

Porfiria aguda en el embarazo: diagnóstico y manejo

Alvaro Sepúlveda M., Jorge Hasbún F.

Departamento de Obstetricia y Ginecología, HCUCh.

SUMMARY *Intermittent acute porphyria during pregnancy is a rare disease. Due to its capacity to simulate an acute abdomen without any apparent cause, it requires an accurate diagnosis and a specific management. This review will present the epidemiology, physiopathology, classification, specific diagnostic criteria and management, focusing on the triggering factors and drugs contraindicated in this diagnosis.*

INTRODUCCIÓN

La porfiria es un síndrome secundario a alteraciones congénitas o adquiridas del metabolismo de las porfirinas⁽¹⁾, por un déficit enzimático de la vía metabólica del grupo hem que aumenta la circulación, acumulación y excreción de porfirinas en los tejidos⁽²⁾.

El grupo hem es un complejo ferroso de la protoporfirina IX, el cual se sintetiza en todos los tejidos, pero principalmente en el hígado (15 a 20%) y tejido eritropoyético (75 a 80%), combinándose con la globina para formar la hemoglobina. También participa en la formación de la mioglobina, del citocromo p450 y de los transportadores de electrones⁽³⁾.

La regulación del hem tiene dos vías: a nivel hepático, por la enzima hem oxidasa, en un *feedback* (+), en que el aumento excesivo de hem es degradado por esta enzima, disminuyendo su nivel. Otro mecanismo es con el ácido gamma-aminolevulínico sintetasa (ALA-S) por un *feedback* (-), ya que al disminuir el

hem, la ALA-S aumenta su secreción sobrestimulando la cadena de precursores y aumentando los valores finales de hem. Estos procesos son determinantes en la fisiopatología y tratamiento de esta enfermedad.

Las porfirinas son intermediarias o precursores del grupo hem; sin embargo, se desconoce su función específica en el organismo⁽³⁾. Los precursores de las porfirinas son incoloros, pero cuando se exponen a la luz y al oxígeno, espontáneamente se convierten en porfirinas con un color intenso y son fluorescentes al exponerse a la luz ultravioleta⁽⁴⁾.

CLASIFICACIÓN

En la vía metabólica del hem existen ocho etapas, cada una con una enzima específica, lo que determina la clasificación, de acuerdo al sitio del defecto enzimático (Figura 1); por lo tanto, una afección de cualquiera de estas enzimas produce una porfiria específica. Es una premisa que la primera enzima de la cadena, la ácido gamma-aminolevulínico sintetasa (ALA-S), por causas no

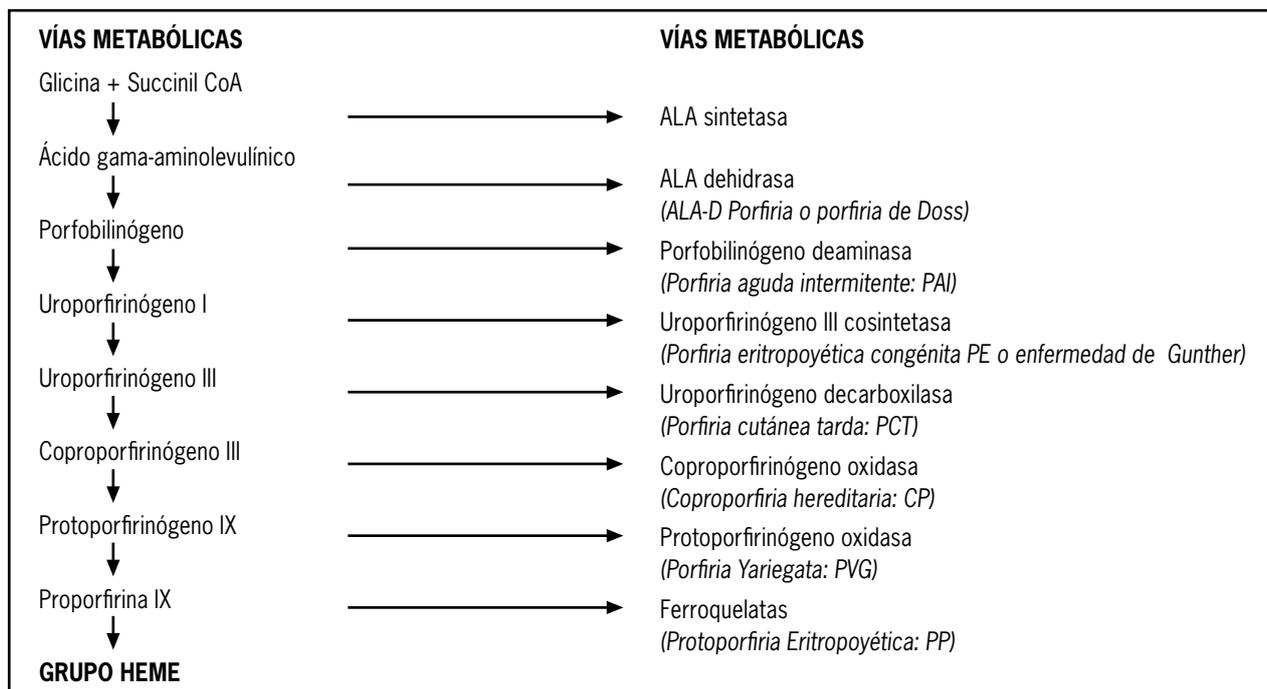


Figura 1. Vía metabólica del grupo hem y tipo de porfiria de acuerdo a enzima afectada⁽³⁾.

conocidas, nunca es afectada y las porfirias ocurren por alteración de las siete restantes.

La clasificación de las porfirias puede ser de laboratorio, clínica o según sitio de producción:

- Laboratorio: de acuerdo a la enzima afectada.
- Clínica: crisis agudas o manifestaciones crónicas.
- Sitio de producción: hepáticas o eritropoyéticas.

Debido a su utilidad práctica, la clasificación recomendada es la clínica.

Hay cuatro porfirias agudas y cuatro porfirias crónicas, siendo las primeras de expresión exclusivamente hepática y las segundas, pueden ser de expresión medular y/o hepáticas. Sus características se observan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1: Características de las porfirias de expresión aguda⁽³⁾.

TIPO PORFIRIA AGUDA	DEFECTO ENZIMÁTICO	HERENCIA	SITIO EXPRESIÓN
Deficiencia ALA deshidrasa	ALA deshidrasa	Autosómica recesiva	Hígado
Porfiria aguda intermitente	Porfobilinógeno deaminasa (PBG)	Autosómica dominante	Hígado
Coproporfiria hereditaria	Coproporfirinógeno oxidasa	Autosómica dominante	Hígado
Porfiria variegata	Protoporfirinógeno oxidasa	Autosómica dominante	Hígado

Tabla 2: Características de las porfirias de expresión crónica⁽³⁾.

TIPO PORFIRIA CRÓNICA	DEFECTO ENZIMÁTICO	HERENCIA	SITIO EXPRESIÓN
Porfiria cutánea tarda	Uroporfirinógeno decarboxilasa	Autosómica dominante o adquirida	Hígado
Porfiria hepato-eritropoyética	Uroporfirinógeno III decarboxilasa	Autosómica recesiva	Hígado, médula ósea
Porfiria eritropoyética	Ferroquelatasa	Autosómica dominante	Hígado, médula ósea
Porfiria eritropoyética congénita	Uroporfirinógeno III sintetasa	Autosómica recesiva	Médula ósea

EPIDEMIOLOGÍA

En la población general, las dos porfirias más frecuentes son: la porfiria cutánea tarda (PCT) que es la más frecuente de todas y la porfiria aguda intermitente (PAI) que es la más frecuente de las agudas, con una prevalencia de 5/100.000⁽³⁾.

Su incidencia real es imposible de conocer, ya que hay muchos portadores asintomáticos de la mutación que nunca presentan manifestaciones clínicas.

FISIOPATOLOGÍA

Debido a la importancia en el embarazo de la PAI, a continuación se explicará la fisiopatología de esta porfiria en específico: en la PAI la enzima alterada es la porfobilinógeno-deaminasa (PBG-D), lo que impide la síntesis de las porfirinas que continúan en la cadena, disminuyendo finalmente el grupo hem. Esto por *feedback* (-) determina hiperestimulación de la ALA-S y aumento de porfobilinógeno (PBG) y de ácido gamma amino-levulínico (ALA), precursores previos que se acumulan en

forma excesiva en diversos tejidos (Figura 3), lo que se utiliza para hacer el diagnóstico mediante su determinación en plasma y orina.

MANIFESTACIÓN CLÍNICA

La manifestación cutánea, propia de las porfirias crónicas, es secundaria a la fotosensibilidad propia de las porfirinas, las cuales se acumulan en los capilares dérmicos superficiales, reaccionando al contacto con la radiación UV, produciendo de esta manera lesiones tanto en la piel como en las mucosas expuestas. Las manifestaciones iniciales son lesiones eritematosas y ampollas, pero en etapas avanzadas pueden presentar cicatrices hipo o hiperpigmentadas.

Las crisis agudas se producen por acumulación de ALA y PBG, las cuales pueden ser severas, incluso letales en algunos casos. Se presenta en un 80% en mujeres, principalmente entre los 18 y 45 años⁽³⁾ debido a la participación de las hormonas femeninas en el gatillamiento de las crisis y son generalmente intensas y recurrentes. En un 65 a 80% de las pacientes está clínicamente

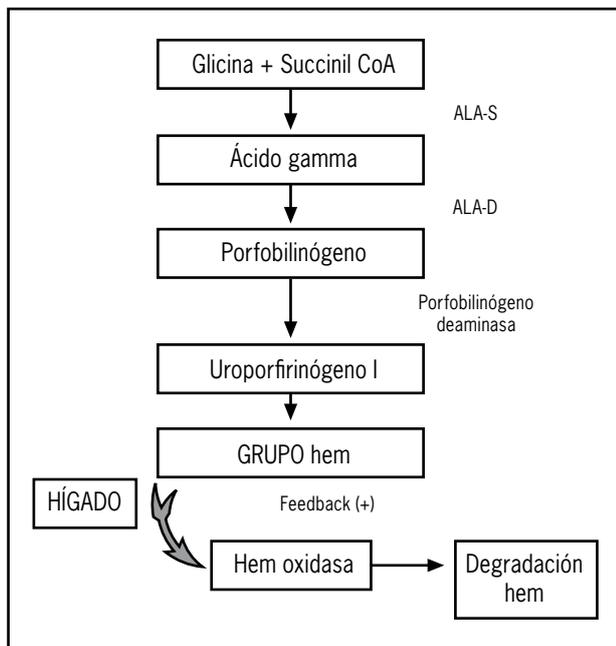


Figura 2. Vía normal (abreviada).

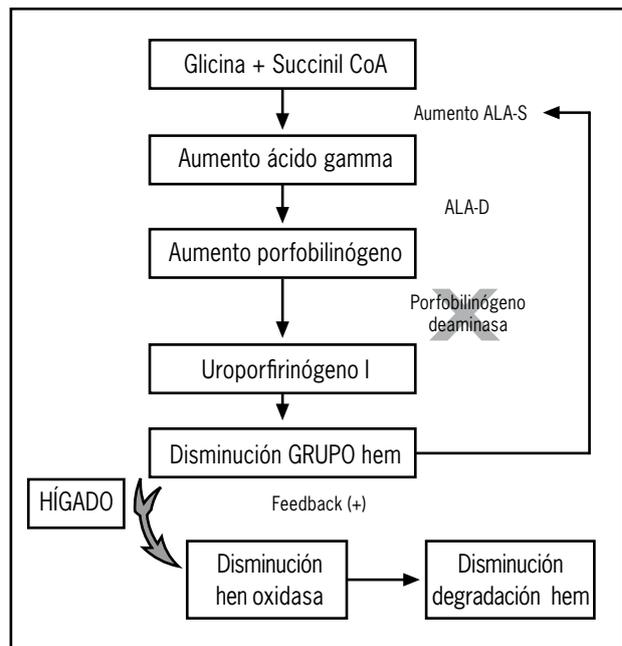


Figura 3. Alteraciones de la vía normal en PAI.

latente y no es diagnosticada en la gran mayoría de los casos. Un dato a recordar es que el ALA y el PBG en los períodos intercrisis están generalmente en rangos normales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN CRISIS AGUDAS

Compromiso neurovisceral

- Dolor abdominal en 90 a 95% de los casos, por una neuropatía autonómica.
- Náuseas y vómitos
- Constipación

Compromiso neurológico

- Neuropatía periférica
- Paresia o parálisis

Compromiso psiquiátrico

- Ansiedad, depresión
- Psicosis aguda, alucinaciones
- Confusión
- Convulsiones y coma por encefalopatía metabólica debida a hiponatremia severa (17 al 32% de los casos).

Compromiso urinario

- Coluria: signo presente en 80% de los casos, por reacción de las porfirinas expuestas a la luz solar ultravioleta, pasando de incoloros a porfobilinas de color marcadamente oscuro.

Las pruebas de laboratorio cumplen su mayor utilidad en el período de la crisis activa, ya que en el período pasivo de la enfermedad, las porfirinas pueden estar en rangos normales en la orina; sin

embargo, hay que recordar que durante el embarazo pueden estar estos elementos elevados incluso en mujeres no portadoras de esta enfermedad. Los hallazgos pesquisados son:

Examen de orina

- Requiere muestra en orina de 24 horas^{5(5,6)}.
- Coluria: al contacto de la muestra con la luz ultravioleta⁽⁴⁾.
- PBG y ALA elevados (principalmente el primero). Éste es un examen que se realiza en algunos laboratorios. Valores normales para ALA: 1 – 7 mg/24hrs y PBG: <2 mg/24 hrs⁶. El Hospital Clínico tiene convenio con el Laboratorio de Hepatología, que realiza determinación de porfirias tanto en orina como en deposiciones, pero no aún determinación por ADN.

Pruebas hepáticas:

- Transaminasas: elevadas.
- Ácidos biliares: elevados.
- Biopsia hepática: esteatosis y depósitos de hierro.

En la Tabla 3 se aprecian las características clínicas y de laboratorio de las distintas porfirias agudas.

FACTORES DESENCADENANTES

Son importantes a recordar, ya que ante la sospecha o confirmación de porfiria, deben prevenirse una serie de eventos endógenos y exógenos que pueden gatillar crisis agudas:

- Pubertad: la porfiria es más frecuente entre los 18 y 45 años, debido a su asociación a las

Tabla 3: Características clínicas y de laboratorio de las porfirias agudas.

TIPO PORFIRIA AGUDA	CLÍNICA	HALLAZGOS BIOQUÍMICOS
Deficiencia ALA deshidrasa	Neurológica	Orina: ALA
Porfiria aguda intermitente	Neurológica	Orina: ALA, PBG
Coproporfirina hereditaria	Neurológica y cutánea	Orina: ALA, PBG; deposiciones: coproporfirina
Porfiria variegata	Neurológica y cutánea	Orina: ALA y PBG; deposiciones: coproporfirina, protoporfirinógeno

hormonas sexuales femeninas, especialmente la progesterona, la cual induce un aumento de la ALA-S.

- Ciclo menstrual: por efecto hormonal.
- Infecciones: por alteración de la regulación de la hem oxidasa⁽⁷⁾.
- Ayuno prolongado: los hidratos de carbono inhiben la producción de ALA-S.
- Alcohol: debido a la afección hepática con la consiguiente afección de la hem oxidasa.
- Tabaco
- Embarazo
- Drogas
- Fármacos: existen fármacos de uso autorizado y prohibido en pacientes con porfiria⁽⁸⁾, descritos en Tabla 4, destacando los de mayor cuidado por su uso frecuente durante el embarazo.

PORFIRIA EN EL EMBARAZO

Siendo muy infrecuente en el embarazo, es importante conocer sus características clínicas dada la importancia del diagnóstico diferencial en el dolor abdominal agudo de causa no precisada. Las crisis dolorosas en estas pacientes son más frecuentes y más intensas durante la gestación debido a las alzas hormonales propias, pudiendo ser precoces desde

las 8 semanas de gestación. Se han descrito casos de muerte fetal y recién nacidos de bajo peso⁽²⁾. Las pacientes portadoras de porfiria cutánea tardía pueden ver exacerbada la fotosensibilidad durante el embarazo.

Dentro de los factores desencadenantes, durante el embarazo hay que considerar el ayuno prolongado, principalmente en el primer trimestre, debido a la mayor frecuencia de vómitos e hiperemesis, lo que lleva a una disminución del aporte de hidratos de carbono. También es importante evitar los fármacos contraindicados⁽⁸⁾: nitrofurantoina, metildopa, eritromicina y methergin, de uso extendido en el embarazo.

Durante las crisis agudas se pueden presentar alzas tensionales, vómitos, dolor abdominal, convulsiones y compromiso de conciencia que puede confundir con eclampsia. Como la eclampsia es una enfermedad más frecuente, la porfiria probablemente es subdiagnosticada y siendo una gran simuladora, se confunde con otros cuadros similares.

A través de los años se han presentado escasos reportes científicos de esta enfermedad asociada al

Tabla 4: Fármacos a considerar en porfiria, de uso más frecuente.

PROHIBIDOS	USO CON PRECAUCIÓN	PERMITIDOS
Cloranfenicol	Ketoprofeno	Paracetamol
Cotrimoxazol	Acido mefenámico	Aspirina
Nitrofurantoina	Meloxicam	Ibuprofeno
Griseofulvina	Clindamicina	Morfina
Ketoconazol	Claritromicina	Codeina
Miconazol	Metronidazol	Penicilinas
Antiespasmódicos	Fluconazol	Cefalosporinas
Fenitoína	Omeprazol	Aminoglucósidos
Acido valproico	Famotidina	Clorpromazina
Ergotamina		Haloperidol
Metildopa		Atenolol
Eritromicina		Labetalol
Tolbutamida		Atropina
Danazol		Diazepam
Methergin		Heparina

embarazo y la gran mayoría son series de casos con muestras pequeñas. Es clásica la revisión de Hunter (1971) en que analizando diversas fuentes concluye que el embarazo aumenta la gravedad de la porfiria con un 27% de mortalidad materna⁽⁹⁾. Anderson (2003) analizó la relación del uso de hormonas exógenas con el desencadenamiento de crisis agudas en embarazadas portadoras de porfiria aguda intermitente diagnosticado por ADN (incluye mujeres con enfermedad clínica y latente), demostrando que el uso de anticonceptivos aumenta las crisis agudas, además de observar el doble de abortos en las pacientes con porfiria clínica que las portadoras latentes. No se demostró asociación con el uso de terapia hormonal de reemplazo en menopausia⁽¹⁰⁾.

Una publicación nacional reciente - Wolff, 2008⁽²⁾ - demostró que la porfiria se exacerba durante el embarazo y aumenta la tasa de hiperémesis y de abortos espontáneos si el diagnóstico de porfiria es realizado durante el embarazo; sin embargo, no aumenta la incidencia de otras complicaciones importantes como embarazo ectópico, síndrome hipertensivo y bajo peso al nacer.

TRATAMIENTO

El manejo tiene dos pilares: medidas generales y específicas.

Medidas generales

Evitar los factores desencadenantes mencionados.

- Manejo del dolor: uso de opiodes como la meperidina.
- Alteraciones psiquiátricas: ha demostrado utilidad el uso de clorpromazina en dosis habituales.
- Taquicardia: ha demostrado utilidad el uso de beta adrenérgicos; sin embargo, durante el embarazo el uso de propranolol está contraindicado, por lo que se recomienda utilizar atenolol en dosis habituales.

- Hidratación abundante, tanto oral como endovenosa.

Medidas específicas

- Suero glucosado 10%: ha demostrado ser efectivo tanto durante la crisis del primer trimestre del embarazo como en el puerperio, períodos de mayor riesgo. Su mecanismo de acción es por la disminución de los períodos de ayuno, lo que produce una disminución de los niveles de ALA-S. Las dosis recomendadas son: 0,3 grs glucosa/kg/hr ev o 300-400 grs/día ev lento.
- Hematina: si no responde al tratamiento anterior, se debe utilizar hematina endovenosa en dosis de 3 a 4 mg/kg peso en bolo de 100 cc a pasar en 15 a 30 minutos una vez al día por cuatro días. El aporte de hematina produce un aumento del grupo hem, lo que lleva a una inhibición del *feedback* (-) con la ALA-S, induciendo así su disminución, con la consiguiente disminución de los precursores siguientes.

CONCLUSIÓN

La porfiria tiene una baja frecuencia y un impacto relativo en el desarrollo normal del embarazo, pero es importante conocer sus características ante una gestante con dolor abdominal agudo de causa no precisada y con exámenes generalmente normales para evitar el error diagnóstico. Es fundamental conocer los factores gatillantes del cuadro agudo y los fármacos que estando contraindicados en esta enfermedad, tienen un mayor uso en obstetricia.

Con la sospecha diagnóstica se inicia analgesia inmediata y se aporta suero glucosado, produciendo un alivio rápido del dolor abdominal que es el síntoma más frecuente. Es de necesidad imperiosa evitar el ayuno prolongado durante la hospitalización y evitar fármacos como la metoclopramida en caso de vómitos, ya que puede exacerbar las crisis.

Con la sospecha diagnóstica, solicitamos inmediatamente porfirinas en orina (PBG y ALA), y no en deposiciones, ya que las porfirinas que se elevan en las crisis agudas no se eliminan por las heces. En centros de salud que cuenten con la determinación de porfiria por estudios de ADN, deben priorizar este examen, el cual es el *gold standard* y detecta la enfermedad en cualquier período.

A pesar de su baja frecuencia, recordemos que las crisis en el primer trimestre aumentan las tasas de aborto y exacerban los vómitos propios de este período, por lo que en casos de hospitalizaciones por hiperémesis gravídica refractaria a tratamiento, puede ser útil descartar este diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Cotran R, Kumar V, Collins T. Robbins. Patología estructural y funcional. Madrid: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2000.
2. Wollf C, Armas R. Porfiria y embarazo. Rev Méd Chile 2008;136:151-6.
3. Planzer M. Porfiria aguda. Gastr Latinoam 2004;2:163-7.
4. Badminton M, Elder G. Management of acute and cutaneous porphyrias. Int J Clin Pract 2002;56:272-8.
5. González J, López E, Herrera B, Alfaro J, Navarro C, Chávez G. Porfiria intermitente aguda en el embarazo. An Med (Mex) 2006;51:134-7.
6. Gómez A, Campos J, Pérez J, Pérez M, Rabadán F. Porfiria. Diagnóstico diferencial en dolor abdominal (carta al director). An Med Interna (Madrid) 2003;20:327-36.
7. Monroy S. Porfirias agudas. An Med Asoc Med Hosp ABC 2004;49:87-94.
8. Sitio hallado en: <http://web.uct.ac.za/depts/porphyria/druginfo/drug-frameset-group.htm>
9. Hunter DJS. Acute intermittent porphyria and pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1971;78:746-50.
10. Andersson C, Innala E, Backstrom T. Acute intermittent porphyria in women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in Northern Sweden. J Intern Med 2003;254:176-83.

CORRESPONDENCIA

Dr. Alvaro Sepúlveda Martínez
Departamento Obstetricia y Ginecología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 09 8704751
E-mail: alvaro.sep@gmail.com

