



# Avances en el diagnóstico y tratamiento de la porfiria intermitente aguda

Jaramillo-Calle DA, Zapata-Cárdenas A

## Resumen

La porfiria intermitente aguda es la más frecuente de las porfirias hepáticas agudas. Ésta es causada por mutaciones de herencia autosómica dominante en el gen HMBS, que generan déficit de la enzima porfobilinógeno desaminasa en la vía biosintética del grupo hemo. Se caracteriza por síntomas neuroviscerales potencialmente letales, que incluyen dolor abdominal, vómito, estreñimiento, debilidad muscular, convulsiones. Estos ataques son desencadenados por medicamentos, ayuno, alcohol, cambios hormonales, estrés, entre otros. Su tratamiento incluye altas cargas de carbohidratos, hemina intravenosa y soporte médico. Algunos pacientes que padecen ataques agudos recurrentes pueden requerir hemina profiláctica o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. El trasplante hepático está indicado para los pacientes resistentes a esos tratamientos. Las complicaciones crónicas de la enfermedad incluyen carcinoma hepatocelular, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y dolor crónico.

**PALABRAS CLAVE:** porfiria intermitente aguda, diagnóstico, tratamiento, prevención, síntomas neurológicos, crisis.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):655-667.

# Advances in diagnosis and treatment of acute intermittent porphyria.

Jaramillo-Calle DA, Zapata-Cárdenas A

## Abstract

Acute intermittent porphyria is the most frequent of the acute hepatic porphyrias. This is caused by mutations of autosomal dominant inheritance in the HMBS gene, which generate a deficiency of the enzyme porfobilinogen deaminase in the biosynthetic pathway of the heme group. It is characterized by potentially life-threatening neurovisceral symptoms, including abdominal pain, vomiting, constipation, muscle weakness and seizures. Such attacks are triggered by medications, fasting, alcohol, hormonal changes, stress, among others. Its treatment includes high carbohydrate loads, intravenous hemin, and medical support. Some patients who develop recurrent acute attacks may require prophylactic hemin or gonadotropin-releasing hormone analogs. Liver transplantation is indicated for patients refractory to those treatments. Chronic complications of the disease include hepatocellular carcinoma, hypertension, chronic kidney disease, and chronic pain.

**KEYWORDS:** acute intermittent porphyria; diagnosis; treatment; prevention; neurological symptoms; crisis

Universidad de Antioquia, Colombia.

**Recibido:** 19 de abril 2017

**Aceptado:** junio 2017

## Correspondencia

Dr. Daniel Alexander Jaramillo Calle  
danieljaramilloocalle@gmail.com  
aazc009@yahoo.com

## Este artículo debe citarse como

Jaramillo-Calle DA, Zapata-Cárdenas A. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la porfiria intermitente aguda. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):655-667.  
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1405>

## ANTECEDENTES

La porfiria intermitente aguda es la más común de un grupo de enfermedades raras llamadas porfirias hepáticas agudas. Es causada por mutaciones de herencia autosómica dominante en el gen HMBS (MIM: 609806), que ocasionan deficiencia parcial de la enzima porfobilinógeno desaminasa (PBGD o hidroximetilbilano sintasa).<sup>1</sup> Esta enzima es la tercera en la vía biosintética del grupo hemo y cataliza la condensación de cuatro moléculas de porfobilinógeno (PBG) en un tetrapirrol lineal denominado hidroximetilbilano. Las mutaciones genéticas son de penetrancia incompleta, por lo que sólo una minoría de los portadores padecen síntomas neuroviscerales. Así, la enfermedad puede subclasicarse como manifiesta y latente. En la forma latente los portadores de las mutaciones patogénicas nunca han manifestado síntomas y se diagnosticaron por medio de tamizaje genético.<sup>2</sup> Esta revisión se centra en los aspectos epidemiológicos y clínicos de la porfiria intermitente aguda. Los conceptos bioquímicos y fisiopatológicos están fuera de su alcance.

### Prevalencia, incidencia y mortalidad

La prevalencia e incidencia de la porfiria intermitente aguda varían entre regiones y dependiendo de si se considera o no a los casos latentes. En Europa la prevalencia de porfiria intermitente aguda manifiesta es de 5 a 23 casos por cada millón de habitantes, con media de 5.9 casos.<sup>3</sup> Las mayores prevalencias de la enfermedad se han reportado en Nordland (Noruega) y Arjeplog (Norte de Suecia) con 600 y 2000 casos por cada 100,000 habitantes, respectivamente.<sup>4</sup> Ello se debe a un efecto fundador para la mutación p.W198X. Cuando se considera la porfiria intermitente aguda asintomática, estudios de tamizaje genético han demostrado que las mutaciones patogénicas en el gen HMBS son 100 veces tan prevalentes como la porfiria intermitente aguda

sintomática, lo que sugiere una penetrancia de alrededor de 1%.<sup>5</sup> La incidencia anual de la enfermedad manifiesta en Europa se ha calculado entre 0.11 y 0.22 nuevos casos por cada millón de habitantes, con promedio de 0.12 nuevos casos. No obstante, en Suecia, esta cifra es al menos dos veces la de los demás países europeos (0.51:1,000,000).<sup>3</sup>

Más de la mitad de las muertes por porfiria intermitente aguda ocurre durante el primer o segundo episodio sintomático.<sup>6</sup> Kostrzewska y Gregor<sup>7</sup> estimaron que en el decenio de 1960 la mortalidad por porfiria intermitente aguda era de 52%. No obstante, los estudios han reportado una notable reducción en esas cifras en las últimas décadas,<sup>8</sup> hasta alcanzar en algunas regiones mortalidad menor a 10%.<sup>7</sup> Este descenso puede atribuirse a la mejor caracterización de la enfermedad, la formación de centros especializados para la atención de las porfirias, el tamizaje genético a familiares asintomáticos y el tratamiento temprano con hemina intravenosa.<sup>3,8,9</sup> Pese a ello, Jeans y su grupo<sup>6</sup> reportaron que la mortalidad global y por suicidio de los pacientes con porfiria intermitente aguda es 3 y 370 veces la de la población general, respectivamente.

### Factores precipitantes de los síntomas neuroviscerales

Las mutaciones en el gen HMBS no son suficientes para causar la expresión clínica de la porfiria intermitente aguda, debido a que la capacidad residual de la enzima PBGD es suficiente para suplir las necesidades basales de hemo del organismo.<sup>10</sup> Se necesitan factores (endógenos u exógenos) capaces de inducir (directa o indirectamente) a la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1 (ALAS1) para descompensar la homeostasis biosintética de hemo y aumentar la producción de porfirinas y sus precursores, que son las moléculas relacionadas con la aparición de síntomas.<sup>11</sup> Incluso ante estos precipitantes,



sólo algunos de los portadores de las mutaciones genéticas padecen síntomas. Por lo general, en un paciente se identifican dos o más de esos factores,<sup>8</sup> entre los más frecuentes destacan: medicamentos, infecciones, consumo de alcohol, cigarrillo, cirugías y cambios hormonales. Otros factores incluyen ayuno, estrés mental, desgaste físico, insomnio, ambiente laboral adverso y alimentos.<sup>4</sup> En general, se considera que los medicamentos son el factor precipitante más común; no obstante, esto varía entre estudios. Por ejemplo, Mykletun y su grupo<sup>4</sup> encontraron que el estrés psicológico es el precipitante reportado con más frecuencia por los pacientes noruegos. Asimismo, Bylesjö y colaboradores<sup>12</sup> reportaron que entre las mujeres suecas los cambios hormonales premenstruales son los precipitantes más importantes. Lo anterior puede guardar relación con la variabilidad en los precipitantes evaluados en cada estudio.

#### Ataques agudos de porfiria

Se denomina ataques agudos de porfiria a la aparición progresiva de síntomas neuroviscerales en un paciente con porfirias hepáticas agudas, que son desencadenados por factores inductores de la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1. Estos ataques son más graves e incluso 14 veces más frecuentes en la porfiria intermitente aguda que otras porfirias hepáticas agudas dominantes.<sup>13</sup> Por lo general, inician después de la pubertad, son más frecuentes entre los 20 y 40 años de edad y son más comunes en mujeres.<sup>14</sup> Lo anterior se debe a que las hormonas sexuales tienen un papel fundamental en la fisiopatología de los ataques agudos de porfiria.<sup>11</sup> Éstos suceden excepcionalmente en niños y cuando ocurren con frecuencia son más graves y mortales, pues muchos casos se deben a mutaciones homocigóticas o suceden en concomitancia con otras enfermedades debilitantes, como epilepsia.<sup>15</sup> Los pacientes con concentraciones urinarias altas de PBG durante los períodos asintomáticos tienen mayor riesgo de manifestar síntomas.<sup>8</sup>

#### Manifestaciones clínicas de los ataques agudos de porfiria

La porfiria intermitente aguda es conocida como la “pequeña imitadora” debido a que los ataques agudos de porfiria tienen gran heterogeneidad clínica y pueden simular un amplio espectro de enfermedades más prevalentes en cualquier sistema corporal (nervioso, cardiovascular, respiratorio, genitourinario y gastrointestinal). Sin embargo, todos los síntomas y signos ocasionados por los ataques agudos de porfiria son de origen neurológico (central, periférico y autonómico) y se deben al daño de los nervios que inervan los órganos que componen esos sistemas.<sup>16</sup> No obstante, la orina de tonalidades rojizas, que es una de las características distintivas de los ataques agudos de porfiria, se debe al exceso de PBG en la orina que al exponerse a la luz se oxida a uroporfirina y porfobilina.<sup>17</sup>

Los ataques agudos de porfiria frecuentemente inician con una fase prodromática, con predominio de síntomas comportamentales leves. Cerca de 90% de los pacientes cursa con dolor abdominal, que suele ser grave, continuo, escasamente localizado y asociado con otros hallazgos gastrointestinales, como: náuseas, vómito, estreñimiento, distensión abdominal y disminución de los ruidos peristálticos.<sup>14</sup> La taquicardia es el signo clínico más común (80%) y puede deberse a disautonomía por porfiria o cualquier otra causa, como dolor o fiebre. La disautonomía por porfiria también puede manifestarse como hipertensión, hipotensión ortostática, inquietud, temblor, diaforesis, reflejos cardiovasculares anormales, disuria, disfunción vesical, incontinencia urinaria o rectal.

La neuropatía periférica puede ser motora, sensitiva o mixta. No se manifiesta en todos los pacientes, incluso, a pesar de que existan síntomas abdominales graves. Se manifiesta como dolor de las extremidades, debilidad muscular y pérdida de la sensibilidad. El dolor muscular

de las extremidades es a menudo la primera manifestación y, por lo general, aparece después del dolor abdominal, aunque en 5 a 10% de los casos su aparición es simultánea y algunas veces puede ser el único síntoma.<sup>18</sup> La debilidad muscular comúnmente es simétrica y comienza en los músculos proximales de las extremidades superiores, aunque también puede ser asimétrica e incluso focal.<sup>19</sup> Asimismo, puede manifestarse como parálisis ascendente aguda progresiva, imitando el síndrome de Guillain-Barré.<sup>20</sup> La parálisis es reversible en la mayoría de los casos, aunque puede requerir varios meses de rehabilitación física.<sup>1</sup> Los reflejos osteotendinosos están disminuidos o ausentes cuando la neuropatía es grave. Los nervios craneales están afectados en 75% de los pacientes con síntomas periféricos, el nervio facial y el vago son los más afectados y rara vez el nervio óptico.<sup>10</sup> La parálisis de los músculos de la respiración es la manifestación más grave, porque conduce a insuficiencia ventilatoria dinámica, que es la causa más común de muerte.<sup>6</sup>

Cualquier cambio en el estado mental o la existencia de convulsiones pueden ser muestra de afectación del sistema nervioso central.<sup>16</sup> La manifestación más común es la irritabilidad, pero puede aparecer cualquier alteración psiquiátrica como: ansiedad, insomnio, depresión, desorientación, alucinaciones, paranoia, fobias o somnolencia.<sup>21</sup> Debido a que la prevalencia de porfiria intermitente aguda es 20 veces más alta entre paciente psiquiátricos que en la población general,<sup>6</sup> a menudo es difícil determinar si los síntomas mentales crónicos se deben a la porfiria o a enfermedad psiquiátrica. Se han reportado ataques agudos de porfiria que cursan exclusivamente con manifestaciones psiquiátricas.<sup>22</sup> Las convulsiones afectan a 10-30% de los pacientes. En adolescentes y adultos por lo general no se manifiestan desde el comienzo de los ataques agudos de porfiria, pero en la infancia suelen preceder los demás síntomas

por muchos años.<sup>23</sup> Los más comunes son las convulsiones parciales con o sin generalización, pero pueden darse de cualquier tipo, incluso como *status epilepticus*.<sup>23</sup> Las convulsiones son un problema particularmente difícil de tratar en estos pacientes, debido a que el tratamiento es diferente si son una manifestación primaria de la porfiria intermitente aguda, si son secundarias a la hiponatremia relacionada con los ataques agudos de porfiria o si son parte de una epilepsia concomitante. Como casi todos los antiepilepticos pueden exacerbar los ataques agudos de porfiria, debe determinarse el contexto u origen de las convulsiones antes de prescribir un tratamiento anticonvulsivo prolongado.<sup>10</sup>

La porfiria intermitente aguda puede manifestar síntomas relacionados con afectación del tono vascular, como arritmias cardiacas por vasoespasmos coronarios,<sup>24</sup> alteraciones visuales por vasoespasmos retinianos,<sup>25</sup> lesión renal aguda por espasmo de la vasculatura renal<sup>26</sup> y ceguera cortical reversible por vasoespasio de las arterias cerebrales posteriores.<sup>27</sup> Además, se han reportado casos extraordinarios en los que la porfiria intermitente aguda se ha manifestado como un trauma mayor,<sup>28</sup> hemotórax espontáneo,<sup>29</sup> hemorragia subaracnoidea,<sup>30</sup> pancreatitis aguda,<sup>27</sup> hepatoesplenomegalia, ictericia o signos meníngeos.<sup>31</sup>

### Alteraciones hidroelectrolíticas

La hiponatremia comúnmente se observa durante los ataques agudos de porfiria y puede ayudar a sospechar el diagnóstico. Algunas veces se debe a secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).<sup>32</sup> Otras causas son la disminución del consumo de sodio y el aumento de las pérdidas gastrointestinales, renales o ambas. Los pacientes con hiponatremia grave e hipotonía o mialgias tienen riesgo alto de rabdomiólisis, especialmente tras la corrección de las concentraciones de sodio.<sup>33</sup> También se



manifiesta comúnmente hipomagnesemia e hipercalcemia, esta última probablemente por inmovilidad prolongada.<sup>10</sup>

### Diagnóstico

Debido a la inespecificidad de los ataques agudos de porfiria, rara vez puede establecerse el diagnóstico con base sólo en los hallazgos clínicos. Especialmente, porque enfermedades más prevalentes se manifiestan de manera similar. Sin embargo, existen escenarios en los que típicamente se establece el diagnóstico de ataques agudos de porfiria y ante los cuales debe considerarse diagnóstico diferencial (**Cuadro 1**).<sup>14,20</sup>

Los exámenes diagnósticos pueden dividirse en dos grupos: 1) los que confirman que los síntomas de un paciente con porfirias hepáticas agudas se deben a un ataque agudo de porfiria y

**Cuadro 1.** Escenarios diagnósticos de mayor probabilidad de un ataque agudo de porfiria en curso

Se recomienda cribado para ataques agudos de porfiria con porfobilinógeno y porfirinas totales en orina; ante la presencia de:

Dolor abdominal agudo, recurrente y sin causa clara, orina roja oscura (o ambos) más alguno de los siguientes:

1. Disautonomía
2. Manifestaciones psiquiátricas o neurológicas
3. Hiponatremia
4. Crisis hipertensiva sin causa aparente
5. Rabdomiólisis sin causa aparente
6. Familiar con porfiria intermitente aguda o antecedente de orina oscura
7. Recurrencias cíclicas asociadas con la menstruación

Polineuropatía aguda o recurrente (motora o mixta); asociada con cualquiera de las anteriores más alguno de los siguientes:

1. Axonopatía en estudio electromiográfico
2. Citoquímico de líquido cefalorraquídeo normal

Epilepsia resistente o psicosis aguda sin causa clara; con cualquiera de las anteriores

Diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré; con cualquiera de las anteriores

Basado en las referencias 14 y 20.

2) los que identifican el tipo de porfiria hepática aguda responsable del ataque agudo de porfiria.

### Diagnóstico de los ataques agudos

Para confirmar un ataque agudo de porfiria se requiere comprobar la producción y excreción elevada de porfirinas y sus precursores. Por esta razón, la medición de PBG y porfirinas totales en orina es la prueba de primera línea cuando se sospechan.<sup>34</sup> Para ello, existen pruebas cualitativas que detectan PBG en orina, como la prueba de Watson-Schwartz y la de Hösch. Estas pruebas se consideran positivas cuando se observa un cambio en la coloración de la muestra a tonalidades rojas o violetas.<sup>35</sup> No obstante, la Red Británica e Irlandesa de Porfirias no recomienda usarlas<sup>34</sup> debido a que son muy subjetivas, poco confiables y tienen muy baja sensibilidad y especificidad.<sup>34,36</sup> La prueba de Hoesch se considera más específica que la de Watson-Schwartz, debido a que no muestra falsos positivos con uroporfobilinógeno.<sup>37</sup> Si se utiliza alguna de estas pruebas se le debe considerar tamizaje y confirmar todo resultado positivo por medio de una prueba cuantitativa en la misma muestra, por el alto riesgo de falsos positivos.<sup>35</sup> La medición cuantitativa de PBG debe reportarse como la razón de PBG:creatinina y puede realizarse en una muestra de orina ocasional. Sin embargo, cuando la orina esté diluida (creatinina urinaria < 2 mmol/L) debe solicitarse una nueva toma a primera hora de la mañana.<sup>34</sup> La recolección de una muestra de 24 horas innecesariamente retrasa el diagnóstico y puede conducir a resultados equivocados debido a una recolección incompleta o problemas en su almacenamiento.<sup>34</sup>

No existe un nivel establecido para determinar que la medición cuantitativa de PBG es positiva.<sup>34</sup> No obstante, durante los ataques agudos de porfiria éstos por lo general superan más de 10 veces el límite superior normal, por lo

que un resultado normal en un paciente críticamente enfermo descarta un ataque agudo de porfiria.<sup>1</sup> Además, encontrar concentraciones elevadas de PBG urinario en un paciente sin diagnóstico previo de porfiria intermitente aguda y con síntomas neuroviscerales es suficiente para iniciar el tratamiento.<sup>1</sup> La mayor dificultad ocurre en los pacientes con ataques agudos de porfiria recurrentes, quienes pueden conservar una excreción urinaria alta de PBG, incluso en ausencia de síntomas.<sup>38</sup> Cuando se sospecha un ataque agudo de porfiria en esos pacientes, se recomienda hacer mediciones seriadas de PBG en orina para evaluar los cambios y solicitar apoyo de un experto en porfirias para interpretar los resultados. Además, cuando se interpretan esos resultados debe evaluarse si se siguieron adecuadamente las condiciones preanalíticas necesarias para su confiabilidad (**Cuadro 2**).<sup>34</sup> El PBG, al exponerse a la luz y el calor, se polimeriza espontáneamente a uroporfirina, disminuyendo su concentración en 37% en un día expuesto a la luz y 14% cuando está protegido.<sup>34</sup> Asimismo, debe tenerse en cuenta que la medición aislada de porfirinas totales en orina no es de ayuda, pues, aunque están elevadas cuando hay PBG aumentado, esto también puede encontrarse en enfermedades hepatobiliarias y alcoholismo.<sup>35</sup>

#### Confirmación del diagnóstico de porfiria intermitente aguda

Para confirmar el diagnóstico de porfiria intermitente aguda pueden medirse las porfirinas totales

**Cuadro 2.** Recomendaciones para el manejo de muestras de exámenes de porfirinas y sus precursores

1. Muestra de orina ocasional (10 a 20 mL) tomada durante los síntomas
2. Proteger la muestra de la luz hasta el momento del análisis (plástico negro)
3. Almacenar a 4°C
4. Remitir la muestra al laboratorio especializado en ≤ 24 horas

Basado en la referencia 34.

y fraccionadas en orina, heces y plasma para identificar el patrón característico. La porfiria intermitente aguda muestra concentraciones urinarias elevadas de ALA-PBG (PBG > ALA) y porfirinas totales (> uroporfirina y porfobilina), concentraciones fecales normales o ligeramente aumentadas de porfirinas totales (> uroporfirina) y concentraciones eritrocitarios normales de porfirinas.<sup>35</sup> De igual manera, puede medirse la actividad de la enzima PBGD o secuenciar el gen HMBS en busca de mutaciones.

#### Actividad enzimática de la PBGD

El 90% de los pacientes con porfiria intermitente aguda tiene menos de 50% de la actividad normal de la PBGD.<sup>39,40</sup> Sin embargo, esta prueba, como método diagnóstico, muestra dificultades que limitan su uso clínico: 1) sólo 10% de los pacientes con actividad enzimática subnormal padecen ataques agudos de porfiria, por lo que no sirve para distinguir entre porfiria intermitente aguda manifiesta y latente,<sup>40</sup> 2) 8% de los pacientes con porfiria intermitente aguda muestra valores intermedios, en los que el rango normal se solapa con el anormal,<sup>39</sup> 3) la actividad enzimática puede aumentar durante los ataques agudos de porfiria hasta dentro del rango normal y disminuir al rango subnormal durante la fase de remisión,<sup>41</sup> 4) menos de 15% de los pacientes con porfiria intermitente aguda tiene PBGD normal en eritrocitos, pero disminuida en fibroblastos y leucocitos, esto se conoce como porfiria intermitente aguda variante o tipo 2,<sup>42</sup> 5) las concentraciones enzimáticas disminuyen si se almacena de manera inadecuada antes de la medición.<sup>10</sup> Por todo lo anterior, la determinación de la actividad enzimática de la PBGD por sí sola no es suficiente para establecer el diagnóstico de porfiria intermitente aguda<sup>40</sup> y utilizarla de esa manera puede conducir a descartar erróneamente la enfermedad.<sup>41</sup> Además, algunos autores consideran innecesario su uso, porque las pruebas bioquímicas son suficientes



y mucho más económicas para confirmar la porfiria intermitente aguda.<sup>40</sup>

#### Análisis de ADN

El análisis del gen HMBS es más confiable que la medición de PBGD.<sup>10</sup> El 95% de los pacientes afectados tiene una mutación patogénica.<sup>43</sup> Sin embargo, su uso es complicado debido a la alta heterogeneidad genética de la porfiria intermitente aguda y a la alta frecuencia de mutaciones *de novo*. En la actualidad, hay reportadas 410 mutaciones patogénicas.<sup>44</sup> En ausencia de antecedente familiar de porfiria intermitente aguda con mutaciones conocidas, no deben realizarse estudios por rastreo de las regiones génicas con mayor frecuencia de mutaciones reportadas en otras poblaciones, pues su ausencia no descarta el diagnóstico. En esas condiciones, siempre debe secuenciarse completamente el gen. Después de identificadas las mutaciones en el paciente, el estudio de nuevos casos en esa familia es más fácil y se puede iniciar la búsqueda en las mismas regiones.<sup>14</sup> Más allá de lo anterior, el principal beneficio del análisis genético en las porfirias hepáticas agudas es el tamizaje de familiares asintomáticos, para prevenir su exposición a factores precipitantes y la aparición de un primer ataque agudo de porfiria.<sup>2</sup>

#### Tratamiento

Diagnosticar y tratar tempranamente los ataques agudos de porfiria son las medidas más importantes para reducir su morbilidad y mortalidad.<sup>9</sup> La primera medida ante un posible ataque agudo de porfiria es descartar que los síntomas no se deban a una afección aguda que requiera tratamiento urgente, como: apendicitis, pancreatitis u otras.<sup>1</sup> No obstante, estas afecciones pueden precipitar un ataque agudo de porfiria, por lo que ambas situaciones deben tratarse adecuadamente.

Los pilares fundamentales del tratamiento de los ataques agudos de porfiria son: 1) reconocer y retirar los precipitantes, 2) manejo sintomático y de soporte, 3) suprimir a la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1 y 4) prevenir las recurrencias.

#### Factores precipitantes, tratamiento sintomático y de soporte

Los factores precipitantes deben reconocerse y retirarse para detener la inducción permanente de la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1. Debe tenerse en cuenta que las manifestaciones clínicas de los ataques agudos de porfiria pueden funcionar a su vez como inductores, por lo que situaciones, como: dolor, vómito, intolerancia a la vía oral, alteraciones psiquiátricas, convulsiones, estreñimiento y retención urinaria, entre otras, deben tratarse adecuadamente (**Cuadro 3**).

Además, la mayoría de los pacientes requerirán ser hospitalizados para una vigilancia estrecha y soporte médico.<sup>1</sup> Debido a que los pacientes pueden deteriorarse rápidamente, se recomienda tener a disposición una unidad de cuidados intensivos para soporte ventilatorio y nutricional avanzado. La seguridad de la nutrición parenteral en estos pacientes no se ha evaluado, pero de requerirse puede usarse. Sin importar la vía, se debe garantizar una adecuada nutrición y reevaluar semanalmente el estado nutricional para prevenir el catabolismo y reducir el riesgo de futuros ataques agudos de porfiria.<sup>1</sup> Los pacientes con vía oral deben recibir una dieta con 60 a 70% de carbohidratos y éstos deben contarse como parte del aporte de glucosa diario. Asimismo, deben adoptarse todas las medidas necesarias para prevenir la administración inadvertida de medicamentos porfirinogénicos y, a la par, debe mantenerse un estrecho seguimiento clínico y de laboratorio (**Cuadro 4**).

**Cuadro 3.** Tratamiento sintomático de elección en pacientes con ataques agudos de porfiria

Síntoma	Tratamiento <sup>a</sup>
Convulsiones <sup>b</sup>	Diazepam
Insomnio	
Ansiedad	
Dolor	Opiáceos Gabapentina; pregabalina Acetaminofén Aspirina
Náuseas	Clorpromazina
Vómitos	
Alucinaciones/delirio	
Hipertensión	β-bloqueadores
Taquicardia	
Estreñimiento	Lactulosa
Paresia bulbar (disfagia, disfonía, disartria) <sup>c</sup>	Sonda nasogástrica
Disfunción vesical	Sonda vesical
Alteración del estado de conciencia	Unidad de cuidados intensivos
Debilidad muscular	Fisioterapia

<sup>a</sup> Siempre revise el medicamento a administrar en [www.drugs-porphyrrias.org](http://www.drugs-porphyrrias.org)

<sup>b</sup> Primero descartar hiponatremia. Tratar en la unidad de cuidados intensivos.

<sup>c</sup> Signos de mal pronóstico; vigilancia estrecha.

Basado en las referencias 14 y 47.

**Cuadro 4.** Medidas de seguridad y seguimiento de los pacientes con porfiria intermitente aguda

Medidas de seguridad hospitalaria	
• Revisar diariamente medicamentos administrados y retirar los innecesarios	
• Dejar rótulos de alarma para la administración de medicamentos (en el paciente; cama e historia clínica)	
• Comidas frecuentes (al menos cada 2 h)	
Seguimiento durante la hospitalización	
Ionograma <sup>a</sup> ; función renal	Diario
Hemograma y recuento leucocitario; función hepática, proteína C reactiva, calcio y magnesio	Cada 3 días
Pruebas de coagulación <sup>b</sup>	Cada 3 días
Vitaminas B <sub>9</sub> y B <sub>12</sub> , hierro, ferritina <sup>b,c</sup>	Mensual
Evaluación nutricional	Semanal
Seguimiento a largo plazo	
Ferritina <sup>d</sup>	Anual o c/10-15 dosis de hemina
Presión arterial, función renal, proteinuria <sup>e</sup>	Anual

<sup>a</sup> Si hay hiponatremia, cada 8-12 horas hasta que se alivie.

<sup>b</sup> Sólo en ataques agudos de porfiria graves.

<sup>c</sup> Al ingreso; si el paciente sufre ataques agudos de porfiria recurrentes o recibe hemina profiláctica.

<sup>d</sup> Si el paciente recibe hemina profiláctica.

<sup>e</sup> Desde el diagnóstico.

Basado en la referencia 47.

### Tratamiento supresor de la enzima ácido aminolevulínico sintasa 1

Debe tenerse en cuenta que ningún tratamiento revierte el daño neurológico establecido y, por ello, los pacientes con ataques agudos de porfiria avanzados pueden permanecer sintomáticos a pesar del tratamiento adecuado. Los síntomas desaparecen de manera paulatina en tanto las fibras nerviosas se regeneran fisiológicamente. Sardh y colaboradores encontraron que las concentraciones plasmáticas de PBG son un biomarcador sensible de la evolución clínica de un ataque agudo de porfiria, más que las concentraciones plasmáticas de ALA y las urinarias de ALA-PBG.<sup>45</sup>

La glucosa es el tratamiento estándar de los ataques leves, que son los que cursan con dolor abdominal leve, sin vómito, parálisis, convulsiones ni hiponatremia. Se debe garantizar un aporte de 300 a 500 g/día, en todos los pacientes sin importar su gravedad.<sup>46</sup> En los casos leves puede administrarse por vía oral y en los graves por vía intravenosa (dextrosa 10-20%, combinada con dieta cuando sea posible). En este último caso existe riesgo alto de empeorar la hiponatremia causada por los ataques agudos de porfiria, por lo que se recomienda vigilar regularmente el sodio plasmático, idealmente, antes de iniciar la infusión y durante la misma.

La hemina está indicada en los ataques agudos de porfiria graves que son los que cursan con



dolor abdominal grave o prolongado, vómito persistente, intolerancia a la vía oral, hiponatremia, convulsiones, psicosis o neuropatía.<sup>47</sup> Es la medida más efectiva de tratamiento, disminuye el dolor, la producción y excreción de precursores de porfirinas y la estancia hospitalaria.<sup>9</sup> Hay dos presentaciones, un complejo de hemina con arginina (Normosang, Orphan Europe),<sup>48</sup> disponible en Europa y otros continentes, y una preparación liofilizada de hematina (Panhematin, Recordati Rare Diseases Inc.)<sup>49</sup> disponible en Estados Unidos. Aunque los fabricantes recomiendan prepararla en solución salina<sup>48</sup> o agua destilada,<sup>49</sup> los estudios han demostrado que una dilución equimolar en albúmina humana es más estable y tiene menos riesgo de tromboflebitis y coagulación intravascular diseminada,<sup>50</sup> por lo que se recomienda esta forma de preparación.<sup>51</sup> Deben administrarse 3 mg/kg/día de hemina durante al menos 4 días.<sup>48</sup> La mayoría de los pacientes se recupera luego de cinco días de tratamiento.<sup>9</sup> Los pacientes en estado crítico pueden requerir cursos más largos y repetir la dosis diaria (no antes de 12 horas ni más de 6 mg/kg/día).<sup>49</sup> Su preparación y condiciones óptimas de administración se resumen en el **Cuadro 5**.

En la actualidad se están desarrollando y estudiando nuevas terapias contra la porfiria intermitente aguda. Hace poco se evaluó una terapia con ARN interferente pequeño dirigido al hígado por nanopartículas lipídicas para silenciar directamente la expresión del gen ALAS1, que demostró ser más efectiva y rápida que la hemina en reducir las concentraciones de ALA-PBG y tratar los ataques agudos de porfiria en modelos animales, sin alterar la función hepática ni de las hemoproteínas. Además, con su administración profiláctica se logró un efecto preventivo prolongado.<sup>52</sup> Asimismo, se está investigando una terapia génica con vectores adenovirales codificantes de PBGD, que se encontró es segura en humanos, pero inefectiva en reducir las concentraciones de ALA-PBG.<sup>53</sup>

**Cuadro 5.** Dosis, preparación y administración de la hemina intravenosa

Dosis	3 mg/kg/día; por 4 días Máximo: 250 mg o 6 mg/kg/día
Preparación	
<b>Panhematin</b> Vial con 313 mg de hematina humana liofilizada (polvo)	Agua estéril: diluir un vial en 43 mL (~7 mg/mL) <sup>a</sup> AH: diluir un vial en 132 mL al 25%. (~ 2.4 mg/mL) <sup>a</sup>
<b>Normosang</b> Ampollas de 10 mL (25 mg/mL de hemina)	SS 0.9%: diluir una ampolla en 100 mL (~ 2.3 mg/mL) <sup>a</sup> AH: diluir una ampolla en 100 mL a 4-20%
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No agitar la mezcla (realizar 15 a 20 movimientos circulares)</li> <li>2. Pasar la mezcla a un frasco estéril de 150 mL utilizando una jeringa con un filtro de 5 micrones</li> <li>3. Rotular el frasco</li> <li>4. Proteger el frasco de la luz con una bolsa ámbar</li> </ol>	
Administración	
La dilución es estable por ≤ 1 hora	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Utilizar un acceso central o una vena periférica grande</li> <li>2. Utilizar una línea con un filtro de 15-20 µm</li> <li>3. Infundir la solución al menos en 30 minutos (SS0.9%) o 60 minutos (AH) [velocidad de infusión máxima: 1-2 mL/min]</li> <li>4. Postinfusión lavar la vena con SS0.9% (4 bolos de 10 mL) y dejar un goteo a gravedad hasta completar 250 mL</li> <li>5. Descartar la dilución no usada</li> </ol>	
*Puede administrarse heparina en dosis profilácticas para reducir el riesgo de tromboflebitis	

AH: albúmina humana; SS0.9%: solución salina a 0.9%.

<sup>a</sup>Concentración de hemina en la solución final.

Basado en las referencias 47 a 51.

#### Prevención y tratamiento de las recurrencias

Los ataques agudos de porfiria recurrentes se definen como 4 o más ataques agudos de porfiria que requieren hospitalización en un año.<sup>14</sup> Se manifiestan en 5% de las mujeres y 3% de los hombres después de un primer ataque agudo de porfiria.<sup>3</sup> Para prevenirlos se debe educar a los pacientes acerca de su enfermedad y darles los elementos necesarios para su tratamiento ambulatorio (**Cuadro 6**). Sin embargo, a pesar de seguir esas recomendaciones, algunos pacientes sufren recurrencias graves. La mayoría de

**Cuadro 6.** Medidas que deben ser adoptadas para el tratamiento ambulatorio y la prevención de las recurrencias de ataques agudos de porfiria

1. Educar al paciente acerca de los posibles factores precipitantes y la importancia de evitarlos
  2. Recomendar el uso de un diario para documentar posibles precipitantes detectados por el paciente
  3. Reforzar la importancia de no automedicarse y de informar al médico especialista en porfiria de cualquier medicación nueva
  4. Suministrar un brazalete/carnet de advertencia para la administración de medicamentos en condiciones de urgencia
  5. Proporcionar documentos que describan la enfermedad y resuman el tratamiento recomendado en caso de urgencia
  6. Reforzar la importancia de consumir alimentos frecuentemente (cada 2 h) y recibir 60-70% de la dieta en carbohidratos
  7. Adoptar medidas para aumentar de peso en los pacientes con  $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$
- Si existiera, cualquier nivel de ferropenia debe ser corregido porque teóricamente altera la biosíntesis de hemo y predispone a los ataques agudos de porfiria
8. Informar acerca de grupos de pacientes o de apoyo para pacientes con porfiria

IMC: Índice de masa corporal.

Basado en las referencias 14 y 47.

ellos no muestra ningún patrón de recurrencia y requiere tratamiento profiláctico con hemina. No obstante, 10 a 30% de las mujeres padecen ataques cíclicos premenstruales durante la fase lútea, que pueden ser tratados con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).<sup>54</sup> Muy pocos casos no responden a ninguna de esas medidas y padecen ataques agudos de porfiria resistentes, que se definen como cualquiera de los siguientes: 1) ataques agudos de porfiria recurrentes con gran deterioro en la calidad de vida, a pesar del tratamiento profiláctico adecuado, 2) ataques agudos de porfiria recurrentes que ponen en riesgo la vida por múltiples episodios de insuficiencia ventilatoria, 3) intolerancia a la hemina por efectos adversos graves (anafilaxia, insuficiencia hepática o renal aguda) y 4) pérdida de los accesos venosos por trombosis.<sup>47</sup> En esos casos, la única alternativa terapéutica disponible es el trasplante hepático.

El tratamiento con análogos de GnRH busca suprimir la producción endógena de hormonas sexuales. Debe iniciarse durante los primeros días de la menstruación para reducir el riesgo de un ataque agudo de porfiria desencadenado por estimulación ovárica transitoria.<sup>1</sup> La terapia induce un estado posmenopáusico temprano, por lo que las pacientes sufren los síntomas vasomotores característicos y tienen mayor riesgo

de osteoporosis. Para disminuir eso, puede adicionarse terapia hormonal sólo con estradiol, iniciando con la menor dosis posible hasta hallar la dosis efectiva mejor tolerada.<sup>54</sup> Debido al mayor riesgo de cáncer endometrial asociado con la terapia con estrógeno sin oposición, debe adicionarse tratamiento con progesterna a intervalos regulares, pero con dosis individualizadas y tituladas desde la menor posible. No obstante, incluso 55% de las mujeres que reciben progesterna padecen ataques agudos de porfiria,<sup>54</sup> por lo que se requiere vigilancia estrecha. En esos casos se puede retirar el tratamiento con progesterna y prescribir análogos de GnRH a muy bajas dosis, para inhibir sólo parcialmente la ovulación, en asociación con la terapia con estradiol. No obstante, debe asegurarse seguimiento ecográfico del endometrio al menos dos veces por año.<sup>54</sup> Si todo lo anterior falla, puede intentarse profilácticamente una o dos dosis consecutivas de hemina en el momento adecuado de la segunda mitad del ciclo menstrual.<sup>47</sup>

El tratamiento profiláctico con hemina no está avalado por las agencias reguladoras, pero hay estudios que han demostrado su utilidad.<sup>19,55</sup> Se asocia con mejoría clínica y de la calidad de vida hasta en 70% de los pacientes.<sup>55</sup> No obstante, no existe un régimen profiláctico definido y su administración se basa principalmente en el criterio



del médico tratante. Como principio terapéutico, debe administrarse la dosis más baja necesaria para lograr la remisión completa, escalando desde la menor dosis (por ejemplo, una dosis mensual) hasta llegar a la dosis efectiva. Por un lado, para disminuir el riesgo de efectos adversos, como: hemosiderosis secundaria y fibrosis hepática<sup>56</sup> y, por el otro, porque se ha observado que la efectividad de la terapia disminuye paulatinamente con el número de dosis administradas y que los pacientes padecen taquifilaxia a la hemina.<sup>1</sup> De igual manera, se recomienda administrar por medio de un catéter venoso central permanente para disminuir el riesgo de tromboflebitis. Asimismo, que los pacientes cuenten con servicio de enfermería domiciliaria para reevaluar regularmente la efectividad de la terapia, vigilar las posibles complicaciones y ayudar al desarrollo normal de la vida diaria. Además, los pacientes con 3 o más años de profilaxis deben ser evaluados para sobrecarga de hierro y afectación orgánica (función renal, hepática, cardiaca y hematológica) cada 6 a 12 meses o 10 a 15 dosis.<sup>47</sup>

El trasplante hepático está indicado en los casos de ataques agudos de porfiria resistentes. Se considera curativo en términos bioquímicos y clínicos al corregir la deficiencia enzimática, restaurar las concentraciones normales de ALA-PBG y aliviar los síntomas de manera permanente. Se han reportado más de una decena de casos en pacientes con porfiria intermitente aguda, ninguno de ellos tenía carcinoma hepatocelular. La tasa de supervivencia es igual que en otras indicaciones.<sup>57</sup>

### Complicaciones y seguimiento a largo plazo

Los pacientes con porfiria intermitente aguda tienen mayor riesgo de sufrir carcinoma hepatocelular en ausencia de cirrosis. A pesar de ello, sólo en Suecia se ha demostrado la relación costo-efectividad del tamizaje ecográfico anual

después los 50 años de edad.<sup>58</sup> Asimismo, algunos autores recomiendan tamizar para porfiria intermitente aguda ante un carcinoma hepatocelular sin cirrosis.<sup>59</sup> Además, los pacientes con porfiria intermitente aguda sintomática tienen mayor frecuencia de hipertensión y enfermedad renal crónica,<sup>60</sup> por lo que se recomienda evaluar anualmente la función renal y la proteinuria.

### REFERENCIAS

1. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol* 2017;176(4):527-538. doi:10.1111/bjh.14459
2. Whatley SD; Badminton MN. Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families. *Ann Clin Biochem* 2013;50(Pt 3):204-16. doi:10.1177/0004563212473278.
3. Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach JC. The incidence of inherited porphyrias in Europe. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(5):849-57. doi:10.1007/s10545-012-9544-4
4. Mykletun M, Aaesand AK, Støle E, Villanger JH, Tollånes MC, Baravelli C, et al. Porphyrias in Norway. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2014;134(8):831-6. doi:10.4045/tidsskr.13.0649
5. Chen B; Solis-Villa C; Hakenberg J; Qiao W; Srinivasan RR; Yasuda M; et al. Acute intermittent porphyria: Predicted pathogenicity of HMBS variants indicates extremely low penetrance of the autosomal dominant disease. *Hum Mutat* 2016;37(11):1215-22. doi:10.1002/humu.23067
6. Jeans JB, Savik K, Gross CR, Weimer MK, Bossenmaier IC, Pierach CA, et al. Mortality in patients with acute intermittent porphyria requiring hospitalization: a United States case series. *Am J Med Genet* 1996;65(4):269-73.
7. Kostrzewska E, Gregor A. 35 Years of effort to improve the diagnosis of porphyria. *Przegl Lek* 1999;56(9):576-8.
8. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: occurrence of acute attacks; precipitating factors; and associated diseases. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(1):1-13.
9. Mustajoki P, Nordmann Y. Early Administration of Heme Arginate for Acute Porphyric Attacks. *Arch Intern Med* 1993;153(17):2004-8.
10. Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, Desnick RJ. Disorders of Heme Biosynthesis: X-Linked Sideroblastic Anemia and the Porphyrias | The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease | OMIM® | McGraw-Hill Medical (2017) (En línea) (Citado: 2017 Feb 12). Ommbid.mhmedical.com. doi:10.1036/ommbid.153
11. Jaramillo-Calle DA. El grupo hemo y la ácido aminolevulínico sintasa 1 en la fisiopatología de los ataques agudos de porfiria. *Rev del Lab Clínico* 2016 (En prensa). doi:10.1016/j.labcli.2016.08.003

12. Bylesjö I, Wikberg A, Andersson C. Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: A population-based study. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69(5):612-8. doi:10.1080/00365510902935979
13. Hift RJ, Meissner PN. 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. doi:10.1097/01.md.0000152454.56435.f3
14. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*. 2015;8:201-14. doi:10.2147/TACG.S48605
15. Kaplan PW, Lewis DV. Juvenile acute intermittent porphyria with epilepsy: A case report and review of the literature. *J Child Neurol* 1986;1(1):38-45. doi:10.1177/088307388600100106
16. Simon NG, Herkes GK. The neurologic manifestations of the acute porphyrias. *J Clin Neurosci* 2011;18(9):1147-53. doi:10.1016/j.jocn.2011.01.003
17. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 2006;135(3):281-92. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06289.x
18. Andersson C, Nilsson A, Bäckström T. Atypical attack of acute intermittent porphyria – paresis but no abdominal Pain. *J Intern Med* 2002;252(3):265-70. doi:10.1046/j.1365-2796.2002.01020.x
19. Bonkovsky HL, Maddukuri VC, Yazici C, Anderson KE, Bissell DM, Bloomer JR, et al. Acute porphyrias in the USA: Features of 108 Subjects from Porphyria Consortium. *Am J Med* 2014;127(12):1233-41. doi:10.1016/j.amjmed.2014.06.036.Acute
20. Schutte CM, van der Meyden CH, van Niekerk L, Kakaza M, van Coller R, Ueckermann V, et al. Severe porphyric neuropathy - Importance of screening for porphyria in Guillain-Barré syndrome. *S Afr Med J* 2015;106(1):44-7. doi:10.7196/SAMJ.2016.V106I1.10118
21. Crimlisk HL. The little imitator--porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62(4):319-28. doi:10.1136/jnnp.62.4.319
22. Ellencweig N, Schoenfeld N, Zemishlany Z. Acute Intermittent Porphyria: Psychosis as the Only Clinical Manifestation. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2006;43(1):52-6. [http://doctor-sonly.co.il/wp-content/uploads/2011/12/2006\\_1\\_10.pdf](http://doctor-sonly.co.il/wp-content/uploads/2011/12/2006_1_10.pdf)
23. Solinas C, Vajda FJ. Epilepsy and porphyria: new perspectives. *J Clin Neurosci* 2004;11(4):356-61. doi:10.1016/j.jocn.2003.08.007
24. Eliaser M, Kondo B. Electrocardiographic changes associated with acute porphyria. *Am Heart J* 1942;24(5):696-702. doi:10.1016/S0002-8703(42)91073-1
25. Wolter J, Clark R, Kallet H. Ocular involvement in acute intermittent porphyria. *Am J Ophthalmol* 1972;74:666-74. doi:10.1016/0002-9394(72)90828-8
26. Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B, Lithner F. Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study. *J Intern Med* 2000;248(4):319-25. doi:10.1046/j.1365-2796.2000.00743.x
27. Shen FC, Hsieh CH, Huang CR, Lui CC, et al. Acute intermittent porphyria presenting as acute pancreatitis and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Acta Neurol Taiwan* 2008;17(3):177-83.
28. Norton J, Hymers C, Stein P, Jenkins JM, Bew D. Acute porphyria presenting as major trauma: Case report and literature review. *J Emerg Med* 2016;51(5):e115-122. doi:10.1016/j.jemermed.2016.06.058
29. Buitrago J, Santa SV. Hemotorax espontáneo: una forma inusual de presentación de la Porfiria intermitente aguda. *Biomedica* 2009;29(3):339-47. doi:10.7705/biomedica.v29i3.4
30. van Heyningen C, Simms DM. Acute intermittent porphyria presenting with a subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem* 2008;45(Pt 6):610-1. doi:10.1258/acb.2008.008084
31. Argüello M, Vergara I, Mora MC, Lastra G, Ospina JE, Yunis E, et al. Porfiria intermitente aguda Estudio de 23 casos. *Acta Médica Colombiana* 1978;3(4):217-40. <http://www.actamedicacolombiana.com/cont.php?id=169&id2=1488>
32. Hellman ES, Tschudy DP, Bartter FC. Abnormal electrolyte and water metabolism in acute intermittent porphyria. *Am J Med* 1962;32:734-46. doi:10.1016/0002-9343(62)90163-8
33. García-Martul M, Santana-Cabrera L, Santos-Moyano Z, Sánchez-Palacios M. Rhabdomyolysis after correction of severe to an attack of acute intermittent porphyria. *Neurología* 2008;28(5):563-4.
34. Woolf J, Marsden JT, Degg T, Whatley S, et al. Best practice guidelines on first-line laboratory testing for porphyria. *Ann Clin Biochem* 2017;54(2):188-198. doi:10.1177/0004563216667965
35. Deacon AC, Elder GH. ACP Best Practice No 165: front line tests for the investigation of suspected porphyria. *J Clin Pathol* 2001;54(7):500-7. doi:10.1136/jcp.54.7.500
36. Buttery JE, Carrera AM, Pannall PR. Analytical sensitivity and specificity of two screening methods for urinary porphobilinogen. *Ann Clin Biochem* 1990;27(Pt 2):165-6. doi:10.1177/0004563290002700217
37. Plerach CA, Cardinal R, Bossenmaier I, Watson CJ. Comparison of the Hoesch and the Watson-Schwartz tests for urinary porphobilinogen. *Clin Chem* 1977;23(9):1666-8. <http://clinchem.aaccjnl.org/content/clinchem/23/9/1666.full.pdf>
38. Marsden JT, Rees DC. Urinary excretion of porphyrins; porphobilinogen and δ-aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria. *J Clin Pathol*. 2014;67(1):60-5. doi:10.1136/jclinpath-2012-201367
39. Gross U, Jacob K, Frank M, Doss MO. Haem precursors and porphobilinogen deaminase in erythrocytes and lymphocytes of patients with acute intermittent porphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1997;43(1):29-35.
40. Grob U, Puy H, Jacob K, Deybach JC, et al. Biochemical compared to molecular diagnosis in acute intermittent porphyria. *J Inher Metab Dis* 2006;29(1):157-61. doi:10.1007/s10545-006-0155-9



41. Kostrzewska E, Gregor A. Increased activity of porphobilinogen deaminase in erythrocytes during attacks of acute intermittent porphyria. *Ann Clin Res* 1986;18(4):195-8.
42. Sassa S. Diagnosis and therapy of acute intermittent porphyria. *Blood Rev* 1996;10(1):53-8. doi:10.1016/S0268-960X(96)90020-X
43. Whatley SD, Mason NG, Woolf JR, Newcombe RG, Elder GH, Badminton MN. Diagnostic strategies for autosomal dominant acute porphyrias: Retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the HMBS; CPOX; or PPOX gene. *Clin Chem* 2009;55(7):1406-14. doi:10.1373/clinchem.2008.122564
44. Cardiff, UK: Institute of Medical Genetics in Cardiff CU. The Human Gene Mutation Database (2017). [Citado: 2017 Feb 12]. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=HMBS>
45. Sardh E, Harper P, Andersson DE, Floderus Y. Plasma porphobilinogen as a sensitive biomarker to monitor the clinical and therapeutic course of acute intermittent porphyria attacks. *Eur J Intern Med* 2009;20(2):201-7. doi:10.1016/j.ejim.2008.06.012
46. Harper P, Sardh E. Management of acute intermittent porphyria. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2014;2(4):349-68. doi:10.1517/21678707.2014.891456
47. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart M. Felicity. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. *Ann Clin Biochem* 2013;50(Pt3):217-23. doi:10.1177/0004563212474555
48. Normosang [Package Insert] Orphan Europe. [Citado: 2017 Feb 7]. [http://www.orphan-europe.com/files/files/SMPC/20151104\\_NORMOSANG\\_PRODUCT\\_INFORMATION.pdf](http://www.orphan-europe.com/files/files/SMPC/20151104_NORMOSANG_PRODUCT_INFORMATION.pdf)
49. PanHematin [Package insert]; Recordati Rare Diseases; Inc. 2013 [Citado: 2017 Feb 7]. <http://www.recordatirarediseases.com/wp-content/uploads/2015/11/Panhematin-PI-with-box-warning.pdf>
50. Siegert SW, Holt RJ. Physicochemical properties; pharmacokinetics; and pharmacodynamics of intravenous hematin: A literature review. *Adv Ther* 2008;25(9):842-57. doi:10.1007/s12325-008-0094-y
51. Anderson KE, Bonkowsky HL, Bloomer JR, Shellofsky SI. Reconstitution of Hematin for Intravenous Infusion. *Ann Intern Med* 2006;144(7):537-8. doi:10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00023
52. Yasuda M, Gan L, Chen B, Kadirvel S, Yu C, Phillips JD, et al. RNAi-mediated silencing of hepatic ALAS1 effectively prevents and treats the induced acute attacks in acute intermittent porphyria mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(21):7777-82. doi:10.1073/pnas.1406228111
53. D'Avola D, López-Franco E, Sangro B, Pañeda A, et al. Phase I open label liver-directed gene therapy clinical trial for acute intermittent porphyria. *J Hepatol*. 2016;65(4):776-83. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.012
54. Innala E, Bäckström T, Bixo M, Andersson C. Evaluation of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prevention of menstrual-related attacks in acute porphyria. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(1):95-100. doi:10.3109/00016340903390729
55. Marsden JT, Guppy S, Stein P, Cox TM, Badminton M, Gardiner T, et al. Audit of the Use of Regular Haem Arginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms. *JIMD Rep* 2015;22:57-65. doi:10.1007/8904\_2015\_411
56. Willandt B, Langendonk J, Biermann K, Meersseman W, D'heygere F, George C, et al. Liver Fibrosis Associated with Iron Accumulation Due to Long-Term Heme-Arginate Treatment in Acute Intermittent Porphyria: A Case Series. *JIMD Rep* 2016. 25:77-81. doi:10.1007/8904
57. Singal AK, Parker C, Bowden C, Thapar M, Liu L, McGuire BM. Liver Transplantation in the Management of Porphyria. *Hepatology* 2014;60(3):1082-9. doi:10.1002/hep.27086
58. Innala E, Andersson C. Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden. *J Intern Med* 2011;269(5):538-45. doi:10.1111/j.1365-2796.2010.02335.x
59. Deybach JC, Puy H. Hepatocellular carcinoma without cirrhosis: think acute hepatic porphyrias and vice versa. *J Intern Med* 2011;269(5):521-4. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02358.x
60. Pallet N, Mami I, Schmitt C, Karim Z, et al. High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria. *Kidney Int* 2015;88(2):386-95. doi:10.1038/ki.2015.97