

Porfirias: Consideraciones anestésicas

Pablo Luis Fernández Daza,* María Teresa Esquinca Cruz,*
María Vanesa Rodríguez,* Rubén Valdespin Pérez*

RESUMEN

Las porfirinas juegan un papel esencial en las secuencias enzimáticas relacionadas con la formación del oxígeno, así como con su transporte, almacenamiento y consumo. Todas las formas de vida requieren de oxígeno para su supervivencia y, con este fin, adaptaron vías metabólicas para emplear la energía en procesos biológicos. Las porfirias pueden clasificarse en agudas y no agudas. En ambos casos se trata de enfermedades metabólicas causadas por una falla autonómica heredada, la cual produce defectos enzimáticos en la vía de la formación del hem. Un defecto en una de estas enzimas genera una acumulación en los sustratos precursores que anteceden a dicha falla, con lo cual se desarrolla una forma específica de porfiria aguda. El cuadro clásico de la porfiria aguda se caracteriza por dolor abdominal intenso, náusea, vómito, constipación severa y alteraciones psiquiátricas y neurológicas que pueden progresar hasta una parálisis bulbar. Esta crisis es desencadenada por una serie de factores de riesgo, como son: algunos medicamentos, ingesta de alcohol, dietas hipocalóricas, ayuno, infecciones y ciclo menstrual. En esta revisión describiremos brevemente la síntesis de las porfirinas y el cuadro clínico de los pacientes porfíricos, con énfasis en las implicaciones anestésicas, particularmente el potencial peligro que representa la anestesia en términos de mayor morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: Porfiria, anestesia, hem.

INTRODUCCIÓN

Las porfirias son enfermedades poco frecuentes, caracterizadas por un déficit enzimático que se produce en la secuencia metabólica de la producción del hem. En su forma biológica activa, el hem

ABSTRACT

Porphyrias play an essential role in what concerns enzymatic sequences related with oxygen formation and with its transport, storage and consumption. As all forms of life, porphyrias need oxygen to live and, with this objective, they have adapted metabolic lines to employ the energy in biologic processes. Porphyrias may be classified into keen and no-keen ones. In both cases we are talking about metabolic illnesses caused by an autonomic hereditary failure, which provokes enzymatic failure in the process of heme formation. A failure in one of these enzymes generates an accumulation of substrates which are precursors of this failure, with which a specific form of keen porphyria is developed. The classic picture of keen porphyria is characterized by intense abdominal pain, nausea, vomiting, severe constipation, and psychiatric and neurological alterations which may progress to a bulbar paralysis. This crisis is developed by a series of risk factors, such as: some medications, alcohol consumption, hypocaloric diets, fasting, infections and menstrual cycles. In this review we will briefly describe porphyria synthesis and the clinical picture of patients with porphyria, with emphasis on the anesthetic implications, particularly the potential danger of anesthetics in terms of more morbidity and mortality.

Key words: Porphyria, anaesthesia, heme.

se une a diferentes proteínas para formar hemoproteínas, tales como la hemoglobina, la mioglobina y todos los citocromos.^{1,2} El paciente porfírico presenta este déficit desde su nacimiento, y cuando la enfermedad se manifiesta clínicamente, lo puede hacer de una manera aguda o no aguda.

Merece especial atención en todo paciente que presente historia médica, quirúrgica o psiquiátrica atípica. Las crisis agudas se asocian con una elevada morbilidad y mortalidad. Y es importante considerar la posibilidad de este diagnóstico.

En esta revisión veremos brevemente la síntesis de porfirinas, la enfermedad que se deriva del error

* Servicio de Anestesiología, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 29/06/07. Aceptado: 16/07/07.

Correspondencia: Dr. Pablo Luis Fernández Daza
Centro Médico ABC. Servicio de Anestesiología.
Sur 132 núm. 108, Col Las Américas, 01120 México, D.F.
E-mail: ffdaza@prodigy.net.mx

en el metabolismo de éstas y las implicaciones anestésicas, así como el peligro potencial de la anestesia para los pacientes con porfiria, quienes presentan una mayor morbilidad y mortalidad. También queremos recalcar la importancia de divulgar e integrar equipos médicos multidisciplinarios para detectar o formar centros de recepción y tratamiento especializado en porfirias en nuestro medio.³⁻⁵

METABOLISMO DE LAS PORFIRIAS

Las porfirinas son estructuras cíclicas tetrapirrólicas que, al unirse con diversos metales, forman metaloporfirinas. Dentro de las metaloporfirinas, la que contiene hierro es la de mayor importancia biológica, ya que interviene en el ciclo de la formación del hem. Los precursores de las porfirinas son incoloros, pero cuando se exponen a la luz y al oxígeno, se convierten espontáneamente en porfirinas y, entonces, poseen un color intenso y son fluorescentes ante la luz ultravioleta.⁶

En su forma biológica activa, el hem se une a varias proteínas para formar hemoproteínas, inclu-

yendo la hemoglobina, la mioglobina y todos los citocromos que, unidos a otros compuestos, intervienen en reacciones de oxidación e hidroxilación.

La formación del hem se inicia en la mitocondria, con la síntesis del ácido gamma-aminolevulínico (ALA), tal como se muestra en la *figura 1*.

El ciclo de biosíntesis de las porfirinas se realiza de manera eficiente y sólo menos de 2% de los precursores son producidos en exceso. Por lo tanto, una elevada concentración de los precursores en orina o heces indica una alteración en la producción del hem, con bloqueo parcial en algún sitio de la cadena enzimática.

En estos casos, el control en la biosíntesis del hem es afectado principalmente por la ALA-sintetasa, regulada por la propia concentración del hem, con lo que se crea una retroalimentación negativa. La ALA-sintetasa es inducible y responde rápidamente al incremento en los requerimientos del hem; por ejemplo, tras la administración de medicamentos que requieren del citocromo P 450 para su metabolismo.^{2,4} Por lo tanto, la disponibilidad y actividad de la ALA-sintetasa depende de

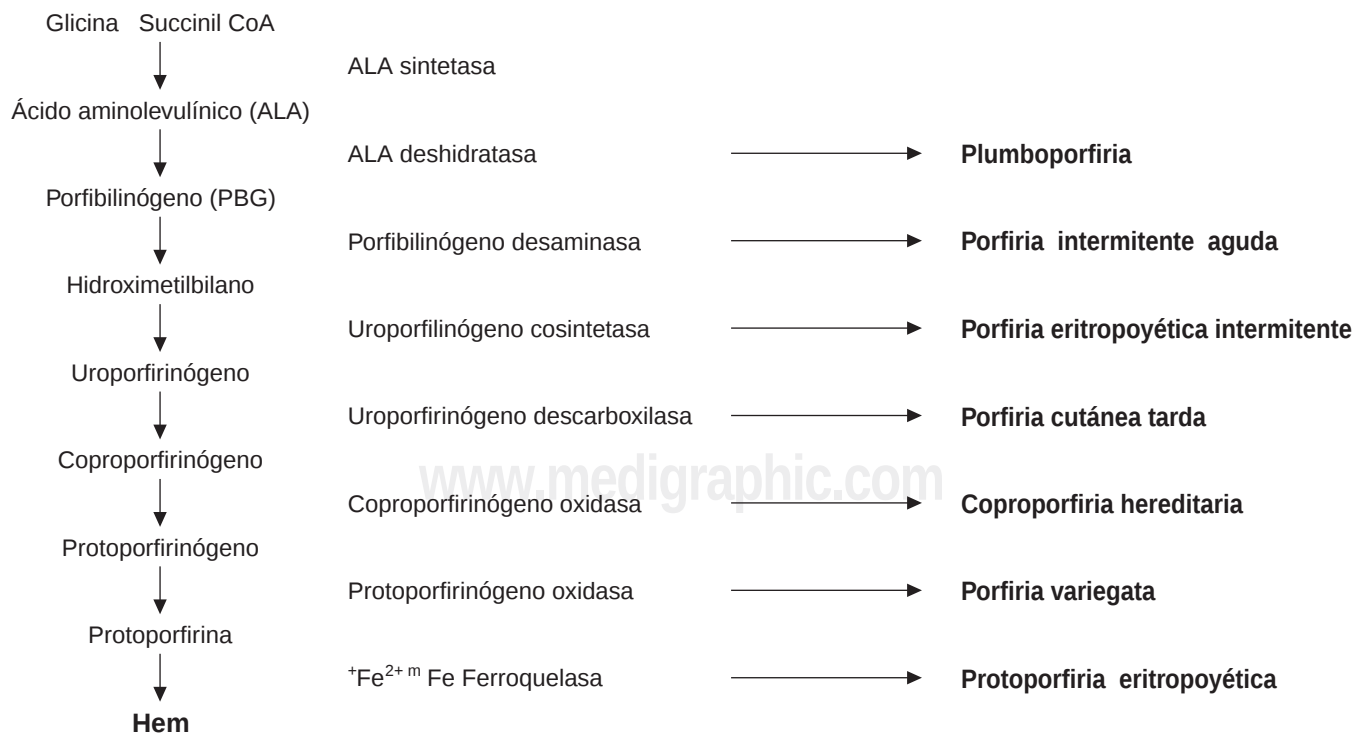


Figura 1. Vía de la síntesis del hem y principales enfermedades del metabolismo.

los niveles de hem intracelulares y de la demanda de hem para los procesos metabólicos. Este proceso es de gran relevancia en el desarrollo de las porfirias, dado que un incremento en los requerimientos del hem en el contexto de un bloqueo parcial de la vía de síntesis da como resultado una sobreproducción de ALA-sintetasa. La enzima PBG sintetasa también parece tener un importante papel regulador en algunas porfirias.

Los defectos enzimáticos no producen déficit absoluto de una enzima específica. En la mayoría de los pacientes con porfiria clínicamente expresada, el nivel de reducción de la enzima es del orden de 50%, lo que sugiere que el alelo afectado prácticamente no produce actividad enzimática. Esto puede explicar por qué los homocigotos son tan infrecuentes, ya que una falla completa en la producción del hem es incompatible con la vida. Los ataques son cinco veces más frecuentes en mujeres en la tercera o cuarta década de la vida. Si bien el padecimiento puede presentarse entre los siete y los 75 años, se han reportado pocos casos antes de la pubertad o después de la menopausia.

CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias pueden clasificarse conforme a dos criterios: según el lugar del déficit enzimático (hepáticas o eritropoyéticas) y por la presencia o no de síntomas agudos. Esta última clasificación es la más útil en la práctica de la anestesia, ya que durante ésta sólo las formas agudas tienen relevancia (*Cuadro I*). Con excepción de la porfiria cutánea, todas las porfirias hepáticas son agudas.^{6,13}

Porfirias agudas

Como se mencionó anteriormente, las porfirias agudas tienen mayor relevancia en la práctica de la anestesiología. La patogénesis de las porfirias agudas no es clara, aunque existen diversas posibilidades. Una excesiva producción de ácido gamma-aminolevulínico (ALA) es común en todas las formas agudas. Es posible entonces que el ALA sea directamente neurotóxico, si bien la severidad de la sintomatología no está correlacionada con el incremento de la misma. Otra hipótesis podría ser

Cuadro I. Clasificación de las porfirias.

Porfirias agudas	Porfiria aguda intermitente (PAI) Porfiria variegata (PV) Coproporfiria Plumboporfiria (PP)
Porfirias no agudas	Porfiria cutánea tardía (PCT) Porfiria eritropoyética intermitente (PEI) Coproporfiria hereditaria (CPH) Protoporfiria eritropoyética

que el fallo en la producción del hem deriva en una deficiencia aguda del mismo en la célula nerviosa, que constituye la principal causa de la lesión neuronal. También se ha sugerido que el déficit de hem produce reducción de la actividad de las enzimas que contienen hem, como la triptófano oxigenasa, de lo que se derivan alteraciones en la producción y el metabolismo de potenciales neurotransmisores como la serotonina.

Porfiria aguda intermitente (PAI)

La enzima que falla es la porfobilinógeno desaminasa y el gen que la codifica se localiza en el cromosoma 11. En muchos casos, la deficiencia de PBG desaminasa puede detectarse en los glóbulos rojos entre los ataques. De todas las porfirias, ésta es la que produce los síntomas más severos, con crisis que pueden llegar a ser fatales. Las complicaciones hipertensivas y la falla renal son las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes.

Porfiria variegata (PV)

Esta variedad se caracteriza por fotosensibilidad cutánea (erupciones bulosas cutáneas). La lesión característica es fragilidad capilar excesiva, especialmente en las zonas expuestas a la luz solar, como la cara y las manos. El nombre deriva del hecho de que los pacientes presentan las manifestaciones cutáneas asociadas a porfirias no agudas o alteraciones características de la PAI, o bien una combinación de ambas. El gen que codifica esta enzima está en el cromosoma 1. La incidencia más alta de PV en el mundo se ubica en la población

blanca de Sudáfrica, con una proporción de uno en 250 habitantes.

Coproporfiria hereditaria (CH)

Es menos común y de mejor pronóstico que la PV y la PAI. Los ataques son considerablemente menos severos y el defecto se encuentra en la enzima coproporfirinógeno oxidasa, codificada por el gen en el cromosoma 9.

Plumboporfiria (PP)

Ésta es la más rara de las porfirias. Deriva de un déficit en la enzima ALA-deshidratasa, relacionada con el cromosoma 9, y se caracteriza por concentraciones elevadas de análogos de ALA en orina, mientras que en sangre dichas concentraciones son normales. A diferencia de otras porfirias, la mutación es recesiva, con una temprana presentación en la vida, y todos los casos con expresión clínica son homocigotos. No existen referencias publicadas en relación con el manejo anestésico para pacientes con esta condición.

ETIOLOGÍA, GENÉTICA Y EPIDEMIOLOGÍA

Todas las porfirias se heredan de manera autosómica dominante con penetrancia incompleta y variable expresión, con excepción de la PP, que es recesiva. Como muchas condiciones hereditarias, las porfirias tienen una distribución irregular. En el caso de la PAI, por ejemplo, la proporción es, en general, de uno en 20 mil habitantes, si bien en el norte de Suecia es de uno en 10 mil. La PV es particularmente común entre los *afrikanders* (sudafricanos blancos, especialmente de ascendencia holandesa), con incidencia de uno en 250.⁴ En general, sin embargo, es difícil estimar la incidencia de porfiria, en vista de que muchos individuos permanecen asintomáticos toda su vida.^{2,4}

Los ataques agudos de porfiria son más comúnmente precipitados por eventos que producen una caída en las concentraciones de hem, lo cual a su vez genera un incremento de la ALA-sintetasa y estimula la producción de porfirinógenos. Las exa-

cerbaciones agudas pueden ser precipitadas por numerosos factores, tales como fluctuaciones hormonales fisiológicas (como las que ocurren durante la menstruación), ejercicio, deshidratación, ayuno, estrés e infecciones. El embarazo es poco frecuente en mujeres con porfiria y, en caso de producirse, resulta riesgoso. En el caso de la PAI se reporta una frecuencia de 24 a 95% de ataques agudos.⁷⁻¹⁰ Además, la hipertensión complica el embarazo en pacientes con PAI, por lo que se observa un aumento de recién nacidos con bajo peso. Por otra parte, los abortos espontáneos son frecuentes (6-12%).¹⁰⁻¹²

El factor desencadenante de mayor importancia en relación con la anestesia es el grupo de medicamentos que inducen las enzimas porfirogenéticas. Los fármacos pueden desencadenar un ataque de porfiria de diversas formas, la mayoría de las cuales depende de un incremento en la demanda de hem o de un fallo en el control de retroalimentación inhibitorio del mismo. Los fármacos pueden inducir directamente la transcripción de ALA-sintetasa a través del ARNm o interferir en el control de retroalimentación inhibitorio del hem que regula la producción de ALA-sintetasa. Los fármacos también pueden interferir en la vía de la síntesis del hem, al reducir su nivel de producción o incrementar su utilización y, en consecuencia, su demanda. Un ejemplo de esto último es el aumento en la demanda de procesos oxidativos mediados a través de los citocromos. Esta multitud de vías potenciales y la gran variedad en la estructura de los fármacos hacen imposible predecir cuál agente podría ser porfirogenético. Las únicas propiedades farmacológicas claramente relacionadas con la porfirogénesis son la solubilidad de lípidos y la fluidificación de la membrana.² Asimismo, algunos grupos químicos —como los grupos alil, que forman la base de los barbitúricos— y ciertas estructuras esteroideas se han relacionado con la inducción de porfiria (los esteroides pueden iniciar la inducción de ALA-sintetasa). Resulta de interés que sólo las formas agudas de la enfermedad sean afectadas por la inducción enzimática. No está claro por qué las formas no agudas de porfiria no son afectadas; aparentemente, ello obedece a la inducción enzimática.

Incluso potentes inductores de ALA-sintetasa, como los anticonvulsivantes, no exacerban o precipitan la PCT.¹³

CUADRO CLÍNICO

Los ataques son similares en todos los tipos de porfiria aguda y se deben en su mayoría a los efectos producidos en el sistema nervioso central.^{1,12,14} A la tríada clásica de los ataques agudos, caracterizada por dolor abdominal severo, constipación y vómito, se suman neuropatía periférica, cambios en el estado mental, desequilibrio electrolítico e inestabilidad autonómica, que pueden variar desde síntomas leves hasta un ataque fulminante con consecuencias fatales. La debilidad neuromuscular, que puede progresar a cuadriparesia y fallo respiratorio, es la manifestación neurológica más prominente y potencialmente letal; la neuropatía periférica es de origen motor, relacionada con degeneración de los axones más que a la desmielinización; esta debilidad muscular generalmente inicia en músculos proximales y más frecuentemente en miembros superiores que en los inferiores. También puede presentarse una lesión neurológica permanente, como disfunción parasimpática, fundamentalmente en la PAI, la forma más severa de porfiria (*Cuadro II*).¹⁻⁴ Los nervios craneales más frecuentemente afectados son del décimo al séptimo par, no es común la afección del octavo par. La ceguera es secundaria a vasoespasmio cortical y cede con el tratamiento

Con frecuencia se observa una fase prodrómica varios días antes del inicio de un ataque agudo, caracterizada por insomnio, depresión, anorexia y cambios de humor. Dicha fase está relacionada con la disminución de melatonina durante un ataque agudo de porfiria, debido a bloqueo en la respuesta de la glándula pineal a la estimulación beta-adrenérgica, como resultado de mayor concentración de ALA, lo que a su vez probablemente obedece a la analogía estructural de ALA con el ácido gaba-aminobutírico (GABA).^{2,14} Esta afección del sistema nervioso central produce síntomas muy variables como la ansiedad, insomnio, desorientación, alucinaciones y paranoia, los cuales pueden llegar a ser severos y diagnosticarse como

histeria o enfermedad mental. Las convulsiones constituyen un problema severo, pueden deberse a una manifestación neurológica de la porfiria en sí o ser secundario a hiponatremia.

TRATAMIENTO

Aunque éste no es el tema de la presente revisión dirigida a los anestesiólogos, creemos importante mencionar los lineamientos básicos como criterio clínico. El objetivo en un ataque agudo es la reposición del hem intracelular. El tratamiento de elección es la administración de hematínicos que suplen la deficiencia de hem, con lo cual se detiene la actividad de la ALA-sintetasa. Existen dos tipos de hematínicos: la hematina, cuya administración está asociada a numerosas reacciones secundarias, como tromboflebitis y agregación plaquetaria, y el hem-arginato, que fue desarrollado para encontrar un compuesto estable y que no tuviese tantas reacciones secundarias, de manera que a menor dosis se logran mejores niveles plasmáticos del hem. La dosis recomendada es de 3 mg/kg/día por cuatro días, diluidos en 100 mL de solución fisiológica a pasar en 30 minutos; admi-

Cuadro II. Frecuencia de signos y síntomas en la porfiria aguda.

Signo	Casos (%)
Dolor abdominal	98
Taquicardia	80
Orina oscura	76
Neuropatía periférica motora	60
Constipación	45
Náusea y vómito	42
Alteraciones mentales	40
Hipertensión	39
Disminución de reflejos	35
Dolor lumbar	35
Neuropatía	34
Hipotensión postural	25
Convulsión	25
Dolor torácico	10
Coma	8

Adaptado de Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ* 2000; 320 (7250): 1647-1651.

nistrar por una vena central. Se debe aumentar la ingesta de carbohidratos en 300 g/24 horas, se ha reportado la administración de folinato de calcio en algunos casos.³³⁻⁴²

IMPLICACIONES ANESTÉSICAS

Los anestésicos son potencialmente porfirogenéticos, debido a sus características farmacológicas relacionadas con el metabolismo mediado por los citocromos y la gran solubilidad en los lípidos. Por lo tanto, la anestesia se ha relacionado como desencadenante de numerosas y severas reacciones porfíricas. Es importante resaltar que la mayoría de los pacientes porfíricos pueden ser anestesiados con relativa seguridad si se toman las precauciones adecuadas, como recurrir a técnicas de anestesia con medicamentos de una vida media corta y escaso o nulo metabolismo hepático.³ La base de un manejo anestésico seguro en el paciente porfirico incluye tanto la detección de los individuos susceptibles como la identificación de los agentes potencialmente porfirogenéticos.¹⁵⁻²⁰

Identificación de individuos susceptibles

Los datos clínicos del paciente no son suficientes ni específicos para confirmar el diagnóstico de porfiria aguda. La identificación de individuos porfíricos por medio de exámenes de laboratorio no es sencilla; muchos pueden presentar anomalías bioquímicas subclínicas o, incluso, no presentarlas durante la fase asintomática. La identificación de pacientes potencialmente porfíricos se debe iniciar con el conocimiento de la prevalencia local de esta enfermedad y ante la sospecha de una historia familiar de porfiria. Cualquier indicio de porfiria en la historia del paciente debe considerarse seriamente, además de que deben hacerse los exámenes de laboratorios adecuados. Cuando la urgencia de la situación nos impide realizar una evaluación bioquímica completa, el paciente deberá manejarse con una técnica anestésica apropiada en el caso de porfiria.²¹⁻²⁶

La mayor dificultad diagnóstica surge frente a los pacientes sin historia familiar de porfiria, particularmente si los síntomas son atípicos. La sospe-

cha es el arma más eficaz para evitar retardo en el diagnóstico, ya que dicho retardo puede provocar el uso de medicamentos contraindicados y la aparición de ataques.^{2,28,29}

En casos de emergencia, el exceso de PBG en orina puede determinarse mediante la prueba rápida de Watson-Schartz con aldehído de Ehrlich, aunque su utilidad es limitada, porque carece de sensibilidad y, en ocasiones, puede dar lugar a resultados falsos-positivos. Si el resultado es negativo no se puede descartar la posibilidad de que el paciente presente un ataque agudo de porfiria.² El diagnóstico siempre debe ser confirmado con pruebas específicas y cuantitativas de ALA y PBG en orina y de porfirinas en orina y heces.¹⁷

La piedra angular del diagnóstico de estas enfermedades es la credibilidad que otorguemos a nuestro paciente al momento del interrogatorio y la exploración física. No podemos pensar que los datos que nos aporta son producto de un proceso psiquiátrico de histrionismo o histeria.²

Identificación de medicamentos porfirogenéticos

La identificación de los medicamentos susceptibles de ser porfirogenéticos está lejos de ser clara. Muchos se basan en experiencias anecdóticas de su uso en pacientes con porfiria y el inicio de un ataque agudo. Por lo tanto, se debe probar y demostrar a través de modelos de cultivos celulares la capacidad de un medicamento de inducir la actividad de ALA-sintetasa o algún efecto en la vía de la síntesis de porfirinas.⁴ Estos modelos de investigación tienden a sobreestimar la capacidad porfirogenética de los medicamentos. Existen reportes publicados de fármacos anestésicos considerados como seguros.⁵ Sin embargo, estos reportes pueden ser contradictorios, ya que en la práctica clínica existen otros factores, como el estrés y las infecciones, que pueden precipitar —de manera coincidente con la administración de la anestesia— una crisis aguda de porfiria. Así, resulta extremadamente difícil asegurar con precisión el potencial porfirogenético de un fármaco anestésico y, por lo tanto, cualquier intento de clasificación de los fármacos

anestésicos en relación con su capacidad de desarrollar una crisis aguda de porfiria está lejos de ser ideal y es arbitraria.^{30-32,43}

Todos los medicamentos deben prescribirse sólo después de consultar las listas de fármacos y anestésicos permitidos y prohibidos (*Cuadros III y IV*). A pesar de que estas listas no son universales, resultan de gran utilidad en el tratamiento de los pacientes con porfiria aguda. En Internet se pueden consultar varias direcciones (<http://web.uct.ac.za/depts/porphyria>; <http://www.uq.edu.au/porphyria>). Cuando no se disponga de datos que comprueben la seguridad del medicamento, es importante tomar en cuenta el riesgo-beneficio del fármaco para el paciente. La premisa fundamental consiste en nunca negar un fármaco indispensable, a pesar de su porfirinogenicidad. En este caso, debe estar disponible un tratamiento de hemoproteínas para tratar el probable ataque agudo de porfiria.

Manejo anestésico

Como explicamos anteriormente, en caso de que se sospeche de porfiria, deberá realizarse una cuidadosa evaluación del paciente, que debe incluir: historia clínica familiar detallada y examen físico del sujeto, con un examen neurológico detallado (neuropatía periférica o inestabilidad autonómica).¹²

Si se sospecha una crisis aguda, deberá prestarse atención a la contracción muscular y a la función de los nervios craneales, ya que síntomas en estas áreas pueden predecir una falla respiratoria aguda o riesgo de aspiración. En el examen cardiovascular puede presentarse hipertensión y taquicardia, que deberán tratarse antes del inicio de la anestesia. Ante el compromiso de la función muscular respiratoria deberán realizarse pruebas de funcionamiento respiratorio y anticipar la necesidad de la ventilación mecánica postoperatoria. Además, de realizarse un cuidadoso balance de líquidos y electrolitos.

Medicación preanestésica

Se recomienda una buena ansiólisis.¹² La mayoría las benzodiazepinas, comúnmente utilizadas en la medicación preanestésica, pueden considerarse seguras. Es apropiado administrar antiácidos, como citrato de sodio y ranitidina. En el tratamiento de la crisis aguda de porfiria se recomienda la cimetidina, ya que disminuye el consumo de hem e inhibe la actividad de la ALA-sintetasa. El ayuno deberá ser el mínimo, debido a que la restricción calórica ha sido relacionada como desencadenante de las crisis agudas. Si es inevitable un ayuno prolongado, deberá administrarse una infusión mixta (solución

Cuadro III. Recomendaciones de medicamentos posiblemente seguros en la porfiria con base en la evidencia clínica.

Categoría	Descripción
Usar	Existe evidencia de que el medicamento es seguro y puede utilizarse libremente.
Usar con precaución (UCP)	Su seguridad no está bien establecida; la evidencia sugiere que en la práctica ha probado ser seguro. Utilizar cuando no exista una alternativa más segura.
Solamente con extrema precaución (UCEP)	Existe evidencia que sugiere que el medicamento ha probado no ser seguro y poca evidencia que sugiere que es seguro. Solamente debe utilizarse cuando exista la seguridad de que el beneficio será mayor que el riesgo, si bien deberán esperarse eventos adversos.
Eliminar	Existe evidencia de que este medicamento ha precipitado porfiria aguda.
Sin datos/abolir (SD/Abolir)	Existe poca evidencia para llegar a una conclusión.

En vista de las dificultades en la práctica clínica para interpretar adecuadamente términos como "posiblemente seguro" y "posiblemente inseguro", para la lista de medicamentos más usados en la práctica de anestesia, adoptamos el método desarrollado en la Universidad de Cape Town, Sudáfrica. (James MF, Hift RJ. Br J Anaesth. 2000 Jul;85(1):143-53. Review. Porphyrias.) Estas recomendaciones no garantizan su validez en todas las circunstancias. La lista de fármacos deberá servir solamente como una guía. Los autores no aceptan responsabilidad por errores o alguna experiencia adversa.

Cuadro IV. Recomendaciones para el uso de fármacos anestésicos en pacientes con porfiria aguda.

<i>Grupos de fármacos</i>	<i>Medicamentos/sustancias</i>	<i>Recomendación</i>	<i>Grupos de fármacos</i>	<i>Medicamentos/sustancias</i>	<i>Recomendación</i>
Agentes inhalatorios	Óxido nitroso	Usar	Anestésicos locales	Bupivacaína	Usar
	Ciclopropano	Usar		Lidocaína	Usar
	Halotano	Usar		Prilocaína	Usar
	Enflurano	UCP		Procaína	Usar
	Isoflurano	UCP		Tetracaína	Usar
	Sevoflurano	UCP		Cocaína	UCP
	Desflurano	UCP		Mevivacaína	UCP
Inductores endovenosos	Propofol	Usar	Sedantes y antieméticos	Ropivacaína	UCP
	Ketamina	UCP		Domepiridona	Usar
	Barbitúricos	Eliminar		Droperidol	Usar
	Etomidato	Eliminar		Fenotiazinas	Usar
Analgésicos	Acetaminofeno	Usar		Temazepam	Usar
	Alfentanil	Usar		Triazolam	Usar
	Aspirina	Usar		Otras benzodiazepinas	UCP
	Buprenorfina	Usar		Cimetidina	UCP
	Codeína	Usar		Diazepam	UCP
	Fentanil	Usar		Lorazepam	UCP
	Meperidina	Usar		Metoclopramida	UCP
	Morfina	Usar		Midazolam	UCP
	Naloxona	Usar		Ondansetron	UCP
	Sufentanil	Usar		Oxacepam	UCP
	Diclofenaco	UCEP		Ranitidina	UCP
	Ketorolaco	UCEP		Clorodiazepóxido	UCEP
	Pentazocina	Abolir		Nitrazepam	UCEP
Fármacos bloqueadores neuromusculares	Tubocurarina	Usar	Fármacos cardiovasculares	Epinefrina	Usar
	Pancuronio	Usar		Magnesio	Usar
	Succinil colina	Usar		Fentolamina	Usar
	Alcuronio	UCP		Procainamida	Usar
	Atracurio	UCP		Agonistas	Usar
	Cisatracurio	UCP		Bloqueadores	Usar
	Rocuronio	UCP		Diltiazem	UCP
	Mivacurio	UCP		Disopiramida	UCP
	Vecuronio	UCP		Nitroprusiato de sodio	UCP
				Verapamil	UCP
Antagonistas de bloqueadores neuromusculares	Atropina	Usar		Hidralazina	UCP
	Glicopirrolato	Usar		Nifedipina	UCP
	Neostigmina	Usar		Nifedipina	UCP

Nota: Los términos deben leerse en conjunto con el texto.

Abreviaturas: UCP = Usar con precaución. UCEP = Usar solamente con extrema precaución .

dextrosa-salina) durante el periodo preoperatorio. Los líquidos endovenosos con dextrosa sola se encuentran contraindicados, debido a la frecuencia con que se presenta la hiponatremia en los ataques agudos.^{1,4,17}

Anestesia regional

No existe contraindicación absoluta para la utilización de anestesia regional en los pacientes con porfiria. Previamente debe efectuarse una evaluación del estado neurológico. La estabilidad cardiovascular puede estar comprometida por la presencia de neuropatía periférica.⁴⁴⁻⁴⁹

Teóricamente, la lidocaína debe considerarse como no segura, ya que se ha demostrado que puede ser potencialmente porfirogénica. Sin embargo, la evidencia clínica ha demostrado su seguridad cuando se utilizan como anestésicos local o de forma endovenosa, como antiarrítmico. McNeill y colaboradores⁷ reportaron la utilización de bupivacaína en analgesia y anestesia obstétrica (epidural y subdural).

La utilización de bupivacaína ha sido segura, y la vía ideal es la subaracnoidea, en vista de que la dosis de anestésico es mínima. Hay investigaciones que limitan la utilización de esta técnica por la inestabilidad hemodinámica, la confusión mental y la asociación de neuropatía periférica. McNeill y colaboradores concluyen que no existe evidencia de que la anestesia general sea más segura que la anestesia regional en las pacientes porfíricas embarazadas.

Anestesia general

Los factores determinantes para que un medicamento induzca una crisis porfírica son: la dosis total que se ha administrado de este medicamento y el tiempo total de exposición.^{4,13,50,51} La existencia actual de medicamentos de acción ultracorta han contribuido a incrementar la seguridad de la mayoría de las técnicas anestésicas actuales.

Inductores. En pacientes porfíricos se han contraindicado todos los *barbitúricos*, ya que inducen la acetilación de la ALA-sintetasa.^{2,4,12,18,39} Se ha reportado por lo menos una crisis en seres humanos con el uso del etomidato y éste es potencial-

mente porfirogénico en modelos animales, por lo que debe considerarse no seguro.⁵² La ketamina es probablemente segura y ha sido utilizada sin complicaciones en la PAI. Sin embargo, se ha reportado un incremento de ALA, PBG y otras porfirinas después de su utilización en pacientes en la fase latente de la PAI. Por lo mismo, se recomienda reservar este medicamento cuando las consideraciones hemodinámicas u otras hagan de éste el medicamento de elección.⁵²⁻⁵⁷ El propofol puede utilizarse de forma segura para la inducción de la anestesia,⁵⁸⁻⁶⁶ pero no se recomienda la infusión continua, ya que existen reportes con aumento de porfirinas posterior a la anestesia en pacientes con CH⁶⁷⁻⁶⁹ y PAI.⁷⁰⁻⁷² En estos casos se utilizó una infusión continua de propofol.

Agentes inhalatorios. La evidencia parece indicar que el halotano es una buena opción. Se ha utilizado en muchos casos de porfiria y se ha considerado seguro, aunque su utilización actualmente está limitada.⁴ Está bien establecido que el óxido nitroso es seguro en pacientes porfíricos. Se ha reportado la utilización segura del isoflurano y no se encontraron reportes sobre efectos adversos. No ocurre lo mismo con el enflurano, en cuyo caso se ha demostrado la inducción de la síntesis de porfirinas en modelos animales, si bien se ha utilizado de manera segura en pacientes, por lo que parecen ser buenas opciones.^{4,75,83} No existen casos publicados sobre la utilización de sevoflurano y desflurano hasta 2000,⁷³ pero la corta duración de la acción de ambos agentes y el mínimo metabolismo abren la posibilidad de ser seguros. Recientemente, Sheppard y colaboradores han reportado la utilización segura de este halogenado en un niño. De igual manera, Evans ha utilizado sin complicaciones sevoflurano en pacientes con porfiria aguda, en tanto que Messmer ha reportado la utilización de desflurano.⁷⁴ Con base en la evidencia clínica, en su relativa insolubilidad y en su bajo metabolismo, estos dos halogenados constituyen un agente razonable en pacientes con porfiria. Ninguno de los nuevos halogenados ha sido contraindicado y existen reportes recientes de su utilización segura.

Bloqueadores neuromusculares. La succinil colina y la tubocurarina se han utilizado por largo

tiempo y han probado ser seguras.^{4,11,12,18} El pancuronio y el alcuronio han sido clasificados como inseguros por algunos autores, aunque han sido utilizados sin complicaciones. El atracurio⁷⁶ y el vecuronio han sido utilizados de manera segura en un gran número de pacientes, a pesar de que existe evidencia experimental de porfirinogeneticidad. Por su corta duración y su metabolismo, el mivacurio y el rocuronio no parecen ser dañinos, si bien no existe evidencia publicada sobre su seguridad.⁷⁷

Agentes analgésicos. La morfina y todos sus análogos, los analgésicos opiáceos, han probado ser seguros. El fentanil ha demostrado ser seguro tanto en estudios experimentales con embrión de pollo como en su uso clínico. El alfentanil también se ha utilizado frecuentemente sin que se hayan reportado complicaciones. Recientemente, el fentanil y el sufentanil se han utilizado sin problemas como componentes mayores en combinación con isoflurano y atracurio en cirugía de corazón abierto. La meperidina ha demostrado ser segura, aunque existe un reporte que la relaciona con un ataque de porfiria. Los analgésicos no opiáceos (AINEs), como aspirina, acetaminofeno, indometacina y naproxeno, se han reportado como seguros.⁷⁸ Las pentazocinas y las tilidinas han sido reportadas por varios autores como inseguras, aunque las razones no son claras. Se ha recomendado no utilizar los derivados de las pirazolonas (fenilbutazonas), los derivados del ácido antránico (como el ibuprofeno) y el diclofenaco. No existe información o evidencia que respalde la utilización del ketorolaco.^{4,79-82}

Guía para la selección de medicamentos en pacientes con porfiria

No existe reporte desde hace veinte años sobre algún caso en que la anestesia haya desencadenado una crisis porfírica. James señala que lo anterior es resultado de una buena selección de medicamentos y la detección oportuna de la porfiria en el paciente, aunque en muchos sujetos porfíricos se han administrado medicamentos etiquetados como inseguros e incluso que pueden agravar o desencadenar una crisis de porfiria. Por lo tanto, este autor advierte sobre la conveniencia de tomar en cuenta

los siguientes factores para la administración de la anestesia, así como una actitud prudente en relación con estos pacientes:

1. Existe evidencia de que una sola exposición a un potente inductor de porfiria, como el tiopental, es bien tolerada, pero la administración de este mismo medicamento en un paciente que ya ha desarrollado crisis porfírica es dañino, como han reportado Mustajoki y colaboradores. Similar a lo anterior es el riesgo bajo con medicamentos modernos y de acción ultracorta, posiblemente debido a su rápida eliminación, con tiempo de exposición corto que no permite que ocurra inducción enzimática significativa. Por esta razón, exposiciones repetidas o una exposición prolongada pueden ser muy dañinas, como es el caso descrito con el propofol.

2. Hay razones para creer que la exposición a varios medicamentos inductores de porfiria es más dañina que la exposición a uno solo.

3. Algunos medicamentos se han reportado como inseguros sobre la base de experimentos con animales, pero en la práctica clínica son seguros.

4. Existen reportes de sucesos adversos que frecuentemente no son informes serios. Éstos son interpretados por clínicos sin la debida experiencia en datos bioquímicos de las porfirinas.

Uso inadvertido de medicamentos porfirinogénéticos

Si a un paciente porfírico se le administra un agente desencadenante, ya sea porque su estado porfírico no se había detectado o por un simple error humano, se ha recomendado un número de pasos a seguir.^{4,52} No hay una terapia profiláctica específica, debido a que los carbohidratos pueden suprimir la síntesis de porfirinas. Es recomendable la administración oral de suplementos de carbohidratos a una dosificación de 200 kcal en 24 horas.¹ Si no es posible la administración oral, se debe administrar una solución endovenosa de salina-dextrosa al 10%. El haematin es el tratamiento más efectivo en el ataque agudo. Si bien no se ha evaluado su administración profiláctica, debe estar disponible de forma inmediata cuando se desencadene el ata-

que. Para detectar porfirinas, las muestras de orina del paciente se deben monitorizar cuidadosamente al menos por cinco días y, de ser necesario, se debe administrar la terapia recomendada.

En caso de un ataque agudo, el primer paso es asegurarse de que el paciente esté libre de cualquier agente precipitante. Debe procurarse una adecuada hidratación y la administración de carbohidratos, ya que la náusea y el vómito son frecuentes, en cuyo caso también puede ser necesario el uso de una sonda nasogástrica. El dolor requiere opiáceos a altas y frecuentes dosis. La sedación con fenotiazina, que ayuda a disminuir el dolor, es la ideal. La náusea y el vómito responden a las fenotiazinas, mientras que el ondansetron es útil si se presentan efectos secundarios extrapiramidales, aunque su uso en esta situación no ha sido descrito. Los betabloqueadores pueden administrarse para el control de la taquicardia y la hipertensión, además de que pueden disminuir la actividad de la ALA-sintetasa. Debe iniciarse un vigoroso balance hídrico y de los electrolitos. La infusión de sulfato de magnesio puede ser útil en el manejo de la crisis asociada con deficiencia de magnesio. Si se desencadenan convulsiones puede recurrirse al diazepam y al clonazepam.

La única terapia específica es el haematin, a través del cual pueden llegar al hem intracelular libre, lo que produce una disminución de la actividad de la ALA-sintetasa. Este medicamento sólo se encuentra en centros especializados en porfiria. Además, es preciso considerar las advertencias para su uso, dado que es inestable y puede producir insuficiencia renal, tromboflebitis y coagulopatía relacionada con la dosis. El arginato haem es más estable y no presenta los efectos adversos relacionados con el haematin. Por otro lado, Medenica y colaboradores han reportado como exitoso el tratamiento con somatostatina para disminuir la formación de ALA-sintetasa y, junto con la administración de plasmaféresis, disminuir el dolor y lograr una completa remisión de los síntomas.^{33,36,83}

CONCLUSIONES

Las porfirias agudas constituyen padecimientos raros, pero son importantes para el anestesiólogo, ya

que existen numerosos anestésicos que pueden precipitar una crisis aguda. La reciente aparición de nuevos agentes farmacológicos con vida media ultracorta permite que un mayor número de medicamentos anestésicos sean seguros en los pacientes con porfiria, lo que ha posibilitado reducir el daño asociado con la anestesia en estos enfermos. También se debe tener en cuenta una buena selección y aplicación de medicamentos, detectar a los pacientes sensibles y considerar la existencia de sucesos y reportes adversos descritos como de menor importancia. Por lo tanto, si se siguen las recomendaciones y guías con precaución, no tiene por qué producirse un evento desfavorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *BMJ* 2000; 320: 1647-1651.
2. Monroy SS. Porfirias agudas. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2004; 49 (2): 87-94.
3. Baker S, Taylor B. Anaesthesia is also risky in patients with porphyria. *BMJ* 2000; 321: 1023. doi:10.1136/bmj.321.7267.1023.
4. James MF, Hift RJ. Porphyrias. Review. *Br J Anaesth* 2000; 85 (1): 143-153.
5. Hift RJ, Meissner PN. Related articles, an analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore)* 2005 84 (1): 48-60.
6. McColl Kel, Dover S, Fitzsimons E, Moore MR. Porphyrin metabolism and the porphyrias. In: Wheatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (eds). *Oxford textbook of medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 1388-1399.
7. Consolo D, Ouardirhi Y, Wessels C, Girard C. Obstetrical anaesthesia and porphyrias. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24 (4): 428-431.
8. Brodie MJ, Moore MR, Golberg A. Pregnancy and the acute porphyrias. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977; 84: 726-731.
9. Kantor G, Rolbin SH. Acute intermittent porphyria and caesarean delivery. *Can J Anaesth* 1992; 39 (3): 282-285.
10. Allen SC, Rees GA. A previous history of acute intermittent porphyria as a complication of obstetric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1980; 52 (8): 835-838.
11. Jensen NF, Fiddler DS, Striepe V. Review. Anesthetic considerations in porphyrias. *Anesth Analg* 1995; 80 (3): 591-599.
12. Harrison GG, Meissner PN, Hift RJ. Review: Anaesthesia for the porphyric patient. *Anaesthesia*. 1993; 48 (5): 417-421.
13. Stoelting RK, Dierdorf SF. *Inborn errors of Metabolism: Anaesthesia and co-existing disease*, 4th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2002. p. 455-460.
14. Gonzalez-Arriaza HL, Bostwick. Acute porphyrias: A case report and review. *JM Am J Psychiatry* 2003; 160 (3): 450-459.
15. Palmieri C, Vigushin DM, Peters TJ. Managing malignant disease in patients with porphyria. *QJ Med* 2004; 97 (3): 115-126.
16. Winkler AS, Peters TJ, Marsden JT, Deacon AC, Chandler G, MacDougall IC. Erythropoietin treatment in the neuropsychiatric porphyrias. *Clin Chim Acta* 2003; 338 (1-2): 61-66.

17. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 2006; 135 (3): 281-292.
18. Hunter GH. Review anesthetic considerations in hepatic porphyrias. *CRNA* 1999; 10 (1): 6-14.
19. Hahn M, Bonkovsky HL. Multiple chemical sensitivity syndrome and porphyria. A note of caution and concern. Review. *Arch Intern Med* 1997; 157 (3): 281-285.
20. Sheppard L, Dorman T. Anesthesia in a child with homozygous porphobilinogen deaminase deficiency: A severe form of acute intermittent porphyria. *Paediatr Anaesth* 2005; 15 (5): 426-428.
21. García CM, Filipe P, Alexandrino P et al. Familial case of variegate porphyria in Portugal: P08.52. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 2005; 19 (suppl 2): 232.
22. Gorchein A. Testing for porphobilinogen in urine. *A Clin Chem* 2002; 48 (3): 564-566.
23. Blanloeil Y, Deybach JC, Portier D, Joyau M, Nordmann Y. Anesthesia and hepatic porphyria. *Ann Fr Anesth Reanim* 1989; 8 (2): 109-125.
24. Deacon AC, Peters TJ. Identification of acute porphyria: Evaluation of a commercial screening test for urinary porphobilinogen. *Ann Clin Biochem* 1998; 35 (Pt 6): 726-732.
25. Moore MR. Biochemistry of porphyria. Review. *Int J Biochem* 1993; 25 (10): 1353-1368.
26. Schoenfeld N, Mamet R. Individualized workup - a new approach to the biochemical diagnosis of acute attacks of neuroporphyria. *Physiol Res* 2007; 55 (suppl 2): S103-S108.
27. Mamet R, Schoenfeld N. A reliable diagnosis of porphyria should precede any conclusion concerning the safety of a drug in porphyria. *Anesthesiology* 1999; 91 (2): 583-584.
28. Jensen NF, Fiddler DS, Striepe V. Anesthetic considerations in porphyrias. *Anesth Analg* 1995; 80 (3): 591-599.
29. Liu YP, Lien WC, Fang CC, Lai TI, Chen WJ, Wang HP. ED presentation of acute porphyria. *Am J Emerg Med* 2005; 23 (2): 164-167.
30. Gorchein A. Drug treatment in acute porphyria. Review. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44 (5): 427-434.
31. Benumof. *Anesthesia & Uncommon Diseases, Hepatic Diseases: Hepatic Porphyria*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1998. p. 162-163.
32. Lip GY, McColl KE, Goldberg A, Moore MR. Smoking and recurrent attacks of acute intermittent porphyria. *BMJ* 1991; 302 (6775): 507.
33. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 1993; 153 (17): 2004-2008.
34. Tokola O, Mustajoki P, Himberg JJ. Related Articles, Links Haem arginate improves hepatic oxidative metabolism in variegate porphyria. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26 (6): 753-757.
35. Tokola O, Mustajoki P, Himberg JJ. Haem arginate improves hepatic oxidative metabolism in variegate porphyria. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26 (6): 753-757.
36. Ashley EM. Anaesthesia for porphyria. *Br J Hosp Med*. 1996; 56 (1): 37-42.
37. O'Mahoney D, Wathen CG. Hypertension in porphyria - an understated problem. *QJM* 1996; 89 (2): 161-162.
38. Reading PJ, Newman PK, Kelly WF, Bateson MC, Rothwell P. Treatment of immobilization hypercalcaemia in acute intermittent porphyria: Experience from three cases. *Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 62 (4): 421-422.
39. Mustajoki P, Heinonen. General Anesthesia in "inducible" porphyrias. *J Anesthesiology* 1980; 53 (1): 15-20. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24 (4): 428-431.
40. Magnus IA, Jarrett A, Prankerd TA, Rimington C. Erythropoietic protoporphyria. A new porphyria syndrome with solar urticaria due to protoporphyrinaemia. *Lancet* 1961; 2: 448-51.
41. Corbin D, Williams A, Thompson D, Buckels J, Elias E. Erythropoietic protoporphyria: Unusual skin and neurological problems after liver transplantation. *Herbert A. Gastroenterology* 1991; 100 (6): 1753-1757.
42. Rank JM, Carithers R, Bloomer J. Related. Evidence for neurological dysfunction in end-stage protoporphyrin liver disease. *Hepatology* 1993; 18 (6): 1404-1409.
43. Gorchein A. Drug safety in porphyria. *Lancet* 1980; 2 (8186): 152-153.
44. Consolo D, Ouadirhi Y, Wessels C, Girard C. Obstetrical anaesthesia and porphyrias. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24 (4): 428-431.
45. McNeill MJ, Bennet. Use of regional anaesthesia in a patient with acute porphyria. *Br J Anaesth* 1990; 64 (3): 371-373.
46. Brennan L, Halfacre JA, Woods SD. Regional anaesthesia in porphyria. *Br J Anaesth* 1990; 65 (4): 594.
47. Joyau M, Deybach JC, Durand M, Parmentier G, Nordmann Y. Peridural anesthesia with procaine and fentanyl in a parturient with acute intermittent porphyria. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986; 5 (4): 453-455.
48. Bohrer H, Schmidt H. Related articles. Regional anesthesia as anesthetic technique of choice in acute hepatic porphyria. *J Clin Anesth* 1992; 4 (3): 259.
49. HUGHES RT. Acute porphyria in pregnancy. *Lancet* 1957; 272 (6963): 301-303.
50. Stevens JJ, Kneeshaw JD. Mitral valve replacement in a patient with acute intermittent porphyria. *Anesth Analg* 1996; 82 (2): 416-418.
51. Lock G, Holstege A, Mueller AR, Christe W, Doss MO, Scholmerich J, Neuhaus P. Liver failure in erythropoietic protoporphyria associated with choledocholithiasis and severe post-transplantation polyneuropathy. *Liver* 1996; 16 (3): 211-217.
52. Harrison GG, Moore MR, Meissner PN. Porphyrinogenicity of etomidate and ketamine as continuous infusions. Screening in the DDC-primed rat model. *Br J Anaesth* 1985; 57 (4): 420-423.
53. Kanbak M. Ketamine in porphyria. *Anesth Analg* 1997; 84 (6): 1395.
54. Rizk SF, Jacobson JH 2nd, Silvay G. Ketamine as an induction agent for acute intermittent porphyria. *Anesthesiology* 1977; 46 (4): 305-306.
55. Kostrzewska E, Gregor A. Ketamine in Acute Intermittent Porphyria-Dangerous or Safe? *Anesthesiology* 1979; 49: 376-377.
56. Silvay G, Miller R, Tausk C. Safety of ketamine in patients with acute intermittent porphyria. Case reports. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979; 23 (4): 329-330.
57. Kanbak M. Ketamine in porphyria. *Anesth Analg* 1997; 84 (6): 1395.
58. Sarantopoulos CD, Bratanow NC, Stowe DF, Kampine JP. Uneventful propofol anesthesia in a patient with coexisting hereditary coproporphyria and hereditary angioneurotic edema. *Anesthesiology* 2000; 92 (2): 607-609.
59. Meissner PN, Harrison GG, Hift RJ. Propofol as an i.v. anaesthetic induction agent in variegate porphyria. *Br J Anaesth* 1991; 66 (1): 60-65.
60. Sarantopoulos CD, Bratanow NC, Stowe DF, Kampine JP. Uneventful propofol anesthesia in a patient with coexisting hereditary coproporphyria and hereditary angioneurotic edema. *Anesthesiology* 2000; 92 (2): 607-609.

61. Gorchein A. Porphyria, propofol and rats. *Br J Anaesth* 1996; 76 (1): 172.
62. Weir PM, Hodgkinson BP. Is propofol a safe agent in porphyria? *Anaesthesia* 1988; 43 (12): 1022-1023.
63. Meissner PN, Harrison GG, Hift RJ. Propofol as an i.v. anaesthetic induction agent in variegate porphyria. *Br J Anaesth* 1991 Jan; 66 (1): 60-65.
64. Hughes PJ. Propofol in acute porphyrias. *Anaesthesia* 1990; 45 (5): 415.
65. Mitterschiffthaler G, Theiner A, Hetzel H, Fuith LC. Safe use of propofol in a patient with acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 1988; 60 (1): 109-111.
66. Tidmarsh MA, Baigent DF. Propofol in acute intermittent porphyria. *Br J Anaesth* 1992; 68 (2): 230.
67. Kasraie N, Cousins TB. Propofol and the patient with hereditary coproporphyria. *Anesth Analg* 1993; 77 (4): 862-863.
68. Bohrer H, Schmidt H, Motsch J. Propofol and the patient with hereditary coproporphyria. *Anesth Analg* 1994; 78 (6): 1200-1201.
69. Nordmann Y, Grandchamp B, Phung N, de Verneuil H, Grellier M, Neiré J. Coproporphyrinogenoxidase deficiency in hereditary coproporphyria. *Lancet* 1977; 1 (8003): 140.
70. Elcock D, Norris A. Elevated porphyrins following propofol anaesthesia in acute intermittent porphyria. *Anaesthesia* 1994; 49 (11): 957-958.
71. Arisvatham SJ, Johnson TW et al. Prolonged loss of consciousness and elevated porphyrins following propofol administrations. Case reports. *Anesthesiology* 1998; 89: 1029-1031.
72. Bohrer H, Schmidt H, Martin E, Lux R, Bolsen K, Goerz G. Testing the porphyrinogenicity of propofol in a primed rat model. *Br J Anaesth* 1995; 75 (3): 334-338.
73. Evans PR, Graham S, Kumar CM. The use of sevoflurano in acute intermittent porphyria. *Anaesthesia* 2001; 56: 388-389.
74. Messmer M, Gerheuser F, Forst H. Desflurane in acute intermittent porphyria. *Anaesthesist* 2004; 53 (3): 244-248.
75. Buzaleh AM, García-Bravo M, Navarro S, Moran-Jiménez MJ, Méndez M, Batlle A, Fontanellas A, de Salamanca RE. Volatile anaesthetics induce biochemical alterations in the heme pathway in a B-lymphocyte cell line established from hepatoerythropoietic porphyria patients (LBHEP) and in mice inoculated with LBHEP cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36 (2): 216-222.
76. Lin YC, Chen L. Atracurium in a patient with acute intermittent porphyria. *Anesth Analg* 1990; 71: 440-441.
77. Bohrer H, Schmidt H, Bach A, Martin E, Kohl B, Bolsen K, Goerz G. Porphyrinogenic effects of atracurium, vecuronium, and pancuronium in a primed rat model. *Lab Anim Sci* 1994; 44 (4): 326-330.
78. McColl KE, Thompson GG, Moore. Studies in laboratory animals to assess the safety of anti-inflammatory agents in acute porphyria *MRAnn. Rheum Dis* 1987; 46 (7): 540-542.
79. McNeill MJ, Bennet A. Use of regional anaesthesia in a patient with acute porphyria. *Br J Anaesth* 1990; 64 (3): 371-373.
80. Chemmanur AT, Bonkovsky HL. Hepatic porphyrias: Diagnosis and management. *Clin Liver Dis* 2004; 8 (4): 807-838.
81. Mustajoki P, Mustajoki S, Rautio A, Arvela P, Pelkonen O. Effects of heme arginate on cytochrome P450-mediated metabolism of drugs in patients with variegate porphyria and in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56 (1): 9-13.
82. Pivalizza EG, Abramson DC, Gottschalk LI. Porphyria, cardiopulmonary bypass, and volatile anesthetics. *Anesth Analg* 1996; 83 (3): 658.
83. Ashley EM. Anaesthesia for porphyria. *Br J Hosp Med* 1996; 56 (1): 37-42.