

CRISIS PORFIRICA

EXPERIENCIA CON 30 EPISODIOS

XIMENA MORALES ORTEGA¹, CARLOS WOLFF FERNANDEZ¹, TATIANA LEAL IBARRA¹,
NELSON MONTAÑA NAVARRO², RODOLFO ARMAS-MERINO¹

¹ Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Occidente, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile;

² Servicio de Medicina, Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago, Chile

Resumen Se revisa la experiencia con 30 crisis porfíricas en 25 pacientes atendidos a partir de 1967. Veintiún pacientes tuvieron 1 crisis, tres presentaron 2 y uno 3 de estos episodios. En todos los enfermos el diagnóstico de porfiria se planteó en relación a una crisis, aunque muchos de ellos tenían antecedentes familiares y/o manifestaciones clínicas previas de la enfermedad. Hubo claro predominio (80%) de mujeres, pero ellas son, también, mayoría entre las porfirias agudas. Los síntomas más frecuentes fueron: dolor abdominal, taquicardia, orina oscura, trastornos neuropsíquicos e hipertensión arterial. El compromiso neurológico obligó al uso de respirador en 9 episodios (33%) que se mantuvo en 2 pacientes por 4 meses. En 6 crisis (20%) no hubo manifestaciones neurológicas. Entre los exámenes de laboratorio destacó la hiponatremia por su frecuencia (53.4%) e intensidad. Se observó elevación del porfobilinógeno urinario, requisito para el diagnóstico, entre 15 y 130 veces el valor normal. Las complicaciones sépticas, como neumonía, septicemia e infección urinaria, fueron frecuentes (50%). Factores sospechosos de haber desencadenado episodios de crisis, fueron: drogas, habitualmente más de 2, en el 50% de los casos; embarazo en el 30% de las mujeres y, en menor proporción, ejercicios intensos e intervenciones quirúrgicas. En 10 pacientes no se identificaron o informaron factores desencadenantes de crisis. No es claro el rol del embarazo, parto o puerperio en producir crisis, por cuanto las pacientes que presentaron crisis relacionadas con ellos tuvieron otros 15 embarazos sin incidentes. Además, en el embarazo que se acompañó de crisis siempre estuvo presente una o más drogas potencialmente desencadenantes. La primera medida terapéutica empleada fue la administración, oral o endovenosa, de sobrecarga de hidratos de carbono y, si no hubo respuesta, se indicó infusión endovenosa de Hematina. Cuatro (13.3%) pacientes fallecieron aunque recibieron Hematina, pero ésta fue administrada tardíamente por demora en el diagnóstico. En los pacientes que sobrevivieron no hubo secuelas orgánicas de ningún tipo.

Abstract *Porphyric crisis. Experience of 30 episodes.* The experience of 30 porphyric crisis is reviewed in 25 patients attended since 1967: 21 patients had 1 crisis, 3 had 2, and 1 had 3 of these episodes. In all patients, porphyria was diagnosed in relation to one crisis, even though many of them had family histories and/or previous clinical symptoms of this disease. There was clear predominance (80%) of women, but they are also a majority among acute porphyrias. The most frequent symptoms were: abdominal pain, tachycardia, dark urine, neurological and psychiatric alterations and arterial hypertension. The neurological alterations required the use of a respirator in 9 crisis (33%), which was maintained in 2 patients during 4 months. In 6 crisis (20%) there were no neurological symptoms. Among laboratory tests, hyponatremia was notable for its frequency (53.4%) and intensity. Increase in urinary porphobilinogen, a requirement for diagnosis, between 15 and 130 times the normal value was observed. Septic complications, such as pneumonia, septicemia, and urinary infection, were frequent (50%). Factors suspicious of triggering crisis episodes were: drugs, usually more than 2, in 50% of the cases; pregnancy in 30% of the women and in a lesser proportion, intense exercise, and surgery. In 10 patients, crisis triggering factors were not identified or informed. The role of pregnancy, childbirth delivery or puerperium in causing a crisis is not clear, because the patients who had a crisis related to them had 15 other pregnancies without incidents; besides, in the pregnancy which was accompanied by a crisis, there was always one or more than one potentially triggering drug present. The first therapeutic step was oral and/or parenteral administration of an overload of carbohydrates and, if there was no response, intravenous infusion of hematin was prescribed. Four (13.3%) patients died even though they had received hematin, but it had been administered too late due to a delay in diagnosis. In surviving patients, there were no organic sequels of any kind.

Key words: porphyric crisis, hepatic porphyria

Las porfirias son enfermedades metabólicas debidas a alteraciones en la actividad de enzimas de la vía de síntesis del grupo HEMO. Los diversos tipos de estas enfermedades dependen de las enzimas alteradas y pueden ser identificados por las alteraciones características en la excreción fecal o urinaria de porfirinas y sus precursores^{1,2}. Estas afecciones evolucionan la mayor parte del tiempo latentes o asintomáticas. Sin embargo, los tipos Cutánea Tarda, Protoporfiria, Variegata (PV) y Coproporfiria (CP) pueden tener síntomas cutáneos relacionados con la fotosensibilidad que producen las porfirinas en exceso. A su vez, las variedades CP, PV, Aguda Intermitente (PAI) y por déficit de actividad de porfobilinógeno sintetasa, denominadas "porfirias aguda", suelen presentar un cuadro clínico y metabólico agudo y grave conocido como crisis o ataque porfírico.

Estas crisis agudas se caracterizan por astenia, anorexia, fiebre y diaforesis; color rojo oscuro de la orina que se torna negra al exponerla al sol; taquicardia e hipertensión; síntomas digestivos como constipación, vómitos y dolor cólico abdominal intenso y trastornos neuropsíquicos. Estos últimos consisten en parestesias, paresias y parálisis musculares, siendo más frecuentes las de extremidades y más graves, aún fatales, las de la musculatura respiratoria. Menos frecuentemente puede haber convulsiones, compromiso de conciencia que puede ir desde confusión a coma, alteraciones conductuales como agitación e irritabilidad y, más raro aún, psicosis franca³ o ceguera cortical transitoria⁴. Comúnmente, como manifestación de compromiso neurológico central, hay secreción inadecuada de hormona antidiurética con la consiguiente hiponatremia, ésta, que a veces es profunda, o la mielinolisis pontina central secundaria a su corrección rápida, pueden dar lugar a encefalopatía y a secuelas neurológicas^{5,6}.

El diagnóstico de crisis porfírica se plantea ante las manifestaciones clínicas mencionadas, especialmente en pacientes que tienen antecedentes personales o familiares de porfiria. Por lo inespecífico de sus síntomas, no es infrecuente la confusión clínica de las crisis, especialmente en sus inicios, con síndromes de Guillain Barré, abdomen agudo quirúrgico o pancreatitis aguda⁷. Confirma el diagnóstico de crisis porfírica el aumento importante de la excreción urinaria de porfobilinógeno².

Este trabajo tiene por objetivos analizar nuestra experiencia en crisis porfíricas, evaluar el rendimiento de diversas terapias, especialmente la de hematina, y revisar la evolución a largo plazo de los enfermos, en cuanto a secuelas motoras, repetición de crisis y su relación con embarazos.

Pacientes y métodos

Se estudió los antecedentes de 25 pacientes que presentaron en conjunto 30 crisis entre 1967 y 1997. En ellos el diag-

nóstico de porfiria aguda se planteó ante el cuadro clínico característico y se confirmó por la excreción urinaria de PBG de más de 10 veces el valor máximo normal. La variedad de porfiria se estableció en base a las alteraciones de la excreción urinaria y fecal de porfirias y sus precursores. En efecto, en todos nuestros pacientes determinamos preferentemente fuera de crisis, excreción urinaria de porfobilinógeno, ácido delta amino levulínico, coproporfirinas y uroporfirinas y fecal de coproporfirinas y protoporfirinas¹.

Siete pacientes, que presentaron 11 crisis, se atendieron desde el comienzo de éstas en nuestro Hospital y 18, que presentaron 19 episodios agudos, lo hicieron en otros centros asistenciales. De estos 18 pacientes, siete que presentaron ocho crisis, una vez hecho el diagnóstico se trasladaron a nuestra Unidad para su tratamiento. Los 11 restantes se trataron en sus respectivos hospitales con asesoría de nuestro grupo y, cuando se requirió, con Hematina preparada en nuestro laboratorio.

Se analiza la variedad de porfiria de cada paciente, el factor desencadenante probable de cada crisis; las características clínicas, evolución y repetición de ellas; sus complicaciones, secuelas y letalidad.

Resultados

De los 25 pacientes de este estudio, veinte (80%) eran de género femenino (Tabla 1) y la edad mediana al momento de la primera crisis fue de 30 años, con un intervalo 16 a 63 años. Diez (40%) correspondieron a PV, 6 (24%) a PAI, 5 (20%) a CP y en 4 (16%) la variedad no se identificó.

Veintiún (84%) enfermos tuvieron 1 crisis, tres (12%) presentaron 2 y uno (4%) 3 de estos episodios. Una de las pacientes que presentó dos ataques, tenía el antecedente de un cuadro neurológico grave anterior, probablemente una crisis, que no consideramos en este análisis por no tener información sobre sus características y no haber participado en su diagnóstico ni tratamiento.

El diagnóstico de crisis porfírica se planteó entre 2 y 45 días después de iniciados los síntomas. Los diagnósticos más tempranos correspondieron a enfermos que tenían antecedentes personales o familiares de porfiria aguda.

TABLA 1.- Distribución según sexo y variedad de porfiria de 25 pacientes que presentaron crisis porfírica

Variedad	Total	Hombres	Mujeres
Ag. intermitente	6	1	5
Variegata	10	1	9
Coproporfiria	5	0	5
No identificada	4	3	1
Total	25	5	20

SINTOMAS Y SIGNOS EN 30 CRISIS PORFIRICAS

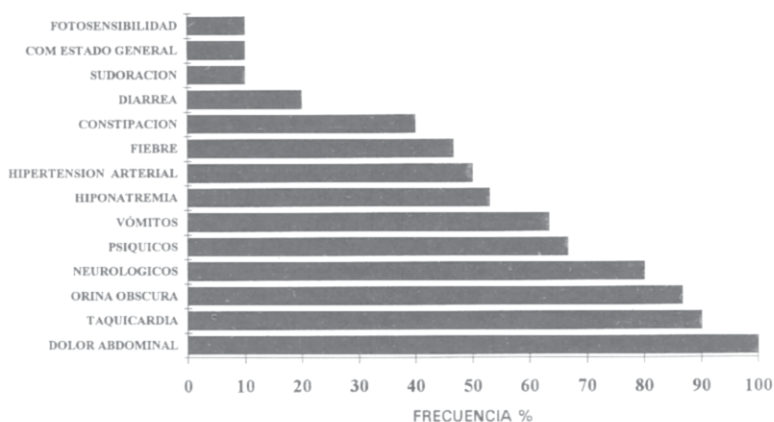


FIGURA 1

La anamnesis remota dirigida efectuada en la primera crisis reveló que 14 (56%) pacientes habían tenido síntomas previos de porfiria y que las primeras manifestaciones habían ocurrido en una edad mediana de 30 años con un intervalo de 11 a 63 años.

Factores asociados y que pudieron jugar un papel desencadenante de las crisis fueron: drogas en 15 (50%), embarazo y parto en 6 (30% de las mujeres), ejercicios intensos en 2 (7%) y cirugía en 3 (10%). En 2 pacientes (7%) no se encontró, pese a búsqueda dirigida, factores asociados que pudieran haberla desencadenado y en 8 (28%) no se los consignó.

En 9 pacientes la crisis fue atribuida sólo al uso de fármacos y en 6 a éstos, pero asociados a embarazo o parto en 4 y a cirugía en 2. En 8 enfermos hubo sólo una droga asociada a la crisis y en los otros 7 dos o más. Estas fueron: pentotal, dipirona, piroxicam, metoclopramida, fenobarbital, anticonceptivos orales o inyectables (estrógenos y progestágenos), benzodiazepinas (diazepan, clordiazepóxido), antibióticos (cloranfenicol, gentamicina) y otros antibacterianos (sulfas, nitrofurantoína, metronidazol).

Los síntomas observados en esta serie y su frecuencia aparecen en la Figura 1. Las manifestaciones neuropsíquicas fueron diversas y se señalan en la Tabla 2. El compromiso neurológico obligó al uso de respirador en 9 (33%) crisis, que se mantuvo en una paciente por 3 y en otro por 4 meses.

Se comprobó hiponatremia en dieciseis (53.4%) de 30 crisis, con valores de sodio plasmático tan bajo como 100 mEq/l. Hubo casos en que ella no se pesquisó no obstante buscarse en forma dirigida en reiteradas oportunidades.

En 15 (50%) crisis ocurrieron complicaciones sépticas graves: neumonías (26.7%), septicemia (20%) e infección urinaria (20%). Otras complicaciones fueron escaras y desnutrición.

TABLA 2.— Manifestaciones neuropsíquicas en 30 crisis porfíricas

Síntomas y signos	N	%
Parálisis o paresias de extremidades	19	63.4
Confusión	9	30.0
Obnubilación	7	23.3
Trastornos conductuales	6	20.0
Agitación	5	16.6
Alucinaciones	4	13.3
Otros síntomas psicóticos	5	16.6
Alteraciones de sensibilidad	5	16.7
Convulsiones	4	13.4
Dolor de carácter neurítico	3	10.0
Compromiso motor de pares craneanos	3	10.0

Los valores de porfobilinógeno urinario durante las crisis, expresados en mg/g de creatinina, fluctuaron entre 46 y 338, siendo el valor normal hasta 2.6.

Todos los pacientes recibieron, como primera medida terapéutica, sobrecarga de hidratos de carbono en forma de sacarosa oral y/o glucosa endovenosa (400 a 500 g/día). En 16 (34%) crisis, por no haber dentro de 48 horas tendencia a la regresión del cuadro clínico ni de la excreción urinaria aumentada de PBG, se administró Hematina (4 mg/Kg de peso). Este preparado se empleó cada 2 o 3 días, volviendo a administrarlo o suspendiéndolo según si había o no disminución de la excreción urinaria de PBG. En 14 pacientes se empleó entre 1 y 5 dosis, en uno 11 y en otro 16 dosis.

Cuando fue necesario, los pacientes recibieron además, clorpromazina como sedante y propranolol para enfrentar la taquicardia y la hipertensión arterial. Las dosis fueron ajustadas a las necesidades de cada paciente.

Cuatro pacientes fallecieron durante la crisis, lo que representa una letalidad de 13.3% en esta serie. Los cuatro recibieron tardíamente Hematina por demora en el diagnóstico.

En 17 (81%) de los pacientes que sobrevivieron a la crisis no se observó secuelas neurológicas a largo plazo. En los otros 4 persistieron alteraciones electrofisiológicas y motoras leves.

Hasta el momento de este estudio, 5 de las 20 mujeres de esta serie no se habían embarazado. Ocho mujeres tuvieron en conjunto 38 embarazos (entre 1 y 8 cada una) sin manifestaciones de ataques porfíricos durante ellos.

Siete pacientes presentaron crisis en coincidencia con embarazo, parto o puerperio. Una había tenido un ataque anterior sin relación a embarazo y en las otras 6 ésta fue la única crisis no obstante que 3 de ellas habían tenido embarazos previos (7 en total). Una falleció en el puerperio y su hijo sobrevivió. De las seis que se recuperaron, 3 tuvieron después 8 embarazos en total sin incidentes.

Estas siete pacientes que presentaron crisis en coincidencia con embarazo, parto o puerperio, estaban además recibiendo drogas potencialmente desencadenantes de ataques porfíricos como pentotal, fenobarbital, estrógenos y nitrofurantoína.

Discusión

La patogenia de las crisis agudas de porfiria es desconocida y posiblemente son varios los mecanismos que pueden desencadenarlas. Se ha sugerido que una causa podría ser un exceso de ácido δ aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG) debido a mayor actividad de la enzima ALA sintetasa; de ser así, algunos fármacos podrían desencadenar crisis a través de la inducción de esta enzima.

También se ha propuesto como desencadenante de ataques agudos la menor disponibilidad de HEMO. Este puede actuar a través de al menos dos mecanismos: Por activación de la enzima ALA sintetasa, sobre la cual el HEMO tiene un efecto represor o de retroalimentación negativa y por modificación de la actividad de otras enzimas que lo tienen como grupo prostético. La utilización de Hematina, forma ácida del grupo HEMO, como tratamiento de las crisis pretende frenar la vía metabólica aportando su represor natural.

Es posible que las distintas manifestaciones de las crisis también respondan a mecanismos diversos. Se ha propuesto por ejemplo, que la ceguera cortical transitoria se deba a déficit de óxido nítrico con la consiguiente disminución de la hemoenzima óxido nítrico sintetasa⁴. Es evidente que tal alteración no explica todas las manifestaciones neurológicas de esta enfermedad.

Para el diagnóstico de crisis se requiere la coexistencia de excreción urinaria de PBG elevada y síntomas clínicos característicos. Este criterio se basa en que las manifestaciones clínicas de las crisis distan de ser patognomónicas y en que los pacientes con PAI pueden tener excreción urinaria de PBG en forma mantenida por más de 10 veces lo normal sin presentar ataque de porfiria.

En todos los enfermos de esta serie el diagnóstico de porfiria se planteó en relación a una crisis, a pesar de que en tres de ellos existía el antecedente de porfiria aguda en familiares directos. Doce de ellos no habían tenido síntomas previos constituyendo la crisis la primera manifestación de la enfermedad. En los otros trece, en cambio, hubo síntomas previos de porfiria, pero debido a lo inespecífico de ellos, el diagnóstico no se planteó.

Para el diagnóstico de la variedad de porfiria, habitualmente es innecesario determinar la actividad de las enzimas comprometidas y basta con la determinación de la excreción urinaria y fecal de porfirinas y sus precursores. Estas determinaciones, deben hacerse alejadas de las crisis para los efectos de conocer el tipo de porfiria, pues durante ellas el desorden metabólico es semejante cualquiera sea la variedad de la enfermedad. Hubo 4 casos cuya variedad de porfiria no se identificó, pues sólo se hicieron exámenes durante la crisis y no se contó con análisis efectuados en familiares consanguíneos con el defecto metabólico. Cabe destacar que sólo en el 52% de los pacientes de esta serie se logró obtener el antecedente de porfiria en la familia.

Coincidiendo con lo descrito por diferentes autores, los síntomas más frecuentes de las crisis, fueron dolor abdominal, taquicardia, orina oscura y alteraciones neuropsíquicas (Figura 1). Es interesante destacar que en 6 crisis (20%) no hubo compromiso neurológico, aunque pudo haberse subestimado algunos síntomas sensitivos leves. Cabe destacar la alta frecuencia e intensidad con que ocurre la hiponatremia, la que se observó en el 53.4% de nuestros pacientes.

En esta serie, como en otras², se encontró que una alta proporción (80%) de los pacientes que presentaron crisis porfíricas eran de género femenino. La mujer tiene factores de riesgo propios para presentar ataques como son el uso de estrógenos, períodos menstruales, embarazos y partos. Sin embargo, no podemos afirmar de que haya una efectiva mayor tendencia de las mujeres a presentar ataques, pues la prevalencia observada de mujeres entre los pacientes con crisis es semejante a la que tienen entre los pacientes con variedades agudas. En efecto, en un estudio previo observamos que el 82% de los pacientes con variedades de porfirias agudas eran mujeres¹.

El análisis de estas 30 crisis no permite asegurar que el embarazo, parto y puerperio por sí solo sean gran riesgo de desencadenar crisis. En efecto, 15 enfermas de esta

serie presentaron en conjunto 60 embarazos y sólo 7 de ellos (11.7%) se asociaron a crisis, además, en los 7 embarazos con crisis hubo consumo de drogas porfirinogénicas y estas mismas pacientes tuvieron embarazos antes o después de aquel con crisis sin incidentes.

Así mismo, este estudio no permite afirmar que haya variedades más expuestas que otras a presentar crisis. La mayor frecuencia de PV que observamos entre los casos con crisis corresponde también a la mayor prevalencia de esta variedad en nuestro medio¹.

La experiencia acumulada con esta casuística nos ha permitido valorar la importancia del manejo de enfermedad especialmente orientado a evitar infecciones y escaras, el apoyo respiratorio que va desde la administración de oxígeno hasta respiración asistida, la asistencia nutricional y las medidas sintomáticas para aliviar la angustia, la taquicardia y la hipertensión. Prácticamente todos nuestros enfermos recibieron clorpromazina y propranolol y todos, por norma, se trataron desde el momento del diagnóstico en Unidades de Cuidados Intensivos. Es probable, que la supervivencia observada en esta serie se relacione con esta norma.

Numerosos tratamientos se han intentado para controlar el desorden metabólico en las crisis. Nosotros empleamos, como primera medida terapéutica, sobrecarga de hidratos de carbono oral y/o endovenosa (400 a 500 g/día), que es de bajo costo y eficaz en la mayoría de los pacientes.

Otro de los tratamientos recomendados es la infusión endovenosa de hematina. Tenemos la impresión que es muy eficaz, aunque faltan estudios controlados que evalúen su rendimiento, la oportunidad de su empleo y el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre una y otra dosis. Nosotros la administramos en aquellos pacientes que no responden a sobrecarga de hidratos de carbono en dosis de 4 mg/Kg de peso, volviendo a emplearla cada 2 o 3 días según la excreción de PBG. Hay autores que la administran en 4 días sucesivos. En nuestro medio no se comercializa hematina como producto farmacéutico, por lo que la elaboramos en nuestro laboratorio de acuerdo a la técnica de Fischer⁹ logrando un producto cristalino cuya solución es inestable. Por esta razón, es disuelta y esterilizada inmediatamente antes de cada uso, con lo que hemos tenido respuesta satisfactoria sin efectos secundarios. Creemos que en aquellos pacientes en los que no hubo respuesta a la hematina, ello se debió a su administración tardía por demora en el diagnóstico¹⁰; sin embargo, no se puede descartar la existencia de pacientes refractarios a este tratamiento.

Hay enfermos que controlados por 30 años después de un ataque, no han vuelto a tener uno de estos episodios, aunque sí síntomas dependientes de la porfiria, tales como alteraciones de la piel y constipación. Algunos enfermos incluso normalizan la excreción de porfirinas o

de sus precursores. En el orden de las secuelas psicológicas se percibe, con frecuencia, comprensibles ansiedades y temores hacia el uso de fármacos, sospecha de crisis en familiares, embarazo, etc.

En la actualidad la letalidad en esta enfermedad durante la crisis es baja. En esta serie fallecieron 4 (16%) pacientes sin observarse respuesta a la Hematina, los que tuvieron en común el diagnóstico tardío con la consiguiente demora, de más de un mes en todos ellos, en el inicio del tratamiento. Es posible atribuir el fracaso del tratamiento con hematina a lo tardío de su inicio. Ninguno de estos pacientes mostró signos de recuperación neurológica y en todos hubo infecciones graves.

Esta serie reafirma que un diagnóstico y tratamiento precoz, así como un adecuado manejo de las complicaciones, mejora la supervivencia de los pacientes con crisis porfírica.

Agradecimientos: Este trabajo fue financiado con fondos del proyecto FONDECYT 1950-465. Los hospitales o clínicas donde 18 pacientes se atendieron inicialmente o durante toda la crisis fueron en Santiago: Barros Luco-Trudeau, Pontificia Universidad Católica de Chile, El Salvador, del Profesor, Santa María, Alemana y Dávila. En otras ciudades: Sanatorio Van Buren de Valparaíso, Parroquial San Bernardo de Higuera de Talcahuano y los Hospitales Regionales de Concepción, Ovalle, Rancagua y Talca. Agradecemos a estos establecimientos habernos solicitado apoyo técnico para el diagnóstico y tratamiento de sus pacientes. Los autores agradecen la colaboración técnica de la Sra. Adriana Parraguez.

Bibliografía

1. Armas Merino R, Wolff C, Krause P, Chana P, Parraguez A, Soto J. Las Porfirias Hepáticas. Experiencia con 105 casos. *Rev Med Chile* 1992; 120: 259-66.
2. Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet* 1997; 349: 1613-7.
3. Massey EW. Neuropsychiatric manifestations of porphyria. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 208-13.
4. Kupferschmidt H, Bont A, Schnorf H, Landis T, Wlatter E, Peter J, et al. Transient cortical blindness and bioccipital brain lesions in two patients with acute intermittent porphyria. *Ann Int Med* 1995; 123: 598-600.
5. Duhalde MR, Michaud P, Sepúlveda E. Hiponatremia severa en porfiria aguda. Mielinolisis pontina central como complicación de su tratamiento. *Rev Med Chile* 1990; 118: 1129-34.
6. Laureno R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 57-62.
7. Lam J, Loyola ME, Contreras L. Lipasa elevada en una paciente con crisis porfírica: causa de confusión con pancreatitis aguda. *Rev Med Chile* 1996; 124: 1273-4.
8. Monsalve V, Wolff C, Gómez R, Armas-Merino R, Canals C. Crisis porfírica aguda tratada con hematina. *Rev Med Chile* 1979; 107: 38-41.
9. Fischer H. Preparation of hemin. *Org Synth* 1955; 3: 442-3.
10. Goetsch GA, Bissell DM. Instability of Hematin used in the treatment of acute hepatic porphyria. *N Engl J Med* 1986; 315: 235-8.