



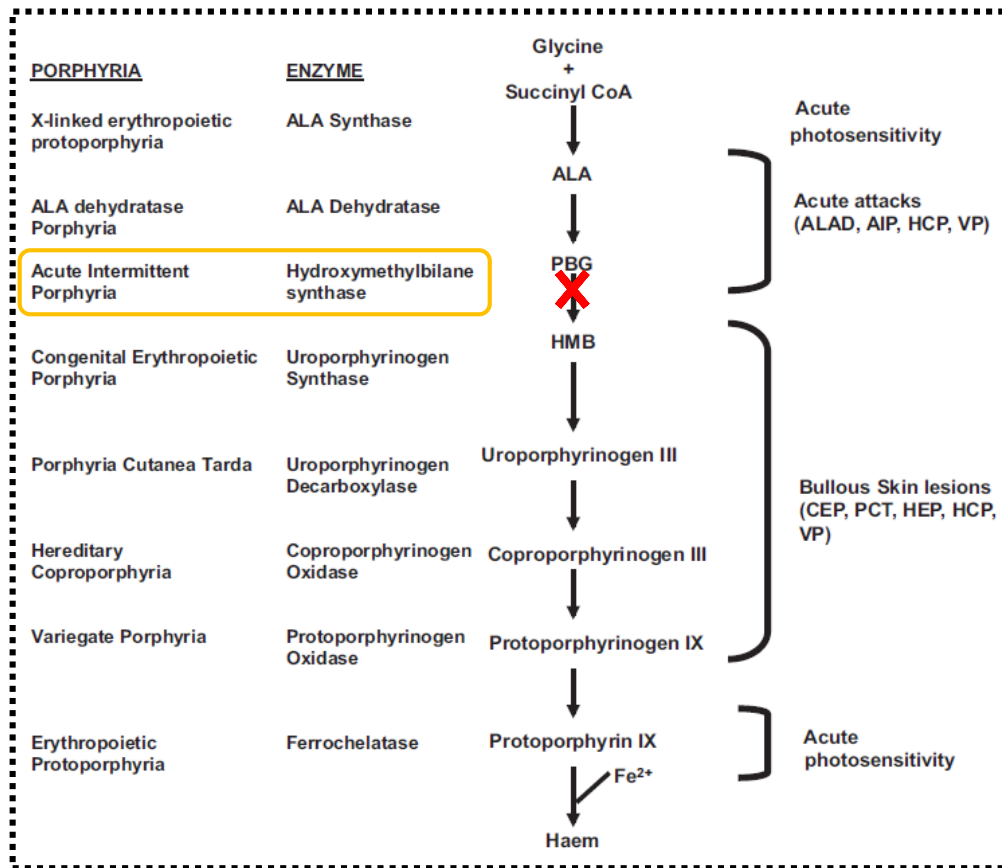
*Porfiria aguda intermitente:
Tratamiento y profilaxis del ataque
agudo*

María Onteniente Candela
Hospital General Universitario Reina Sofía



Porfiria aguda intermitente

- Enfermedad metabólica
- Trastorno hereditario autosómico dominante producido por el déficit en la actividad de la enzima hidroximetilbilano sintasa (HMBS)



Epidemiología



- Considerada **enfermedad rara**
 - ❖ Prevalencia en Europa: 5,4 casos por millón de habitantes
 - ❖ En la Región de Murcia: se estima que **la prevalencia se multiplica por 10**

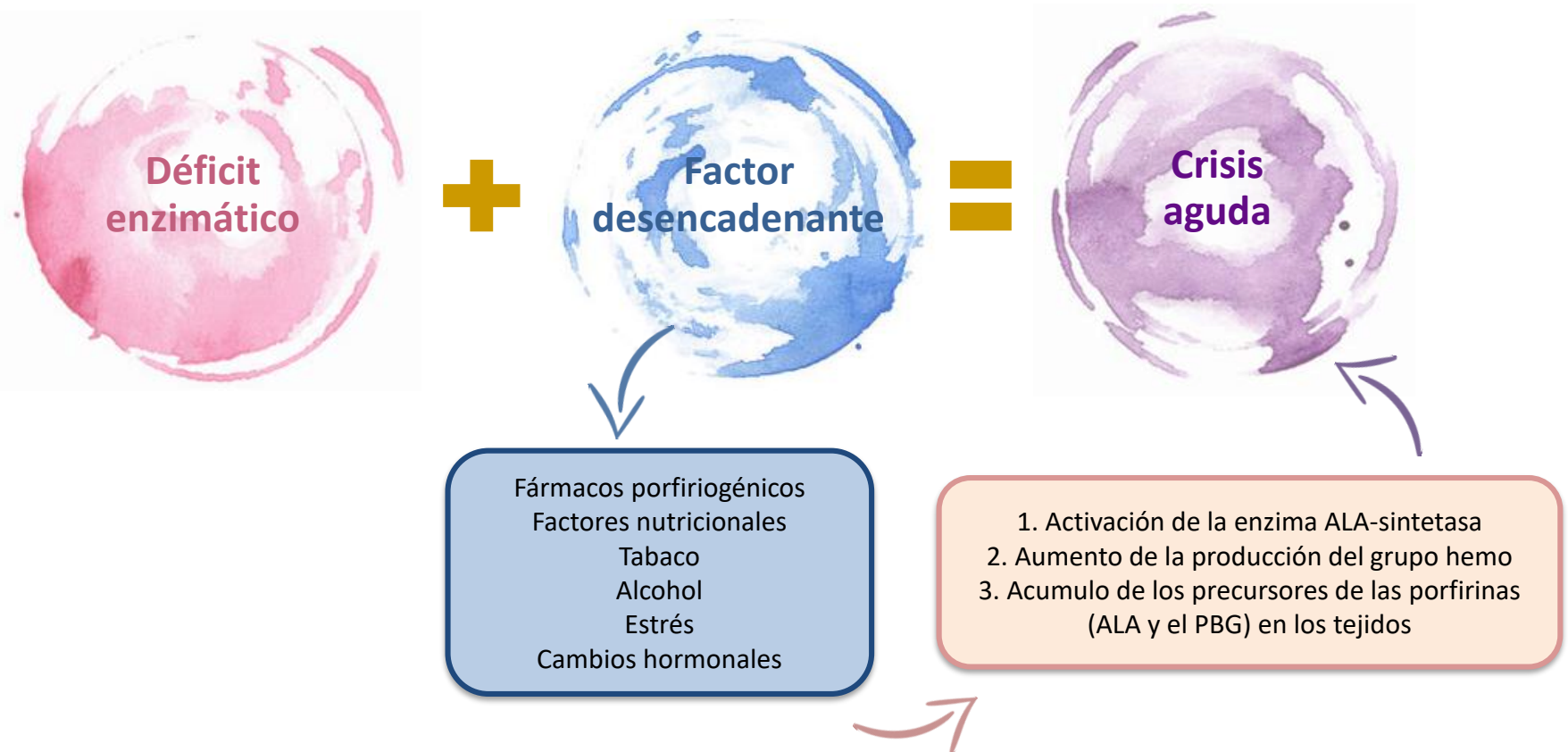
Presencia de la **mutación 669_698del** en el gen **HMBS**, responsable de la mayoría de casos

- Es el tipo más común de porfirias agudas
 - ❖ **Penetrancia clínica baja** → sólo el 10-20% (PAI manifiesta)

La mayoría de casos no sufren crisis (PAI latente)

Manifestaciones clínicas

- Suele manifestarse después de la pubertad
- Es más frecuente en mujeres



Manifestaciones clínicas

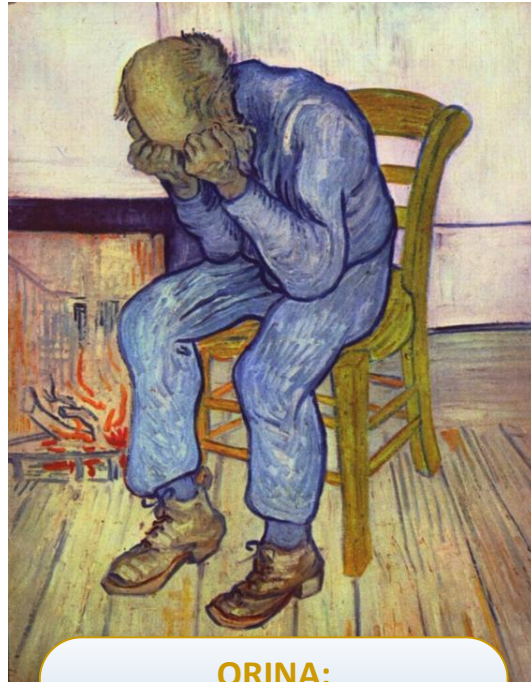
- Brote agudo → síndrome clínico de alto riesgo
 - ❖ Crisis neuropsiquiátrica asociada a la acumulación de precursores de porfirina

SINTOMATOLOGÍA NEUROVISCERAL:

Dolor abdominal
Vómitos
Estreñimiento

NEUROPATÍA PERIFÉRICA ASCENDENTE:

Debilidad progresiva y
simétrica
Parestesias



ORINA:

Pseudocolúrica
Se oscurece con la
exposición a la luz o si se
acidifica

SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS:

Irritabilidad
Agitación
Psicosis aguda
Manía
Alucinaciones
Convulsiones
Encefalopatía y coma

ANALÍTICOS:

Leucocitosis
Ligero aumento de
transaminasas
Aumento bilirrubina indirecta
Hiponatremia

Diagnóstico

● Manifestaciones clínicas inespecíficas → diagnóstico tardío

1. Evidenciar la presencia de los precursores y/o porfirinas en:
 - Orina
 - Sangre
 - Heces
2. Cuantificar la actividad enzimática específica responsable
3. Analizar el gen que codifica la enzima alterada mediante PCR

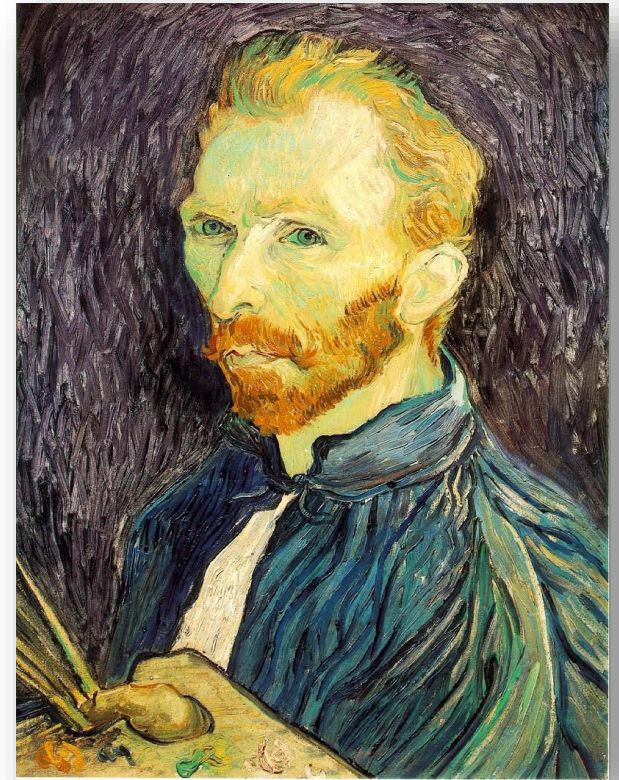
En los pacientes ya diagnosticados de PAI el **diagnóstico** es principalmente **clínico**



Presentación del caso

Antecedentes

- Varón
- 38 años
- No AMC
- No HTA, DM, DLP ni hiperuricemia conocidas
- Daltónico
- Fumador de 1 paq/día. No bebedor
- Sin tratamiento farmacológico
- Independiente para las ABVD
- Pareja estable; niega relaciones de riesgo



Antecedentes

25/10



Dolor intenso en hipocondrio derecho irradiado en cinturón a fosa renal derecha
+
Episodio de orina oscura "tirando a roja"

Dx: Cólico renoureteral derecho + ITU

Analgesia + antibiótico

27/10



Dolor intenso en hipocondrio derecho irradiado en cinturón a fosa renal derecha
+
Orina rojiza
+
Dificultad para la micción

Dx: Cólico renoureteral derecho + ITU

Analgesia + antibiótico



Dolor en fosa renal derecha que mejora con ibuprofeno sin llegar a desaparecer por completo
+
Orina rojiza
+
Astenia, hiporexia, disuria leve

12/11



Reagudización de dolor en fosa renal derecha
+
Hiporexia intensa
+
Náuseas, vómitos
+
Orina rojiza



Pruebas de valoración objetiva y subjetiva

EXPLORACIÓN FÍSICA

CyO. BEG	TA: 105/70
FC: 68 lpm	Tª: 36,6°C
Discretamente diaforético	
ACP: normal	
Abdomen blando y depresible, levemente hipoperistáltico en flanco-fosa ilíaca derechos con dolor en hipocondrio derecho, sin signos de irritación peritoneal	
Sin focalidad neurológica	

ANALÍTICA

PARÁMETRO	VALOR	VR
HEMOGRAMA		
Hb	16,7 g/dL	14-18
Hto	48,4%	42-52
VCM	94 fL	80-94
Leucocitos	6,83 x10 ³ /μL	4,8-10,8
Plaquetas	205 x10 ³ /μL	130-400
BIOQUÍMICA		
Glu	97 mg/dL	70-110
Urea	32 mg/dL	15-50
Creatinina	0,9 mg/dL	0,6-1,3
Na	140 mmol/L	135-148
K	4 mmol/L	3,6-5,2
Amilasa	118 U/L	25-115
GPT	90 U/L	0-41

ORINA

PARÁMETRO	VALOR	VR
pH	7	5-8
Leucocitos	(-)	(-)
Eritrocitos	25 eri/μL	(-)
SEDIMENTO		
Eritrocitos	12-18	
Gérmenes	Moderados	

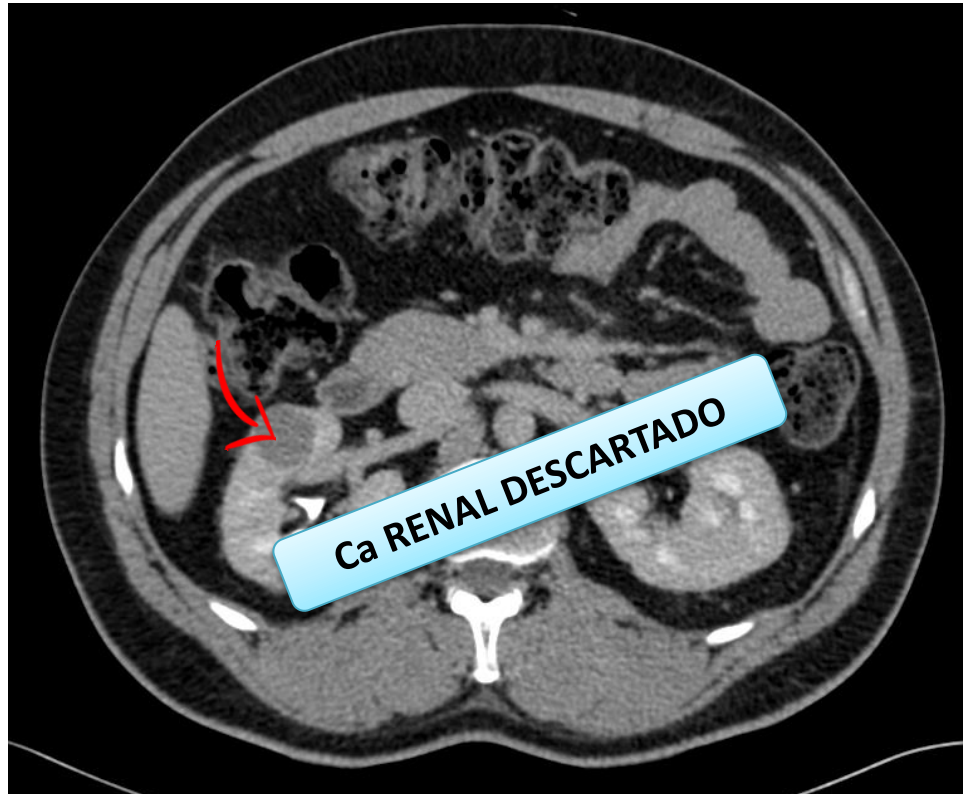
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

ECG: normal
Rx tórax-abdomen: sin cardiomegalia, masas ni infiltrados
ECO abdominal: sin evidencias de colelitiasis focales ni signos de pancreatitis aguda. No se visualiza adenopatía en cortical de hígado derecho

DESCARTAR Ca RENAL

Pruebas de valoración objetiva y subjetiva

- Uro-TAC (26/11):



Quiste hiperdenso renal
derecho que puede
corresponderse con **quiste
hemorrágico**



Urología y Cirugía General:
**El paciente no presenta
patología tributaria de su
atención → Control
evolutivo con ecografía**

Pruebas de valoración objetivas y subjetivas

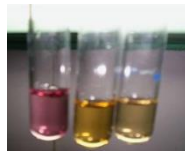
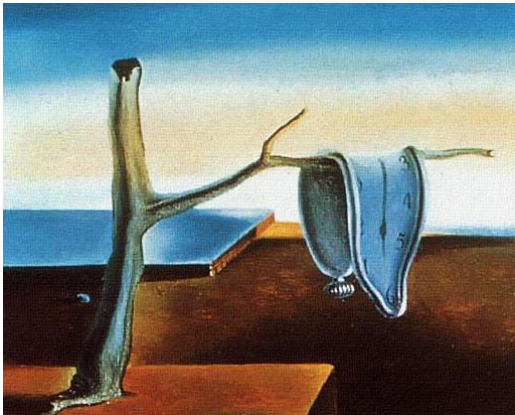
- Paracetamol 1g iv cada 8h + Metamizol 2g iv cada 6h



Persistencia de dolor, que se hace difuso, de ambos flancos y fosas ilíacas pero con predominio derecho

- Petidina 100 mg iv cada 8h + Lactulosa oral + Metoclopramida 10 mg iv

- Diuresis abundante
- Orinas rojizas con grado variable de dilución



30/11: **Test de Hoesch + lámpara de Wood → Positivos**
+
Solicitud de medición de porfirinas totales, coproporfinas, uroporfinas, ALA y PBG en orina de 24h

Pruebas de valoración objetivas y subjetivas

PORFIRINAS

<i>PORFIRINAS T, orina de 24 hora</i>	*	1376.9	mcg/24h	[0 - 180]
<i>UROPORFIRINAS en orina de 24 h</i>	*	993.0	mcg/24h	[0 - 60]
<i>COPROPORFIRINAS en orina 24 h</i>	*	383.7	mcg/24 h	[0 - 160]

BIOQUIMICA ORINA

<i>VOLUMEN de ORINA 24 horas</i>		1450.0	ml	[500 - 2400]
----------------------------------	--	--------	----	----------------

PORFIRINAS

<i>AMINOLEVULINATO -5 (orina)</i>	*	13.5	mg/24h	[1 - 7]
<i>PORFOBILINOGENO en orina 24 h</i>	*	20.80	mg/24h	[0.01 - 3.40]



Diagnóstico principal y secundario

● ATAQUE AGUDO DE PORFIRIA

- ❖ Se informa a paciente y familiares de la porfiria como enfermedad genética y posibilidades de confirmación de diagnóstico a nivel genético-molecular

Despistaje de mutación prevalente **669_698del** en el **gen HMBS** en la Región de Murcia



DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

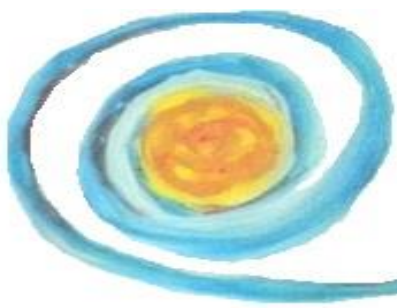
Se ha realizado un estudio molecular en la muestra **2015/2712**, para despistaje de la alteración genética **c.669_698del**, en el **exon 12 del gen HMBS**.

Esta alteración genética es recurrente en esta área geográfica del Sureste y es responsable de Porfiria Aguda Intermitente (**PAI**).

- 1. DEBUT DE PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE**
- 2. Quiste hemorrágico renal**

RESULTADOS Y COMENTARIO AL ANÁLISIS

En el estudio molecular se observan **dos fragmentos de 197 y 227 bp**, respectivamente, que confirman la existencia de la alteración genética c.669-698 del.



Tratamiento de la PAI

● SUPRIMIR LA ACTIVIDAD HEPÁTICA DE LA ALA-SINTETASA:

❖ Hemina intravenosa:

- 3-4mg/kg (dosis máx. 250mg) como dosis única diaria durante 4 días

❖ Aporte elevado de carbohidratos:

- (300-500g/día): suero glucosado y, si es posible, a través de la dieta

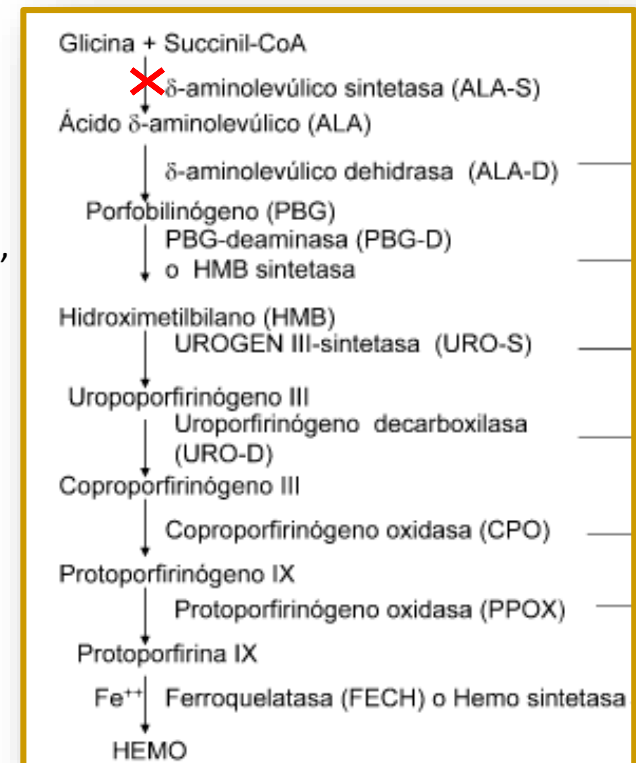
● TRATAMIENTO SINTOMÁTICO:

❖ Dolor: analgésicos opioides

❖ Manifestaciones neurológicas: clorpromazina, benzodiazepinas, gabapentina...

❖ Estreñimiento: laxantes osmóticos

❖ Electrolitos para corregir las posibles alteraciones



Historia FT y medidas no farmacológicas

- Una vez obtenido el resultado (+) del test de Hoesch se inició tratamiento con:
 - ❖ Hemina 250 mg iv cada 24 horas
 - ❖ 1500 mL de SG 10% en perfusión iv 24h 2 días → dieta rica en hidratos de carbono
 - ❖ Paracetamol 1g iv cada 8 horas
 - ❖ Cloruro mórfico 1/3 amp iv de rescate si dolor muy intenso
 - ❖ Lorazepam 1mg vo si precisa
 - ❖ Lactulosa 10g cada 8 horas

Preparación de la solución

Normosang, que se presenta en ampollas, deberá diluirse inmediatamente antes de la administración en 100 ml de solución de NaCl al 0,9 % en un frasco de vidrio; la cantidad de producto necesaria, que se calcula conforme al peso del paciente, se transfiere desde la ampolla al frasco de vidrio. La dilución deberá prepararse en un frasco de vidrio porque la hemina se degrada ligeramente antes en recipientes de plástico de PVC.

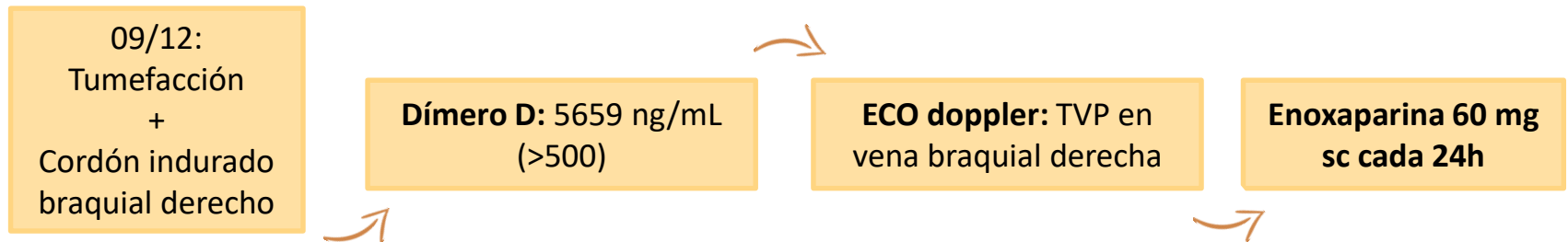
Forma de administración

Las perfusiones deben administrarse en una vena gruesa del antebrazo o en una vena central durante un período de al menos 30 minutos. Después de la perfusión, debe irrigarse la vena con 100 ml de NaCl al 0,9 %. Se recomienda irrigar la vena inicialmente con 3 o 4 inyecciones rápidas de 10 ml de NaCl al 0,9 %, y después puede perfundirse el volumen restante de solución salina durante 10-15 minutos.

Historia FT y medidas no farmacológicas

- El día 2 de administración de la hemina → intensa **flebitis antecubital**

Se asocia a vía periférica → **vía central**



- Contactan con el S. Farmacia → posibilidades de administración de hemina

Preparación en CFLH de hemina en **100 mL de albúmina humana al 20%**

Historia FT y medidas no farmacológicas

- Se administran **2 ciclos completos de hemina iv**
- Mejoría clínica, sin nuevos episodios
- Disminución progresiva del dolor hasta desaparición y normalización de la exploración abdominal
- **Disminución franca del Dímero D:**
 - ❖ 11/12: 3226 ng/mL
 - ❖ 14/12: 1921 ng/mL
 - ❖ 18/12: 1340 ng/mL



Alta el 18/12 (37 días de ingreso) para seguimiento ambulatorio:

- **Dieta variada, equilibrada y evitando ayuno prolongado**
- **Abstención de tabaco**
- **Evitar alcohol**
- **Consultar a su médico antes de iniciar cualquier medicación**
- **Enoxaparina 60 mg sc cada 24h durante 3 meses**
- **Si dolor, paracetamol 1g cada 8h**

Evolución

06/01-15/01



Misma sintomática

2 ciclos de hemina 250 mg iv cada 24h

Se añade Targin® 10/5 mg cada 12h si dolor

18/02-04/03



Misma sintomática +
Dolor de tipo neuropático en hipogastrio

1 ciclo de hemina 250 mg iv cada 24h

Se añade gabapentina en pauta ascendente hasta 300 mg cada 8h

13/04-14/04



Crisis leve que remite con dosis altas de glucosa iv y analgesia

12/06-21/06



Misma sintomática +
Episodios de parestesias en dedos de las manos

1 ciclo de hemina 250 mg iv cada 24h





Profílataxis del ataque agudo



- Conocer y controlar los posibles factores desencadenantes

- ❖ ¿Medicación nueva?
- ❖ ¿Tabaco?
- ❖ ¿Estrés?



Los ataques recurrentes de PAI
(≥ 4 crisis por año) afectan al 5%
de los pacientes

- Brotes recurrentes:

- ❖ **Neuropatía progresiva**
- ❖ **Dolor crónico**
- ❖ **Fracaso renal**
- ❖ **Aumento del riesgo de cáncer hepático**



Evitar en la medida de lo posible la
aparición de crisis agudas de forma
exhaustiva

Profilaxis del ataque agudo

- Administración de hemina iv profiláctica 1 ó 2 veces por semana
 - ❖ Reducción de episodios de ataque agudo
 - ❖ Reducción de la severidad



Efectos adversos:

- TVP
- Sobrecarga de hierro sérico

* Uso fuera de ficha técnica
* Podría ser apropiado en pacientes que presenten **crisis recurrentes graves** a pesar de las medidas preventivas clásicas

JIMD Reports
DOI 10.1007/8904_2015_411

RESEARCH REPORT

Audit of the Use of Regular Haem Arginate Infusions in Patients with Acute Porphyria to Prevent Recurrent Symptoms

Joanne T. Marsden • Simon Guppy • Penelope Stein •
Timothy M. Cox • Michael Badminton •
Tricia Gardiner • Julian H. Barth •
M. Felicity Stewart • David C. Rees

Evolución

● Al alta del último ingreso:

- ❖ Solicitud de Hemina iv fuera de ficha técnica
- ❖ Implante de reservorio subcutáneo de acceso central y pauta de hemina 250 mg iv en albúmina 20% semanal durante 3 meses y determinación de niveles de PBG y ALA en orina de 24h



- 1. Actualmente** el paciente sigue con **pauta semanal** de hemina iv
- Ha tenido **9 crisis de porfiria en 18 meses**
 - 6 han requerido ingreso hospitalario con administración de un ciclo de hemina iv
 - 3 se resolvieron en Urgencias con medidas generales
 - **Hiponatremia** (130-134 mmol/L)
- 3. Cifras elevadas de PBG y ALA persistentes** → sin alcanzar normalidad entre crisis
- Seguimiento por Psiquiatría por **cuadros de depresión derivados** de la enfermedad

- Revisión anual: "en caso de evolución desfavorable en los próximos meses pese a psicoterapia y hemina iv se planteará **trasplante hepático como última opción**"

Aportación del farmacéutico

- Preparación de hemina intravenosa y correspondiente revisión bibliográfica a cerca de su administración en albúmina humana al 20%
- Revisión del tratamiento, tanto crónico como durante el ingreso con el fin de detectar cualquier fármaco contraindicado en paciente con PAI
- Revisión y valoración de la solicitud de Uso Fuera de Ficha Técnica de hemina iv semanal
- Tramitación de la solicitud de Uso Fuera de Ficha Técnica





Gracias