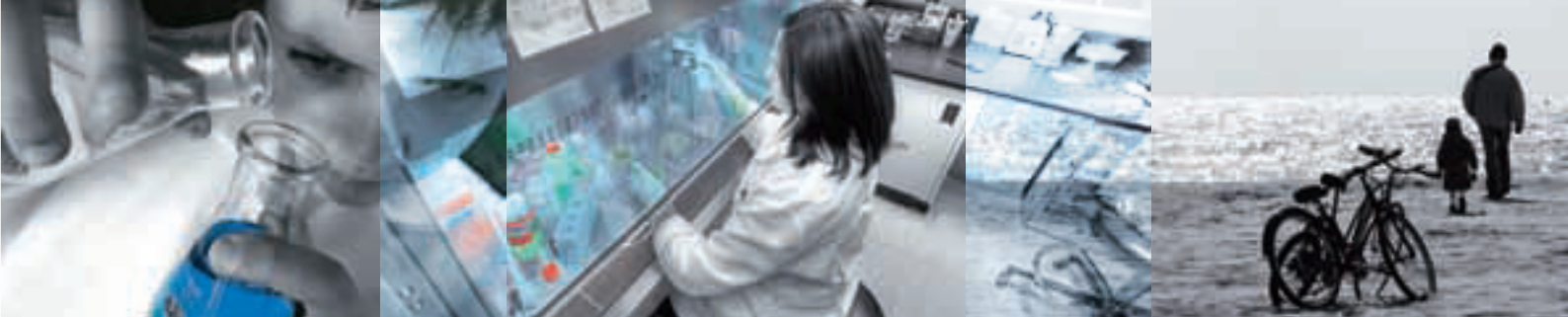




Plan de Atención a Personas Afectadas por Enfermedades Raras de Andalucía (PAPER)

GUÍA ASISTENCIAL DE PORFIRIAS

GUÍA ASISTENCIAL DE PORFIRIAS

**GUÍA DE ASISTENCIA A PERSONAS AFECTADAS POR PORFIRIAS EN EL SSPA
PLAN DE ATENCIÓN A PERSONAS AFECTADAS POR ENFERMEDADES RARAS DE ANDALUCÍA
AGOSTO 2011**

Coordinador

- Antonio González-Meneses López, Plan de Atención a Personas Afectadas por Enfermedades Raras de Andalucía (PAPER)

Autores

- González-Meneses López Antonio, PAPER. Coordinador
- Aldana Espinal Josefa M^a, PAPER. Servicio Andaluz de Salud
- Camacho Martínez Francisco, Hospital Virgen Macarena
- Galindo Galindo Antonio, Hospital de Valme
- García Morillo Salvador, Hospital Virgen del Rocío
- Jiménez Jiménez Luis, Hospital Virgen del Rocío
- Lahera Robles Laura, Plan de Genética de Andalucía
- Pérez Cortés Salvador, Hospital de Jerez
- Rendón Fernández Beatriz, Hospital Virgen del Rocío
- Salamanca Rivera Celia, PAPER

Ha colaborado en la revisión

- Asociación Española de Porfirias (AEP)

Asesora Técnica Editorial

- Antonia Garrido Gómez

Unidad de Diseño Gráfico SAS

- Juan José Pérez Rivas

©2011 Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía

Edita: Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía

Avda. de la Constitución 18, 41071 Sevilla

www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud

ISBN: 978-84-694-5818-1

DEPÓSITO LEGAL: SE 5154-2011

GUÍA ASISTENCIAL DE PORFIRIAS

GLOSARIO	5
PRESENTACIÓN	7
PUNTOS CLAVE	9
INTRODUCCIÓN	11
CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS	13
CLÍNICA	15
PRECIPITANTES	18
PORFIRIA Y EMBARAZO	21
PREVENCIÓN	23
DIAGNÓSTICO DE LAS PORFIRIAS EN EL LABORATORIO	25
ANÁLISIS DEL PRIMER NIVEL: ESTUDIO BIOQUÍMICO	26
ANÁLISIS DEL SEGUNDO NIVEL: ESTUDIO ENZIMÁTICO.	28
ANÁLISIS DEL TERCER NIVEL: ESTUDIO MOLECULAR.	28
LABORATORIOS DE REFERENCIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE PORFIRIAS	29
LABORATORIO DE REFERENCIA PARA PORFIRIAS DEL SSPA	30
CARTERA DE SERVICIOS DEL LABORATORIO DE REFERENCIA PARA PORFIRIA/SSPA	30
MUESTRAS REQUERIDAS PARA LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS	31
ALGORITMO CLÍNICO/ANALÍTICO PARA EL DIAGNÓSTICO DE PORFIRIAS	34
TRATAMIENTO	35
HEMATÍNICOS (HEMATINA, HEMINA O ANÁLOGOS DE LA HEMINA)	37
REHABILITACIÓN EN PACIENTES CON PORFIRIA	41
ATENCIÓN DE LA PORFIRIA EN URGENCIAS	43
NIVELES ASISTENCIALES PARA LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON PORFIRIA SSPA	49
UNIDAD DE REFERENCIA PARA LA ATENCIÓN A LAS PORFIRIAS SSPA	53

TAREAS ESPECÍFICAS DE LA UNIDAD DE REFERENCIA	54
CARTERA DE SERVICIOS	55
CONTACTO UNIDAD DE REFERENCIA DEL SSPA	57
<u>ITINERARIO CLÍNICO PARA PACIENTES CON PORFIRIA AGUDA</u>	59
VÍA DEL PACIENTE CON PORFIRIA AGUDA	61
<u>INDICADORES Y MEDIDA DE LA CALIDAD ASISTENCIAL</u>	63
<u>REGISTRO</u>	67
<u>APLICABILIDAD, DIFUSIÓN Y REVISIÓN</u>	69
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	71
<u>ANEXOS 1 CUADROS</u>	73
CUADRO 1. TIPOS, EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA DE LAS PORFIRIAS AGUDAS	75
CUADRO 2. CLÍNICA DE PORFIRIA AGUDA	76
CUADRO 3. FÁRMACOS Y ATAQUES AGUDOS DE PORFIRIA	77
CUADRO 4. MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS PORFIRIAS AGUDAS	78
<u>ANEXO 2 MANEJO DE LAS CRISIS AGUDAS DE PORFIRIA</u>	79
<u>ANEXO 3 INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES</u>	91
<u>ANEXO 4 ENCUESTA DE SATISFACCIÓN ATENCIÓN DE PACIENTES CON PORFIRIA</u>	97
<u>PROTOCOLO DE ATENCIÓN A PACIENTES CON PORFIRIAS CUTÁNEAS</u>	99
I. RECUERDO DEL CONCEPTO DE PORFIRIAS	102
II. CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS	102
III. CLÍNICA DE LAS PORFIRIAS CUTÁNEAS	102
III.1. PORFIRIAS CUTÁNEAS	102
III.2. PORFIRIAS MIXTAS	106
IV. CUADRO HISTOPATOLÓGICO	106
V. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	106
VI. CONDUCTA A SEGUIR EN LAS PORFIRIAS	107
VII. TRATAMIENTO DE LAS PORFIRIAS CUTÁNEAS	107
VIII. ITINERARIO Y CUADRO DE DECISIONES DE LAS PORFIRIAS CUTÁNEAS	108
BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA	111

GLOSARIO

Tipos de porfiria

CPH: Coproporfiria Hereditaria

PAI: Porfiria Aguda Intermitente

PCT: Porfiria Cutánea Tarda

PDALA: Porfiria por déficit de ALA-deshidratasa/Porfiria de Doss

PEC: Porfiria Eritropoyética Congénita/Porfiria de Günther

PHE: Porfiria Hepatoeritropoyética

PPE: Protoporfiria Eritropoyética

PV: Porfiria Variegata

AIP: Acute intermittent porphyria

HCP: Hereditary coproporphyria

VP: Variegate porphyria

ADP: ALA-dehydratase porphyria

Déficits enzimáticos y porfirinas alteradas

ALA: Ácido delta-aminolevulínico

CP-O: Coproporfirinógeno oxidasa

Fq: Ferroquelatasa

IsoCP: Isocoproporfirina

PBG: Porfobilinógeno

PBG-d: Porfobilinogeno desaminasa o Porfobilinogeno deaminasa

PP-O: Protoporfirinógeno oxidasa

UP: Uroporfirina

UP-D: Uroporfirinógeno-descarboxilasa o Uroporfirinógeno-decarboxilasa

UPIII-coS: Uroporfirinógeno-III-cosintetasa o Uroporfirinógeno-III-cosintetasa

7COOH: Porfirina heptacarboxílica

Otras abreviaturas

AEP: Asociación Española de Porfirias

AH: Atención hospitalaria

AP: Atención primaria

CAP: Crisis aguda de porfiria

GABA: Acido gamma-aminobutírico

EDTA: Ácido etilendiaminotetracético

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

P: Porfiria

PA: Porfiria aguda

PC: porfiria cutánea

Pf: Porfirina

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PM: Porfirias mixtas

UV-VIS: Detección ultravioleta visible

UGC: Unidad de Gestión Clínica

SAS: Servicio Andaluz de Salud

SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía

PRESENTACIÓN

Bajo la denominación de Enfermedades Raras o de baja prevalencia, se agrupan un conjunto amplio de enfermedades heterogéneas, sobre las que se tiene un conocimiento incompleto, que afectan a un número de personas desconocido y que plantean un desafío en términos de salud pública debido a la ausencia de información sobre su magnitud, evolución y tendencias. Presentan muchas de ellas un curso crónico e invalidante, un impacto negativo sobre las personas afectadas y sus familias, y precisan intervenciones multidisciplinarias.

El Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea (1999) en su programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes, establecen un límite de prevalencia de 1 caso por 2.000 personas en enfermedades que pueden ser mortales o provocar un debilitamiento del paciente y requieren esfuerzos combinados para ser tratadas.

El desarrollo de Unidad de Referencia para atención a las personas afectadas por porfirias y Guía Asistencial que se presenta, se enmarca en el Plan de Atención a Personas Afectadas por Enfermedades Raras, en respuesta al encargo de la mejora continua de la calidad, y para atender las necesidades y demandas expresadas por las personas afectadas de porfiria, así como las necesidades detectadas por las/los profesionales implicados en la atención de estas personas.

El objetivo general es garantizar el acceso de todas las personas afectadas de porfiria, en condiciones de equidad, a una atención de calidad.

Para ello cuenta con la colaboración de las personas afectadas por porfiria y con la estructura asistencial del SSPA. Además, en diciembre de 2010 se aprobó la designación del Hospital Virgen del Rocío como Unidad de Referencia de Porfirias del SSPA, con sede en la UGC Clínica Medicina Interna UCAMI y en coordinación con la UGC Laboratorios Clínicos, del mismo hospital. Como todos los centros de referencia designados en el marco del Plan, sus tareas comprenden el diagnóstico de confirmación, tratamiento precoz, protocolización de la asistencia, seguimiento y asesoramiento de los centros de asistencia habitual del paciente

Guía Asistencial de Porfirias del SSPA

La Guía Asistencial de Porfirias del SSPA establece un protocolo homogéneo para el SSPA, mejorando de esta forma la coordinación entre las distintas áreas de conocimiento y niveles asistenciales implicados en la atención a los pacientes. Desarrolla la atención a todas las porfirias, aunque se articula preferentemente pensando en la atención a las porfirias agudas, debido a su impacto sobre la salud de las personas.

La Guía establece algunas actuaciones relevantes sobre protocolos anteriores y sobre el modelo asistencial anterior, entre ellas:

- Establece las competencias de la Unidad de Referencia, confiriéndole, además de un carácter asistencial, competencias de asesoramiento y formación.
- Establece un Laboratorio de Referencia para el diagnóstico de esta enfermedad en Andalucía, que forma parte de la Unidad de Referencia de Porfirias y está en estrecha comunicación con los laboratorios del SSPA.
- Se incluyen en la cartera de servicios de la Unidad todos los niveles diagnósticos: bioquímico, enzimático y genético.
- Se recomienda la disponibilidad del Test de Hoesch en los hospitales del SSPA.
- Se incluye un protocolo para urgencias, tanto para patología general que pueda verse afectada por la enfermedad, como para el tratamiento específico de las crisis agudas de porfiria. Incluye recomendaciones sobre el tratamiento con Hemina en las crisis agudas y su disponibilidad por los centros del SSPA.
- Protocoliza el uso profiláctico de la Hemina para determinadas indicaciones.
- Presenta documentos de información para los afectados y de ayuda para el desarrollo del itinerario del paciente.
- Agiliza la comunicación entre los implicados en la atención de las porfirias, esto incluye a los pacientes, poniendo a su disposición contacto directo telefónico.
- Incorpora mecanismos de evaluación de la calidad de la atención.

La Guía Asistencial de Porfirias del SSPA quiere ser un instrumento práctico, por lo que prevé su revisión según la evidencia científica y según la experiencia de su uso en la práctica clínica, por lo que se agradecen todas las aportaciones para su mejora.

PUNTOS CLAVE

1. Las porfirias son trastornos clínicos que reflejan defectos en la síntesis del grupo Hemo.
2. Las porfirias agudas cursan con ataques agudos consistentes en síntomas neurológicos periféricos y centrales, que pueden amenazar la vida del paciente.
3. Los ataques agudos son provocados por: ciertos medicamentos, las hormonas esteroides sexuales, la reducción de la ingesta de calorías e hidratos de carbono, alcohol y factores desconocidos.
4. Muchos de estos factores estimulan la síntesis de Hemo en el hígado, que en una situación de déficit enzimático, conducen a una mayor producción de los precursores del grupo Hemo, que parecen ser neurotóxicos.
5. El ácido delta-aminolevulínico (ALA) y el porfobilinógeno (PBG), son precursores de las porfirinas y de los metabolitos intermedios en la ruta de biosíntesis del Hemo.
6. ALA y PBG están casi siempre elevados en la orina durante un ataque agudo de porfiria.
7. La forma de presentación clínica más frecuente es el dolor abdominal agudo. Otras características clínicas pueden incluir convulsiones, confusión y alucinaciones, y una neuropatía motora axonal progresiva, que puede progresar a una insuficiencia respiratoria que precise de ventilación asistida.
8. Un alto índice de sospecha ante la presencia de síntomas no específicos es importante para el diagnóstico. Una historia familiar de porfiria, el sexo femenino, la aparición durante la fase lútea del ciclo menstrual, o la ingesta reciente de un medicamento porfirinogénico pueden ser claves diagnósticas.
9. Un nuevo diagnóstico de porfiria, como la causa de los síntomas agudos del paciente, debe justificarse con la búsqueda un aumento sustancial de PBG orina.
10. El tratamiento debe iniciarse inmediatamente después del diagnóstico. Ataques leves pueden ser tratados con carga de glucosa (ejemplo: 3 litros al día por vía intravenosa de glucosa al 10%).
11. La mayoría de los ataques agudos deben ser tratados con hemina), 1 ampolla al día durante 4 días, a través de un acceso venoso periférico.
12. La hospitalización suele ser necesaria para el tratamiento sintomático del dolor, las náuseas y los vómitos, corrección de un desequilibrio de electrolitos y la observación de insuficiencia respiratoria aguda.

A large, light pink rounded rectangle with a thin red border, containing 25 horizontal dotted lines for writing.

INTRODUCCIÓN

Las porfirias son un grupo de enfermedades hereditarias o adquiridas, ocasionadas por alteraciones en la actividad de las diferentes enzimas que participan en la vía de síntesis del Hemo, un compuesto químico que transporta el oxígeno y da a la sangre su color rojo. Existen siete clases diferentes de porfirias, cada una de ellas con un cuadro clínico particular, y su diagnóstico definitivo se obtiene mediante la realización de análisis bioquímicos y enzimáticos. Al ser enfermedades poco frecuentes, clasificadas dentro del grupo de las enfermedades raras, requieren, en algún momento de su asistencia, de centros especializados para su atención.

EPIDEMIOLOGÍA

Hay cuatro porfirias agudas/mixtas. En orden descendente de frecuencia son: Porfiria Aguda Intermitente (PAI), Porfiria Variegata (PV), Coproporfiria Hereditaria (CPH) y Porfiria por déficit de ALA deshidratasa (PDALA). LA PV y CPH pueden cursar con síntomas agudos y con manifestaciones cutáneas por lo que se denominan también Porfirias Mixtas.

Puede encontrarse más información epidemiológica en el Cuadro 1 del Anexo 1 de este documento.

Herencia

Todas las porfirias agudas tienen una herencia autosómica dominante, salvo la Porfiria de Doss (PDALA), que se trasmite con un patrón recesivo, y muestran una penetrancia clínica baja. La mayoría (un 80% dentro de las familias) de los que heredan porfiria autosómica dominante permanecen asintomáticos durante toda la vida, pero los individuos entran en esta categoría no se puede predecir. Aquí los términos *latente* o *presintomático* se utilizan para describir a individuos de cualquier edad que nunca tendrán síntomas atribuibles a la porfiria. El término *remisión* se utiliza en el caso de personas en las que los síntomas anteriores de porfiria se han resuelto. En la actualidad existe acuerdo general en que las porfirias agudas presentan una condición

mucho más benigna de la que inicialmente se había apreciado. La mayoría de los portadores del gen no lo expresan clínicamente. En la mayoría de los pacientes en los que se expresa, la enfermedad es leve y de fácil control cuando se toman precauciones para prevenir la precipitación del ataque agudo.

Datos del Registro de enfermedades Raras de Andalucía

PORFIRIAS-CÓDIGO CIE-9 277.1

Fuentes de datos: Diraya y CMBD (Cifras provisionales con fecha: febrero 2011)

Prevalencia europea: entre 1:27.000 y 1:880.000 (75%-80% asintomáticos)

Casos esperados para Andalucía: 401

Casos esperados PAI: 80

Casos esperados PV: 16

Casos esperados: PCT: 296

Casos esperados PPE: 9

Tabla 1. Porfirias. Datos del Registro de Enfermedades Raras de Andalucía, febrero 2011

PORFIRIAS CÓDIGO CIE-9 277.1		
Número total de casos confirmados con asistencia en el SSPA		226
Casos por sexo	Hombres	148
	Mujeres	78
Edad media del total de casos		48 años
Edad media por sexo	Hombres	49 años
	Mujeres	47 años
Casos por provincia de residencia	Almería	16
	Cádiz	46
	Córdoba	24
	Granada	30
	Huelva	13
	Jaén	1
	Málaga	19
	Sevilla	75
	Sin especificar	2
Fuente AEP: 3 casos PEC Andalucía (2 Huelva, 1 Granada). Casos estimados para Andalucía: 1-2		

CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias se clasifican en porfirias de origen hepático o porfirias de origen eritropoyético, dependiendo de si los productos intermediarios de la biosíntesis del Hemo que se acumulan provienen inicialmente del hígado o de los eritrocitos en desarrollo; también en agudas o cutáneas, según sus manifestaciones clínicas. El Cuadro 1 del Anexo 1 y el Cuadro 1 del PROTOCOLO DE ATENCIÓN A PACIENTES CON PORFIRIAS CUTÁNEAS ofrecen más información sobre clasificación, epidemiología, síntomas principales y anormalidades bioquímicas significativas de las porfirias.

Porfirias de origen hepático

Cuatro de las cinco porfirias de origen hepático (PAI, CPH, PV, PDALA) se manifiestan por lo general durante la vida adulta, aunque hay casos de presentación temprana, en forma de ataques agudos con sintomatología del sistema nervioso, y concentraciones mayores de uno o ambos de los precursores porfirínicos, ALA y PBG, razón por la cual se clasifican como porfirias agudas.

La quinta porfiria de origen hepático, que es la Porfiria Cutánea Tardía (PCT), tiene como manifestaciones iniciales lesiones vesiculosas de la piel.

La CPH y la VP también muestran manifestaciones en la piel semejantes a las de PCT.

Porfirias de origen eritropoyético

Las porfirias eritropoyéticas, que son la Porfiria Eritropoyética Congénita (PEC) y la Protoporfiria Eritropoyética (PPE), se caracterizan por incremento del valor de porfirinas en médula roja y eritrocitos, y su manifestación inicial es la fotosensibilidad cutánea.

Las lesiones de la PEC en la piel se asemejan a las de la PCT, pero suelen ser mucho más graves, en tanto que la PPE origina un tipo de fotosensibilidad no ampollosa, dolorosa y más inmediata. La PPE es la porfiria que con más frecuencia origina síntomas antes de la pubertad. También, de media, el 20% de los sujetos con PPE termina por mostrar anormalidades menores en la función hepática, incluso un 5% muestra complicaciones hepáticas que pueden ser letales.

Sin embargo, la PEC es la porfiria que origina síntomas más precoces, pudiendo manifestarse en el recién nacido con una llamativa mancha roja en el pañal o incluso, en niños con hiperbilirrubinemia, el tratamiento con fototerapia puede ocasionar lesiones cutáneas.

CLÍNICA

Las porfirias hepáticas agudas se presentan en su mayoría en mujeres (80%), con un rango de edad de 18 a 45 años. Característicamente, las crisis son en forma recurrente, intensas, incluso con riesgo vital. Estos ataques parecen estar en relación con un aumento de producción y excreción de ALA y PBG. Ambos están elevados en suero y tejidos durante las crisis. Experimentalmente, in vitro, se han reproducido diferentes reacciones neurotóxicas, que se deben a la similitud estructural del ALA con el ácido aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio; por lo que parece que los síntomas agudos podrían estar mediados por un desequilibrio entre neurotransmisores, con predominancia de aquellos que expresan una función inhibitoria.

La crisis aguda de porfiria (CAP) ocasiona un síndrome clínico de alto riesgo si no se establece el diagnóstico en las fases iniciales. Se presenta con

- ~ sintomatología neurovisceral: dolor abdominal, náuseas, vómitos y constipación
- ~ neuropatía periférica ascendente (paresia o parálisis)
- ~ disfunción autonómica: hipertensión, taquicardia e hiponatremia
- ~ síntomas psiquiátricos: ansiedad, agitación, depresión, psicosis aguda, manía, alucinaciones, convulsiones, encefalopatía y coma.

La enfermedad puede estar clínicamente latente en el 65 a 80% de los pacientes, los que no desarrollan síntomas.

Según su frecuencia, el dolor abdominal se presenta en el 90% - 95% de las crisis agudas. Le siguen en frecuencia la taquicardia y orina oscura en casi el 80% de los casos. En el Cuadro 2 del Anexo 1 del documento se exponen detalladamente los síntomas y signos más frecuentes, por orden de frecuencia.

Porfiria Aguda Intermitente

La principal manifestación de la PAI es el deterioro del sistema nervioso autónomo. La excreción de PBG y ALA (PBG > ALA) puede producir orinas oscuras durante las crisis. Sin embargo, sus niveles son normales en períodos asintomáticos.

El caso más típico de un ataque de PAI, suele tratarse de una mujer de edad media o joven que comienza con dolor abdominal, vómitos y habitualmente estreñimiento, sin peritonismo, pero puede haber dilatación de asas. Acompañando a este cuadro suele haber manifestaciones psíquicas que inicialmente son de irritabilidad pero que pueden llegar a psicosis o alucinaciones; y neurológicas (que aunque pueden ser previas o simultáneas al comienzo del dolor, habitualmente aparecen después), del tipo de debilidad progresiva y simétrica (debida a una polineuropatía que en el estudio electromiográfico muestra carácter axonal) con parestesias pero con predominio del déficit motor sobre el sensitivo, que puede ocasionar disfonía e hipoventilación con necesidad de ventilación mecánica. En un 20% puede haber convulsiones.

Es importante resaltar que durante la crisis la excreción aumentada de porfirinas por la orina, le da una coloración pseudocolúrica que se oscurece aún más cuando se acidifica ligeramente y se expone a la luz solar durante unas horas. Se presenta con leucocitosis y/o discreto ascenso de las transaminasas y de la bilirrubina indirecta. De las alteraciones bioquímicas hay que prestar especial atención a que en el 30% de las crisis de la porfiria aguda intermitente se produce un síndrome de secreción inadecuada de ADH que puede producir hiponatremia severa, que se puede ver agravada por una sueroterapia pobre en sodio (enfocada sólo al aporte de glucosa).

Coproporfiria Hereditaria y Pofiria Variegata

Aunque la CPH y la PV tienen síntomas neurológicos similares a PAI, también presentan lesiones cutáneas, especialmente la PV, y excretan grandes cantidades de ALA y PBG (ALA > PBG). Las coproporfirinas están aumentadas en ambas, además de la protoporfirina fecal en la PV.

En el caso de estas **porfirias mixtas**, la afectación cutánea, de curso más o menos agudo, se presenta en forma de lesiones en áreas de la piel expuestas al sol,

específicamente en el dorso de las manos y la cara. Las áreas lesionadas se vuelven más frágiles, con ampollas, y curan con mayor lentitud pudiendo dejar cicatrices.

En la PV y CPH también se producen ataques agudos similares a los de la PAI además de sensibilidad extrema a la luz del sol. La piel se vuelve muy frágil y durante el ataque agudo se forman ampollas y erosiones severas; por la exposición crónica a la luz del sol se observan cambios en la pigmentación y grosor de la piel así como aparición de pelo.

Porfiria por déficit de ALA deshidratasa

En la Porfiria de Doss o Porfiria por déficit de ALA-deshidratasa, una de las más raras, los pacientes tienen crisis recurrentes y severas neuroviscerales, que pueden comprometer su vida. Característicamente, por el nivel donde se encuentra el déficit enzimático de la ruta metabólica del Hemo, se producen grandes cantidades de ALA que se eliminan por la orina con PBG normal. La actividad enzimática de la ALA-deshidratasa eritrocitaria se encuentra profundamente disminuida. Se conocen cinco mutaciones. La actividad de esta enzima está alterada en la intoxicación por plomo, de ahí que se la conozca también por Plumboporfiria. El diagnóstico diferencial de esta entidad hay que hacerlo con la intoxicación por Plomo, que inhibe reversiblemente la actividad de la enzima; y con una entidad rara, la Tirosinemia tipo I, que produce un fallo hepático en lactantes y niños pequeños.

Las porfirias son un grupo de trastornos metabólicos de la biosíntesis del grupo Hemo, que se caracterizan por síntomas agudos neuroviscerales, lesiones cutáneas o ambas. Cada una de las porfirias está causada por un déficit de una de las enzimas limitantes de esta vía y, como consecuencia, se produce una acumulación específica de precursores del Hemo. Las porfirias agudas se presentan en forma de ataques agudos que consisten en crisis de dolor abdominal grave, náuseas, estreñimiento, confusión, disautonomía y crisis convulsivas, que pueden llegar a ser peligrosas para la salud de los pacientes, si no se diagnostican o no se tratan específicamente a tiempo.

PRECIPITANTES

En la mayoría de los pacientes, una deficiencia hereditaria de PBG deaminasa no es por sí sola, suficiente para precipitar una crisis de porfiria aguda y en la mayoría de los pacientes (mas del 90%), esta deficiencia no llega a desarrollar nunca síntomas clínicos de porfiria. Existe evidencia científica sobre factores endocrinológicos y hormonas esteroideas que juegan un importante papel como precipitantes en los ataques de PAI. De esta forma, las porfirias hepáticas agudas se presentan raramente antes de la pubertad, en cambio, aparecen síntomas comúnmente a partir de la pubertad y son particularmente frecuentes en la fase premenstrual en mujeres.

Fármacos: los fármacos son los factores implicados con más frecuencia como precipitantes de ataques agudos de porfirias agudas. Un número importante de medicamentos de uso común ha sido calificado como seguro o no para su uso en pacientes con PAI. Este listado puede encontrar en <http://www.porphyrria-europe.org/>. Sin embargo, el conocimiento sobre la seguridad en las porfirias agudas de muchos medicamentos y otros preparados de venta libre es aun incompleto. La mayoría de los fármacos que agravan la PAI tienen la capacidad de inducir actividad de la ALA-sintetasa en el hígado, y lo hacen a través de la inducción del citocromo p450, un proceso que aumenta la demanda de Hemo. Un listado de fármacos de uso común, que son capaces de inducir CAP, se expone en el Cuadro 3 del Anexo 1. Por otro lado, la respuesta a los fármacos en pacientes con porfiria aguda es muy variable

Ningún medicamento debe suspenderse si se considera esencial para el tratamiento de una afección potencialmente mortal (por ejemplo, la quimioterapia para el cáncer).

Factores nutricionales: la reducción de la ingesta calórica en el contexto de una dieta adelgazante es uno de los factores que con frecuencia contribuye a la aparición de un ataque de porfiria, sobre todo en mujeres adolescentes y jóvenes. Por una parte, el ayuno estimula la activación de la Hemo-1-oxigenasa, lo que lleva a una reducción de

las reservas hepáticas de grupo Hemo y por otra parte, la hipoglucemia induce una mayor actividad de la ALA-sintetasa, mecanismo ambos inductores de ataques de porfiria. Por ello, tanto la glucosa como otras formas de carbohidratos son efectivas en el tratamiento de las crisis.

Seguir una dieta hipocalórica o el ayuno, son dos de los factores conocidos como desencadenantes o precipitantes de la crisis aguda. Se recomienda comer abundantes carbohidratos (preferiblemente los de absorción lenta: pastas, patatas, arroz, batatas...) siguiendo la pauta que mejor se ajuste a la expresión concreta de la enfermedad, durante y después de la crisis; y si ésta está relacionada con el ciclo menstrual, hacerlo también unos 3-4 días antes de los dos “picos” críticos del ciclo: ovulación y menstruación. Si se ha de complementar o no con glucosa es el médico quien debe indicarlo, según el caso particular. (Es sabido que la glucosa y otros hidratos de carbono suprimen la actividad de la enzima ALA-sintetasa). En todo caso, el paciente porfírico debe huir de las dietas de adelgazamiento (estándar, de revistas divulgativas o de entretenimiento) de las comidas pobres en nutrientes y del ayuno. En general, es aconsejable mantener un peso adecuado haciendo una dieta variada y equilibrada.

Se deben evitar los periodos, incluso breves, de ayuno durante las dietas para reducción de peso, durante los periodos de postoperatorio o durante una enfermedad intercurrente.

Algunos médicos se refieren a ciertos productos alimenticios y/o de manipulación, como no aconsejados: coles (todas sus variedades) alimentos ahumados (industriales y los cocinados al carbón en barbacoa...).

Como norma general, se recomienda que la toma de grasa sea menor del 30% del total de calorías y la de colesterol, menos de 300mg/día. Este aspecto deberá ser especialmente vigilado por el médico en los pacientes que hayan desarrollado hepatopatías. El uso de sal no necesita ser restringido, a no ser que exista hipertensión. Es importante no excederse en la ingesta de fibra, que no debe sobrepasar los 50 g.

Durante la menstruación – y aún si los cambios hormonales inducen la crisis – la mujer debe estar bien hidratada, bebiendo líquidos en la cualidad y cantidad que el médico indique. El control hidroelectrolítico es muy importante.

Hábito tabáquico: desde hace tiempo se conoce que diversos productos químicos del tabaco, como los hidrocarburos policíclicos aromáticos, son inductores del citocromo p450 hepático y de la síntesis de grupo Hemo. En un estudio en 144 pacientes con PAI, de Lip *et al.* (BMJ,1991), se encontró una asociación entre el consumo de cigarrillos y los ataques repetidos de porfiria.

El cese del hábito tabáquico puede tener importantes beneficios en términos de salud en pacientes con porfirias agudas.

Alcohol: la experiencia ha demostrado que las personas que han sufrido un ataque agudo reducen en gran medida el riesgo de ataques posteriores si se abstienen de tomar alcohol durante toda la vida.

Se aconseja que aquellos pacientes portadores de mutaciones del gen PBG desaminasa, aunque no hayan experimentado un ataque agudo, eviten tomar alcohol.

Infecciones, cirugía y estrés: los ataques de porfiria se pueden presentar durante infecciones u otras enfermedades intercurrentes, después de una cirugía mayor, y/o en periodos o situaciones de mayor estrés psicológico. La mayoría de estas situaciones se sabe que incrementan la actividad intrahepática de la Hemo-1-oxigenasa.

PORFIRIA Y EMBARAZO

Se conoce que la presencia de ataques durante el embarazo es infrecuente, pero es importante conocer sus características clínicas dada la importancia del diagnóstico diferencial en el dolor abdominal agudo inespecífico. Las crisis agudas de dolor abdominal en estas pacientes son más frecuentes y más intensas durante la gestación debido a los disturbios hormonales, pudiendo ser precoces, desde las 8 semanas de gestación. Se han descrito casos de muerte fetal y recién nacidos de bajo peso.

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, incluso hiperémesis, lo que lleva a una disminución del aporte de hidratos de carbono. También es importante evitar los fármacos contraindicados, como la nitrofurantoina, metildopa, eritromicina y alcaloides del cornezuelo de centeno, de uso extendido en el embarazo.

La sintomatología durante las crisis agudas en el embarazo, es similar a la sintomatología fuera de este, aunque se pueden presentar con mayores cifras de presión arterial, vómitos, dolor abdominal, convulsiones y disminución del nivel de conciencia que puede confundirse con una eclampsia, y probablemente ser infradiagnosticada la CAP.

En cuanto a la evolución clínica y pronóstico en este periodo, en los últimos años se han informado diferentes casos de porfiria durante el embarazo y se ha observado que la porfiria se puede exacerbar con la gestación, y que éste aumenta la mortalidad materna hasta en un 29%; también la tasa de hiperémesis y de abortos espontáneos es superior si el diagnóstico de porfiria es realizado durante el embarazo. Sin embargo, parece que no está aumentada la incidencia de otras complicaciones propias de la gestación como el embarazo ectópico, la preeclampsia o el retraso del crecimiento intrauterino.

Andersson *et al.* (J Intern Med 2003) analizó la relación del uso de hormonas exógenas con el desencadenamiento de crisis agudas en embarazadas portadoras de PAI diagnosticadas 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 en las portadoras latentes. En cambio, no se ha demostrado asociación con el uso de terapia hormonal de reemplazo en la menopausia.

El diagnóstico genético tiene como requisitos una historia clínica detallada y exámenes de laboratorio. El estudio genético sólo debe realizarse en pacientes con porfiria confirmada, particularmente en los casos en los que es de utilidad clínica la detección de portadores asintomáticos.

El objeto del estudio genético es el consejo genético. El consejo genético se refiere a la información que de forma oral y escrita se entrega al paciente por parte del facultativo, y contiene detalles sobre riesgo de presentación o de recurrencia, individual o familiar, y que permite a la persona tomar decisiones informadas sobre su proyecto vital y, en particular, sobre el futuro reproductivo. Esta información se dará siempre en términos comprensibles.

En cuanto al Diagnóstico Genético Preimplantatorio, será de aplicación lo dispuesto en el *DECRETO 156/2005, de 28 de junio, por el que se regula el Diagnóstico Genético Preimplantatorio en el Sistema Sanitario Público de Andalucía y se crea la Comisión Andaluza de Genética y Reproducción y en sus Órdenes de desarrollo.*

PREVENCIÓN

En todas las porfirias los pilares de la prevención son:

1. Un diagnóstico confirmado de la enfermedad o de estado de portador asintomático.
2. La información sobre la fisiopatología, mecanismos de producción, precipitantes y tratamiento de la crisis aguda de porfiria. La información debería ser facilitada por el médico al paciente y la familia. Ante una duda (medicamentos, anestesia,...) o situación (un nuevo síntoma, cambios en la evolución,...) que requiera mayor información, el paciente y/o la familia debería optar por la consulta al médico experto, con preferencia a otras fuentes. Si se consulta otras fuentes, como internet, estas fuentes deben ser contrastadas. Para ello pueden solicitar asesoramiento de la Asociación Española de Porfiria o de la Federación Española de Enfermedades Raras.

Asociación Española de Porfirias (AEP)- Andalucía
Teléfono de contacto: 954 340071
www.porfiria.org

Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) –Andalucía
Servicio de información y orientación (SIO): 902 181725
sio@enfermedades-rars.org www.enfermedades-raras.org

3. En todo caso, la información así obtenida debe tener carácter orientativo y nunca ser sustitutiva de la opinión autorizada del médico. En las porfirias agudas una buena información es de suma importancia. Conocer los factores desencadenantes de la crisis aguda y seguir las medidas oportunas ayuda a los pacientes a evitarla, en lo posible, y a los portadores asintomáticos a no desarrollar la enfermedad. Hay unas pautas que pueden ser de gran utilidad en determinadas ocasiones y circunstancias como desplazamientos, visita a un nuevo médico, urgencia médica o accidente con pérdida de conciencia:

- Llevar consigo el listado actualizado de fármacos que el médico debe proporcionarle, ver en <http://www.porphyrria-europe.org/>.

- Igualmente, en una tarjeta o placa, una alerta médica que indique el tipo de porfiria que padece.
4. Respecto a las porfirias que cursan con fotosensibilidad, la base de la prevención está en evitar la exposición a la acción del sol y prestar atención al cuidado de la piel. Se aconseja el uso de sombreros, guantes (de algodón o lino
 5. en verano) y prendas de vestir adecuadas que protejan las zonas de mayor fragilidad.
 6. La práctica de ejercicio o deporte –sea o no de competición- debe estar sujeta al criterio del médico. En los casos en que se permita, se aconseja extremar las medidas de protección (cremas, prendas de vestir...) si se hace al aire libre. Las cremas protectoras deben utilizarse en todas las estaciones del año y tener un factor de protección alto (mejor de efecto “pantalla total”, con dióxido de titanio u óxido de zinc, que protegen de las radiaciones con longitud de onda de 380 a 650 nm) si bien no siempre, ni en todos los casos, son suficientes en la prevención de las lesiones dérmicas, sobre todo en las porfirias más severas. Cuando existen lesiones (ampollas serosas, grietas y heridas exudativas, zonas infectadas...) en las curas en domicilio se puede aconsejar la utilización de productos (apósitos...) no adherentes. La evolución del cuadro dérmico y el tratamiento deben ser siempre seguidos y propuestos por el dermatólogo.
 7. Los padres y familiares de un niño porfírico tienen un papel importante en la prevención, dándole información adaptada a su edad y ayudándole a conseguir hábitos adecuados a su condición, conforme a las prácticas profilácticas.
 8. En conclusión, estar bien informado es la base de la prevención y, en muchos casos, de una mejor evolución de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DE LAS PORFIRIAS EN EL LABORATORIO

Como se ha descrito, las porfirias constituyen un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias que se originan como consecuencia de alteraciones en la biosíntesis del grupo Hemo. Esta es una vía vital para el organismo, ya que su producto final forma parte de moléculas esenciales para la vida como la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos, así como de diversas enzimas implicadas en la reducción del estrés oxidativo celular como la catalasa, la glutatión peroxidasa, etc.

La síntesis del grupo Hemo se realiza mediante una secuencia de ocho reacciones químicas catalizadas por ocho enzimas diferentes, cada una de ellas codificadas por otros tantos genes. El déficit parcial o total de estas enzimas (excepto la primera de ellas) da lugar a los distintos tipos de porfiria. Cada enfermedad está asociada al aumento y acumulación de alguno de los intermediarios de la vía metabólica, siendo este incremento el responsable directo o indirecto de los síntomas y efectos clínicos de estas raras enfermedades.

Los patrones de alteración bioquímicos obtenidos mediante las determinaciones analíticas realizadas en diferentes líquidos biológicos (sangre, orina y heces) permiten al laboratorio clínico el diagnóstico y la tipificación de las porfirias con elevada precisión.

Como toda enfermedad de origen genético, su diagnóstico debe abordarse desde el punto de vista bioquímico-molecular, en tres niveles diferentes que deben realizarse de modo secuencial.

- El primer nivel consiste en evidenciar la presencia de los precursores y/o porfirinas en diferentes muestras biológicas: orina, sangre y heces.
- En el segundo nivel, una vez demostrado el acumulo del/los compuesto/s en las diferentes muestras estudiadas, debemos cuantificar la actividad enzimática específica responsable del mismo.
- El tercer nivel trata de analizar el gen que codifica la enzima alterada mediante el empleo de técnicas moleculares que precisan el aislamiento previo del ADN.

ANÁLISIS DEL PRIMER NIVEL: ESTUDIO BIOQUÍMICO

I. Métodos de cribado

Mediante el empleo de este tipo de métodos podemos evidenciar de modo rápido la presencia de cantidades anormales de precursores y/o porfirinas, indicativa de la existencia de una porfiria. Estos métodos pueden aplicarse en diferentes tipos de muestras biológicas:

A. Orina

1. Observación directa de una muestra de orina reciente bajo una lámpara de fluorescencia (lámpara de Wood).
2. Test de Hoesch. Es un procedimiento rápido que produce el inmediato cambio de color de la orina en contacto con el reactivo de Ehrlich. El reactivo a emplear tiene un bajo coste por lo que debe estar disponible en los servicios de urgencias de los hospitales.

TEST DE HOESCH

Reactivo de Ehrlich

1 g de 4-dimetilamino-benzaldehído

42 cc de Ácido acético 100%

8 cc de Ácido perclórico 70%

- Mezclar bien hasta la disolución y conservar en frascos de color topacio de 10 cc a 4°C protegidos de la luz.
- Estabilidad de 2 meses.
- Desechar en cada uso el frasco empleado debido a la oxidación del reactivo por el oxígeno del aire.

Realización de la prueba

Poner en un tubo de ensayo 2 cc de Reactivo de Ehrlich y añadir 2 gotas de la orina problema procedente de una micción casual. En caso de test positivo, se produce una coloración rosada en la solución resultante analizada.

B. Sangre

1. Cuantificación de porfirinas totales en una muestra de sangre tras un proceso de extracción con un solvente orgánico en medio ácido.
2. Barrido espectrofluorimétrico. La dilución de una alícuota de plasma en un buffer fosfato/salino, nos mostrará un pico de emisión de fluorescencia específico para cada tipo de porfiria cuando se realiza un barrido espectrofluorimétrico de la muestra.

C. Heces

Cuantificación de porfirinas totales en una muestra de heces tras un proceso de extracción con un solvente orgánico en medio ácido.

II. Métodos cuantitativos

A. Análisis de precursores. Ácido delta-aminolevulínico y Porfobilinógeno.

La determinación se realiza en una muestra de orina de 24 horas recogida en condiciones de refrigeración a 4°C y protegida de la luz. Su cuantificación puede llevarse a cabo tanto en columna abierta de intercambio iónico con valoración final espectrofotométrica, o mediante cromatografía líquida de alta resolución con detección de fluorescencia (método de referencia).

B. Cuantificación de porfirinas fraccionadas.

1. Determinación en orina: Uroporfirina, Coproporfirina.

La determinación se realiza, en una muestra de orina de 24 horas recogida en condiciones de refrigeración a 4°C y protegida de la luz, mediante cromatografía líquida de alta resolución con detección de fluorescencia (método de referencia).

2. Determinación en sangre: Uroporfirina, Coproporfirina, Protoporfirina.

La determinación se realiza, en una muestra de sangre total refrigerada durante su transporte y protegida asimismo de la luz, mediante cromatografía líquida de alta resolución con detección de fluorescencia (método de referencia).

3. Determinación en heces. Uroporfirina, Coproporfirina, Protoporfirina.

La determinación se realiza, en una muestra de heces procedente de una sola deposición, refrigerada durante su transporte y protegida de la luz, mediante cromatografía líquida de alta resolución con detección de fluorescencia (método de referencia).

El análisis conjunto de los precursores (ALA y PBG) y las diferentes porfirinas fraccionadas en las distintas muestras biológicas, nos dará una idea muy aproximada sobre el tipo de porfiria de que se trata.

ANÁLISIS DEL SEGUNDO NIVEL: ESTUDIO ENZIMÁTICO.

La determinación de las actividades enzimáticas específicas puede llevarse a cabo en muestras de sangre total, en leucocitos totales o fraccionados (linfocitos) o bien en fibroblastos, según la enzima de la que se trate. La metodología a emplear puede ser una técnica espectrofotométrica/espectrofluorimétrica o bien cromatografía líquida de alta resolución con detección UV-VIS o de fluorescencia.

La determinación de las actividades de las diferentes enzimas implicadas en la síntesis del grupo Hemo, y por tanto responsables del desarrollo de las porfirias requieren el empleo de técnicas especializadas, no siendo en ningún caso tan sensibles y específicas como el análisis del DNA.

Se requiere la extracción de una muestra de sangre total (5 a 10 cc) recogida con EDTA o heparina como anticoagulante, o bien la toma de una biopsia de piel para la realización de un cultivo de fibroblastos.

Las metodologías empleadas en la cuantificación de las actividades enzimáticas son variadas, pudiendo utilizarse directamente procedimientos espectrofotométricos o espectrofluorimétricos, o bien requerirse el empleo de la cromatografía líquida de alta resolución, HPLC, con detección de fluorescencia.

Aunque las determinaciones efectuadas en pacientes son diagnósticas en la mayoría de las ocasiones, en portadores no afectados se pueden producir solapamientos con controles normales, por lo que los análisis efectuados no son siempre claramente concluyentes.

Las determinaciones de las enzimas Coproporfinógeno oxidasa y Protoporfinógeno oxidasa son bastante complejas y sólo se realizan en laboratorios muy específicos.

ANÁLISIS DEL TERCER NIVEL: ESTUDIO MOLECULAR.

Este tipo de estudio requiere la extracción previa de ADN procedente de una muestra de sangre periférica. Una vez obtenido, el análisis molecular puede llevarse a cabo mediante secuenciación directa del gen si se trata del estudio del caso índice, o bien mediante el empleo de una simple reacción en cadena de la polimerasa (PCR) si lo que pretendemos es buscar una mutación ya conocida por el conocimiento previo del citado caso índice.

LABORATORIOS DE REFERENCIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE PORFIRIAS

La Iniciativa Europea de Porfirias (European Porphyria Initiative, <http://www.porphyrria-europe.com/>), propone una lista de técnicas que debe estar disponible en todo Laboratorio de Referencia de porfirias y que puede resumirse como sigue.

Tests bioquímicos

Orina: ALA, PBG y porfirinas totales como criterio mínimo.

Porfirinas fraccionadas mediante HPLC con separación de isómeros de Coproporfirina I/III.

Heces: Porfirinas totales como criterio mínimo.

Porfirinas fraccionadas mediante HPLC con separación de isómeros de Coproporfirina I/III.

Eritrocitos: Porfirinas totales como criterio mínimo.

Determinación de protoporfirina libre.

Plasma: Realización del barrido espectrofluorimétrico como criterio mínimo.

Cuantificación de porfirinas fraccionadas mediante HPLC.

Tests enzimáticos

PBG-desaminasa.

Uro-descarboxilasa.

Otras enzimas según la prevalencia del tipo de porfirias de la zona de referencia.

Tests moleculares

HMBS-gene (Hidroximetilbilano sintetasa/PBG-desaminasa).

Uro-S-gene (Uroporfirinógeno sintetasa).

Uro-D-gene (Uroporfirinógeno descarboxilasa).

CPOX-gene (Coproporfirinógeno oxidasa).

PPOX-gene (Protoporfirinógeno oxidasa).

FECH-gene (Ferroquelatasa).

LABORATORIO DE REFERENCIA PARA PORFIRIAS DEL SSPA

El Laboratorio de Referencia para porfirias del SSPA, adscrito a la Unidad de Referencia de Porfirias, es el laboratorio del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Dirección y teléfono de contacto: LABORATORIOS CLÍNICOS UGC

Director UGC: Juan Miguel Guerrero Montávez

Facultativo responsable: Dr. Luis M. Jiménez Jiménez

luism.jimenez.sspa@juntadeandalucia.es

Teléfono: 955013213

Edificio de Laboratorios 3ª planta

Avda. Manuel Siurot s/n

41013 Sevilla

CARTERA DE SERVICIOS DEL LABORATORIO DE REFERENCIA PARA PORFIRIA/SSPA

Estudio bioquímico

1. ORINA

- Test de Hoesch.
- Determinación de Acido delta aminolevulínico.
- Determinación de Porfobilinógeno (PBG).
- Determinación de porfirinas totales.
- Cuantificación de las diferentes porfirinas e isómeros por HPLC.

2. SANGRE

- Test del barrido espectrofluorimétrico.
- Determinación de porfirinas totales.
- Cuantificación de las diferentes porfirinas e isómeros por HPLC.
- Determinación de Protoporfirina en eritrocitos.

3. HECES

- Determinación de porfirinas totales.
- Cuantificación de las diferentes porfirinas e isómeros por HPLC.

Estudio enzimático

- Actividad ALA-deshidratasa.
- Actividad PBG-desaminasa.
- Actividad URO-sintetasa.

Estudio genético (molecular)

- HMBS-gene (Hidroximetilbilano sintetasa/PBG-deaminasa).
- Uro-S-gene (Uroporfirinógeno sintetasa).
- Uro-D-gene (Uroporfirinógeno decarboxilasa).
- CPOX-gene (Coproporfirinógeno oxidasa).
- PPOX-gene (Protoporfirinógeno oxidasa).
- FECH-gene (Ferroquelatasa).

MUESTRAS REQUERIDAS PARA LAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Determinaciones bioquímicas

1. Sospecha de porfiria aguda (PAI, PV, CPH).

- o 20 ml de orina de 24 horas en recipiente de plástico estéril. Conservar a 4°C y evitar exposición a la luz.
- o 5 a 10 ml de sangre recogida en tubo con EDTA. Conservar a 4°C y evitar exposición a la luz.
- o 5 a 10 g de heces de una sola deposición en recipiente de plástico estéril. Conservar a 4°C y evitar exposición a la luz.

Remitir todas las muestras al laboratorio en un plazo inferior a 24 horas

2. Sospecha de porfiria cutánea (PEC, PCT).

Orina, sangre total en tubo con EDTA y heces como se especifica en el apartado anterior.

3. Sospecha de Protoporfiria eritropoyética (PPE).

- o 5 a 10 ml de sangre recogida en tubo con EDTA. Conservar a 4°C y evitar exposición a la luz.

Remitir al laboratorio sin congelar en un plazo inferior a 24 horas

Determinaciones enzimáticas

Para la determinación de las actividades enzimáticas, y con objeto de conocer los detalles sobre la muestra requerida y el envío de la misma, que siempre deberá ser refrigerado y nunca congelado, es preciso contactar previamente con el laboratorio. En la actualidad, en nuestro laboratorio, es posible la determinación de las siguientes actividades enzimáticas:

ALA-deshidratasa

Hidroximetilbilano sintetasa (PBG desaminasa)

Uroporfirinógeno sintetasa

Uroporfirinógeno descarboxilasa.

Se requiere la extracción de una muestra de sangre total (5 a 10 cc) recogida con EDTA o heparina como anticoagulante, o bien la toma de una biopsia de piel para la realización de un cultivo de fibroblastos.

Contactar con el laboratorio para especificar el tipo de muestra y condiciones de envío

Determinaciones moleculares

El establecimiento de técnicas para la identificación de las mutaciones responsables de la hipoactividad enzimática, ha contribuido enormemente en el procedimiento diagnóstico definitivo de los diferentes tipos de porfirias.

El estudio molecular requiere el empleo de técnicas de aislamiento de DNA genómico en sangre periférica, seguido de la realización de una reacción en cadena de polimerasa (PCR) para amplificación del propio DNA y posterior secuenciación del gen de que se trate.

Este tipo de técnicas se realiza en laboratorios especializados requiriéndose previamente la identificación de las mutaciones familiares con el conocimiento de algún miembro afectado inequívocamente. No obstante, existe un 5% de familias en las que las mutaciones no pueden ser identificadas. Las pruebas necesarias serán orientadas y/o realizadas por la Unidad de Genética del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.,

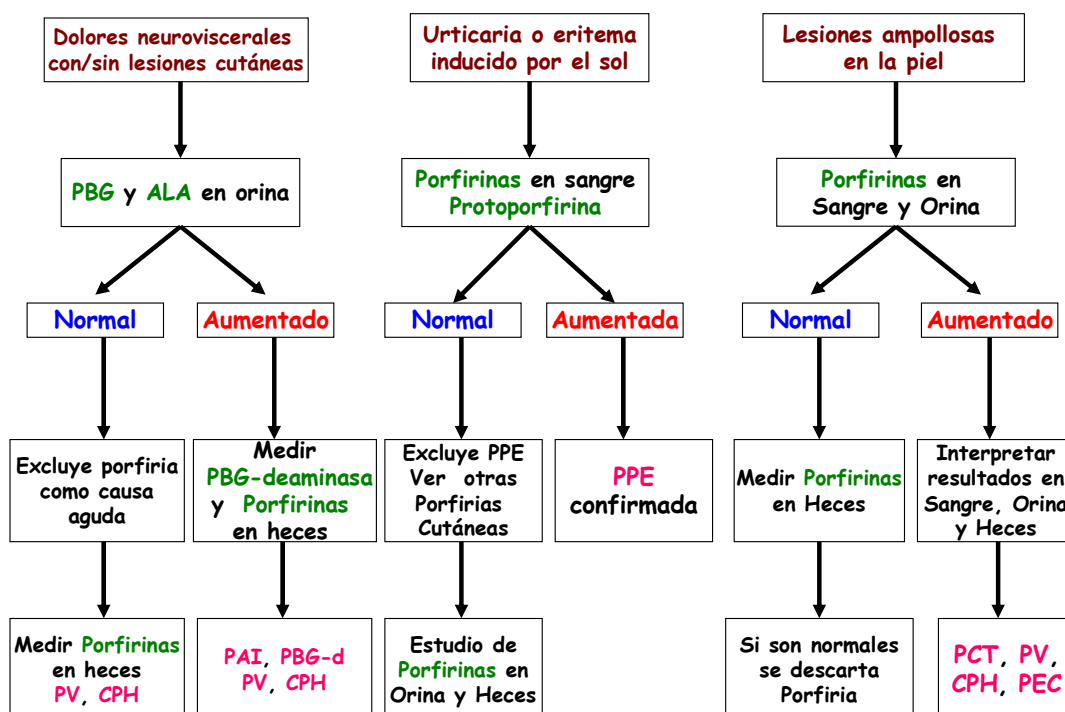
- | | |
|--------------|--------------|
| – HMBS-gene | – CPOX-gene |
| – Uro-S-gene | – PPOX-gene |
| – Uro-D-gene | – FECH-gene. |

IDEAS CLAVE LABORATORIO

Para el envío de muestras para determinación de la actividad enzimática, es aconsejable contactar previamente con el Laboratorio de Referencia con objeto de especificar el tipo de muestra requerida, así como la forma y la fecha de envío.

ALGORITMO CLÍNICO/ANALÍTICO PARA EL DIAGNÓSTICO DE PORFIRIAS

Descartar cada uno de los tipos de porfirias según los datos bioquímicos obtenidos.



PBG: Porfobilinógeno. ALA: Ac. delta-aminolevulínico. PPE: Protoporfirina Eritropoyética. PV: Porfiria Variegata. CPH: Coproporfirina Hereditaria. PAI: Porfiria Aguda Intermitente. PBG-d: Déficit de Porfobilinógeno/Porfiria de Doss (PDALA). PCT: Porfiria Cutánea Tarda. PEC: Porfiria Eritropoyética Congénita/Porfiria de Günther.

TRATAMIENTO

1. El tratamiento general debe estar enfocado a evitar precipitantes conocidos y fármacos que puedan precipitar el ataque. Ver Cuadro 3 del Anexo 1.
2. El objetivo del tratamiento en un ataque agudo de porfiria es la reposición del Hemo intracelular para detener la síntesis del ALA, PBG y porfirinas.
3. La ingesta de carbohidratos debe mantenerse en 300 g/24 horas; si no se tolera la vía oral, debe iniciarse una infusión de dextrosa al 15% o 20%, teniendo especial atención en las concentraciones de sodio para evitar hiponatremia.
4. Puede ser eficaz una carga inicial de carbohidratos, por lo general con una solución glucosada intravenosa (como mínimo 300 g/100 ml/día) en los ataques agudos de poca intensidad de la porfiria (sin paresias, hiponatremia ni otras manifestaciones importantes o preocupantes).
5. En los ataques agudos pueden ser necesarios analgésicos narcóticos para aliviar el dolor abdominal, y las fenotiazinas son útiles para las náuseas, el vómito, la ansiedad y la inquietud. Se puede administrar hidrato de cloral para tratar el insomnio y las benzodiazepinas probablemente sean inocuas en dosis pequeñas si se necesita un tranquilizante menor.
6. La hemina intravenosa es más eficaz y la respuesta es más lenta si se retrasa el tratamiento; por esto, ya no se recomienda iniciar la administración de hemina en un ataque grave después de no obtener resultados con solución intravenosa de glucosa durante varios días, sino iniciar su infusión desde el principio. Se define ataque grave como aquel que se manifiesta por síntomas que no ceden tras las medidas de soporte inicial incluyendo el aporte de carbohidratos, aquellas crisis que se manifiesten directamente con manifestaciones neurológicas o psiquiátricas y aquellas que comprometan la vida del paciente.
7. La hemina debe utilizarse al inicio, contra ataques graves y en ataques leves que no mejoran con la solución de saturación o carga de carbohidratos en las siguientes horas. El régimen habitual incluye 3 a 5 mg de Hemina/kg de peso en

forma de arginato de Hemo o Hem-arginato en venoclisis diaria durante cuatro días, que es el compuesto actualmente disponible en España. Cada vial de la forma comercial de Hem-arginato contiene 22,5 mg de hierro (la décima parte de la dosis aportada por una unidad de concentrado de hematíes), por lo que los pacientes pueden desarrollar con el paso del tiempo una sobrecarga férrica tras recibir frecuentes infusiones.

8. La recuperación después de una neuropatía motora grave puede necesitar meses o años por lo cual es precisa la instauración de un programa de rehabilitación precoz.
9. La identificación y la anulación de los factores desencadenantes puede acelerar la recuperación después de un ataque y evitar los futuros. Los factores desencadenantes por lo regular son múltiples y la eliminación de uno o varios acelera la recuperación y evita los ataques futuros.
10. Es posible evitar los ataques frecuentes durante la fase luteínica del ciclo menstrual por medio de un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, que evita la ovulación y la producción de progesterona.
11. El riesgo a largo plazo de hipertensión y nefropatía crónica aumenta en caso de PAI. En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados con el trasplante renal.
12. Es frecuente observar anormalidades crónicas de poca intensidad en los estudios de función hepática y aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular. Se recomienda practicar como mínimo cada 6-12 meses, estudios de imagen de hígado (ecografía hepática), así como la determinación de la alfafetoproteína. para la detección temprana de estos tumores. Se hizo un trasplante alógeno de hígado en una joven de 19 años heterocigótica con PAI que mostró 37 ataques agudos en los 29 meses anteriores al injerto. Después de la cirugía, los valores de ALA y PBG en orina se normalizaron en un lapso de 24 horas y no mostró ataques neurológicos agudos durante más de 18 meses después de colocado el injerto.

HEMATÍNICOS (HEMATINA, HEMINA O ANÁLOGOS DE LA HEMINA)

- Aunque las altas concentraciones de dextrosa son capaces de suprimir la síntesis de ALA, el tratamiento de elección es la administración de hematínicos cuyos efectos terapéuticos se relacionan con su capacidad de suprimir la actividad de la ALA-sintetasa al sustituir la deficiencia de Hemo y disminuir la acumulación y excreción de los precursores y las porfirinas. Mientras más precozmente se inicie el tratamiento, mayor será la eficacia del medicamento en el control del ataque agudo.
- Existen en el mercado dos tipos de hematínicos, la Hematina, de uso mayoritario en EE.UU. y la Hemina en forma de Hem-arginato, este último, disponible en España.
- La Hematina se adquiere como polvo liofilizado, ya que es altamente inestable en solución acuosa y tiene múltiples efectos secundarios, siendo el principal la tromboflebitis en el sitio de infusión.
- Se ha demostrado que los defectos de coagulación observados tras la administración de Hematina son causados principalmente por la degradación y metabolización de sus productos al unirse con las proteínas de coagulación e inhibir su función de manera reversible. También favorece la agregación plaquetaria, que se restablece conforme disminuyen los niveles plasmáticos de Hematina. Por estas razones, deben vigilarse estrechamente los tiempos de coagulación y el recuento plaquetario; además, la necesidad de una cirugía concomitante con un ataque de porfiria es una contraindicación relativa para el uso de Hematina.
- El Hem-arginato fue desarrollado para encontrar un compuesto estable y bien tolerado del Hemo. No produce trombocitopenia y no sufre degradación de sus productos como la Hematina, lo que explica por qué dosis más pequeñas de Hem-arginato, contra altas dosis de Hematina, son necesarias para alcanzar niveles plasmáticos máximos de Hemo.

- o El Hem-arginato, o Hemina, ha demostrado ser tan efectivo como la Hematina en el tratamiento de ataques de porfiria aguda, pero sin sus efectos adversos. La dosis recomendada es de 3 mg/kg/día durante cuatro días.
- o El Hem-arginato es capaz de proteger de la neuropatía; sin embargo, no la revierte cuando ésta se ha establecido. Como resultado de la administración de Hem-arginato, los síntomas generalmente desaparecen en un periodo de dos a cuatro días.
- o Excepcionalmente puede repetirse su administración en caso de respuesta inadecuada del primer ciclo.
- o En pacientes con ataques frecuentes de porfiria por actividad exacerbada de la enfermedad, se ha propuesto el tratamiento preventivo con Hemina, en diferentes protocolos de administración. Existen datos publicados sobre diferentes formas de administración de la Hemina profiláctica, como una ampolla semanal, una cada 15 días, o una mensual; ninguno de los regímenes se ha mostrado superior a otro, pero parece claro que el número de crisis agudas graves disminuye y la posibilidad de complicaciones a corto y medio plazo también. En este sentido, habría que individualizar el régimen de administración preventivo a las características epidemiológicas y clínicas de cada caso concreto (número de crisis, graves o no, ingreso en cuidados intensivos, edad, relación con ciclo menstrual, etc.). Existen dudas sobre el efecto a medio y largo plazo de la administración de compuestos hematínicos, sobre todo en relación con la sobrecarga férrica que supondría y el efecto de éste sobre los diferentes tejidos.
- o **Efecto preventivo de los hematínicos.** Actualmente la única indicación aprobada para la Hemina es el ataque agudo de porfiria. Se han comunicado incrementos en las concentraciones de ferritina sérica tras perfusiones repetidas que pueden indicar sobrecarga de hierro. Por esto, la ficha técnica del medicamento comercializado indica que la

Hemina humana “no deberá utilizarse como tratamiento preventivo ya que los datos disponibles son demasiado limitados, y la administración a largo plazo de perfusiones periódicas conlleva el riesgo de sobrecarga de hierro” y “Por lo tanto se recomienda la determinación de la ferritina sérica a intervalos periódicos a fin de controlar los depósitos de hierro del organismo. Si es necesario, se implementarán otras exploraciones complementarias y medidas terapéuticas”.

- o En el informe de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de mayo de 2011 que se elaboró con el objetivo de identificar y evaluar la evidencia existente sobre la eficacia de Hemina en el tratamiento profiláctico de los ataques de porfiria se concluye que “Dada la falta de estudios concluyentes que avalen la eficacia de Hemina en la prevención de las crisis de porfiria, el desconocimiento de la pauta de administración y de la duración de tratamiento más idóneas, y el elevado coste del tratamiento, no es aconsejable la adopción de dicha alternativa como medida general para la prevención de los ataques agudos de dicha patología. No obstante, podría contemplarse su uso fuera de indicación, de forma puntual, en aquellos pacientes con ataques graves, recurrentes, refractarios a otras medidas profilácticas previas”.
- o Por tanto, de manera no general, estudiados los casos de forma particular, puede recomendarse el uso profiláctico de la Hemina humana en casos de porfirias agudas con ataques:
 - Graves: ataques que no ceden tras el tratamiento inicial de carbohidratos y que presentan síntomas cardiovasculares (taquicardia, hipertensión, etc.) o neurológicos periféricos (focalidad motora o sensitiva, arreflexia) y/o centrales (síntomas psiquiátricos, crisis comiciales, etc.).
 - Recurrentes: ataques que requieren tratamiento con Hemina u hospitalización en 2 o más ocasiones en un plazo de tiempo de

6 meses, o bien crisis que se desencadenan con el estímulo hormonal del ciclo menstrual en mujeres jóvenes, una vez se haya intentado el tratamiento con análogos de LH-RH. En estos casos la dosis recomendada será de 1 ó 2 ampollas de Hemarginato 250 mg administradas en el periodo prodrómico y con dispositivo venoso central.

- Refractarios: aquellos ataques graves con una mejoría transitoria o no completa del cuadro, sobre todo en los casos de paresias o crisis convulsivas persistentes o recurrentes. En estos casos, se podrían repetir nuevos ciclos de Hemina que finalmente habrá que individualizar en cada paciente.
- o En los casos en los que se indique el uso de Hemina con carácter preventivo, debe seguirse el procedimiento vigente para el uso compasivo de medicamentos, ya que se trata de una indicación no recogida en la ficha técnica del fármaco.
- o Si la documentación preceptiva del procedimiento de uso compasivo queda separada de la historia del paciente, debe existir referencia a la misma en la historia de salud digital del paciente.
- o La indicación de Hemina profiláctica será realizada por la Unidad de Referencia de Porfirias del SSPA.

MANEJO DE LAS CRISIS AGUDAS DE PORFIRIA

Ver Anexo 2 del documento.

REHABILITACIÓN EN PACIENTES CON PORFIRIA

La neuropatía periférica de aparición en las crisis agudas de porfiria suele ser primordialmente motora, aunque ocasionalmente cursa también con sintomatología sensitiva asociando dolor de características neuropáticas en las extremidades. La afectación motora provoca paresia o debilidad, generalmente simétrica y de comienzo a nivel proximal en extremidades superiores, pero puede ser, en algunos casos, focal o afectar a nervios craneales. La debilidad puede progresar afectando a los cuatro miembros (tetraparesia) y musculatura respiratoria con compromiso vital.

Según la bibliografía, incluso una paresia severa puede ser reversible con adecuado tratamiento, a pesar de lo cual en algunos casos de mayor severidad no se consigue una recuperación completa. El proceso de rehabilitación del paciente puede durar meses o años e incluso cursar con secuelas irreversibles, por lo que se considera de elección en un cuadro de porfiria aguda, además de iniciar tratamiento específico, establecer un programa de rehabilitación precoz. Para ello, todo paciente en el que se sospeche la existencia de neuropatía periférica en el contexto de un ataque agudo de porfiria precisará de una valoración temprana por el especialista en medicina física y rehabilitación en la que se realizará una evaluación funcional del paciente atendiendo a los déficits neurológicos para poder establecer un programa individualizado de tratamiento rehabilitador el cual tendrá como objetivo prevenir complicaciones secundarias, favorecer la regresión de los déficits y compensar las discapacidades. Es por tanto de interés realizar un primer diagnóstico funcional para establecer un programa de tratamiento individualizado y diferenciado según nos encontremos ante un cuadro en fase aguda o en fase de secuelas. En un primer momento, ante un paciente con porfiria aguda, será fundamental no solo evaluar las consecuencias de la enfermedad en sí, sino las derivadas del proceso con comorbilidades asociadas, casos en los que el proceso de rehabilitación adquiere gran relevancia. Tras realizar una adecuada valoración funcional se programará la actuación terapéutica pudiendo ésta incluir desde medidas higiénico-posturales a farmacoterapia para el tratamiento del dolor, prescripción ortoprotésica para evitar o corregir deformidades neuroortopédicas, cinesiterapia precoz, fisioterapia respiratoria, electroterapia, y/o prescripción de ayudas técnicas, adecuando la actuación a cada caso de manera

individualizada. En la fase de secuelas se realizará así mismo una evaluación funcional por el especialista en rehabilitación y programación de revisiones periódicas para controlar la situación de movilidad y valorar las deformidades neuroortopédicas, las secuelas del encamamiento prolongado y la situación de dependencia del paciente. Se realizarán además informes clínicos funcionales que faciliten al paciente los derechos derivados de la legislación actual. La evaluación funcional del paciente incluirá, además de la exploración clínica, la valoración de la calidad de vida y medida de la dependencia/independencia funcional medida por la escala internacional de Medida de Independencia Funcional (FIM).

La atención inicial del paciente por el médico especialista en rehabilitación se realizará previa solicitud de la Unidad de Referencia de Porfirias, y se llevará a cabo en planta de hospitalización convencional o cuidados intensivos, donde se iniciará el tratamiento de manera precoz. Al alta se realizará informe dirigido a su médico de Atención Primaria y al Servicio de Rehabilitación del hospital de referencia para asegurar la continuidad asistencial programando el tratamiento en régimen ambulatorio en el hospital de referencia y las posteriores consultas de revisión. En los casos que lo precisen y cumplan los criterios pertinentes se solicitará valoración por la Unidad de Rehabilitación Domiciliaria.

En pacientes no graves que no precisen hospitalización, se realizará una interconsulta al Servicio de Rehabilitación del hospital de referencia para valoración del paciente en consultas externas y realización de tratamiento ambulatorio si el caso lo precisa.

ATENCIÓN DE LA PORFIRIA EN URGENCIAS

Las porfirias son trastornos clínicos causados por defectos en la síntesis del grupo Hemo. De las porfirias, la PAI es la que presenta los síntomas más graves. El gen defectuoso que produce la enfermedad es responsable de la actividad de la enzima denominada porfobilinógeno desaminasa. La actividad de la enzima dentro de las células se encuentra disminuida a menos del 50% en los pacientes con PAI.

En los Servicios de Urgencias es posible encontrar a pacientes afectados por síndrome porfírico; constituye una entidad compleja en la que se pueden apreciar síntomas abdominales referidos como dolores cólicos, vómitos o estreñimiento (Ver también ANEXO 2. MANEJO DE LAS CRISIS AGUDAS DE PORFIRIA).

Entre los factores causantes de ataques agudos de porfiria, se encuentran:

1. Infecciones.
2. Ingesta de fármacos: cefalosporinas, IECA, AINE, fibratos, metoclopramida y otros (ver enlaces anteriores).
3. Periodos de depresión/ansiedad mal controlados.
4. Periodos de ayuno prolongados (en ocasiones asociados a cuadros depresivos).
5. Tabaco.

Dolor abdominal

Una forma de manifestación de las porfirias, es de comienzo con dolores abdominales. Este dolor puede confundirse con un abdomen agudo quirúrgico, y de hecho existen casos publicados de pacientes que fueron sometidos a reiteradas intervenciones quirúrgicas antes de llegar al diagnóstico de crisis de porfiria.

El dolor abdominal es el síntoma más frecuente y generalmente es continuo y mal localizado, aunque puede ser de tipo cólico. Es frecuente la aparición de íleo paralítico, distensión abdominal, reducción de los ruidos intestinales y diarrea. Además, algunos pacientes experimentan presión arterial alta y pulso rápido (taquicardia). Otras veces aparece estreñimiento que no mejora con la medicación habitual y que incluso precisa acudir a un Servicio de Urgencia en reiteradas ocasiones.

El dolor es interpretado con muy diversas etiquetas: trastornos digestivos, ginecológicos, neurológicos, e incluso psiquiátricos, y es tratado con analgésicos, antieméticos o con tranquilizantes, muchos de ellos fármacos contraindicados en pacientes con PAI, con lo cual empeora el cuadro clínico (vómitos, intensísima ansiedad, aparición de parálisis en extremidades, etc.).

La causa que produce el dolor es desconocida. En algunos casos se han encontrado lesiones isquémicas viscerales extensas a nivel del ileon que justifican la presencia del dolor.

Para el diagnóstico diferencial puede ser de ayuda considerar que en el caso de porfiria, **la hipersensibilidad abdominal, la fiebre y la leucocitosis suelen estar ausentes o ser leves**, ya que los síntomas pueden ser más neurológicos que inflamatorios.

Los pacientes con CPH y PV pueden presentar, simultáneamente con el ataque agudo, lesiones en áreas de la piel expuestas al sol, específicamente en el dorso de las manos y la cara. En estos pacientes se pueden apreciar lesiones en forma de erupciones vesiculares de la piel que se producen por la acción del sol en las partes expuestas y que se relacionan con la pelagra y porfiria, que parecen debidas a la acción sensibilizadora de la porfirina para la luz, el frío y otros agentes físicos.

Las áreas lastimadas se vuelven más frágiles, con ampollas y curan con lentitud dejando pequeñas cicatrices. Algunos pacientes también presentan síntomas oculares, conjuntivitis, queratitis, debidas a la misma acción fotosensibilizadora.

Manifestaciones neurológicas

El síndrome neurológico es muy heterogéneo y puede afectar al sistema nervioso periférico y/o central. La afección neurológica es frecuentemente desencadenada o agravada por terapias inadecuadas, administradas en ausencia de diagnóstico. **Cualquier alteración del sistema nervioso implica la hospitalización en unidades de reanimación**, ya que estas manifestaciones pueden ser fatales (afección bulbar, parálisis respiratoria) o conllevar riesgos de secuelas motoras graves.

La neuropatía periférica a la que se asocia se debe a la degeneración axonal (más que a la desmielinización) y afecta fundamentalmente a las neuronas motoras. No todos los ataques se acompañan de una neuropatía significativa; los síntomas abdominales suelen ser más llamativos. La neuropatía motora afecta a los músculos proximales inicialmente, sobre todo hombros y brazos. La evolución y el grado de afectación son variables.

También, el episodio agudo puede presentarse en los Servicios de Urgencias como alucinaciones, síndrome confusional, ansiedad y ocasionalmente convulsiones.

Diagnóstico

Dado que las porfirias agudas son una enfermedad poco conocida, es frecuente que los pacientes que hayan sufrido ataques agudos antes de ser diagnosticados de porfiria, hayan sido sometidos a cirugías y en algunos ataques hayan requerido hospitalización. Para diagnosticar la PAI, es importante la sospecha clínica: **todo cuadro de dolor abdominal de origen incierto debe hacernos pensar en esta poco frecuente posibilidad**, sobre todo si se asocia a emisión de orinas oscuras. En tales casos la realización del **test de Hoesch** evidencia la presencia de porfobilinógeno, lo que diagnostica el proceso,

Los ataques agudos son más frecuentes en las mujeres, posiblemente por acción de las hormonas femeninas y el ciclo menstrual y rara vez aparecen antes de la pubertad. En algunas mujeres, los ataques están estrechamente relacionados con la fase premenstrual del ciclo. Deberán evitarse, en la medida de lo posible, los anticonceptivos y preparados hormonales para la menopausia que contengan progestágenos o estrógenos.

En el embarazo existen un riesgo ligeramente más elevado de sufrir un ataque agudo. Casi ningún embarazo presenta complicaciones a causa de la porfiria y el tratamiento es seguro durante la gestación.

El 80% de los casos de porfiria son diagnosticados en mujeres y existe una alta sospecha cuando la porfirina específica está elevada en orina y heces, el diagnóstico

definitivo se obtiene mediante el estudio genético del déficit enzimático específico. Es de vital importancia el consejo genético familiar para detectar los posibles portadores asintomáticos y evitar así que desarrollen episodios agudos.

Manejo

La crisis aguda de porfiria es una urgencia metabólica que hay que tratar en medio hospitalario que disponga de unidad de reanimación. Tan pronto como el diagnóstico es evocado y **sin esperar el resultado de las determinaciones urinarias de ALA y de PBG, conviene iniciar las medidas de atención urgentes con tratamiento sintomático** que evitará la sobrevenida de las complicaciones neurológicas.

El diagnóstico de crisis aguda de porfiria suele requerir la hospitalización del paciente.

Ataque Leve. El reconocimiento precoz del inicio de un ataque agudo siempre permite iniciar antes el tratamiento. Algunos pacientes que han experimentado ataques agudos con anterioridad son capaces de reconocer los datos que alertan sobre la posibilidad de un nuevo ataque de porfiria. En estas circunstancias se recomienda incrementar el consumo de azúcar en forma de frutas, zumos o refrescos, y suspender cualquier factor desencadenante (medicamentos). Frecuentemente los ataques se resuelven con estas medidas, pero en los casos en los que el dolor aumenta o persiste y el vómito hace imposible tomar líquidos, se recomienda la hospitalización y efectuar un tratamiento sintomático.

Tratamiento sintomático

- Buscar y eliminar las causas desencadenantes.
- Combatir el dolor. Los opiáceos son los analgésicos de elección, ya que pueden administrarse por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular, que asegura el inicio de acción rápido. Existe una amplia experiencia clínica con el uso seguro de la morfina y la petidina, que debe ser la primera opción en este grupo de pacientes. Analgésico mórfico (morfina: 1 inyección subcutánea cada 4 horas hasta la sedación del dolor).

- o Combatir la ansiedad. Neuroléptico sedativo (clorpromazina: 50-100 mg/24h).
- o En caso de vómitos, antagonista de los receptores 5-HT3 (de tipo ondansetrón: 1 ampolla 8mg en iv lento).
- o Instaurar un aporte glucídico importante, 300 a 400 g/24 horas de glucosa en perfusión, bajo control estricto del ionograma sanguíneo (cuidado con los aportes de NaCl y K).

Ataque Grave. Se deben administrar altas concentraciones de glucosa por vía venosa y otros medicamentos para tratar los distintos síntomas que acompañan al ataque, por ejemplo, analgésicos narcóticos para aliviar el dolor y producir sedación leve. El tratamiento específico para los ataques agudos de porfiria es la hemina humana; este compuesto ayuda a reemplazar la deficiencia relativa de Hemo y favorece la disminución en la producción de porfirinas y ALA/PBG. La hemina, en cualquiera de sus 2 fórmulas posibles en el mercado, es el tratamiento de elección, si bien en España está comercializada la forma arginato de hemina. Si no puede obtenerse de inmediato, debe sustituirse por grandes cantidades de glucosa y, a pesar de que el efecto es parecido, los ataques tratados únicamente con glucosa duran más y no protegen al sistema nervioso de probables secuelas. Este régimen se recomienda para las distintas variantes de porfiria aguda.

Anestesia y cirugía

En las porfirias agudas, la cirugía ya anestesia suponen un riesgo considerable, pero pueden tomarse ciertas precauciones para disminuirlo. Debe notificarse la presencia de porfiria por adelantado al cirujano y al anestesiólogo. Ellos deberán utilizar sólo los medicamentos y agentes anestésicos adecuados. Estas recomendaciones también deberán seguirse en caso de atención por odontología/estomatología. **Ver en:**

http://www.porphyrrie.net/index.php?page=porphyries_medicaments

<http://www.porphyria-europe.com/03-drugs/warning.asp?strPageRub=selecting-drugs.asp>

<http://www.porphyria.uct.ac.za/druginfo/drug-frameset-group.htm>

NIVELES ASISTENCIALES PARA LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON PORFIRIA SSPA

Dada la amplia extensión geográfica andaluza, para facilitar una asistencia rápida, y a la vez, especializada y coordinada, el manejo de estos enfermos se ha estratificado en distintos niveles que garantizan la continuidad asistencial:

- Nivel A.- Atención Primaria:

- a) Medidas asistenciales generales de salud, tanto con carácter programado como a demanda, debiendo ser derivado a la Unidad según criterio médico si existe sospecha de actividad de la enfermedad, síntomas no explicados por ésta o complicaciones derivadas del propio proceso. Será siempre el primer paso de atención y de ahí el paciente podrá, o no, ser derivado a las unidades de los niveles B y C.
- b) Derivación al nivel asistencial B o C, a todos aquellos pacientes con síntomas sugestivos de ataques agudos de porfiria.
- c) Identificación de tratamientos potencialmente porfirinogénicos en Atención Primaria; para esto debería realizarse una encuesta terapéutica regularmente a los pacientes. Es necesario que el facultativo de Atención Primaria disponga de una lista actualizada de éstos fármacos que puede consultar en <http://www.porphyría-europe.org/> y en <http://www.drugs-porphyría.org/>.
- d) Facilitar la medicación prescrita en los hospitales del área correspondiente a cada enfermo.
- e) Codificación del diagnóstico en Diraya. Los médicos de Atención Primaria cumplimentarán adecuadamente en Diraya la variable **código CIE-9** que completarán con el código 277.1, la variable **Diagnóstico_CIE9** en la que buscarán 'Porfiria' y la variable **Diagnóstico Juicio Clínico** que cumplimentarán textualmente indicando el diagnóstico que motiva la consulta, pero siempre añadiendo que se trata de un paciente afecto de porfiria.

- **Nivel B.- Hospitales de todos los niveles asistenciales**, fundamentalmente Unidades de Medicina Interna y Dermatología:

- a) Seguimiento clínico integral según su nivel, y actuaciones como el nivel A que le sean comunes.
- b) Seguimiento clínico y realización de pruebas complementarias a los enfermos diagnosticados. Dichos enfermos deben remitirse anualmente, con documentación clínica y pruebas complementarias a la Unidad de Referencia (nivel C).
- c) Asesoramiento a pacientes, tras contactar con la Unidad de Referencia, sobre las características de la enfermedad, riesgo, complicaciones y posibles precipitantes.
- d) Detección precoz de las crisis agudas de porfiria, con un test rápido de cribado, para lo que se debería implantar la determinación del test de Hoesch en los servicios de Bioquímica de toda la red hospitalaria del SSPA.
- e) Suministro de medicación de dispensación hospitalaria: en este nivel se debe asegurar el tratamiento de las CAP, de forma que se pueda administrar en casos de tratamiento agudo o en casos de utilización preventiva. Para ello deben tener disponibilidad de Hemina por el Servicio de Farmacia Hospitalaria los 365 días del año, o bien articular un sistema para solicitarlo a la Unidad de Referencia, o bien tener conocimiento del hospital más cercano con Hemina disponible. La Hemina debe poder ser administrada al paciente en un plazo no superior a 48 horas, en el caso de CAP graves.
- f) Asegurar el espacio asistencial necesario para facilitar la administración de Hemina para todos los enfermos con porfiria de su entorno sanitario, preferentemente en régimen ambulatorio y en el Hospital de Día.

- **Nivel C.- Unidad de Referencia del SSPA:**

- a) Actuación como nivel B: seguimiento clínico y realización de pruebas complementarias con los enfermos de su propia área hospitalaria.
- b) Confirmación de los diagnósticos de sospecha enviados desde otros ámbitos asistenciales. Identificación de los portadores asintomáticos, mediante estudios clínicos, bioquímicos y genéticos, cuando sea preciso, a los familiares de primer grado.
- c) Protocolización del tratamiento y seguimiento del paciente. El seguimiento del paciente será realizado en el área correspondiente de nivel B o C.
- d) Interpretación diagnóstica e informes claros y detallados de resultados a los facultativos que soliciten análisis al Laboratorio de la Unidad de Referencia.
- e) Asesoramiento clínico y terapéutico a los facultativos de los distintos niveles del SSPA que puedan atender directamente a pacientes.
- f) Revisión, al menos una vez al año, de todos los enfermos diagnosticados, ya sea de presencia física o contacto telefónico con los facultativos correspondientes, dependiendo del área sanitaria. Se establecerá un registro de todos los pacientes con porfiria de los diferentes niveles del SSPA.
- g) Armonización de la demanda con los facultativos responsables de la atención de pacientes en el nivel B, en función de la estabilidad clínica, número de ataques, necesidad de nuevas valoraciones, etc.
- h) Realización en cualquier paciente con diagnóstico de porfiria de aquellas pruebas complementarias o intervenciones terapéuticas no disponibles en el nivel B.
- i) Centralizar las peticiones de tratamiento con Hemina en el caso de no disponibilidad de ésta en los diferentes hospitales de nivel B.
- j) La Unidad de Referencia realizará la indicación de Hemina profiláctica.
- k) La Unidad de Referencia valorará las solicitudes de derivación de pacientes a centro ajeno al SSPA.

- **Nivel D.-** Atención de pacientes de otras Comunidades Autónomas.

La atención de pacientes de otras Comunidades Autónomas se realizará en el marco de la **Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud**. Los pacientes atendidos serán registrados en el sistema de información del fondo de cohesión (SIFCO).

UNIDAD DE REFERENCIA PARA LA ATENCIÓN A LAS PORFIRIAS SSPA

En diciembre de 2010 se aprobó la designación del Hospital Virgen del Rocío como Unidad de Referencia de Porfirias del Sistema Sanitario Público de Andalucía, con sede en la Unidad de Gestión Clínica Medicina Interna: UCAMI y en coordinación con la Unidad de Gestión Clínica Laboratorios Clínicos, del mismo hospital.

El Sistema Sanitario Público de Andalucía, y en particular las Unidades Asistenciales del mismo en todos sus niveles y la Unidad de Referencia para la atención a las personas con Porfirias, en el marco del PLAN DE ATENCIÓN A LAS PERSONAS AFECTADAS POR ENFERMEDADES RARAS DE ANDALUCÍA, tienen como objetivo:

1. Aumentar el conocimiento epidemiológico sobre las porfirias.
2. Mejorar el acceso de las personas afectadas a una atención y cuidados seguros y de calidad
3. Mejorar la gestión del conocimiento en porfirias, la formación de los profesionales y fomentar la investigación sobre las mismas.
4. Desarrollar información actualizada sobre porfirias agudas y crónicas, de interés para las personas afectadas, profesionales de la salud y la sociedad en general.
5. Reconocer la especificidad de las porfirias y abordarlas en su conjunto desde el sistema sanitario con una estrategia global, contando con la participación de las asociaciones de afectados.

Las Unidades Asistenciales del SSPA en todos sus niveles y la Unidad de Referencia para atención a las personas afectadas por porfiria abordan la atención de las personas afectadas comprometiéndose a:

- Una visión integral, evitando la duplicidad de consultas y la reiteración de pruebas complementarias.
- Una visión global, evitando interacciones farmacológicas.
- Asegurar la continuidad asistencial.
- Asegurar la atención de calidad en todas las fases de la enfermedad, incluida la atención en fase paliativa.

TAREAS ESPECÍFICAS DE LA UNIDAD DE REFERENCIA

Interdisciplinariedad

- Establecer mecanismos de colaboración con otros servicios asistenciales (Neurología, Dermatología, Hepatología, Hematología, Farmacia Hospitalaria, Urgencias, Rehabilitación...) y con Atención Primaria.
- Coordinar y promover el intercambio de información con otras unidades, y elaboración de los informes que garanticen la continuidad asistencial.
- Conocer, aplicar y difundir las guías y protocolos de actuación sobre las porfirias.

Asesoramiento, formación e investigación

- Mantener un alto nivel de conocimientos y de actualización en Porfirias.
- Detectar las necesidades y realizar la formación de los profesionales sanitarios implicados en la atención de los pacientes en todos los niveles.
- Participar en proyectos de investigación de ámbito nacional e internacional.

Registros y sistemas de información

- Definir un conjunto de datos mínimos para el registro clínico de porfirias en el centro sanitario, común, y en conexión con la historia clínica digital. Establecer un modelo de normalización del registro.
- Disponer dentro de la página web de la UCAMI de un espacio específico con información sobre aspectos epidemiológicos de las enfermedades raras.
- Facilitar el acceso a la información sobre porfirias agudas a profesionales y pacientes.

Calidad y satisfacción

- Evaluar la calidad de la atención prestada y los circuitos de atención a las personas afectadas.
- Evaluar la satisfacción de usuarios y profesionales.

Asociaciones de afectados

- Establecer mecanismos de colaboración con las asociaciones de afectados.

CARTERA DE SERVICIOS

En la Unidad se atienden las siguientes variedades de porfirias y otras enfermedades relacionadas:

- Porfiria Cutánea Tarda
- Porfiria Aguda Intermitente
- Porfiria Variegata
- Coproporfiria Hereditaria
- Protoporfiria Eritropoyética
- Porfiria Eritropoyética Congénita o enfermedad de Gunther
- Porfiria por déficit de ALA-deshidratasa

De cada una de ellas, la Unidad realiza la siguiente actividad asistencial:

- Diagnóstico diferencial entre los diversos tipos de porfiria y el diagnóstico definitivo de cada caso, mediante el estudio clínico y los métodos bioquímicos, enzimáticos y genéticos.
- Atención clínica y terapéutica de los pacientes en consultas externas, en la sala de hospitalización y en el hospital de día.
- Identificación de los portadores asintomáticos mediante los estudios clínicos, bioquímicos y genéticos de los miembros de las familias.
- Establecimiento de un consejo familiar y genético.
- Informe de la interpretación clara y detallada de los resultados a los facultativos externos que soliciten análisis al Laboratorio de Referencia.
- Asesoramiento clínico y terapéutico a facultativos externos que puedan atender directamente a pacientes.
- Asesoramiento a pacientes y sus familiares sobre las características de la enfermedad, los riesgos y posibles complicaciones, y de las medidas preventivas a adoptar.

Para ello, cuenta con los siguientes recursos asistenciales:

- Consulta externa para visitas, diagnóstico, información y tratamiento ambulatorio.
- Hospital de Día para el tratamiento endovenoso de las crisis agudas de porfiria.
- Hospitalización convencional y/o intensiva, para la asistencia de los casos graves.
- Laboratorio de Bioquímica y Genética Molecular, para el diagnóstico.
- Hepatología:
 - Control de la hepatopatía VHC en porfirias hepáticas.
 - Tratamiento con interferón y ribavirina en los casos en que esté indicado.
 - Posibilidad de trasplante hepático en algunos casos de insuficiencia hepática en la protoporfiria eritropoyética, hepatopatía grave por VHC/alcohol o en hepatocarcinoma.
- Hematología: posibilidad de trasplante de precursores hematopoyéticos en casos de porfirias eritropoyéticas de evolución grave.
- Pediatría: seguimientos de pacientes diagnosticados durante la edad pediátrica que necesiten una valoración integral.
- Farmacia Hospitalaria: es la encargada de asegurar el tratamiento con Hemina. Es fundamental tener disponibilidad del tratamiento con Hem-arginato en situaciones de urgencia vital por ataques graves, y además disponer de reservas suficientes del fármaco para poder ser enviados a otros lugares centros donde se indique a pacientes con ataque agudo de porfiria.

CONTACTO UNIDAD DE REFERENCIA DEL SSPA

Unidad de Referencia de PORFIRIAS del SSPA

Unidad Clínica de Atención Médica Integral- UCAMI UGC

Dirección UGC: Manuel Ollero Baturone

Unidad de Día de Medicina Interna

Unidad Clínica de Atención Médica Integral (UCAMI)

Teléfonos de contacto: 955012370, -2270, -2268

Teléfono Corporativo SAS: 696669

Planta baja del Hospital General. Hospital Virgen del Rocío

Avda. Manuel Siurot s/n

Sevilla 41013.

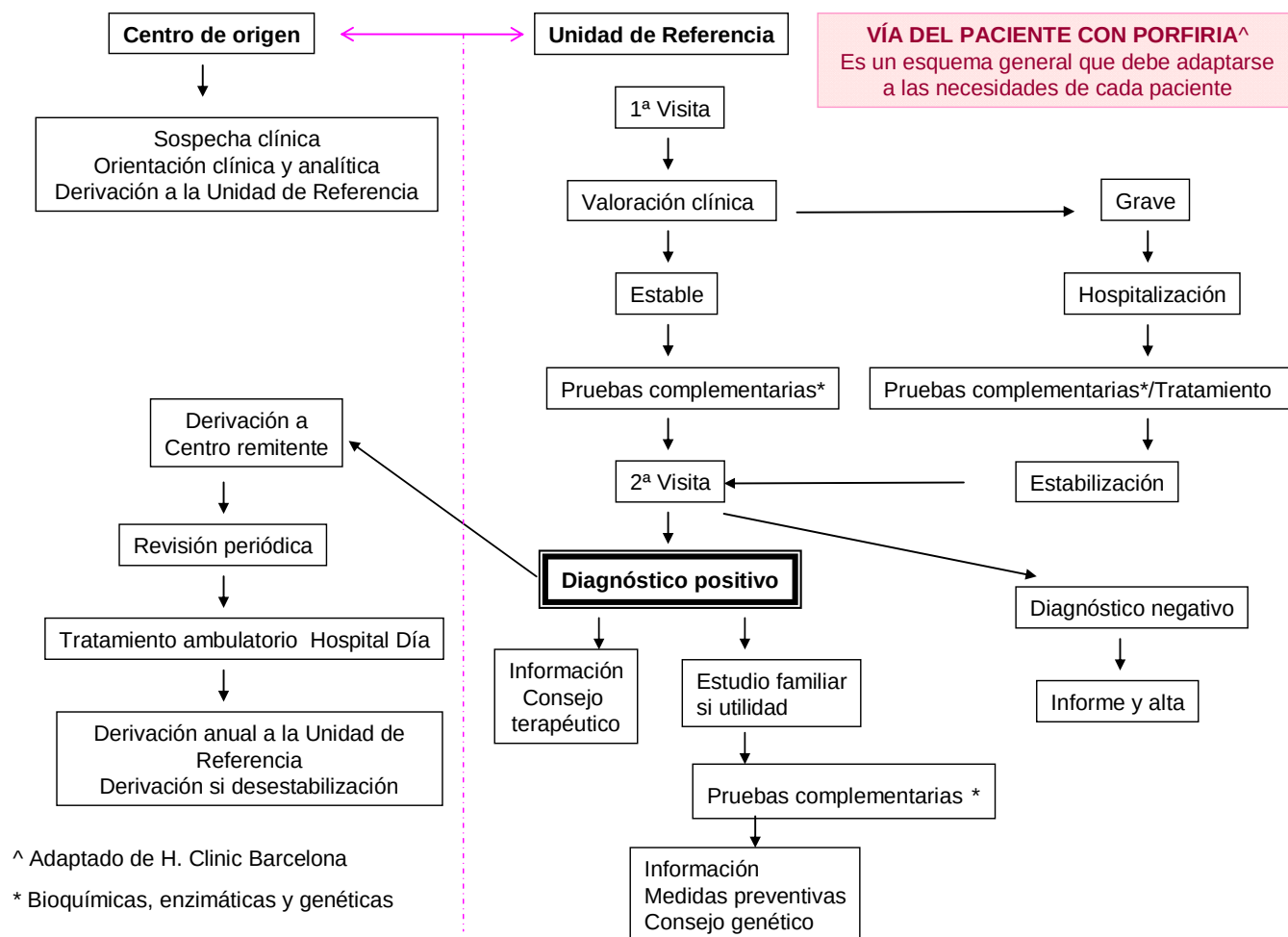
ITINERARIO CLÍNICO PARA PACIENTES CON PORFIRIA AGUDA*

Actividades	Consulta de inicio**	Revisión intermedia (si es necesaria)	Revisión programada ***
Presentación	Presentación de los miembros del equipo		
Información	Proporcionar documentos de la Unidad Información sobre la enfermedad Informe para el paciente Informe para el centro de origen	Información al paciente Aclarar dudas Informe para el paciente Informe para el centro de origen	Información al paciente Aclarar dudas Informe para el paciente Informe para el centro de origen
Evaluación clínica y medidas asistenciales	Anamnesis y exploración física Determinación de peso, talla y superficie corporal Elaboración de Árbol familiar Estudio de familiares en primer grado Exámenes complementarios Encuesta farmacológica Lista actualizada de fármacos precipitantes Consejo genético y reproductivo	Anamnesis y exploración física Exámenes complementarios Encuesta farmacológica Actualizar	Anamnesis y exploración física Determinación de peso, talla y superficie corporal Completar estudio familiar Exámenes complementarios Encuesta farmacológica Actualizar Consejo genético y reproductivo
Pruebas complementarias	Detección de precursores y porfirinas Actividad de PBG deaminasa Extracción de DNA para futuras determinaciones Test de Hoesch	Detección de precursores y porfirinas	Detección de precursores y porfirinas
Tratamiento	Revisar la medicación Evitar fármacos porfobilinogénicos Indicación de Hemina en los ataques Análogos de LHRH en casos asociados a menstruación u ovulación Tratamiento preventivo con Hemina si está indicado Indicación de modificaciones de estilo de vida	 Revisión del tratamiento	 Revisión del tratamiento
Rehabilitación	Indicación y protocolo de rehabilitación si procede		Revisión de la indicación y protocolo de rehabilitación
Fisioterapia y terapias domiciliarias	Indicación y protocolo de fisioterapia si procede		Revisión de la indicación y protocolo de fisioterapia
Cuidados enfermería	Indicación de cuidados	Indicación de cuidados	Valoración
Dieta	Valoración estado nutricional y consejos de nutrición Corrección de deficiencias y de hábitos tóxicos.	Revisión nutricional y de hábitos tóxicos	Revisión nutricional y de hábitos tóxicos

Cont.

Actividades	Consulta de inicio**	Revisión intermedia (si es necesaria)	Revisión programada ***
Educación	Consejo sobre realización de ejercicio físico y hábitos saludables		Actualización
Trabajo Social	Información sobre recursos en salud y fármacos		Información y gestión de problemas sociosanitarios si demanda
Apoyo psicológico	Información y gestión de problemas sociosanitarios Información sobre Asociaciones de Pacientes		Valoración del impacto psicológico ante la persistencia de la enfermedad o secuelas Derivación si indicación
Enfermería de enlace	Valoración del impacto psicológico Derivación al Equipo de Salud Mental si indicación		
Urgencias/CAP	Proporcionar contacto si se requiere Conocimiento sobre el tratamiento de CAP Indicación de Hemina en los ataques Test de Hoesch Prever la disponibilidad de Hemina Test de Hoesch Prever la disponibilidad de test de Hoesch	Revisión de precipitantes de CAP	
Urgencias/otras	Mantener alta sospecha de CAP, en paciente conocido como no diagnosticado Encuesta de precipitantes		
Satisfacción del paciente			Encuesta de satisfacción
*Este itinerario es orientativo y se adaptará siempre a las necesidades del paciente. Describe la atención a un/a paciente con sospecha clínica de porfiria (nuevo diagnóstico). El resto de pacientes puede incorporarse en consulta de revisión. **Consulta de inicio: incluye la 1ª y 2ª visita del esquema siguiente o hasta la conclusión diagnóstica y propuesta terapéutica. ***Revisión programada: habitualmente anual, aunque en los casos con clínica estable pueden establecerse otros periodos con la conformidad del paciente.			

VÍA DEL PACIENTE CON PORFIRIA AGUDA



INDICADORES Y MEDIDA DE LA CALIDAD ASISTENCIAL

La Unidad de Referencia y la asistencia ofrecida a las personas afectadas por porfiria aguda en el SSPA, se orienta a los resultados y busca la excelencia en el equilibrio y satisfacción de las necesidades de todos los grupos implicados (pacientes, familia, profesionales sanitarios, administración general y sociedad).

El objetivo es mejorar la atención sanitaria prestada a estos pacientes, para conseguir aumentar los años de vida y la calidad de vida de los pacientes con porfiria, así como reducir el número de ataques agudos y las potenciales consecuencias de estos, en personas afectadas por porfiria en Andalucía

Indicadores de Calidad. Atención Primaria

1. IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON PORFIRIA AGUDAS. Registrar en la historia clínica, dentro del sistema de información correspondiente a su ámbito de actuación, AP o AH, un código/literal que permita identificar al paciente como paciente con PORFIRIA, así como el número de ataques agudos sufridos en su evolución clínica.

Numerador: número de pacientes identificados en la historia digital.

Denominador: número de pacientes con informe clínico de porfiria aguda.

Estándar: 100% de los pacientes con porfiria aguda debe estar identificado en los sistemas de información.

2. INFORMACIÓN SOBRE PRECIPITANTES. Proporcionar información sobre los factores precipitantes de los ataques agudos de porfiria, incluyendo encuesta farmacológica completa. Registrar en la historia clínica, dentro del sistema de información correspondiente a su ámbito de actuación, AP o AH, un campo donde quede constancia de la información proporcionada en forma de listado-encuesta farmacológica de medicamentos que puedan causar ataques agudos de porfiria.

Numerador: número de pacientes con información detallada en la historia digital.

Denominador: número de pacientes identificados en la historia digital.

Estándar: 100% de pacientes informados.

Indicadores de Calidad. Atención Hospitalaria

1. VALORACIÓN CLÍNICO-BIOLÓGICA INICIAL. Proporcionar una valoración clínica inicial ante cuadro clínico compatible que incluya una batería inicial de cribado de porfirias agudas (o su solicitud al Laboratorio de Referencia).

Numerador: número de pacientes con determinación de precursores y porfirinas en orina de 24 horas.

Denominador: total de pacientes atendidos en consultas de medicina interna con sospecha clínica de porfiria.

Estándar: $\geq 80\%$ de los pacientes.

2. REALIZACIÓN DE INFORME COMPLETO. Realización de informe clínico informatizado con recomendaciones e información proporcionada sobre precipitantes de ataques agudos.

Numerador: número de pacientes con porfiria con informe completo.

Denominador: número de pacientes diagnosticados de porfirias agudas.

Estándar: 100% de pacientes.

4.- SOPORTE TERAPÉUTICO. Tratamiento con Hemina en los ataques agudos de porfiria en las primeras 24-72 horas.

Numerador: número de pacientes tratados con Hemina en las primeras 24-72 horas.

Denominador: número de pacientes con sospecha o con ataque agudo de porfiria tratados con Hemina.

Estándar: $\geq 80\%$ de pacientes con ataque agudo de porfiria deben ser tratados precozmente con Hemina.

3. DISPONIBILIDAD DE TEST DE HOESCH. Disponer de Test rápido de diagnóstico de ataque agudo de porfiria en el servicio de urgencias de los hospitales.

Estándar. Consulta de disponibilidad al Plan de Laboratorios de Andalucía.

Indicadores de Calidad. Unidad de Referencia

1. VALORACIÓN CLÍNICO BIOLÓGICA COMPLETA. Número de pacientes con estudio-protocolo diagnóstico completo mediante valoración bioquímica, enzimática y genética.

Numerador: número de pacientes con determinación biológica completa.

Denominador: total de pacientes atendidos en consultas de medicina interna con sospecha clínica de porfiria.

Estándar: $\geq 80\%$ de los pacientes.

2. IDENTIFICACIÓN DE ENFERMEDAD LATENTE. Identificación de pacientes y familiares de primer grado con enfermedad latente, con estudio genético si fuera preciso.

Numerador: número de familiares en primer grado estudiados.

Denominador: total de pacientes atendidos en consultas de medicina interna con sospecha clínica de porfiria.

Estándar: $\geq 80\%$ de los pacientes.

3. DISPONIBILIDAD DE TEST DE HOESCH. Disponer de test rápido de diagnóstico de ataque agudo de porfiria en el servicio de urgencias de los hospitales.

Numerador: número de pacientes con determinación de test de Hoesch.

Denominador: total de pacientes atendidos en consultas de urgencias con dolor abdominal de origen no aclarado.

Estándar: 100% de los pacientes.

4. LISTA ACTUALIZADA DE FÁRMACOS. Proporcionar lista actualizada de fármacos porfirinogénicos.

Numerador: número de pacientes a los que se le proporciona la lista de fármacos actualizada.

Denominador: total de pacientes atendidos en la Unidad de Referencia con sospecha clínica de porfiria.

Estándar: 100% de los pacientes.

5. TELÉFONO DE CONTACTO. Disponibilidad de teléfono de contacto para la atención de dudas o reagudización clínicas, a pacientes y facultativos.

Numerador: número de pacientes/facultativos a los que se le proporciona un teléfono de contacto de atención.

Denominador: total de pacientes atendidos en consultas de medicina interna con sospecha clínica de porfiria.

Estándar: 100% de los pacientes.

ENCUESTA DE SATISFACCIÓN: Es importante en cualquier servicio de salud, conocer el grado de satisfacción de los usuarios, de la atención sanitaria prestada en los distintos niveles asistenciales, en este caso los pacientes con porfiria aguda. Se ofrecerá una encuesta satisfacción específica para pacientes con porfiria. La encuesta se aplicará en algún momento de la evolución y del seguimiento de los pacientes, preferentemente en la revisión programada. La encuesta aparece en el Anexo 4 del documento, y es adaptación de otras encuestas de satisfacción, aunque no está validada para medir la satisfacción de los pacientes afectados por porfiria.

REGISTRO

La documentación, codificación y registro de enfermedades son tareas que, especialmente en las enfermedades raras, nos permiten tener datos fiables sobre la epidemiología e historia natural de estas enfermedades, conocer la carga sanitaria y social que suponen para una población, así como diseñar circuitos de atención a las personas afectadas, evaluar la calidad de la atención prestada y desarrollar programas de prevención, control o investigación de la enfermedad.

En relación con las porfirias estas tareas se concretan como sigue.

Codificación y documentación

Tanto las historias clínicas como los informes de alta deben reflejar de manera clara, específica y no ambigua el diagnóstico de porfiria y otros necesarios para la codificación en CMBD; también otros diagnósticos o procedimientos para comprender el proceso del paciente. El objetivo es facilitar la recuperación de datos. El código CIE-9 para las porfirias es 277.1

Cumplimentación del CMBD al alta hospitalaria.

Cumplimentación en la aplicación informática Diraya

En Atención primaria se cumplimentarán adecuadamente en la aplicación Diraya las variables **código CIE-9**, que completarán con el código 277.1, y la variable **Diagnóstico_CIE9** en la que se buscará 'Porfiria', y la variable **Diagnóstico Juicio Clínico** que se cumplimentará manualmente indicando el diagnóstico que motiva la consulta, pero siempre añadiendo que se trata de un paciente afecto de porfiria.

También se cumplimentará, si está disponible, Diraya hospitalización, consultas externas y urgencias.

Registros hospitalarios/Registro de Unidades de Referencia

Las Unidades de Referencia deben disponer de un censo de pacientes, en este caso de pacientes con porfiria atendidos en la Unidad. Este censo debe estar actualizado, disponible y accesible para su consulta.

Los censos hospitalarios deben estar en el ámbito de los sistemas de información del hospital. De manera transitoria, cualquier archivo actual en formato electrónico debe estar bajo las medidas de seguridad informática y protección de datos del hospital.

El censo debe contener, al menos, información sobre: datos del paciente, antecedentes familiares (incluida genética); datos de las revisiones realizadas (estudio anual): historia clínica, exploración física, analítica, encuesta de factores precipitantes, prueba de imagen, tratamiento y estudio de calidad de vida.

Registro de Enfermedades Raras de Andalucía

Este Registro atiende a la *ORDEN de 3 de mayo de 2010, por la que se crea el fichero con datos de carácter personal Registro de Enfermedades Raras de Andalucía.*

El objetivo del Registro es desarrollar y mantener actualizado un censo fiable y completo de pacientes que padezcan una enfermedad rara. Utiliza como fuente principal para su desarrollo, la información contenida en la historia de salud digital del ciudadano y el conjunto mínimo básico de datos al alta, además de otros sistemas de información locales o generales, a los que se consulta periódicamente.

En el caso de la porfiria, se añaden datos de los registros propios de la Unidad de Referencia, de Farmacia Hospitalaria y de Laboratorios, y lo que se establezca como comunicación activa y voluntaria por las personas individuales o socios de la AEP.

APLICABILIDAD, DIFUSIÓN Y REVISIÓN

Las Guías se definen como aquellos planes asistenciales previstos para la mayor parte de los pacientes de una determinada patología y con un curso clínico predecible. Se basan en el conocimiento científico e investigador, así como en la práctica médica, y deben ser elaboradas por un grupo de expertos mediante el consenso, sobre la base de una práctica clínica correcta.

Este es el caso de la Guía Asistencial de Porfirias, guía para la asistencia de pacientes afectados por porfiria. Se recoge en ella el mejor conocimiento disponible que permite aumentar la calidad de vida de estos pacientes y mejorar su pronóstico, y se adapta este conocimiento a la estructura y cartera de servicios del SSPA.

Aplicabilidad

La Unidad de Referencia cuenta con personal competente en la atención de las porfirias, ha participado en la elaboración de esta guía, y actualmente trabaja en la asistencia de la enfermedad según el modelo descrito.

Se espera que el modelo facilite el manejo y derivación del paciente, disminuya las consultas redundantes y homogeneice la atención de los pacientes afectados por porfiria.

Revisión

La Guía Asistencial de Porfirias aporta directrices elaboradas para ayudar a los profesionales sanitarios y a los pacientes en la toma de decisiones sobre la atención sanitaria de los pacientes con porfiria. Se elabora con el mejor conocimiento disponible y las recomendaciones se adaptan a la estructura, ordenación sanitaria y cartera de servicios del SSPA. Dado que el Plan de Atención a Personas Afectadas por Enfermedades Raras de Andalucía tiene una vigencia 2008 – 2012, la revisión se realizará tras la reedición del Plan. Cualquier variación sustancial en las recomendaciones clínicas de la Guía será informada por medio de los canales de difusión de la misma.

Difusión

Se advierte la importancia de que toda la organización conozca esta Guía Asistencial de Porfirias. Será necesario realizar un esfuerzo adicional y proceso activo para su difusión y conocimiento. Se sugieren las siguientes estrategias, a implementar según las competencias de cada nivel de responsabilidad.

- o Remisión del documento a: Direcciones Gerencia de Áreas de Gestión Sanitaria, Hospitales y Distritos, Delegaciones Provinciales de Salud y EE.PP. para difusión en su área.
- o Remisión del documento a: responsables sanitarios gestores y planificadores, profesionales sanitarios y unidades clínicas directamente implicadas en la asistencia de estos pacientes.
- o Remisión del documento a Sociedades Científicas y Asociaciones de pacientes.
- o Remisión del documento a la Universidad.
- o Remisión del documento al equipo de trabajo del Proceso Asistencial Integrado Dolor Abdominal.
- o Difusión a través de los gabinetes de prensa.
- o Inclusión en la página Web de Enfermedades Raras en el portal de la Consejería de Salud.
- o Inclusión en la Biblioteca de Publicaciones del SAS. Acceso a través del enlace de Publicaciones de la página web del SAS.
- o Publicidad en redes corporativas (intranet) y boletines electrónicos (Interes@S).
- o Inclusión en actividades de formación continuada del hospital (cursos, seminarios).
- o Inclusión en los programas de sesiones clínicas de las Unidades de Gestión Clínica.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía general

Thunell S. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyries. I Update. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 509-40.

Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyries. Ann Intern Med 2005; 142: 439-50.

Kauppinen R. Porphyrias. Lancet 2005; 365:241-52.

Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. Lancet 2010; 375: 924-37.

Pischki E, Kauppinen R. Neurological manifestation of acute intermittent porphyria. Cell Mol Biol 2009; 55:72-83.

Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyries. Br J Haematol 2006; 135:281-92.

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.

Sepúlveda A, Hasbún JF. Porfiria aguda en el embarazo: diagnóstico y manejo. Rev Hosp Clín Univ Chile 2009; 20:167-73.

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.

Siegert SW, Holt RJ. Physicochemical properties, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous hematin: a literature review. Adv Ther 2008; 25: 842-57.

Badminton MN, Elder GH. Management of acute and cutaneous porphyries. Int J Clin Pract 2002; 56: 272-8.

Porfiria. Guía de Familias. Manuales y Guías. Cuadernos Prácticos. IMSERSO, 2004.

<http://www.porfiria.org>

<http://www.porphyrria-europe.com>

<http://www.drugs-porphyrria.org>

Bibliografía relacionada con el diagnóstico de laboratorio

Zaider E, Bickers DR. Clinical laboratory methods for diagnosis of the porphyrias. Clin Dermatol 1998; 16:277-93.

Hindmarsh J, Oliveras L, Greenway DC. Biochemical differentiation of the porphyrias. Clin Biochem 1999; 32:609-19.

Thunell S. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias.I. Update. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60:509-40.

Thunell S, Harper P, Brock A, Petersen NE. Porphyrins, porphyrin metabolism and porphyrias. II. Diagnosis and monitoring in the acute porphyrias. Scand J Clin Lab Invest 2000; 60:541-59.

Deacon AC, Elder GH. Front line for the investigation of suspected porphyria. J Clin Pathol 2001; 54:500-7.

Hindmarsh JT. The porphyrias, appropriate test selection. Clin Chim Acta 2003; 333:203-7.

Kouppinen R. Porphyrias. Lancet 2005; 365:241-52.

Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med 2005; 142:439-50.

Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. Br J Haematol 2006; 135:281-92.

Poblete-Gutiérrez P, Wiederholt T, Merk HF, Frank J. The porphyrias: Clinical presentation, diagnosis and treatment. Eur J Dermatol 2006; 16:230-40.

Deybach JC, Badminton M, Puy H, Sandberg S, Frank J, Harper P et al. European Porphyria Initiative (EPI): A platform to develop a common approach to the management of Porphyrias and to promote research in the field. Physiol Res 2006; 55: S67-S73.

Sies C, Florkowski C. A guide to the diagnosis of porphyria: suggested methods and case examples. N Z J Med Lab Sci 2006; 60 (1): 7-11.

Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. Lancet 2010; 375: 924-37.

Bibliografía relacionada con la rehabilitación

Karl E. Anderson, MD; Joseph R. Bloomer, MD; Herbert L. Bonkovsky, MD; James P. Kushner, MD; Claus A. Pierach, MD et al. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of the Acute Porphyrias. Ann Intern Med. 2005; 142:439-450.

Lacomis, David. Neuromuscular Disorders in Critically Ill Patients: Review and Update. Journal of Clinical Neuromuscular Disease. 2011; 12(4):197-218.

Romero Cullerés, Ga; García Amejeiras, M^aCa; Bori de Fortuny, M^aIa. Porfiria aguda intermitente: programa de rehabilitación e impacto en la calidad de vida. Rehabilitación (Madr). 2005; 39(1):25-8.

JY Salle, S Guinvarc'h, M Munoz, G Cresson, S Dauriac, T Sombardie, PJ Dudognon, CL Labrousse. Principios de rehabilitación del síndrome de Guillain-Barré, de polirradiculopatías y polineuropatías. EMC (Elsevier Masson SAS), Kinesiterapia - Medicina física, 26-470-A-10, 1998

ANEXOS 1 CUADROS

CUADRO 1. TIPOS, EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA DE LAS PORFIRIAS AGUDAS

Cuadro 1. Tipo, epidemiología y clínica de la porfirias agudas

Tipo de herencia/gen locus	Porfirias agudas	Incidencia	Edad de presentación	Aspectos importantes
Autosómica dominante 11q24.1-q24.2	Porfiria Aguda Intermitente (PAI)	0,5-1 por 100.000* * La AEP informa de casos familiares en Murcia.	Segunda a cuarta década de la vida, muy rara antes de la pubertad.	Es la más común de las porfirias agudas; ataques agudos neurológicos pero sin síntomas cutáneos.
Autosómica dominante 1q22-23	Porfiria Variegata (PV)	1 caso por 300 en Sudáfrica, muy rara en el resto del mundo* * La AEP informa de casos familiares en Mallorca.	Segunda a tercera década de la vida, normalmente no antes de la pubertad.	Síntomas cutáneos similares a la PCT junto con ataques agudos neurológicos similares a PAI. Porfiria neurocutánea. Mutaciones fundacionales en Sudáfrica y Chile.
Autosómica dominante 3q12	Coproporfiria Hereditaria (CPH)	Muy rara (unos 50 casos descritos).	No se presenta habitualmente antes de la pubertad.	Ataques agudos similares a la PAI, aunque más leve, y síntomas cutáneos que incluyen eritema, ampollas, etc. Porfiria neurocutánea.
Autosómica recesiva 9q34	Porfiria por déficit de ALA deshidratada (PDALA)	Extremadamente rara (menos de 10 casos publicados).	Se ha descrito en edades de presentación temprana y tardía, en mayores de 50 años.	Síntomas neurológicos similares a la PAI, curso en ataques; no presenta fotosensibilidad ni síntomas cutáneos.

CUADRO 2. CLÍNICA DE PORFIRIA AGUDA

Síntomas y signos que pueden acontecer en un ataque de porfiria aguda (según orden de frecuencia y gravedad)

Dolor abdominal cólico

Náuseas y vómitos

Diarrea

Estreñimiento

Taquicardia

Hipertensión arterial

Hiponatremia

Dolor muscular y de espalda

Parestesias

Disestesias

Neuropatía periférica motora y sensitiva (para y tetraparesia)

Parálisis

Encefalopatía

Crisis Convulsivas

Psicosis

Parálisis y depresión respiratoria

Coma

Muerte

CUADRO 3. FÁRMACOS Y ATAQUES AGUDOS DE PORFIRIA

Fuente: Centre Francais de Porphyries. www.porphyrrie.net y European Porphyria Initiative. <http://www.porphyrria-europe.com> (actualización continua).

MEDICAMENTOS PROHIBIDOS	MEDICAMENTOS AUTORIZADOS
Andrógenos	Aminoácidos
Barbitúricos	AAS
Antibióticos: eritromicina, ácido pipemídico, cloranfenicol, clindamicina, ketoconazol, trimetoprim-sulfametoxazol, rifampicina, isoniácida	Betabloqueantes Glucocorticoides Penicilinas y ácido clavulánico
Antiarrítmicos: amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina	Acenocumarol, Warfarina
Antiepilépticos: carbamazepina, oxcarbazepina, primidona, valproato, fenitoína, diazepam	Digoxina Heparina sódica y heparinas de bajo peso molecular (HBPM)
Estrógenos y Progestágenos	Hormonas tiroideas
Ergotámicos y derivados	Hormonas peptídicas
Inhibidores de MAO, Sertralina	Inmunoglobulinas
Hidantoinas	Insulinas
Paracetamol en infusión iv	Interferones
Quinina y derivados	Análogos de LHRH
Sulfamidas	Paracetamol vía oral
Cardiovascular: simvastatina, espironolactona, repaglinida, pioglitazona, nifedipino, alfa metildopa	Productos de contraste Vacunas (precaución fiebre amarilla)
Pentoxifilina, clopidogrel	Vitaminas
Tramadol	Hierro oral
Terbinafina	Toxina botulínica
Sumatriptán	Anestesia local: adrenalina, bupivacaína
	Haloperidol

CUADRO 4. MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS PORFIRIAS AGUDAS

Manejo terapéutico de las porfirias agudas. Opciones de tratamiento	
Prevención	Prescribir drogas seguras (ver listado), evitar alcohol, tabaco, ayuno, y dietas hipocalóricas. Llevas dispositivos o tarjetas de alerta
Soporte	Interrumpir drogas porfirinogénicas
Tratamiento específico Reducir o detener la síntesis de HEMO Hiponatremia y ayuno	Hemina (4 mg/Kg/3-4 días consecutivos) Mantener la ingesta de fluidos y calorías Casos leves: dextrosa al 5-10% o glucosado (glucosa 200 g/día). Hiponatremia severa: suero fisiológico hipertónico 3% (500 mmol/L), corregir menos de 12 mmol/día
Tratamiento de los síntomas	
Neuropatía autonómica	
Dolor abdominal	Opiáceos (meperidina, morfina), AAS, dihidrocodeína y paracetamol
Vómitos y sedación	Clorpromazina y ondansetrón
Estreñimiento	Lactulosa
Hipertensión y taquicardia	Betabloqueantes (propanolol, atenolol, labetalol).
Alteración del esfínter urinario	Sondaje uretral.
Arritmias	Betabloqueantes. Valorar UCI
Neuropatía periférica motora o sensitiva	Programa de rehabilitación precoz
Dolor en extremidades, espalda o ambos	Opiáceos
Debilidad muscular	Fisioterapia precoz
Parálisis de musculatura respiratoria	Vigilancia en Cuidados intensivos. Ventilación mecánica si precisa
Parálisis bulbar (disartria, disfonía, disfagia)	Pésimo pronóstico: UCI, sonda nasogástrica, aspiraciones, ventilación, etc.
Afectación de Sistema Nervioso Central	
Insomnio y ansiedad	Lorazepam
Alucinaciones	Clorpromazina
Deterioro de nivel de conciencia	Vigilancia en UCI
Convulsiones	Seguimiento en UCI, corrección de la hiponatremia, diazepam (10 mg iv una vez sólo), clonazepam, sulfato de magnesio, gabapentina o clonazepam para tratamiento prolongado
Ataques recurrentes de presentación graves o graves	Mala calidad de vida, valorar trasplante hepático
Adaptado de Puy H, Gouya L, Deybach. Un formato extendido del cuadro puede encontrarse en el Anexo 2	

ANEXO 2 MANEJO DE LAS CRISIS AGUDAS DE PORFIRIA

Introducción

El rasgo clínico que caracteriza a las porfirias agudas (PA) es el ataque o crisis aguda de porfiria (CAP), un cuadro clínico complejo que, si no es correctamente tratado, puede provocar la muerte del paciente o causarle graves secuelas de lenta resolución. Debido a la baja incidencia de CAP observada en la población española, es improbable que los sanitarios que atienden al enfermo que presenta su primera CAP la reconozcan como tal y, por lo tanto, es frecuente que estos primeros episodios no sean adecuadamente tratados e incluso que se administre al paciente fármacos capaces de aumentar la gravedad del ataque. En el caso de los pacientes previamente diagnosticados de PA, este problema no debería existir, aunque no debe olvidarse que estos pacientes también están expuestos a sufrir enfermedades comunes que hay que descartar (abdomen agudo quirúrgico, polirradiculoneuritis, etc.). Resulta pues fundamental que los médicos de Atención Primaria y los de los Servicios de Urgencias conozcan la existencia de estas enfermedades de baja prevalencia en nuestra población (se estima que una de cada 75.000 personas sufren porfiria aguda intermitente (PAI) en los países europeos, excepto en el norte de Suecia, donde es mucho más frecuente) y las tengan en cuenta en el diagnóstico diferencial de cuadros clínicos compatibles con una CAP¹.

Los síntomas y signos de la CAP suelen presentarse de forma brusca y son frecuentemente desencadenados por alguno de los factores precipitantes conocidos: infecciones víricas, dieta hipocalórica, alcohol y otras drogas de abuso, estrés, fármacos, gestación, etc. Todas las manifestaciones de la CAP (Cuadro 2) son de origen neurológico y probablemente se deben a la neurotoxicidad característica del ácido 5-aminolevulínico (ALA) y de otros precursores cuya síntesis y nivel sanguíneo están elevados durante el ataque. Durante el mismo, virtualmente cualquier función del sistema nervioso (autonómico, central, periférico) puede verse afectada².

En el manejo de los pacientes con CAP pueden considerarse los siguientes aspectos: prevención, supresión de los desencadenantes, medidas generales, tratamiento específico y alivio de los síntomas. Ciertos pacientes presentan ataques frecuentes y recurrentes, siendo eventualmente subsidiarios de tratamientos destinados a evitarlos (Cuadro 1 del Anexo 2).

Prevención de la CAP

Los pacientes y sus cuidadores deben extremar las precauciones para evitar los desencadenantes conocidos: fármacos (ver también Cuadro 3 del Anexo 1), drogas de abuso, dieta hipocalórica, ferropenia, cirugía bariátrica, etc¹⁻³. Existen diversos recursos en Internet a los que puede acudir para consultar listas permanentemente actualizadas de medicamentos seguros y peligrosos en los pacientes con PA. En nuestra experiencia, las más útiles son:

http://www.porphyr.ie.net/index.php?page=porphyries_medicaments

<http://www.porphyr-ia-europe.com/03-drugs/warning.asp?strPageRub=selecting-drugs.asp>

<http://www.porphyr-ia.uct.ac.za/druginfo/drug-frameset-alpha.htm>

Los individuos previamente diagnosticados de PA deben advertir dicho antecedente a sus cuidadores e, idealmente, llevar medallas o tarjetas fácilmente visibles en las que conste la enfermedad que padecen y los datos de contacto con la unidad que los atiende habitualmente¹.

Supresión de desencadenantes

En el paciente con CAP se suspenderán o corregirán los factores desencadenantes, se evitará la prescripción de fármacos con propiedades inductoras de ataques y se tratarán adecuadamente las infecciones subyacentes¹⁻³.

Medidas generales

1. Determinación del nivel de cuidados. El paciente con PA conocida o no y sospecha de CAP debe ser atendido en primera instancia en un área de urgencia hospitalaria y generalmente ingresado posteriormente en el centro para su manejo adecuado. Únicamente los enfermos previamente diagnosticados, seguidos habitualmente por su Unidad de Referencia, buenos conocedores de las características de su enfermedad, con acceso venoso garantizado y que no presenten neuropatía ni hiponatremia relevante podrán recibir tratamiento ambulatorio en el Hospital de Día Médico tras 2-3 días de terapia hospitalaria y haber comprobado una evolución favorable de la CAP.
2. Anamnesis y examen físico. Serán completos y sistemáticos, atendiendo especialmente a los antecedentes personales y familiares, posibles desencadenantes de ataque agudo, neuropatía proximal de predominio motor, debilidad de musculatura respiratoria, etc.
3. Vía venosa, análisis y otras pruebas complementarias. Al tiempo que se canaliza una vena periférica del mayor calibre posible (o una central si no hay ninguna periférica disponible), se extraerán muestras de sangre para hemograma, urea, glucemia, creatinina, iones, calcio, fósforo, magnesio, gasometría venosa y estudio de coagulación. Se recogerá una muestra de orina para investigación rápida de porfobilinógeno mediante el test de Hoesch⁴. No obstante, el diagnóstico de la CAP es fundamentalmente clínico y su tratamiento debe iniciarse tras excluir los cuadros abdominales más frecuentes (apendicitis, pancreatitis, etc.) sin aguardar la confirmación bioquímica⁵. Otras pruebas complementarias, como amilasemia, enzimas hepáticas, radiografías, ECG, ecografía de abdomen, pruebas de imagen del sistema nervioso central, cultivos, etc. se efectuarán o no en función de los datos clínicos que el paciente presente.

Mientras se esperan los resultados de los análisis urgentes se perfundirá suero glucosalino a 21 ml/h, a menos que existan circunstancias clínicas que lo contraindiquen o hagan aconsejable otra solución de perfusión⁵.

4. Corrección de alteraciones hidroelectrolíticas. La hiponatremia es el trastorno iónico más frecuente en pacientes con CAP y puede ser grave, contribuyendo a la aparición de crisis convulsivas y alteraciones del nivel de consciencia. Su patogenia predominante es la secreción inadecuada de ADH, pero las pérdidas digestivas y/o renales así como la infusión de soluciones glucosadas sin sodio pueden estar implicadas^{5,6}. Cuando existan criterios que indiquen la conveniencia de tratar la hiponatremia se administrará suero salino al 3% de forma cuidadosa, procurando no elevar la natremia en más de 12 mEq/L cada día¹. También se han observado hipomagnesemia e hipercalcemia⁵, que pueden hacer necesarios los ajustes correspondientes. Mientras dure la administración intravenosa de fluidos, glucosa y electrolitos se vigilarán el balance de líquidos, la función renal y el ionograma, particularmente la aparición de hiponatremia o el empeoramiento de la misma si ya estaba presente al inicio del tratamiento⁵.

Tratamiento específico

Teniendo en cuenta que en la fisiopatología de la CAP juega un papel cardinal el aumento de la actividad de la ALA-sintetasa hepática, se denominan tratamientos específicos o etiopatogénicos a aquellas medidas encaminadas a reducir la actividad de este enzima, lo que puede conseguirse mediante la administración de carbohidratos y, sobre todo, del producto final de la vía de las porfirinas, es decir, el grupo Hemo, que cuando se utiliza en terapéutica se denomina habitualmente Hemina o Hematina.

1. La administración de carbohidratos contribuye al soporte nutricional del paciente y tiene cierto efecto supresor de la ALA-sintetasa, habiendo constituido el tratamiento estándar de la CAP durante muchas décadas. Aunque es menos efectivo y específico que la Hemina, un elevado aporte de glúcidos puede ser suficiente para controlar ataques agudos leves, caracterizados por la ausencia de neuropatía e hiponatremia, así como por una reducida necesidad de opiáceos. Pueden administrarse por vía oral sacarosa, polímeros de glucosa o una dieta en la que los carbohidratos constituyan más de la mitad del aporte calórico en aquellos pacientes sin íleo ni distensión abdominal y que toleren la alimentación oral^{2,5}. No obstante, lo más habitual es la administración intravenosa de glucosa al 10 %, considerándose que 300 g (3.000 ml) diarios es la dosis mínima y que aportes superiores a 500 g (5.000 ml) pueden resultar más eficaces⁵. Sin embargo, estas grandes cantidades de solución glucosada libre de sodio provocan o empeoran la hiponatremia, con un balance riesgo/beneficio dudoso, por lo que en la actualidad se recomiendan dosis menores en torno a los 200 g diarios de glucosa¹.
2. El grupo Hemo administrado por vía intravenosa (no existen preparados con biodisponibilidad oral) es captado principalmente por los hepatocitos a cuyo nivel inhibe eficazmente la actividad de la ALA-sintetasa, reduce dramáticamente la producción de ALA y porfobilinógeno y proporciona un beneficio clínico indiscutible a los pacientes con CAP moderada o grave, por lo que constituye el estándar del tratamiento de las mismas¹⁻⁵.

Además de en numerosos informes de casos y de pequeñas series de pacientes, la utilidad del Hemo intravenoso en el tratamiento de la CAP está avalada por tres estudios publicados entre 1989 y 2006⁷⁻⁹.

El primero⁷, es un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego en el que se comparó la eficacia de 3 mg/Kg/día de Hem-arginato (que es el preparado disponible en Europa) durante 4 días con la del placebo en un número reducido de pacientes. El tratamiento comenzó 48 horas tras el inicio de los síntomas. La eliminación de porfobilinógeno se redujo significativamente en el grupo del fármaco, pero aunque se observaron tendencias a mejoría clínica más rápida y a menor consumo de opiáceos, estas diferencias no resultaron significativas estadísticamente.

El segundo⁸ es un trabajo descriptivo en el que la administración de Hem-arginato con la misma pauta que en el ensayo anterior, pero administrado más precozmente, se asoció a una respuesta clínica favorable en los 51 ataques tratados, así como a una marcada reducción en la eliminación de ALA y de porfobilinógeno.

El tercero⁹ recoge la experiencia de uso de Hematina liofilizada (Panhematin®) en el tratamiento de 305 ataques agudos de porfiria (así como su uso profiláctico en 40 pacientes con crisis recurrentes) durante un programa abierto de 8 meses de duración en Estados Unidos. El tratamiento se asoció a una respuesta favorable en el 73 % de los enfermos y se evitó la aparición de nuevas crisis en el 68 % de los pacientes que recibieron profilaxis.

El Hem-arginato está disponible en ampollas de 10 ml con 250 mg del fármaco, que deben conservarse refrigeradas y protegidas de la luz¹⁰. Para el tratamiento de la CAP se administra por vía intravenosa periférica (del mayor calibre posible) o central a la dosis de 3-4 mg/Kg de peso diariamente durante 4 días, aunque la pauta puede prolongarse algún día más en caso de ausencia de respuesta (circunstancia inhabitual ante la que debe descartarse la persistencia de factores desencadenantes que hubieran pasado desapercibidos)¹⁻³.

Los principales efectos indeseables a corto plazo de la Hemina dependen de la formación de productos de degradación del fármaco que se adhieren al endotelio venoso dando lugar a flebitis (por lo que tras infusiones repetidas se reducen o desaparecen los accesos venosos periféricos disponibles) y a su actividad anticoagulante sistémica transitoria³. Este último efecto no ha sido descrito con Hem-arginato, que es más estable que el fármaco base². Aunque el diluyente recomendado en la ficha técnica de la forma comercial de Hem-arginato es suero fisiológico, la incidencia de flebitis y de obstrucción de los catéteres centrales puede minimizarse utilizando en su lugar albúmina humana al 20 % y lavando la vena o el catéter mediante la infusión de suero fisiológico durante 10-15 minutos tras finalizar la administración del fármaco^{11,12}. Dado que el color oscuro de la solución de Hemina impide apreciar la existencia de eventuales partículas en suspensión se recomienda el uso de un sistema de infusión dotado de filtro¹² (por ejemplo el modelo C20350 de

CareFusion). La estabilidad de la solución es menor en frascos de PVC que en botellas de vidrio, por lo que se aconseja utilizar recipientes de este último material¹² (Cuadro 2 del Anexo 2).

Cada vial de la preparación de Hem-arginato contiene 22,5 mg de hierro (la décima parte de la dosis aportada por una unidad de concentrado de hematíes), por lo que los pacientes pueden desarrollar a la larga sobrecarga orgánica férrica tras recibir frecuentes infusiones¹. Debe pues vigilarse el nivel de ferritina y realizarse pequeñas flebotomías o administrar tratamiento quelante cuando resulte indicado³. Asimismo, los viales contienen 1 g de etanol, lo que puede resultar perjudicial en pacientes con epilepsia, enfermedad hepática o daño cerebral, así como en niños y gestantes¹⁰.

No se han descrito efectos adversos específicos ni maternos ni fetales tras el tratamiento con Hemina de ataques agudos de porfiria en mujeres gestantes¹.

El tratamiento con Hemina intravenosa está indicado en la mayoría de los ataques agudos y debe iniciarse pronto, idealmente antes de que aparezcan manifestaciones de neuropatía periférica⁵. Durante la terapia, los pacientes deben ser estrechamente vigilados, en especial respecto a la aparición de alteraciones electrolíticas, síntomas psiquiátricos, debilidad muscular proximal, retención urinaria e íleo⁵. Puede estar indicada la realización de una espirometría diaria para detectar insuficiencia ventilatoria, al menos hasta que los síntomas de la crisis comienzan a mejorar. Los pacientes con debilidad de la musculatura torácica deben tratarse en unidades de cuidados intensivos, pues una vez que aparece esta complicación su estado puede deteriorarse súbitamente⁵. Cuando el tratamiento con Hemina se inicia precozmente, la mejoría clínica es habitualmente rápida (en 24-48 horas) y puede considerarse el alta hospitalaria, completándose el régimen de 4 dosis en el hospital de día si la infraestructura y las circunstancias del enfermo lo permiten⁵. Por el contrario, cuando se retrasa el inicio del tratamiento, la mejoría del daño neuronal puede demorarse. En estos casos a veces se puede valorar la prolongación de la terapia con Hemina, si bien la efectividad de cursos superiores a 4 días no ha sido demostrada y cuando se ha producido una neuropatía importante suelen transcurrir varios meses hasta la recuperación completa de la fuerza muscular⁵.

Algunos pacientes con PA presentan crisis agudas recurrentes y frecuentes, particularmente mujeres durante la fase premenstrual, lo que conlleva un riesgo elevado de complicaciones graves. En este caso han resultado útiles la administración de análogos de LH-RH¹³, el uso de infusiones profilácticas periódicas de Hemina, el tratamiento con Sn-protoporfirina¹⁴ y el trasplante de hígado¹⁵. Los pacientes con esta forma recurrente de PA deben ser manejados en un centro de referencia.

Alivio de los síntomas

Las manifestaciones de la CAP son el efecto de la neurotoxicidad del ALA y otros precursores sobre las diferentes áreas del sistema nervioso: Periférico autonómico, periférico sensitivo-motor y central. La afección de cada una de estas zonas produce los síntomas

correspondientes, para cuyo tratamiento se utilizan fármacos sin actividad inductora de crisis y de efectividad comprobada en la práctica clínica (Cuadro 1 del Anexo 2).

1. Neuropatía autonómica: el dolor abdominal suele requerir opiáceos (morfina, petidina, codeína), pudiendo utilizarse también AAS y paracetamol para síntomas leves o como adyuvantes de los opiáceos¹. En nuestra experiencia, en la mayoría de las crisis son necesarias dosis iniciales de 5 mg de cloruro mórfico por vía subcutánea cada 4-6 horas, con reducción progresiva de las dosis en días sucesivos.

Para el tratamiento de los vómitos y la agitación pueden utilizarse clorpromacina (vo o iv) y ondasetrón. Para el estreñimiento, *Plantago ovata* y lactulosa.

La hipertensión arterial y la taquicardia responden a los β -bloqueantes (propranolol, atenolol, labetalol), empezando con dosis pequeñas dado que pueden ser peligrosos en pacientes con hipovolemia en los que el aumento de la actividad adrenérgica desempeña un mecanismo compensador⁵.

2. Neuropatía sensitiva y/o motora. La aparición de neuropatía periférica precisa de evaluación precoz por especialista y programación del tratamiento individualizado. Los pacientes con compromiso de la musculatura respiratoria precisan vigilancia intensiva y, eventualmente, soporte ventilatorio¹.
3. Alteraciones del sistema nervioso central. Para el insomnio y la ansiedad resultan útiles la clorpromazina y las benzodiacepinas (bromazepam, lorazepam).

En caso de convulsiones hay que tener en cuenta que casi todos los antiepilépticos pueden empeorar la crisis. En general, los pacientes con convulsiones deben manejarse en unidades de cuidados intensivos. Deben corregirse, en su caso, la hiponatremia y la hipomagnesiemia. El sulfato de magnesio y una sola dosis de 10 mg de diazepam ambos por vía intravenosa se consideran seguros, mientras que la gabapentina y el clonazepam son de elección como anticonvulsivantes por vía oral^{1,5}.

Cuadro 1. Manejo de las crisis agudas de porfiria

Adaptado de: Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrrias. Lancet 2010; 375(9718): 924-37.

Prevención	Prescribir drogas seguras , evitar alcohol, tabaco, ayuno, y dietas hipocalóricas. Llevar medallas o tarjetas de alerta.
Supresión de desencadenantes	Interrumpir drogas porfirinogénicas y tratar la eventual infección subyacente.
Medidas generales	
Determinación del nivel de cuidados	Atención en Área de Urgencias de Hospital. Ingreso en Unidad de Medicina Interna o UCI según gravedad del paciente. Eventual finalización del tratamiento en Hospital de Día Médico.
Anamnesis y examen físico	Particularmente antecedentes personales y familiares, posibles desencadenantes de la CAP, neuropatía mixta proximal y debilidad de musculatura respiratoria.
Vía venosa, análisis y otras pruebas complementarias	Vía venosa periférica del mayor calibre posible o, en su defecto, acceso venoso central. Extracción de sangre para hemograma, glucemia, urea, creatinina, iones, calcio, fósforo, magnesio, gasometría venosa y estudio de coagulación. Orina para test de Hoesch si disponible. Otros análisis o pruebas de imagen en función del cuadro clínico. Perfusión de suero glucosalino 21 ml/h mientras se esperan los resultados o tratamiento específico en situación grave y diagnóstico indiscutible.

Corrección de alteraciones hidroelectrolíticas	Corrección de hiponatremia con suero salino al 3 % para elevación de la natremia inferior a 12 mEq/l diarios. Corrección de la hipocalcemia y la hipomagnesemia. Vigilancia del balance hídrico, la natremia y la función renal.
Tratamiento específico (inhibición de la actividad de la ALA-sintetasa)	
Administración de carbohidratos (utilidad como monoterapia específica solo en crisis leves)	Vía oral: sacarosa, dieta con más del 50 % del aporte calórico en glúcidos. Vía iv: 2.000 ml/día de glucosado al 10 %, vigilando la aparición o empeoramiento de la hiponatremia.
Administración de Hem-arginato iv (indicado en la mayoría de las crisis)	Importante inicio precoz del tratamiento
Alivio de los síntomas	
Neuropatía autonómica	
Dolor abdominal	Opiáceos (morfina, codeína), AAS, paracetamol.
Vómitos y sedación	Clorpromazina (vo, iv) y ondansetrón.
Estreñimiento	Lactulosa, <i>Plantago ovate</i> .
Hipertensión y taquicardia	Betabloqueantes (propranolol, atenolol, labetalol). Vigilar respuesta excesiva.
Alteración del esfínter urinario	Catéter vesical.
Arritmias	Betabloqueantes. Valorar UCI.

Neuropatía periférica motora o sensitiva	
Dolor en extremidades, espalda o ambos	Opiáceos.
Debilidad muscular	Rehabilitación y fisioterapia precoz.
Debilidad de musculatura respiratoria	Vigilancia en UCI. Ventilación mecánica si se precisa.
Parálisis bulbar (disartria, disfonía, disfagia)	Pésimo pronóstico: UCI, sonda nasogástrica, aspiraciones, ventilación, etc.
Alteraciones del sistema nervioso central	
Insomnio y ansiedad	Lorazepam, bromazepam.
Alucinaciones	Clorpromazina.
Deterioro de nivel de conciencia	Vigilancia en UCI.
Convulsiones	Seguimiento en UCI, corrección de la hiponatremia, diazepam (10 mg iv una vez sólo), clonazepam, sulfato de magnesio; gabapentina o clonazepam para tratamiento prolongado.
Ataques recurrentes de presentación grave	Mala calidad de vida. Valorar trasplante hepático.

Cuadro 2.- Protocolo de administración de Hem-arginato en la CAP¹⁰⁻¹²

- Canalizar una vena periférica del mayor calibre disponible o utilizar una vena central mediante catéter de corta duración o acceso venoso permanente. Infusión de suero fisiológico (SF) (frasco de 250 ml a 42 ml/h).
- Transvasar el contenido de 2 frascos de 50 ml de albúmina al 20 % a un frasco vacío de vidrio de 100 ml al que se añade un vial de Hem-arginato (10 ml y 250 mg), todo ello manteniendo la asepsia. Efectuar la mezcla sin agitar, rotando el frasco suavemente en posición horizontal unas 20 veces.
- Interrumpir la infusión de SF y administrar la solución de Hem-arginato durante 30 minutos, utilizando un filtro para partículas mayores de 0,2 micras y protegiendo de la luz el frasco y el sistema de infusión.
- Finalmente, lavar la vena o el catéter mediante 4 bolos de 10 ml de SF y dejando pasar luego el resto del frasco de SF.
- Repetir la infusión una vez al día durante 3 ó 4 días en función de la respuesta clínica.
- Si se utilizan venas periféricas, usar una diferente cada día siempre que sea posible e interrumpir de inmediato la infusión en caso de producirse extravasación.

Bibliografía Anexo 2

1. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrrias. Lancet 2010; 375(9718): 924-37.
2. Cappellini MD, Brancaleoni V, Graziadei G, Tavazzi D, Di Pierro E. Porphyrrias at a glance: Diagnosis and treatment. Intern Emerg Med 2010; 5(Suppl 1): S73-S80.
3. Sood GK, Anderson KE. Management of acute intermittent porphyria. http://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-intermittent-porphyria?source=search_result&selectedTitle=1%7E150#
4. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. BMJ 2000; 320(7250): 1647-51.
5. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med 2005; 142(6): 439-50.
6. Tschudy DP, Valsamis M, Magnussen CR. Acute intermittent porphyria: clinical and selected research aspects. Ann Intern Med 1975; 83(6):851-64.
7. Herrick AL, McColl KE, Moore MR, Cook A, Goldberg A. Lancet 1989; 1(8650): 1295-7.
8. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. Arch Intern Med 1993; 153(17): 2004-8.
9. Anderson KE, Collins S. Open-label study of hemin for acute porphyria: Clinical and practice implications. Am J Med 2006; 119(9): 801.e19.24.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ficha técnica de Normosang®. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63116&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
11. Anderson KE, Bonkovsky HL, Bloomer JR, Shedlofsky SI. Reconstitution of hematin for intravenous infusion. Ann Intern Med 2006; 144(7): 537-8.
12. European Porphyria Initiative. Treatment of the acute attack. <http://www.porphyria-europe.com/02-for-healthcare/treatment.asp>
13. Anderson KE, Spitz IM, Sassa S, Bardin CW, Kappas A. Prevention of cyclical attacks of acute intermittent porphyria with a long-acting agonist of luteinizing hormone-releasing hormone. N Eng J Med 1984; 311(10): 643-5.
14. Dover SB, Moore MR, Fitzsimmons EJ, Graham A, McColl KE. Tin-protoporphyrin prolongs the biochemical remission produced by heme arginate in acute intermiten porphyria. Gastroenterology 1993; 105(2): 500-6.
15. Seth AK, Badminton MN, Mirza D, Rossel S, Elias E. Liver transplantation for porphyria: who, when and how? Liver Transpl 2007; 13(9): 1219-27.

ANEXO 3 INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES

(<http://www.porphyrria-europe.com/01-for-patients/ES/acute-porphyrria.asp>).

1. ¿QUÉ ES LA PORFIRIA AGUDA?

Porfiria aguda es un término que engloba cuatro enfermedades hereditarias parecidas: Porfiria Aguda Intermitente, Porfiria Variegata, Coproporfiria Hereditaria y la rarísima variedad originada por déficit de aminolevulinato deshidratasa. Conforman un solo grupo porque las cuatro pueden presentar ataques agudos de porfiria. Estos ataques son poco frecuentes y a menudo tienen un diagnóstico difícil. En la mayoría de países europeos, se ha estimado que alrededor de 1 de cada 75.000 personas sufren Porfiria Aguda Intermitente, pero aún no se sabe con certeza la frecuencia real de estas enfermedades.

La Porfiria Aguda Intermitente es el tipo más común. Esta enfermedad sólo presenta ataques agudos y nunca afecta a la piel. En cambio, la Porfiria Variegata y la Coproporfiria Hereditaria pueden afectar a la piel y por ello han sido también denominadas porfirias mixtas. En ambas enfermedades es posible que los cambios cutáneos y los ataques de porfiria aguda no aparezcan simultáneamente.

2. ¿CÓMO ES UN ATAQUE AGUDO DE PORFIRIA?

Los ataques agudos empiezan casi siempre con un dolor intenso, localizado normalmente en el abdomen, pero que también puede notarse en la espalda o en los muslos. Aparecen con frecuencia náuseas, vómitos y estreñimiento. Algunas personas pueden sentirse muy confundidas durante un ataque agudo y es posible que después les resulte difícil recordar los detalles de su enfermedad. La ansiedad es un rasgo muy constante y penoso. Otros síntomas como convulsiones y debilidad muscular que puede llegar incluso a provocar parálisis, son menos comunes. Puede producirse un incremento del pulso y de la presión arterial, aunque raramente alcanzan niveles peligrosos. El incremento de la frecuencia del pulso (taquicardia) es un signo muy característico de las crisis. Los ataques agudos no suelen durar más de una o dos semanas, pero pueden ser potencialmente mortales debido a complicaciones neurológicas graves, como parálisis motora. En caso de producirse parálisis, la recuperación es gradual pero lenta.

Los ataques agudos están provocados a menudo por el uso de ciertos fármacos o alcohol o por cambios hormonales, como por ejemplo los asociados al ciclo menstrual. Las infecciones y las situaciones de estrés también pueden desencadenar un ataque agudo. La edad más común para la aparición de ataques agudos es desde el final de la adolescencia hasta la cuarentena. Son extremadamente poco frecuentes antes de la pubertad. La mayoría de personas sólo sufren uno o muy pocos ataques agudos; sólo una minoría sufre ataques de forma reiterada, a veces durante varios años. Aunque los ataques agudos pueden ser muy graves, especialmente los desencadenados por el uso de ciertos fármacos o el consumo de alcohol, hoy en día sólo excepcionalmente son mortales; es de gran ayuda el conocer previamente el diagnóstico.

La mayoría de personas con uno o pocos ataques de porfiria aguda se recuperan totalmente. Después pueden llevar una vida normal, aunque deben tomar algunas sencillas precauciones para reducir el riesgo de sufrir otro ataque. Las mujeres tienen más del triple de posibilidades que los hombres de sufrir un ataque agudo, debido principalmente a las hormonas femeninas.

3. ¿CÓMO SE HEREDA LA PORFIRIA AGUDA?

El defecto de un enzima específico en cada tipo de porfiria aguda es el resultado final de una alteración en una partícula hereditaria del ADN conocida como gen. Por lo tanto, cada tipo de porfiria aguda tiene un gen alterado diferente. Esta alteración se hereda y, por lo tanto, la persona con porfiria tendrá a menudo varios familiares que también hayan heredado el gen alterado.

Esto significa que cuando dos o más personas de la misma familia se ven afectadas, todas tendrán la misma enfermedad. Una persona con diagnóstico reciente de porfiria normalmente tendrá varios familiares, tanto cercanos como lejanos, que también habrán heredado el gen alterado responsable del tipo de porfiria aguda en su familia. Es posible que muchos de estos familiares no sepan que han heredado un gen de porfiria aguda y, por lo tanto, corren el riesgo de desarrollar un ataque agudo y, en caso de Porfiria Variegata y Coproporfiria Hereditaria, síntomas cutáneos. La alteración del gen responsable de cada tipo de porfiria aguda se transmite entre los familiares mediante lo que se conoce como rasgo autosómico dominante. Los genes, que contienen la información codificada de todos los componentes necesarios para el organismo, normalmente se presentan como pares. Una parte de cada uno de ellos se hereda de cada progenitor. A veces se puede producir un pequeño error al copiar uno de estos genes, provocando una alteración genética permanente llamada mutación. Cuando una mutación en un solo gen del par causa una enfermedad, como en el caso de las porfirias agudas, se denomina mutación autosómica dominante. Este gen alterado (mutación) puede heredarse de padre a hijo; la probabilidad de que una persona afectada transmita ese gen a alguno de sus descendientes es de una por cada dos (50%). Este riesgo es el mismo tanto si la persona afectada ha presentado síntomas de porfiria como si no. De este modo, a veces parece que la enfermedad “se haya saltado una generación”. Obviamente, si usted no ha heredado el gen alterado, no puede transmitirlo a sus hijos.

4. ¿QUÉ RIESGO DE PRESENTAR SÍNTOMAS TIENEN LAS PERSONAS QUE HAN HEREDADO UN GEN DE PORFIRIA AGUDA?

No todas las personas que heredan una mutación genética de una de las porfirias agudas desarrollarán un ataque agudo. Se calcula que, como mínimo, tres cuartas partes de las personas que heredan porfiria aguda nunca experimentarán un ataque agudo de porfiria. En aquellas que lo sufren, parece que son necesarios factores adicionales para que se produzca un ataque. Nuestro conocimiento sobre estos factores es incompleto, pero entre los más importantes destacan el uso de ciertos fármacos, algunos de los cuales tienen un uso muy extendido, y el consumo de alcohol. No obstante, los ataques agudos también aparecen ocasionalmente en ausencia de cualquier factor desencadenante identificable. La experiencia de varios años ha demostrado que si las personas que han heredado una de las porfirias agudas procuran evitar el uso de ciertos fármacos, el consumo de alcohol y otros factores conocidos que pueden provocar un ataque agudo, se reducen mucho las probabilidades de desarrollar la enfermedad.

5. ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA UN ATAQUE DE PORFIRIA AGUDA?

Para diagnosticar un ataque agudo de porfiria e identificar a qué tipo corresponde, deben analizarse cuidadosamente muestras de orina, sangre y heces en un laboratorio especializado en porfirias. Los análisis determinarán la concentración de porfirinas y sus precursores ALA y PBG, cuyos niveles serán muy elevados en un paciente con un ataque agudo de porfiria. Es importante que estos análisis se realicen tan pronto como sea posible después de detectar el

inicio de la enfermedad, ya que puede ser difícil establecer un diagnóstico exacto cuando el paciente ya se ha recuperado del ataque agudo, especialmente después de varios meses o años.

Si se sabe que un paciente ha heredado porfiria aguda, puede ser difícil establecer si una enfermedad es un ataque de porfiria aguda o si tiene otras causas. En esta situación, el análisis de orina y, a veces, otras pruebas pueden ayudar al médico a determinar si el paciente sufre un ataque agudo o alguna otra enfermedad. Es importante que las personas con porfiria (y sus médicos) no atribuyan todas sus enfermedades a la porfiria. De ser así, pueden pasarse por alto otros trastornos comunes pero potencialmente graves, como la apendicitis.

6. ¿QUÉ PUEDO HACER PARA REDUCIR EL RIESGO DE UN ATAQUE AGUDO?

Muchos ataques agudos se desencadenan por factores que se pueden controlar o evitar, como fármacos, alcohol, ayuno (incluyendo las dietas) u hormonas.

* Fármacos

Las personas con porfiria aguda intermitente deben tener mucho cuidado con la medicación, dado que muchos agentes químicos pueden provocar un ataque agudo. Es importante **comprobar SIEMPRE la seguridad de cualquier medicamento** o remedio con su médico (véase el listado de medicamentos). Esto incluye fármacos de venta con y sin receta médica, tónicos y remedios a base de hierbas, ya que se sabe que algunos han causado ataques. Aunque se sospecha de más de 100 medicamentos, hay muchos otros fármacos disponibles y casi siempre es posible encontrar buenas alternativas. Por otro lado, es preciso recalcar que tales sospechas de peligrosidad se basan fundamentalmente en estudios experimentales siendo en cambio mucho menos numerosos los medicamentos que han desencadenado ataques en el ser humano. Ocasionalmente, algunas personas con porfiria necesitarán algún medicamento, quizás para una enfermedad grave, que comporte algún riesgo de ataque agudo o algún medicamento novedoso del que se disponga aún de poca información sobre sus efectos en la porfiria. En esta situación, su médico, después de plantear y evaluar los riesgos y consultar, en caso necesario, a un especialista en porfiria, puede decidir prescribirle el fármaco con un seguimiento especial.

Puede consultar para informarse sobre la seguridad de los fármacos la siguiente página web, no obstante, pregunte a su médico antes de iniciar o dejar de tomar cualquier medicación.
www.porphyrria-europe.com

Aunque los ataques agudos son muy poco frecuentes antes de la pubertad, lo más seguro para los niños es que también eviten cualquier medicamento cuya acción se sepa que no es segura para la porfiria.

La respuesta de las personas con porfiria a los medicamentos que se han descrito como desencadenantes de ataques agudos en otras personas es impredecible, dado que no se produce necesariamente una reacción en todos los casos. Cuando se produce una reacción, ésta siempre aparece en forma de ataque agudo, el cual se desarrolla a los pocos días de recibir el fármaco desencadenante. **Algunas reacciones como mareos, sensación de desmayo, alergias o erupciones cutáneas de corta duración, que pueden aparecer inmediatamente o muy poco tiempo después de tomar un medicamento, son comunes después de haber tomado medicamentos y rara vez tienen alguna relación con la porfiria.**

*** Alcohol**

Aunque muchos médicos con experiencia en la atención de personas con porfiria aguda recomiendan encarecidamente evitar el alcohol por completo, es posible que a algunas personas les resulte difícil seguir esta recomendación. La experiencia ha demostrado que las personas que han sufrido un ataque agudo reducen en gran medida el riesgo de ataques posteriores si se abstienen de tomar alcohol durante toda la vida. Se aconseja que aquellas personas que hayan descubierto mediante pruebas que han heredado el gen responsable de una porfiria aguda, pero que no hayan experimentado un ataque agudo, eviten tomar alcohol.

*** Dieta**

Las dietas bajas en calorías, como las de adelgazamiento, y los periodos prolongados con poco alimento pueden provocar un ataque agudo. Por lo tanto, es importante seguir una dieta normal con comidas regulares, comiendo lo suficiente para mantener un peso corporal idóneo. En este sentido, un dietista debe asesorar a las personas que hayan sufrido un ataque agudo para conseguir los mejores resultados según sus circunstancias particulares. Como mínimo, deben realizarse tres comidas regulares cada día; algunas personas, especialmente las mujeres con problemas premenstruales, encuentran más fácil realizar pequeñas comidas cada tres horas que tres comidas normales.

Los pacientes con porfiria grave, especialmente los que presentan ataques de forma reiterada, pueden precisar un asesoramiento dietético especial de su médico y de un dietista. Si usted presenta sobrepeso, se le detecta una porfiria aguda y desea adelgazar, debe consultar a su médico sobre el tipo de dieta que puede seguir para perder peso de forma gradual y segura.

Es importante llevar siempre una pulsera, un collar y / o una tarjeta que advierta que tiene porfiria. Dicho aviso es especialmente útil en casos urgentes, en los cuales es posible que no tenga la oportunidad de explicar que tiene porfiria.

7. PROBLEMAS ESPECIALES

*** Anestesia y operaciones quirúrgicas**

Debe notificar por adelantado a su médico y a su anestesista que tiene porfiria. Será necesario utilizar una anestesia especial que resulte segura para la porfiria.

***El dentista**

Debe comunicarle a su dentista que tiene porfiria aguda. A menudo, los dentistas usan agentes anestésicos locales; en alguna ocasión se ha cuestionado la seguridad de, por lo menos, uno de estos agentes.

*** Inmunizaciones**

Es seguro administrar todas las vacunas autorizadas para uso humano a las personas con porfiria aguda.

8. PROBLEMAS ESPECÍFICOS DE LAS MUJERES

Las mujeres tienen al menos el triple de posibilidades que los hombres de experimentar un ataque agudo, debido principalmente a las hormonas femeninas, especialmente a la progesterona. Esta hormona se halla en el anticonceptivo oral combinado (la píldora) y también en la terapia hormonal sustitutiva (THS), una prescripción frecuente en mujeres posmenopáusicas. Las mujeres con porfiria aguda deberían evitar, en la medida de lo posible, los anticonceptivos orales y los preparados de THS con progesterona o productos relacionados (progestágenos). En todos los casos deben evitarse los preparados hormonales inyectables o implantables a largo plazo, dado que son muy peligrosos.

En circunstancias especiales con riesgo bajo y beneficios elevados, su médico, después de hablar con usted y, en caso necesario, después de consultar a un especialista en porfiria, puede justificar el uso de preparados con progestágenos, especialmente a dosis de sustitución administrados a través de la piel en forma de parches.

* Síntomas premenstruales

En algunas mujeres, los ataques están claramente relacionados con la fase premenstrual del ciclo menstrual y su médico debe considerar una serie de opciones de tratamiento, como usar hormonas especiales para suprimir sus periodos durante 1-2 años. Si necesita este tipo de tratamiento, deberá realizarse bajo la supervisión estricta de un médico y deberá controlarse regularmente.

* Embarazo

Aunque casi ningún embarazo presenta complicaciones, existe un riesgo ligeramente superior de sufrir un ataque agudo durante o después del embarazo. No obstante, las probabilidades y peligros de un ataque agudo se reducen mucho si la porfiria se ha diagnosticado anteriormente. Por lo tanto, es muy importante que los médicos que le atiendan durante el embarazo sepan que tiene porfiria aguda.

* Información para pacientes de Asociaciones

Puede encontrar más información poniéndose en contacto con la Asociación Española de Porfirias

Asociación Española de Porfirias (AEP)-Andalucía
Teléfono de contacto: 954 340071
www.porfiria.org

7. PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

Aunque no es una Porfiria aguda, hay que mantener precaución pues puede ser desencadenada por fármacos. Debe evitarse el alcohol, drogas hepatotóxicas, hormonas sexuales, corticosteroides; la dieta debe ser rica en proteínas, adecuada en hidratos de carbono y baja en colesterol. Necesita fotoprotección y es posible que su médico le indique un tratamiento de extracción de sangre periódico o algún medicamento para su tratamiento.

ANEXO 4 ENCUESTA DE SATISFACCIÓN ATENCIÓN DE PACIENTES CON PORFIRIA

VALORE DE 1 A 10 CADA ÍTEM, PUNTUANDO 1 SI ESTÁ TOTALMENTE EN DESACUERDO Y 10 SI ESTÁ TOTALMENTE DE ACUERDO

1. De forma global, está satisfecho/a con la atención sanitaria prestada a su enfermedad.

En desacuerdo

De acuerdo

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

2. La atención sanitaria proporcionada le ha permitido tener un mayor control sobre los síntomas de su enfermedad.

En desacuerdo

De acuerdo

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

3. Si ha presentado crisis aguda de porfiria: piensa que la atención sanitaria que ha recibido ha permitido aumentar la efectividad en el tratamiento de las crisis agudas.

En desacuerdo

De acuerdo

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

4. Cree que se le ha proporcionado información clínica necesaria sobre los precipitantes y los factores que influyen en el desarrollo de ataques agudos de porfiria (o Porfiria Cutánea Tarda).

En desacuerdo

De acuerdo

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5. Se le ha ofrecido la posibilidad de ponerse en contacto con alguna asociación de afectados.

En desacuerdo

De acuerdo

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

6. La disponibilidad para acceder al equipo que atiende a las porfirias ha sido adecuada (facilidad para hablar con el equipo).

En desacuerdo

De acuerdo

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

7. La atención ofrecida por el personal del hospital que le ha atendido ha sido satisfactoria.

En desacuerdo

De acuerdo

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

8. En relación con su enfermedad, cree que su estado de salud actual es mejor tras la atención sanitaria recibida.

En desacuerdo

De acuerdo

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

9. La atención sanitaria proporcionada le ha permitido tener un mayor conocimiento de su enfermedad.

En desacuerdo

De acuerdo

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

10. Piensa que en el futuro su estado de salud y calidad de vida va a mejorar tras la atención recibida.

En desacuerdo

De acuerdo

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

PROTOCOLO DE ATENCIÓN A PACIENTES CON PORFIRIAS CUTÁNEAS

PROTOCOLO DE ATENCIÓN A PACIENTES CON PORFIRIAS CUTÁNEAS

- I. RECUERDO DEL CONCEPTO DE PORFIRIAS
- II. CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS
- III. CLÍNICA
 - III.1 PORFIRIAS CUTÁNEAS
 - III.1.1 PORFIRIA CUTÁNEA TARDA
 - III.1.2 PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA
 - III.1.3 PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA
 - III.1.4 PORFIRIA HEPATOERITROPOYÉTICA
 - III.2 PORFIRIAS MIXTAS
- IV. CUADRO HISTOPATOLÓGICO
- V. DIAGNÓSTICO
- VI. TRATAMIENTO
- VII. CUADROS Y ANEXOS

PUNTOS CLAVE

- Las porfirias (P) son enfermedades ocasionadas por el déficit de alguno de los enzimas de la cadena metabólica del Hemo lo que determina una hiperproducción de porfirinas (Pfs).
- En función del enzima afectado, y de las Pfs formada en exceso, la P resultante puede cursar con sintomatología cutánea (hiperfragilidad o fotosensibilidad cutáneas) o extracutánea (crisis agudas viscerales y neurológicas).
- La causa de la alteración enzimática puede ser debida a factores genéticos (mutaciones o deleciones que pueden transmitirse de forma heterocigota, homocigota o doble heterocigota) y factores adquiridos (agentes tóxicos, infecciones víricas como hepatitis C ó virus de la inmunodeficiencia humana).
- Las formas graves pueden conducir a mutilaciones faciales y de las extremidades y/o a complicaciones extracutáneas importantes (anemia hemolítica o fallo hepático agudo).
- El diagnóstico de las P requiere estudios bioquímicos, enzimáticos y a veces genéticos.
- El tratamiento de las P varía según la forma de la que se trate. Se emplean desde medidas convencionales clásicas (fotoprotección, flebotomía, antipalúdicos orales) hasta el trasplante de hígado y de médula ósea.
- Es posible llevar a cabo el diagnóstico prenatal de las formas graves de P y se ha avanzado en las bases del tratamiento mediante la biología molecular.

I. RECUERDO DEL CONCEPTO DE PORFIRIAS

Se denomina con el nombre de porfirias a un grupo de enfermedades poco frecuentes ocasionadas por alteración de la vía metabólica del Hemo. La deficiencia, inactivación o degradación de alguno de los enzimas de dicha vía determina la producción excesiva de metabolitos intermedios (porfirinas), y su cúmulo en los tejidos origina manifestaciones patológicas. Porfiria y porfirinas son palabras que derivan del griego porphyros = rojo, por su característica fluorescencia roja con luz de 400-410 nanómetros (banda de Soret).

Las porfirinas (Pfs) poseen una estructura cíclica tetrapirrólica, con enlaces metínicos. (-CH=), que determinan su capacidad de resonancia y, al absorber las radiaciones de la luz ultravioleta larga, ocasionan reacciones fotodinámicas.

Si bien el Hemo se sintetiza en todas las células del organismo para sus funciones respiratorias y de óxido-reducción, principalmente se genera en las células eritropoyéticas para la síntesis de la hemoglobina y en las del parénquima hepático para la síntesis de los citocromos y de las hemoproteínas.

II. CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias pueden clasificarse en función de diversos parámetros: el lugar donde se sintetizan las porfirinas, la herencia, la deficiencia enzimática o la clínica (Cuadro 1) Para la exposición, y basándonos en la mayor facilidad para el lector, seguiremos la clasificación clínica.

III. CLÍNICA DE LAS PORFIRIAS CUTÁNEAS

III.1. PORFIRIAS CUTÁNEAS

Se denominan así porque la sintomatología predominante se localiza en la piel. Pueden presentarse con dos tipos de manifestaciones:

1. Síndrome agudo de fotosensibilidad con lesiones eritemato-edemato-purpúricas en zonas expuestas a la luz y
2. Síndrome subagudo de hiperfragilidad cutánea con ampollas y erosiones por traumatismos mínimos

III.1.1. PORFIRIA CUTÁNEA TARDA

Es la más frecuente de todas. Se suele subdividir en cuatro tipos (PCT tipos I, II, III y IV) en función del carácter esporádico (PCT.I), familiar (PCT.II y PCT.III) o inducido por un tóxico (PCT.IV). Se debe a una deficiencia de uroporfirinógeno-decarboxilasa (UP-D). En la PCT.II el defecto enzimático se halla en todas las líneas celulares, incluidos los eritrocitos, mientras que en los tipos I y III el defecto se expresa únicamente los hepatocitos. La PCT.I es, con mucho, la más frecuente (aproximadamente 80% de los casos). El gen que codifica la UP-D ha sido

clonado y se halla en el cromosoma 1. Se han descrito diversas mutaciones y deleciones que determinan la rápida degradación del enzima y su deficiencia en las formas familiares de la enfermedad (tipos II y III).

Existen una serie de factores que desencadenan la PCT tipo I y su hepatopatía. El alcohol, los agentes hepatotóxicos, el virus de la hepatitis C (VHC) y el de la inmunodeficiencia humana (VIH) son relevantes para su aparición en sujetos predispuestos. La proporción de pacientes de PCT I infectados por el VHC es elevada (del orden del 75% en nuestra experiencia), aunque variable según el país o la zona geográfica. Asimismo los pacientes afectados de PCT I son, con frecuencia, portadores homocigotos, heterocigotos o heterocigotos compuestos de mutaciones de la hemocromatosis, lo cual explicaría el por qué existe una tendencia a la siderosis hepática. La inactivación de la UP-D puede ser debida a la acción inhibitoria competitiva del uroporfometano resultante de la oxidación parcial del uroporfirinógeno por un citocromo P450, a través de un mecanismo ferredoxina dependiente.

La **PCT.I (esporádica)** se suele observar en varones de más de 40 años, frecuentemente con antecedentes de etilismo crónico. Los tipos II y III se inician en la infancia. La clínica se caracteriza por un síndrome de hiperfragilidad cutánea, con ampollas serohemorrágicas y erosiones por traumatismos mínimos en zonas fotoexpuestas, sobre todo dorso de las manos. Es típico que coexistan ampollas, erosiones, costras y cicatrices sobre las que aparecen quistes de milium (Figuras 1, 2 y 3). A ello se asocia hipertrichosis, sobre todo malar (Figura 4), dermatosis actínica crónica con pigmentación oscura difusa y elastoidosis en la cara con presencia de quistes y comedones lo que justifica el nombre de “elastoidosis con quistes y comedones de Favre y Racouchot”, así como piel romboidal en la nuca. En las formas de inicio en la infancia (PCT.II y PCT.III) hay hipertrichosis difusa facial (“cara de simio”) y de las extremidades.

Cuando la PCT.I lleva larga evolución pueden aparecer lesiones esclerodermiformes en tronco, cuello, escote, cara o cuero cabelludo, que progresan lentamente y no presentan *lilac ring*. Pueden complicarse con calcificaciones y en la cabeza ocasionan alopecia.

En la PCT.I la *afectación hepática* es prácticamente constante. Suele tratarse de una hepatopatía asintomática con alteración poco marcada del funcionalismo hepático y moderada elevación de las transaminasas y fosfatasas alcalinas. No hay correlación entre clínica, analítica y alteración del hígado, por lo que se requieren estudios no invasivos de imagen (ecografía) y, a veces, biopsia hepática, si bien la determinación de los niveles séricos del aminopéptido del procolágeno III es asimismo valiosa para determinar si existe fibrosis hepática.

La *hepatopatía* evoluciona lentamente desde la hepatitis crónica a la cirrosis y en 5 a 15 por ciento de los casos se desarrolla un carcinoma hepatocelular. Los factores de riesgo para este último son el sexo masculino, la edad superior a 50 años, la larga evolución, la cirrosis y la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

En todos los tipos de PCT la *orina* es oscura por su elevado contenido en porfirinas, con fluorescencia roja a la luz de Wood. Es característico el patrón de excreción de porfirinas en orina y heces (Cuadro 2). En orina la más abundante es la uroporfirina (UP) seguida de la porfirina heptacarboxílica (7COOH), mientras que en las heces se halla una porfirina pentacarboxílica muy característica denominada isocoproporfirina (IsoCP) cuya determinación es de gran utilidad para el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad.

La PCT en sus tres tipos evoluciona de forma crónica, si bien pueden existir variaciones en la expresión de la sintomatología, con periodos ricos en manifestaciones y otros de latencia clínica que no indican necesariamente curación.

III.1.2. PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

La PPE es la segunda porfiria cutánea en frecuencia tras la PCT.I. Se debe a la deficiencia en ferroquelatasa (Fq), y el gen que la codifica se halla en el cromosoma 18. Diversas mutaciones, deleciones e inserciones de base pueden determinar el defecto de la Fq. Si bien el modo de transmisión es complejo, la mayoría de casos aparecen como autosómicos dominantes aunque hay formas recesivas más raras. De hecho los pacientes tienen menos del 50% de actividad normal de la Fq mientras que los portadores poseen un déficit moderado. Ello indica que la aparición clínica del cuadro requiere el defecto heredado de un progenitor aparentemente sano y la coherencia de una variante de la Fq con expresión reducida del gen y de la que es portadora un 10% de la población. Los heterocigotos compuestos de la Fq defectuosa son quienes tienen mayor probabilidad de fallo hepático.

Suele manifestarse antes de los 6 años por un síndrome de fotosensibilidad con intolerancia al sol e incluso a la luz artificial. Tras una exposición relativamente corta a la luz aquejan quemazón o prurito en las zonas expuestas que, en parte, calma con compresas húmedas frías. Unos 15 a 40 minutos después de la exposición aparece eritema, edema y a veces púrpura en las zonas expuestas (sobre todo cara y dorso de las manos) a modo de quemadura solar intensa. Las zonas subocular y subnasal, menos expuestas, están respetadas y ello hace pensar en una reacción fototóxica. Las lesiones suelen presentar un límite bastante preciso. La tolerancia al sol es variable y cambiante. Si el paciente se expone a la luz, se torna más fotosensible en los días sucesivos. Las manifestaciones pueden aparecer desencadenadas por la luz artificial, no son evitadas por el cristal de ventana y con frecuencia se asocian a las provocadas por rascado. Pueden acompañarse de fiebre y malestar.

La sucesión de brotes determina que la piel expuesta se engruese, tome color amarillento con cicatrices varioliformes y pliegues profundos. Ello es característico en las mejillas, en torno a los labios, orificios nasales y nudillos. También se observa hipertriosis facial debido a la fotosensibilidad.

La PPE puede ocasionar *alteraciones de otros órganos*, en particular afectación hepatobiliar. Como la PP se elimina por la bilis, es susceptible de generar litiasis por cálculos de la propia PP. Entre el 5 y el 10 por ciento de los pacientes desarrollan una hepatopatía de grado variable (desde hepatitis crónica colostática hasta, en un 1 por ciento, cirrosis incluso a edad temprana). El fracaso hepático puede ser brusco por lo que, si un paciente de PPE presenta ictericia, hay que considerar la posibilidad de que se trate de una situación crítica. Son indicativas la brusca elevación de la PP en sangre junto a su desaparición en heces, el aumento de la CP urinaria a la par que sube la bilirrubinemia y se elevan las transaminasas y las fosfatasas alcalinas. Las manifestaciones clínicas paralelas a la insuficiencia hepática, son la ictericia, el dolor abdominal y el aumento de la fotosensibilidad.

La expresión de la PPE es variada, desde casos atenuados que pueden llevar vida normal, hasta formas severas. Las más graves cursan con hepatopatía que puede conducir a la cirrosis y muerte por fallo hepático. Por ello están contraindicadas las drogas hepatotóxicas.

Recientemente se ha descrito la denominada PPE dominante ligada a X (PPE-X), que es debida a una mayor actividad de la ALA-S 2 a causa de una deleción que aumenta su función. Por ello, y a pesar de la normalidad enzimática de la ferroquelatasa, se produce una protoporfirina en cantidad superior a la requerida para la síntesis del Hemo y suficiente para provocar fotosensibilidad e incluso daño hepático. El proceso cursa con elevación de la PP en hematíes (en parte libre y en parte ZnPP).

III.1.3. PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA (PEC) (ENFERMEDAD DE GÜNTHER)

Es una rara enfermedad recesiva por deficiencia de uroporfirinógeno-III-cosintetasa (UPIII-coS), que determina una elevada formación de porfirinas isómeros I, predominantemente en la médula ósea. El gen que codifica el enzima se halla en el cromosoma 10. Las formas mutilantes de la enfermedad se observan sobre todo en los homocigotos para la mutación C73R (substitución cistina-arginina en posición 73) mientras que los dobles heterocigotos suelen desarrollar formas atenuadas.

Las manifestaciones comienzan en la infancia. La orina es de color rojizo y aparecen fotosensibilidad e hiperfragilidad cutáneas con ampollas y erosiones en zonas descubiertas (cara y manos) desencadenadas por la exposición a la luz y los traumatismos mínimos. Progresivamente las cicatrices, que originan fibrosis cicatricial, dan lugar a alteraciones mutilantes en la cara y las manos, principalmente de la nariz y los dedos que finalmente desaparecen y sólo queda un muñón (Figura 5). Existe también hipertrichosis facial y en extremidades. La orina es oscura y fluorescente con la luz de Wood.

Los *dientes* de la primera dentición son de color rojo oscuro (eritrodoncia) y también fluorescentes en luz de Wood debido al depósito de porfirinas en las sales cálcicas de la dentina y el esmalte (Figuras 6 y 7). Los huesos acumulan asimismo porfirinas y aparece osteodistrofia progresiva, osteólisis de las zonas fotoexpuestas y osteoporosis de *turnover* elevado.

Las porfirinas anormales sintetizadas en la médula ósea están presentes en los eritroblastos y eritrocitos, lo que determina brotes de hemólisis que pueden ser desencadenados por la luz (fotohemólisis). Ello ocasiona anemia hemolítica con reticulocitosis, disminución de la vida media de los eritrocitos y esplenomegalia progresiva.

La *fotosensibilidad ocular* provoca conjuntivitis, queratitis, pérdida de pestañas (madarosis), entropión y escleromalacia perforante.

III.1.4. PORFIRIA HEPATOERITROPOYÉTICA

Es una porfiria muy rara equivalente homocigota o doble heterocigota de la PCT familiar por lo que cursa con una deficiencia de UP-D mucho más importante que en la PCT (en la PHE su actividad está por debajo del 10% de lo normal mientras que en la PCT persiste el 50%).

La clínica suele comenzar en la infancia con fotosensibilidad e hiperfragilidad cutáneas manifiesta por ampollas, cicatrices de tendencia mutilante progresiva como en la PEC si bien no existe eritrodoncia ni anemia hemolítica (Figura 8). Se observan también hipertrichosis y lesiones esclerodermiformes (Figura 9). Asimismo pueden aparecer manifestaciones oculares como en la PEC.

La orina es oscura y fluorescente por su alto contenido en porfirinas. En la PHE se observa el mismo patrón de excreción que en la PCT: en orina UP y 7COOH y en heces IsoCP, ya que el enzima deficitario es el mismo (la UP-D). A pesar de la semejanza clínica con la PEC, al no ser una porfiria eritropoyética, el contenido en porfirinas en los eritroblastos y eritrocitos es normal por lo que no son fluorescentes.

La PEC y la PHE pueden ser de intensidad variable: graves y mutilantes o, raras veces, atenuadas y clínicamente semejantes a la PCT. Únicamente los estudios bioquímicos, enzimáticos y de biología molecular permiten establecer el diagnóstico correcto de éstas últimas.

III.2. PORFIRIAS MIXTAS

Hay dos tipos de PM, la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria. En las PM los pacientes pueden presentar brotes con manifestaciones agudas o bien lesiones cutáneas (presentes en aproximadamente un 60 % de los casos de PV y 5% de los de CPH) con hiperfragilidad cutánea e hipertricosis como en la PCT. En una misma familia se pueden encontrar pacientes con manifestaciones agudas y otros con sintomatología cutánea. La PV es autosómica dominante y se debe a la deficiencia de protoporfirinógeno oxidasa (PP-O). En ciertos países la PV es relativamente frecuente, como en Sudáfrica donde 1/300 de los habitantes de raza blanca son portadores del gen. Puede manifestarse por un síndrome neuro-abdominal agudo o un síndrome cutáneo semejante al de la PCT.

La CPH es un raro proceso dominante por deficiencia de coproporfirinógeno oxidasa (CP-O). Al igual que la PV, puede cursar con manifestaciones agudas o hiperfragilidad cutánea.

IV. CUADRO HISTOPATOLÓGICO

Las ampollas del síndrome de hiperfragilidad se caracterizan por su carácter no inflamatorio y hallarse aparentemente vacías de contenido. Se observa una dehiscencia dermoepidérmica que deja la epidermis en el techo, donde a veces es posible ver alguna célula en apoptosis, redondeada, eosinofílica con retracción del núcleo. La membrana basal, PAS positiva, queda adherida en parte al techo y en parte al suelo. Las papilas dérmicas conservan su relieve, lo que determina un característico aspecto en “dientes de sierra”. Si el proceso es crónico, los capilares de la dermis alta presentan manguitos PAS positivos. La inmunofluorescencia directa muestra depósitos inespecíficos lineares de IgG, IgM y C3 en la unión dermoepidérmica y alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis como en la PPE.

En la PPE las alteraciones se desarrollan en las zonas de piel expuestas a la luz. Se observa un material homogéneo intensamente PAS positivo en torno a los capilares sanguíneos de la dermis superficial. La inmunofluorescencia directa muestra un depósito no específico de IgG, IgM y C3. La microscopia electrónica muestra que el material no es amorfo, sino que está constituido por reduplicación de la basal de los capilares.

Microscópicamente en la PCT, la biopsia hepática muestra un cilindro fluorescente en luz de Wood. Al microscopio pueden observarse manifestaciones variables de necrosis de los hepatocitos, esteatosis, infiltración inflamatoria, hemosiderosis y fibrosis portal y periportal. En la PPE con afectación hepática el cilindro de la biopsia es también fluorescente pero de forma efímera y existe un grado variable de inflamación y fibrosis, así como depósitos de PP, de color marrón brillante.

V. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Actualmente el diagnóstico de la PAI puede hacerse por análisis genético. El diagnóstico de laboratorio se expone en el Cuadro 2.

Las porfirias con síndrome de hiperfragilidad cutánea deben diferenciarse de otros procesos que pueden determinarla. En particular hay que tener en cuenta el penfigoide ampolloso, las epidermólisis ampollosas, la epidermólisis ampollosa adquirida y las seudoporfirias por medicamentos (ácido nalidíxico, fluoroquinolonas, furosemida, amiodarona, tetraciclinas, naproxeno, ciclosporina A). La seudoporfiria, con clínica de hiperfragilidad cutánea e histología

de la ampolla análoga a la de la PCT, puede también aparecer por uso prolongado de cabinas UVA y en los hemodializados. En la seudoporfirias las porfirinas y la UPgen-D son normales.

En todos estos casos la determinación de porfirinas en orina y heces (y en la insuficiencia renal, si el paciente no orina, en plasma) es negativa, mientras que en las porfirias el patrón de excreción permite la confirmación. Para la identificación de algunas variedades de porfiria (como la PEC) es necesaria la determinación de isómeros I mientras que para otras (PCT.II y PCT.III) puede ser necesario precisar la naturaleza, la intensidad y la extensión del déficit enzimático (presencia del déficit de la UP-D en el hígado y los eritrocitos en la PCT.II o sólo en el hepatocito en la PCT.I y PCT.III).

El síndrome de fotosensibilidad, es propio de la PPE, pero puede observarse en las fototoxias por medicamentos y en diversas dermatosis (reacciones fototóxicas, erupción polimorfa lumínica, urticaria solar, eczema atópico fotosensible, lupus eritematoso). Hay que investigar la fluorescencia de los hematíes con luz de Wood, positiva, si bien efímera, en la PPE y determinar la PP en hematíes y heces.

La diferenciación entre la PCT y la PV puede hacerse mediante la determinación del espectro de fluorescencia de la porfirinas en el plasma: en la PCT el pico está entre 618 y 620 nm, mientras que en la PV entre 624 y 627 nm.

VI. CONDUCTA A SEGUIR EN LAS PORFIRIAS

Se indican Cuadro 3 que es un algoritmo diagnóstico según manifestaciones clínica de fotosensibilidad y fragilidad cutánea, y precursores de porfirinas en orina, I y en el Cuadro 4 referido al control de los pacientes con PCT y PPE.

VII. TRATAMIENTO DE LAS PORFIRIAS CUTÁNEAS

En las **porfiria agudas y mixtas** es importante evitar las drogas susceptibles de desencadenar crisis agudas. Para éstas últimas se utilizan las perfusiones de suero glucosado y la infusión de Hemina.

En la **PCT** sigue en vigor la depleción de hierro por flebotomía, indicada cuando la ferritina está elevada; ello restaura la actividad de la UP-D. Por otra parte la cloroquina a dosis moderadas durante seis meses suele conseguir mejoría clínica y biológica persistente. Puede ser útil asociar ambas.

Los pacientes afectados de hemocromatosis mejoran con la flebotomía pero no con la cloroquina. Si existe una hepatitis C crónica puede estar indicado el interferón alfa.

Las **porfirias eritropoyéticas** evolucionan habitualmente con fotosensibilidad, por lo que la fotoprotección es obligatoria. En la PPE hay que proteger también de la luz artificial, ya que los pacientes son sensibles a radiaciones del espectro visible. La fotoprotección es muy importante en la PEC pues las lesiones fotoinducidas (como las de hiperfragilidad) llegan a ser mutilantes. Son necesarios fotoprotectores de amplio espectro, sobre todo físicos con óxido de cinc o dióxido de titanio.

En la PPE el agente más usado es el betacaroteno por vía oral que actúa como fotoprotector captando el oxígeno *singlet*. Puede administrarse cisteína, piridoxina, antihistamínicos

(terfenadina) para reducir la inflamación cutánea. El ácido quenodesoxicólico y la colestiramina se emplean para favorecer la excreción de la PP y evitar su cúmulo en el hígado. En los casos de fallo hepático se ha llevado a cabo con éxito el trasplante de hígado. Pero la fotosensibilidad que presentan los pacientes hace necesarias una serie de precauciones como la plasmaféresis previa, que puede asociarse a eritrocitoféresis, filtrar la luz de las lámparas del quirófano y mantener al paciente en la oscuridad los días anteriores a la intervención para evitar la reacción fototóxica con necrosis de las vísceras expuestas a la luz durante la intervención y la muerte del paciente. Ulteriormente el hígado trasplantado acumula de nuevo porfirinas por lo que se ha preconizado el doble trasplante hepático y de médula ósea.

En la PEC, además de la fotoprotección y la protección de traumatismos, se utiliza la esplenectomía para reducir la hemólisis, las transfusiones frecuentes o la administración de hidroxiurea para suprimir la formación excesiva de porfirinas. Para prevenir la osteólisis puede ser útil el pamidroato sódico. Pero el único tratamiento que corrige la deficiencia enzimática es el trasplante de médula ósea, que se ha llevado a cabo con éxito en algunos casos.

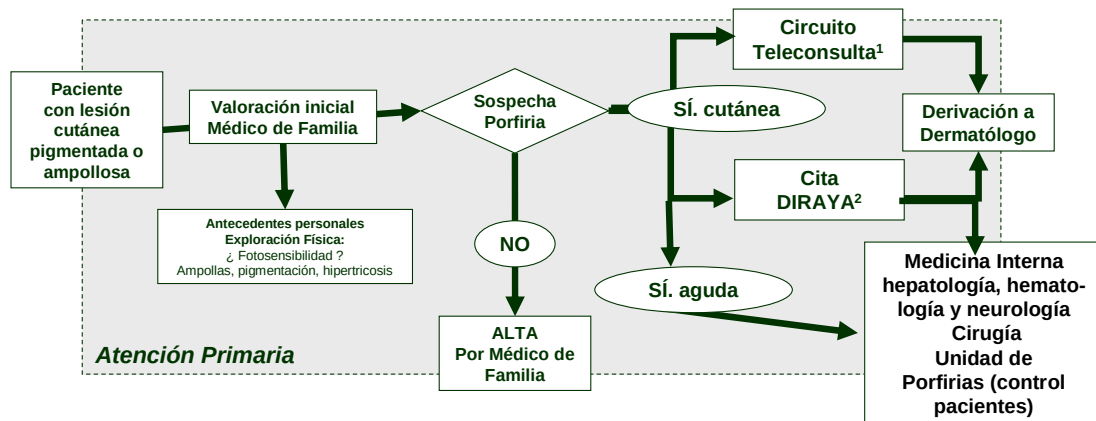
La terapia génica es una esperanza para el futuro. Se ha demostrado que en la PPE y en la PEC, la introducción mediante retrovirus del cDNA del enzima deficitario en fibroblastos en cultivo restablece la actividad enzimática normal. El diagnóstico prenatal de las formas severas se puede llevar a cabo determinando las porfirinas en el líquido amniótico y mediante biopsia corial para ver si el feto es portador de las mutaciones causales. Todo ello abre nuevos horizontes para el tratamiento y la prevención de las formas más graves de porfiria (Cuadro 5).

VIII ITINERARIO Y CUADRO DE DECISIONES DE LAS PORFIRIAS CUTÁNEAS

Presenta el itinerario del paciente con lesión pigmentada o ampollosa. Este itinerario es recomendado, al ser un circuito actual y validado por su funcionamiento en el Hospital Virgen Macarena de Sevilla. Otros centros y áreas asistenciales pueden adaptarlo a su organización interna, conservando los ítems principales para asegurar la asistencia homogénea y de calidad en todo el SSPA.

ITINERARIO Y CUADRO DE DECISIONES DE LAS PORFIRIAS CUTÁNEAS

ITINERARIO PORFIRIAS – 1 - Cuadro de Decisiones en Atención Primaria

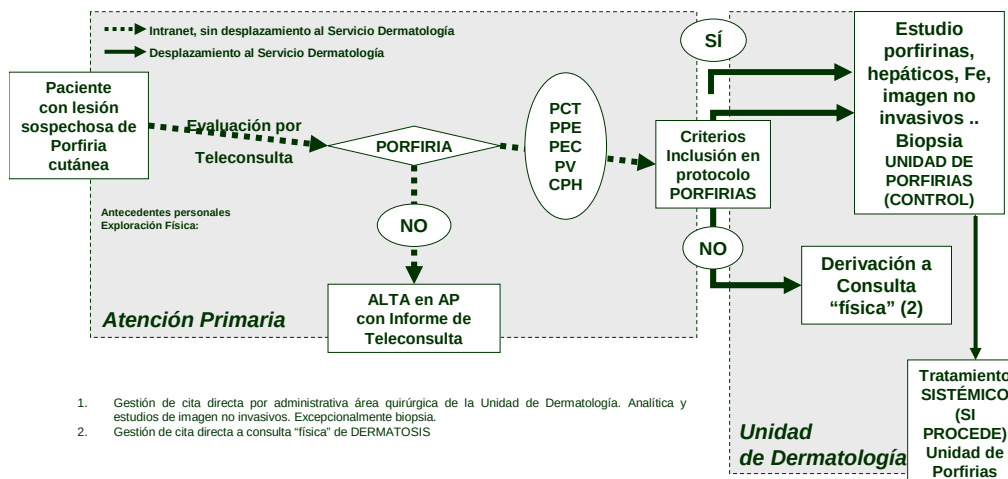


1. **Circuito Teleconsulta:** Conexión entre Centros de Atención Primaria de la Red de Teleconsulta y la Unidad de Lesiones Pigmentadas y Teledermatología
2. **Cita DIRAYA:** Circuito convencional mediante cita DIRAYA dirigida a la Consulta de Dermatología.

"Guía Asistencial de Porfirias en Andalucía"

Adaptado del Área Hospitalaria Virgen Macarena

ITINERARIO PORFIRIAS (TELECONSULTA) – 2 - Cuadro de Decisiones en Atención Primaria



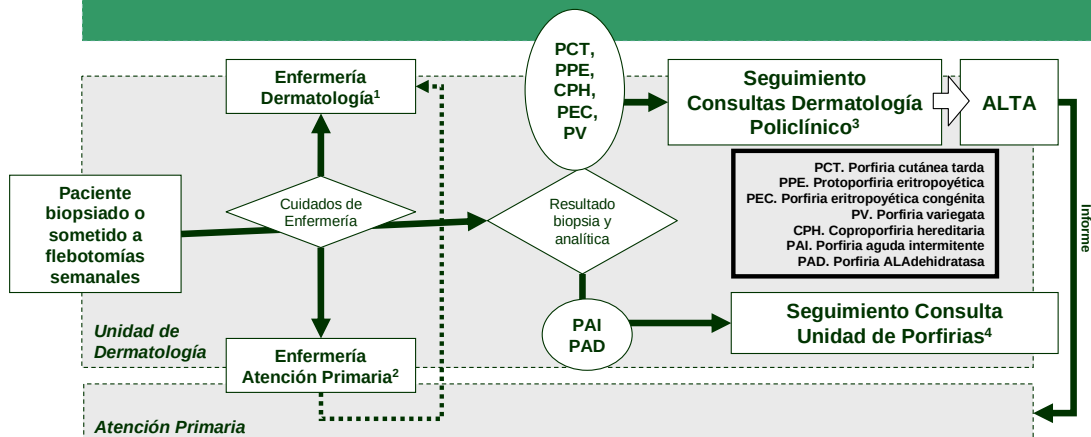
1. Gestión de cita directa por administrativa área quirúrgica de la Unidad de Dermatología. Analítica y estudios de imagen no invasivos. Excepcionalmente biopsia.
2. Gestión de cita directa a consulta "física" de DERMATOSIS

"Guía Asistencial de Porfirias en Andalucía"

Adaptado del Área Hospitalaria Virgen Macarena

ITINERARIO PORFIRIAS - 3 -

Cuadro de Decisiones en Atención Primaria/ Enfermería. SEGUIMIENTO



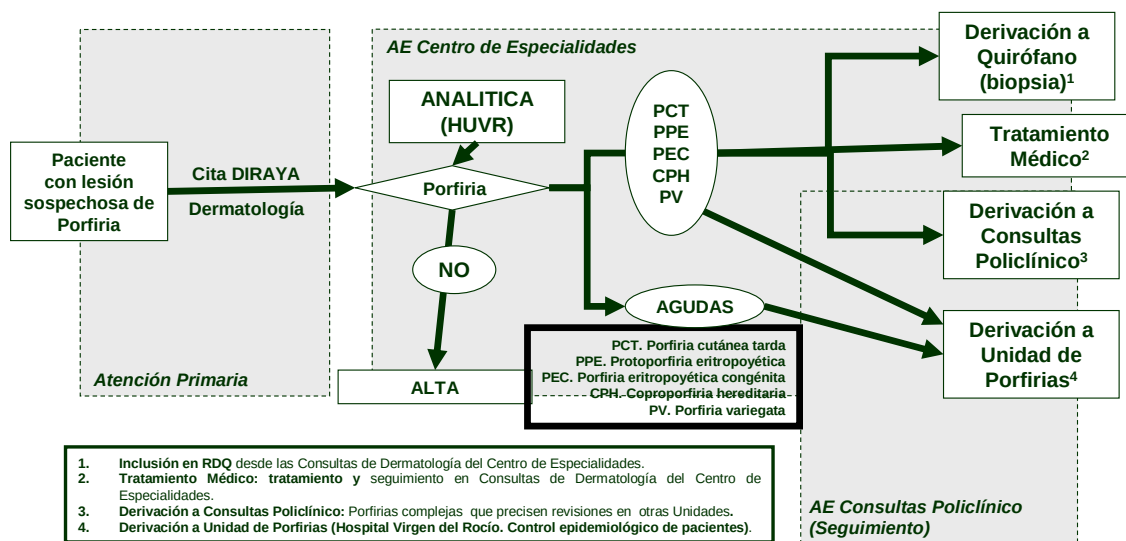
- Enfermería Dermatología:** aquellos casos biopsiados serán atendidos en la Consulta de Enfermería del Servicio de Dermatología. También serán atendidos aquellos casos derivados desde Enfermería de Atención Primaria por complicaciones terapéuticas (en la biopsia, en las flebotomías).
- Enfermería de los Centros de Atención Primaria:** serán atendidos en el Centro de Salud aquellos casos que necesiten flebotomía semanales. La presencia de complicaciones en las heridas quirúrgicas por biopsias serán derivados a la Consulta de Enfermería del Servicio de Dermatología. Los pacientes con dificultad para el desplazamiento serán atendidos por Enfermería de Atención Primaria en régimen de visita domiciliar.
- El seguimiento hasta el alta** de pacientes con Porfirias cutáneas (PCT, PPE, PEC, PV) será llevado a cabo en las Consultas de Dermatología –
- Todos los casos de PORFIRIAS confirmados serán seguidos en la Consulta de la Unidad de PORFIRIAS (Localización Hospital Virgen del Rocío – Dr. Salvador García Morillo)

“Guía Asistencial de Porfirias en Andalucía”

Adaptado del Área Hospitalaria Virgen Macarena

ITINERARIO PORFIRIAS – 4 -

Circuito Convencional -Cita DIRAYA-



- Inclusión en RDQ** desde las Consultas de Dermatología del Centro de Especialidades.
- Tratamiento Médico:** tratamiento y seguimiento en Consultas de Dermatología del Centro de Especialidades.
- Derivación a Consultas Policlínico:** Porfirias complejas que precisen revisiones en otras Unidades.
- Derivación a Unidad de Porfirias** (Hospital Virgen del Rocío. Control epidemiológico de pacientes).

“Guía Asistencial de Porfirias en Andalucía”

Adaptado del Área Hospitalaria Virgen Macarena

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- * Bickers DR, Frank J: The porphyrias. En Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7 ed, New York, McGraw-Hill 2008; 1228-56.
- * Chuang TY, Brashear R, Lewis C: Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus: a case control study and meta-analysis of the literature. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 31-36.
- * De Salamanca RE: Alteraciones hepáticas en las porfirias. Med Clin 1997; 108: 709-15.
- * De Siervi A, Varela LS, Parera VE, Batlle AM, Rossetti MV: Diagnosis of latent acute intermittent porphyria by genetic analysis. Ann Clin Biochem 2001; 38: 149-152.
- * Ellervik C, BirgensH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG: Hemochromatosis genotypes and risk of 31 diseases endpoints: metanalyses including 66.000 cases and 226.000 controls. Hepatology 2007; 46: 1071-80.
- * Ged C, Herrero C, Lecha M, Mendez M, de Verneuil H, Mascaro JM. Clinically mild hepatoerythropoietic porphyria. Description of a new mutation and prenatal exclusion of an homozygous fetus. Arch Dermatol 2002; 138: 957-960.
- * Herrero C, Vicente A, Bruguera M, Ercilla MG, Barrera JM, Vidal J, Teres J, Mascaró JM: Is hepatitis C infection a trigger of porphyria cutanea tarda ?. Lancet 1993; 341: 788-789.
- * Lanino E, Morreale G, Faraci M, Dallorso S et al: Correction of severe congenital erythropoietic porphyria by BMT from an unrelated donor. Blood 2000; 96: 362b,
- * Lim HW, Pereira A, Sassa S, Kim M et al: Early stage HIV infection and hepatitis C virus infection are associated with elevated serum porphyrin levels. J Am Acad Dermatol 1998; 39 956-9.
- * Mascaró JM. Les Porphyries. In Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM: Dermatologie et Vénéréologie. 4ª ed. Masson Paris 2004, pp 423-430.
- * Mascaró JM. Porfirias. En: Sober A, Torres V, Mihm M, S.Carpintero I, Camacho F, eds. Dermatología Práctica Ibero Latinoamericana. Cali-Colombia; Imprelibros SA, 2005: 917-24.
- * PhillipsJD, Bergonia HA, Reilly CA, Franklin MR, Kushner JP: A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda.Proc NatlAcad Sci USA 2007; 104: 5079-84.
- * Puy H, Gouya L, Deybach JC: Porphyrias. Lancet 2010; 375, 924-937.
- * Rand EB, Bunin N, Cochran W, Ruchelli E, Olthoff KM, Bloomer JR: Sequential liver and bone marrow transplantation for treatment erythropoietic protoporphyria. Pediatrics 2006; 118: 1896-99.
- * Whatley SD, Ducam S, Gouya L, Grandchamp B et al: C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. Am J Hum Genet 2008; 83: 408-14.

CUADRO 1. CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

a) BASADA EN EL LUGAR DONDE SE SINTETIZAN LAS PORFIRINAS

A. Porfirias Hepáticas

1. Porfiria Aguda Intermitente (PAI)
2. Porfiria Variegata (PV)
3. Porfiria Cutánea Tarda (PCT)
4. Coproporfiria Hereditaria (CPH)

B. Porfirias Eritropoyéticas

1. Protoporfiria Eritropoyética (PPE)
2. Porfiria Eritropoyética Congénita (PEC)

b) BASADA EN LA HERENCIA

A. Porfirias Recesivas

1. Porfiria Eritropoyética Congénita (PEC)
2. Porfiria por deficiencia en ALA--D (PDALA)
3. Porfiria Hepatoeritropoyética (PHE)

B. Dominantes

1. Protoporfiria Eritropoyética (PPE)
2. Porfiria Aguda Intermitente (PAI)
3. Porfiria Variegata (PV)
4. Coproporfiria Hereditaria (CPH)
5. Porfiria Cutánea Tarda (PCT tipos II y III)

C. No Hereditaria

1. Porfiria Sintomática (PCT tipo I)
2. Porfiria Tóxica (PCT tipo IV)

c) BASADA EN EL DÉFICIT ENZIMÁTICO Y LA HERENCIA

A.- PORFIRIAS HEREDITARIAS			
ENZIMA	FENOTIPO		
	Un alelo mutante	Dos alelos mutantes	
	Autos. dominante	Autos. Reces.	Homocigoto
ALA-D	Normal	Déficit ALA-D	
UP I-S	PAI		PAI Homocig.
UP III-S	Normal	PEC	
UP-D	PCT Familiar		PHE
CP-O	CPH		CP Homocig.
PP-O	CPH Latente		Hardero-P
Fq	PV		PV Homocig.
	PPE		PPE Homocig.
	Normal	PPE rec.	
B.- NO HEREDITARIAS			
UP-D	PCT Esporádica (PCT tipo I)		
	PCT Tóxica (PCT tipo IV)		

d) BASADA EN LA CLÍNICA

A. Porfirias Agudas (PA)

1. Porfiria Aguda Intermitente (PAI)
2. Porfiria por deficiencia en ALA-D (D-ALA-D)

B. Porfirias Cutáneas (PC)

1. Porfiria Cutánea Tarda (PCT)
2. Protoporfiria Eritropoyética (PPE)
3. Porfiria Eritropoyética Congénita (PEC)
4. Porfiria Hepatoeritropoyética (PHE)

C. Porfirias Mixtas (PM)

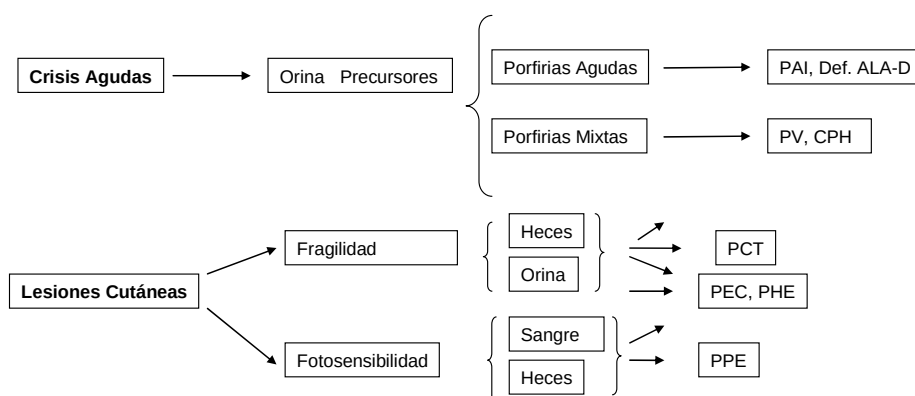
1. Porfiria Variegata (PV)
2. Coproporfiria Hereditaria (CPH)

CUADRO 2. PATRONES DE EXCRECIÓN DE PORFIRINAS EN LAS PORFIRIAS

Proceso	Enzima	Orina	Heces	GR
PAI	D-PBG	ALA, PBG		
ALA-D	ALA-D	ALA	CP, PP	ZnPP
PV	PPO	CP	PP, CP	
		Crisis agudas		
		ALA, PBG		
CPH	CO	CP	CP	
		Crisis agudas		
		ALA, PBG		
PCT	UP-D	UP, 7COOH	Iso-CP	
PHE	UP-D	UP, 7COOH	Iso-CP	ZnPP
PPE	Fq		PP	PP
PPE-X	Fq normal			PP, ZnPP
PEC	UP-III coS	UP, CP (Isómeros I)	CP (Isómeros I)	UP, CP (Isómeros I)

ALA= ácido delta-aminolevulínico; PBG= porfobilinógeno; UP= uroporfirina; 7COOH= porfirina hepta-carboxilica; CP= coproporfirina; Iso-CP= iso-coproporfirina; PP= protoporfirina; ZnPP= protoporfirina-Zn; UP-D= uroporfirinogeno-decarboxilasa; PPO= protoporfirinogen-oxidasa; CO= coproporfirinogen-oxidasa; Fq= Ferroquelatasa; UP III-S= uro III co-sintetasa; ALA-D: ácido delta-amino-levulínico deshidratasa.

CUADRO 3. ALGORITMO EN LAS PORFIRIAS



CUADRO 4. CONTROL DE LOS PACIENTES

PCT: Examen clínico

Estudio porfirinas (orina y heces)

Ferritina

Anticuerpos VHC y VIH

Estudios no invasivos de imagen (eco)

Función hepática

Marcadores séricos de fibrosis hepática (aminopép. procolágeno III)

(Si hepatitis C, posible biopsia hepática)

PPE: Examen clínico

Estudio porfirinas (sangre y heces)

Función hepática

Estudios no invasivos imagen (Eco) ¿Signos de colostasis?

Función hepática:

Marcadores séricos de fibrosis hepática (aminopép. procolágeno III)

Posible biopsia hepática

CUADRO 5. CONTROL DE LOS PACIENTES

PCT

a) Dieta. Evitar alcohol, drogas hepatotóxicas, hormonas sexuales, corticosteroides. Equilibrar calorías: dieta rica en proteínas y fosfolípidos, baja en colesterol, adecuada en carbohidratos.

b) Fotoprotección (véase abajo PPE)

c) Depleción de hierro. Flebotomías (300-500 cc semana hasta 2-4 litros), especialmente si hipersideremia y ferritina elevada. Asimismo si hemocromatosis. La desferroxiamina subcutánea (2-4 g intravenosa) puede ser útil

y/o

d) Cloroquina 100 mg / dos veces semana (160 mg fosfato cloroquina = 100 mg cloroquina base). Ineficaz si hemocromatosis. Niños 3 mg / kg / semana

y/o

e) Manejo hiperglucemia y hepatopatía si existe, pero evitar drogas hepatotóxicas (como medicaciones hipoglucemiantes o diuréticos tóxicos).

f) Otros tratamientos. EPO (60 UI / kg / semana o cada 2 semanas, asociada a flebotomía). Interferón si hepatitis C crónica (precaución, puede agravar la PCT).

g) Caso especial: PCT en la IRC: EPO, EPO + pequeñas flebotomías, desferroxamina, plasmaféresis, colestiramina, trasplante renal.

PPE

a) Fotoprotección. Ropa protectora. Fotoprotectores comunes no son válidos (protegen de quemadura – 290-320 nm – pero no de la banda de Soret – 400-410 nm -. Filtros físicos (ej. óxido de zinc, dióxido de titanio) los más apropiados.

b) Betacaroteno. Adultos 120 – 180 mg /día (3 – 6 x 30 mg / día). Niños 15 – 90 mg / día (mantener la carotinemia sobre 400 microg / dl –600 – 800-).

y/o

c) Colestiramina (4 g / 3-4 / día) o ácido quenodesoxicólico (15 mg / kg / día) para aumentar la excreción de PP y controlar progresión de enfermedad hepática

y/o

d) PUVA y UVB para promover la autoprotección por melanina

e) Hemina para frenar la médula ósea

f) Cisteína (500 mg / dos veces día) y/o piridoxina

g) Antihistamínicos (terfenadina) para reducir la reacción inflamatoria

h) Trasplante hepático en caso de fallo del hígado y en casos graves de médula ósea

PEC

Hipertransfusiones (transfusiones frecuentes). Hemina. EPO Hidroxiurea (2 g / semana en 4 días consecutivos y con tres días de intervalo, aumentando progresivamente la dosis hasta 10 g /semana). Carbón vegetal per os (60 g / 3 veces x día) en papilla (requiere administración parenteral de vit. B12, ácido fólico, vit. D). Pamidroato sódico para la osteodistrofia. Trasplante de médula ósea.

FIGURAS



Figura 1 Porfiria cutánea tarda. En dorso de manos se comprueban ampollas, erosiones, costras y cicatrices sobre las que aparecen quistes de milium.



Figura 2 Porfiria cutánea tarda.



Figura 3 Porfiria cutánea tarda.



Figura 4 Porfiria cutánea tarda. Dermatitis actínica e hipertrichosis malar.



Figura 5 Protoporfiria eritropoyética. Cicatrices varioliformes mutilantes e hiperpigmentación en zonas expuestas a la luz solar.



Figura 6 Porfiria eritropoyética congénita. Dientes rojo oscuros (eritrodoncia) con luz natural.

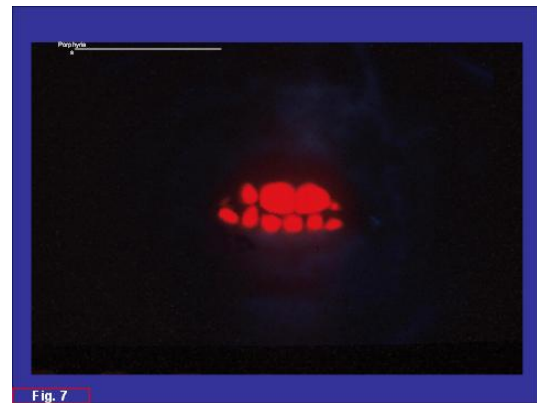


Figura 7 Porfiria eritropoyética congénita. Dientes fluorescentes con luz Wood.



Figura 8 Porfiria hepatoeritropoyética. Cara con hipertrichosis y esclerosis.



Figura 9 Porfiria hepatoeritropoyética. Manos esclerosadas

NOTAS

GUÍA ASISTENCIAL DE PORFIRIAS



Agosto 2011