para los pacientes.

Se conservará la confidencialidad extraída de los expedientes clínicos. No se requiere de consentimiento informado. El protocolo será sometido a la evaluación del Comité Local de Investigación.

Al tratarse de un estudio retrospectivo y que no realiza ninguna intervención no se requiere carta de consentimiento informado. Además de acuerdo con la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud, y su reglamento (artículo 17), se considera una investigación sin riesgo. La propuesta y la ejecución del presente estudio, no viola la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud ni las Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Los autores de este trabajo no tienen ningún conflicto de interés personal, político o académico. Así mismo esta investigación no se encuentra financiada por ninguna institución.

RECURSOS

HUMANOS:

- Residente de medicina interna.
- Médico Jefe del Servicio de Medicina Interna
- Médicos adscritos al servicio de Medicina Interna.
- Personal de archivo clínico.

MATERIALES:

- Computadora con paquetería Office y base de datos SPSS.
- Hojas blancas.
- Fotocopias.
- Impresora.
- Lápices, plumas.

ECONÓMICOS:

- No se requiere por el tipo de estudio.

RESULTADOS

De la búsqueda retrospectiva de 17 años (1994-2010) se analizaron todos los expedientes del servicio de Medicina Interna de los cuales 6 cumplieron con el diagnóstico de Porfiria Aguda Intermitente y los criterios de inclusión del estudio. Considerando en promedio 75 ingresos al servicio de medicina interna al mes tenemos una incidencia de 0.0039% en 17 años.

La distribución por género fue la siguiente: 5 femenino (83.33%) y 1 al género masculino (16.6%) gráfico 1.

**Distribución por género Pacientes con Porfiria UMAE HECMN
Siglo XXI 1994-2010**

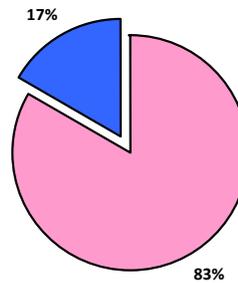


Gráfico No. 1

La edad media fue de 31.16 años, que va desde los 23 hasta los 40 años de edad, una mediana de 28 años de edad, como se muestra en el gráfico 2.

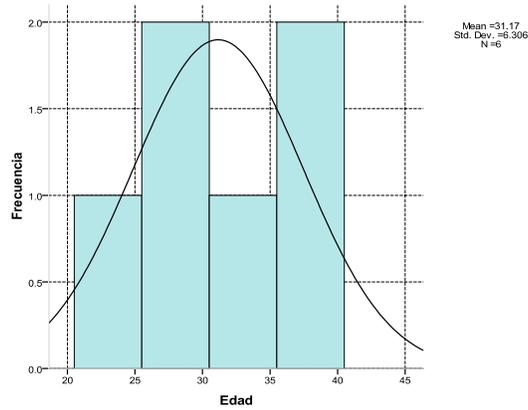


Gráfico No. 2

Dentro de las manifestaciones como presentación inicial al ingreso del servicio de Medicina Interna para su estudio se encontró como sintomatología más frecuente referida por el paciente: dolor abdominal, déficit motor periférico y náusea en el 100%, constipación e hipertensión arterial sistémica en el 83.33%; y la confusión mental, ausencia de reflejos osteotendinosos, dolor de espalda, vómito y fiebre en el 66.66%, como se muestra en el gráfico No. 3

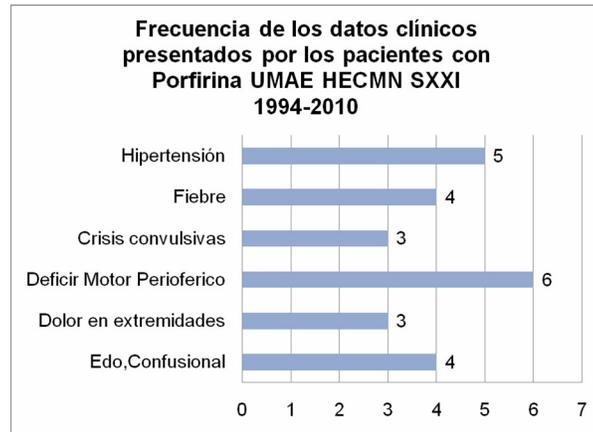


Gráfico No. 3

El dolor de extremidades, taquicardia y convulsiones en un 50%, la presencia de orina oscura, afección bulbar y parestesias en un 33%; y déficit sensitivo, diarrea e hipotensión postural en un 17% como se muestran en el gráfico No. 4.

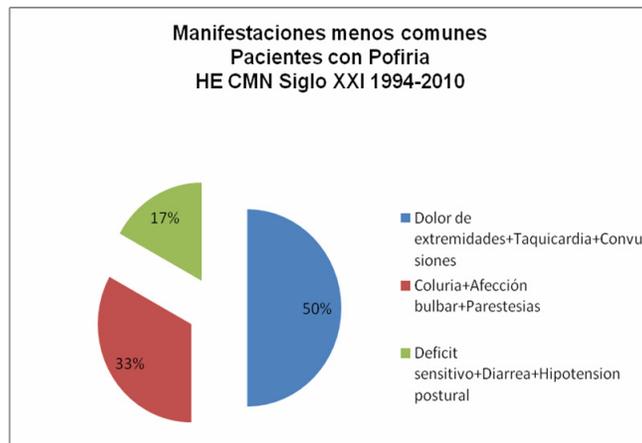


Gráfico No. 4

Dentro del patrón bioquímico, un 66.66% de los pacientes presentó hiponatremia, que va desde 109 a 133 mg/dL. Un 33.33% de los pacientes con hipoalbuminemia con rangos desde 2.0 a 3.2 g/dL; así como 33.33% de los pacientes con anemia de 9.9 a 11.2 g/dL; al igual que el 33.33% con anomalías en la cuenta de leucocitos de 10,300 hasta 19,800 y un 16.66% con datos en el perfil tiroideo de hipotiroidismo subclínico (TSH: 9.44 y T4 libre: 1.39) como se muestra en el gráfico No. 5

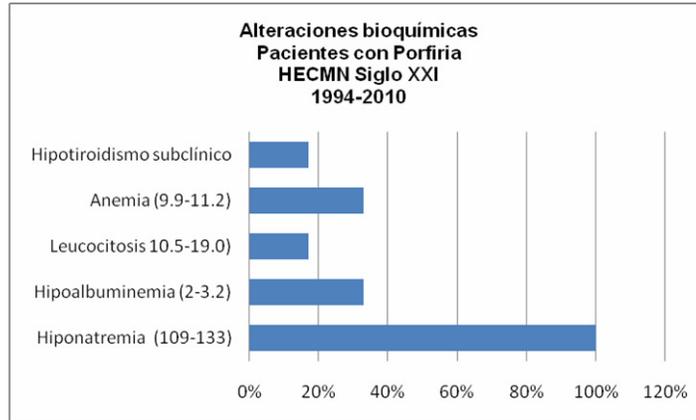


Gráfico No. 5

En cuanto a los niveles de porfobilinógeno urinario encontramos elevación en el 100% de los pacientes con valores desde 14.8 hasta 147 mg/L con una media de 74 y una DE de 46 y ácido aminolevulínico con valores de 3.23 hasta 24.61 con una media de 12 y una DE de 7 encontrándose normal en un 16.66% de los pacientes, como se muestra en los siguientes gráficos.

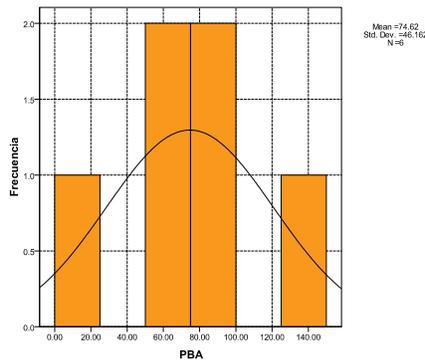


Gráfico No. 6

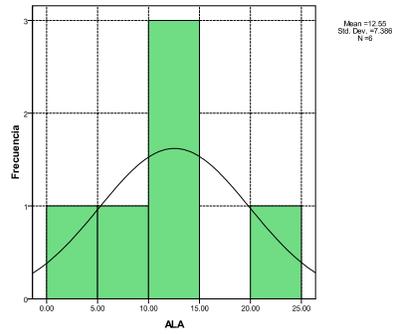


Gráfico No. 7

Niveles individuales de Porfobilinogeno y acido Aminolevulinico Pacientes con Porfiria 1994-2010

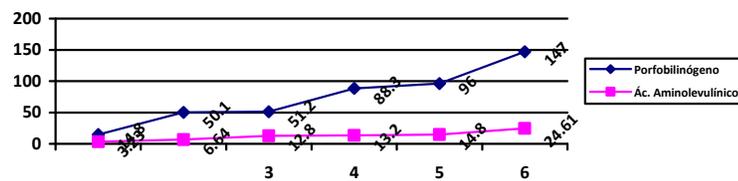


Gráfico No. 8

En cuanto a las anomalías detectadas por medio de los potenciales de acción se documentó el 16.66% de los pacientes sin alteraciones de los potenciales de acción; un 33.33% con anomalías tanto de patrón axonal como desmielinizante, un 16.66% únicamente con desmielinizante y 33.33% únicamente con patrón axonal, como se muestra en el gráfico No. 9

Hallazgos en los potenciales con Porfiria 1994-2010 HECMN Siglo XXI Pacientes

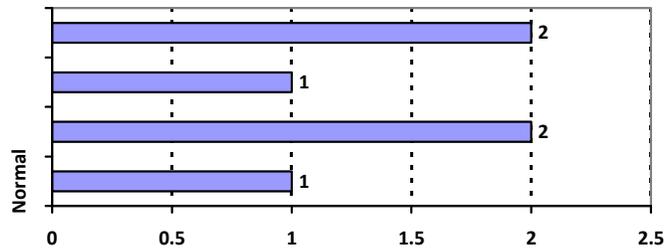


Gráfico No. 9

En cuanto a las anomalías encontradas en los estudios de gabinete realizados se observó alteraciones de hiperintensidad en T1 del 83.33% de los pacientes con RMN de cráneo, así como un 16.66% de los pacientes con lesión parenquimatosa, como se muestra en el gráfico No. 10.

Hallazgos en la resonancia magnética

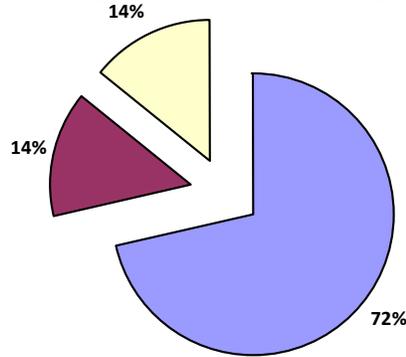


Gráfico No. 10

■ Hiperintensidad ■ Tumoración ■ Normal

De los pacientes estudiados, el 33.33% presentó únicamente 1 factor precipitante (esteroide, IVU), otro 33.33% presentó 2 de ellos (esteroide e infección tanto pulmonar como urinaria; y el otro paciente esteroide e infección gastrointestinal), el 16.66% presentó 3 factores precipitantes (esteroide, infección urinaria como pulmonar y menstruación) así como el 16.66% presentó 4 factores precipitantes (infección urinaria, cirugía, medicamento de alto riesgo (fenobarbital) y ayuno) tal como se muestra en el gráfico No. 11

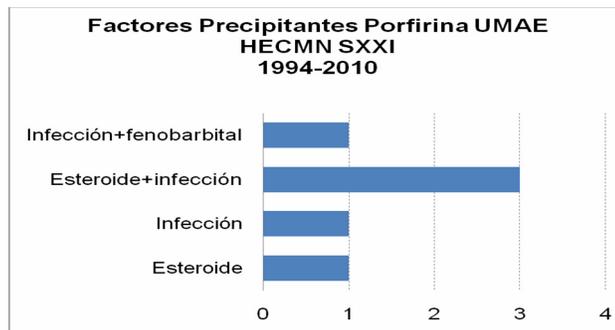


Gráfico No. 11

En cuanto a los factores precipitantes el más común fue infección con el 83.33% (documentándose en el 80% de los pacientes urinaria, 40% infección pulmonar, y 20% a nivel gastrointestinal); esteroide en el 66.66%, y en el 16.66% menstruación, ayuno, medicamento de alto riesgo (fenobarbital) y cirugía, tal como se muestra en el gráfico No. 12.

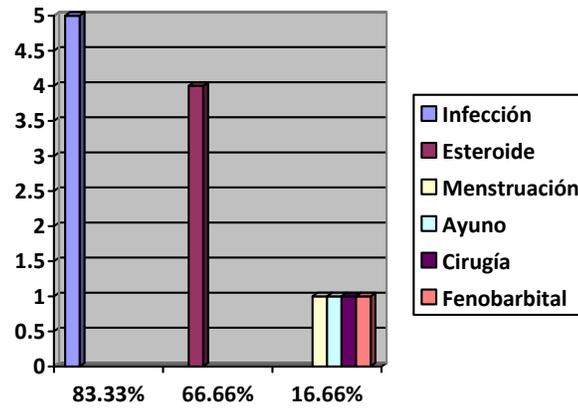


Gráfico No. 12

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Este estudio se realizó con el objetivo de valorar las manifestaciones clínicas de la porfiria aguda intermitente en la población mexicana dada la amplia gama de presentaciones clínicas que puede esta tener, tomando como muestra los pacientes diagnosticados en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI

La porfiria aguda intermitente es una enfermedad poco común que se presentó en este estudio con una distribución con respecto al género de 83.33% correspondientes al femenino como lo previamente reportado en la literatura por Chemmanur y Bonkovsky, además de encontrar que la edad media de presentación fue 31.16 años de edad, que va desde los 23 hasta los 40 años de edad; lo que demuestra que la edad de debut de la mayoría de los pacientes es en la tercera y cuarta década de la vida de acuerdo a lo reportado en la literatura.

En cuanto a las manifestaciones clínicas se describe como las más comunes en ataques agudos de porfiria que requieren de hospitalización: taquicardia, orina oscura, confusión y déficit motor periférico reportado en la literatura por Chemmanur y Bonkovsky. En esta serie el 100% de nuestros pacientes se presentó dolor abdominal, déficit motor periférico y náusea, en contraste con lo reportado en la literatura con una incidencia estimada de 85 a 95% para dolor abdominal, 42 a 68% para déficit motor periférico y 42 a 88% para náusea; seguido de constipación e hipertensión arterial sistémica en el 83.33% de la muestra analizada y en el 66.66% la confusión mental, ausencia de reflejos osteotendinosos, dolor de espalda, vómito y fiebre, encontrando que para la constipación es del 50%, hipertensión 40%, confusión mental 53%, reflejos osteotendinosos ausentes 29%, vómito 60% y fiebre en el 9% de acuerdo a Chemmanur y Bonkovsky.

Dolor de extremidades, taquicardia y convulsiones estuvieron presentes en el 50% de nuestra población en estudio a diferencia de la literatura mundial en la cual 70%, 90%, y 20% respectivamente. En el 33.33% están la orina oscura, afección bulbar y parestesias en esta serie en comparación con lo reportado por Chemmanur y Bonkovsky esta 74% orina oscura, 46% afección bulbar y 47% parestesias, para finalizar con lo menos común que fue déficit sensitivo, diarrea e

hipotensión postural con un 16.66% comparado con 21% déficit sensitivo, 7% diarrea y 21% hipotensión postural respectivamente.

De acuerdo al patrón bioquímico encontramos que la hiponatremia se presentó en el 66.66%, de los cuales un paciente presentó crisis convulsiva con Na sérico de 109 mg/dL sin confirmarse diagnóstico de síndrome perdedor de sal o síndrome de liberación de hormona anti diurética como causa etiológica. De acuerdo a las anomalías de la función tiroidea el hallazgo más frecuentemente reportado es el incremento sérico de T4, globulina fijadora de tiroxina y raramente se ha reportado tirotoxicosis franca a diferencia de nuestro estudio encontramos que se presentó en solo el 16.66% un hipotiroidismo subclínico. Sin reportarse datos en relación a hipoalbuminemia y anemia en la literatura, encontramos que se presentó en el 33.33% de nuestros pacientes. Encontrado la leucocitosis como hallazgo común de acuerdo a la literatura en nuestro estudio solo estuvo presente en el 16.66%.

La elevación de los niveles de porfobilinógeno urinario encontrados en esta serie de casos fue desde 14.8 hasta 147 mg/dL no estando en concordancia con la severidad del cuadro o presencia de uno o más factores precipitantes.

De las anomalías detectadas de acuerdo a los potenciales de acción se encontró un 16.66% reportado como normal, otro 16.66% anormal correspondiente a desmielinizante; un 33.33% para patrón axonal únicamente y otro 33.33% por tener anomalía tanto en el patrón axonal como desmielinizante, siendo motor en el 100% de los pacientes a diferencia de la literatura que comentó la anomalía más común la sensorial.

De acuerdo a las anomalías en la RMN de cráneo lo más común fue hiperintensidad en T1 en el 83.33% de los pacientes, en comparación con lo reportado en la literatura como el hallazgo más común (lesiones subcorticales de la sustancia blanca).

De los factores precipitantes encontramos el 33.33% para 1 a 2 factores, el 16.66% para 3 a 4 factores, siendo el más común infección en el 83.33%: encontrándose en el tracto urinario en el 80%, pulmonar 40% y 20% a nivel gastrointestinal. Seguidas de empleo de esteroides en el 66.66%.

Los resultados de este estudio obligan a tener una alta sospecha de este padecimiento, ya que es posible que no se detecten en su totalidad dada la amplia gama de presentación así como de severidad del cuadro que se presenta en una población en edad francamente productiva que deja secuelas neurológicas dado que es de las manifestaciones clínicas más comunes, ya que se requiere de alta sospecha diagnóstica así como adecuada interpretación de los estudios para minimizar complicaciones y secuelas secundario a tratamientos inapropiados.

Cabe la pena señalar que todos los pacientes fueron tratados retirando el factor precipitante ya sea dando tratamiento para el mismo o al retirar medicamentos perjudiciales así como también con cimetidina de acuerdo a lo reportado por Marus et el que refiere que esta reduce la actividad de la hem oxigenasa.

Observándose en otro estudio, de acuerdo a Horie Y. et al, que el porfobilinógeno urinario y porfirinas no fueron alteradas por el tratamiento pero el ALA urinario disminuyó, así como desapareció el dolor abdominal de acuerdo al caso reportado en la Clínica Chimica Acta en 1987, ya que ante la falta de hematina en nuestro país es una alternativa terapéutica sin reportarse efectos adversos a dicho medicamento en dosis de hasta 1200 mg/día.

Dentro de las complicaciones que se presentaron durante la hospitalización únicamente 2 pacientes ameritaron su ingreso a terapia intensiva con apoyo mecánico ventilatorio ambos por crisis convulsivas, así como en 1 paciente múltiples intervenciones quirúrgicas (23 cirugías) por dolor abdominal y en 1 de ellos dolor neuropático que ha ameritado el empleo de diversos esquemas analgésicos con respuesta parcial al mismo. Siendo en el 66.66% de los pacientes no presentar secuela neurológica alguna.

La variabilidad en cuanto al inicio de los síntomas y el tratamiento fue tan amplia como 2 semanas hasta 18 años, condicionando diferentes secuelas dada la sintomatología a la presentación.

CONCLUSIONES

- 1) La baja incidencia de Porfirias Hepáticas hace que la sospecha clínica sea indispensable dado lo inespecífico de las manifestaciones clínicas y la severidad de los cuadros agudos obliga a un diagnóstico oportuno con el objeto de evitar secuelas.
- 2) La determinación de porfobilinógeno urinario elevado aunado a la alta sospecha clínica es confirmatoria de dicha patología dado que tiene penetrancia variable.
- 3) Las manifestaciones clínicas más usuales en este estudio fueron neurológicas: déficit motor periférico y gastrointestinales: dolor abdominal y la náusea.
- 4) No se correlaciona el nivel de porfobilinógeno urinario a la severidad del cuadro inicial.
- 5) El factor precipitante más común fue la infección del tracto urinario seguida por el empleo de esteroides.
- 6) La presentación clínica de la porfiria aguda intermitente puede ser desde cuadros que ameriten hospitalización hasta cuadros manejados de manera ambulatoria.
- 7) Es importante señalar que habrá que realizar ciertas consideraciones tanto diagnósticas como terapéuticas ante el hecho de que no todo dolor abdominal o crisis convulsivas será secundaria a un ataque agudo de porfiria en un paciente con factores precipitantes y diagnóstico previo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Francisco Javier Sánchez-Anzaldo, Macarena Fernández-Macouzet, Eduardo Garza-de-la-Peña, et al. Hereditary porphyrias: A prospective, 28-year, single institution experience. *Hematología* 2010; 11 (4):185-187.
2. Jara-Prado A, Yescas P, Sánchez FJ, Ríos C, Garnica R, Alonso E. Prevalence of acute intermittent porphyria in a Mexican psychiatric population. *Arch Med Res*. 2000;31(4):404-8
3. Herbert L. Bonkovsky. Neurovisceral Porphyrias: What a Hematologist Needs to Know. *Hematology* 2005. 24-30.
4. Annie T. Chemmanur, Herbert L. Bonkovsky. Hepatic porphyrias: diagnosis and management. *Clin Liver Dis* 8 (2004) 807-838
5. Hervé Puy, Laurent Gouya, Jean-Charles Deybach. Porphyrias. *Lancet*. 2010; 375: 924-37.
6. Teague A. Dombeck, Robert C. Satonik. The porphyrias. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23, 885-899.
7. Yueh-Ping Liu, Wan-Ching Lien, Cheng-Chung Fang. ED presentation of acute porphyria. *American Journal of Emergency Medicine* (2005)23, 164-167.
8. Helen Thadani, Allan Deacon, Timothy Peters. Regular Review. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ* 2000; 320; 1647-1651.

ANEXO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DEL EXPEDIENTE CLINICO PARA EL PROTOCOLO TITULADO:

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y PARACLÍNICA DE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE: REVISIÓN DE CASOS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Género _____ **Edad** _____ **No de Expediente** _____

Evaluación al Diagnóstico de Porfiria Aguda (fecha):

Nivel de porfobilinógeno _____ Nivel de d-aminolevulínico _____

Factor precipitante: medicamentos (alto riesgo, bajo riesgo, indeterminado), ayuno, dieta baja en carbohidratos, esteroides, infecciones (urinaria, gastrointestinal, pulmonar), cirugía, enfermedad intercurrente.

Hallazgos en la RMN (fecha):

--

Potenciales de conducción (fecha):

--

Laboratorio

Na		
Albúmina		
Hemoglobina		
Leucocitos		
TSH/ T4 libre		

Niveles seriados de PBG y ALA

Fecha									
PBG									
ALA									

Clínicas

Dolor abdominal	Confusión mental	Orina oscura	Dolor extremidades	Déficit motor periférico	Déficit sensitivo periférico	Afección bulbar	Hipotensión postural	Ausencia de reflejos osteotendinosos	Dolor de espalda
Parestesias	Constipación	Diarrea	Taquicardia	Náusea	Vómito	Convulsión	Fiebre	Hipertensión	

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Enero de 2010: elaboración de protocolo de investigación, solicitar autorización por comité Local de investigación en Salud

Febrero- mayo: recopilación de datos

Junio: Análisis de datos

Julio: Elaboración de discusión, revisión y corrección.

Julio: Impresión y entrega de tesis

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Revisión de la literatura	X						
Planteamiento del problema	X						
Desarrollo del protocolo	X						
Presentación al comité de investigación	X						
Recolección de datos	X	X	X	X	X		
Análisis de resultados						X	
Redacción del trabajo							X
Publicación							X