

Porfirias: un grupo de enfermedades subdiagnosticadas y la importancia de un diagnóstico apropiado

Porphyrias: A group of underdiagnosed diseases and the importance of an appropriate diagnosis

Jennifer Vizcaino-Carruyo¹ María Fernanda Joza-Vera²

Gilberto Vizcaino-Salazar^{3*}

Resumen

Las porfirias comprenden un grupo de ocho tipos diferentes de desórdenes genéticos en la vía de la síntesis del grupo hemo, con la característica de que sus manifestaciones clínicas pueden confundirse con las de otras patologías médicas. Para la mayoría de los médicos generales y especialistas la porfiria representa un grupo de enfermedades que no se diagnostican frecuentemente, por lo que se catalogan como raras, y no se les da el reconocimiento adecuado; muchas veces sus síntomas se ignoran o malinterpretan, lo que lleva a un retardo en el diagnóstico y el tratamiento. Las porfirias se han subdividido de acuerdo con sus manifestaciones clínicas en agudas (neurovisceral) y crónicas (cutáneas). El diagnóstico se puede confirmar rápidamente demostrando niveles marcadamente elevados de porfobilinógeno, de ácido 5-aminolevulínico en orina e isómeros de porfirinas en sangre y orina. La terapia con hemina intravenosa se debe iniciar rápidamente, si hay sospecha clínica y si se encuentra el porfobilinógeno elevado en orina, ya que el ácido 5-aminolevulínico es menos específico y puede estar elevado en pacientes con intoxicación por plomo o tirosinemia hereditaria tipo I. Las porfirias son un grupo de enfermedades subdiagnosticadas que pudieran considerarse al momento de estudiar pacientes con orina coloreada en conjunto con manifestaciones cutáneas y/o neurovisceral.

Palabras clave: porfirias, hemo, ácido aminolevulínico, porfobilinógeno, protoporfirina IX.

Abstract

The porphyrias comprise a group of eight different types of genetic disorders in the heme synthesis pathway, with the characteristic that their clinical manifestations can be mistaken with other medical conditions. For most general practitioners and specialists, porphyrias represents a group of diseases that are not frequently diagnosed, so they are classified as rare, and they are not given adequate recognition, often their symptoms are ignored or misinterpreted, which leads to a delay in diagnosis and treatment. Porphyrias have been subdivided according to their clinical manifestations in acute (neurovisceral) and chronic (cutaneous). Diagnosis can be confirmed rapidly by demonstrating markedly elevated porphobilinogen levels, as well as δ -aminolevulinic acid in urine, and porphyrin isomers in blood and urine. Intravenous hemin therapy should be started rapidly if there is clinical suspicion and if porphobilinogen is found elevated in urine, since 5-aminolevulinic acid is less specific and may be elevated in patients with lead poisoning or hereditary tyrosinemia type I. Porphyrias are a group of underdiagnosed diseases, but if they are included in the diagnostic's schedule in a patient with coluria and also skin lesions or neurovisceral symptoms or both, a rapid diagnostic with an appropriate management should be possible.

Keywords: porphyrias, heme, aminolevulinic acid, porphobilinogen, protoporphyrin IX.

*Dirección para correspondencia: gilberto.vizcaino@utm.edu.ec

Artículo recibido el 17-06-2022 Artículo aceptado el 05-09-2022 Artículo publicado el 15-11-2022

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

¹Asistente de Coordinación Científica, Editora Médica Colombiana (EDIMECO). Medellín, Colombia, jennivizcaino@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4218-1239>

²Universidad Técnica de Manabí, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Nutrición y Dietética. Portoviejo, Ecuador, maria.joza@utm.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0003-1786-8079>

³Universidad Técnica de Manabí, Instituto de Investigación Científica, Portoviejo, Ecuador. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela, gilberto.vizcaino@utm.edu.ec, <https://orcid.org/0000-0003-2785-1879>

Introducción

Las porfirias comprenden un grupo de ocho trastornos, cada uno de ellos representa un defecto en uno de los ocho pasos de la formación del hemo, que se da por una mutación en el gen que codifica para cada enzima de la vía; de acuerdo con esto, se presenta una acumulación de porfirinas las cuales entran a la circulación y son excretadas en la orina o heces. Las manifestaciones clínicas se producen de acuerdo con la enzima deficiente y tipo de porfiria^{1,2}. Durante el siglo XIX se observó que en los pacientes que se describieron con esta alteración la orina era de color rojiza, debido al exceso de porfirinas, y cuando se exponía a la luz se oscurecía mucho más, por lo que se le dio el nombre de porfiria, término derivado de la palabra griega *porphyrus* que significa púrpura³.

Los primeros casos reportados fueron del tipo porfiria eritropoyética congénita, en 1874 y 1898; sin embargo, no fue hasta 1954 cuando Schmid, Schwartz y Watson propusieron una clasificación para las porfirias en eritropoyéticas y hepáticas, dependiendo del lugar principal donde se daba la acumulación inicial de los intermediarios de la vía del metabolismo del hemo³. Para la mayoría de los médicos generales y especialistas la porfiria representa un grupo de enfermedades que no se diagnostican frecuentemente, por lo que se catalogan de raras, y no se les da el reconocimiento adecuado. Algunos tipos de porfiria pueden estar presentes en un porcentaje mucho mayor de lo que se cree², y pueden manifestarse de forma impredecible. Las porfirias se pueden omitir fácilmente sin un alto grado de vigilancia clínica, muchas veces sus síntomas, ya que no son específicos, se ignoran o malinterpretan, lo que lleva a un retardo en el diagnóstico y tratamiento⁴.

Basado en estudios europeos⁵, la porfiria más común es la porfiria cutánea tarda (PCT, del inglés *Porphyria Cutanea Tarda*) con una prevalencia de 1 en 10.000; en segundo lugar está la porfiria aguda intermitente (PAI; AIP del inglés, *Acute Intermittent Porphyria*) con una prevalencia de 1 en 20 000; en tercer lugar está la protoporfiria eritropoyética (PEE; EPP del inglés, *Erythropoietic Protoporphyria*) con 1 en 50 000 a 75 000 personas, la cual es más común en la infancia, además de una variante de protoporfiria eritropoyética ligada al sexo (PPLX); la porfiria congénita eritropoyética (PCE; CEP del inglés, *Congenital Erythropoietic Porphyria*) es extremadamente rara con prevalencia de 1 en 1.000.000 o menos, y en último lugar se describe la porfiria por deficiencia de ácido 5-aminolevulínico deshidratasa (ALAD, del inglés, *deficiency of 5-aminolevulinic acid dehydratase*) con solo seis casos documentados. Otras porfirias son la porfiria variegata (PV), la coproporfiria hereditaria (CPH) y la porfiria hepato-eritropoyética (PHE). Un estudio hecho en 4.550 porfirias encontró una prevalencia en el siguiente orden PCT:PAI:PPE:PV:CPH:PCE de 89:25:8:4:2:1, respectivamente⁶.

La porfiria, a nivel mundial, es parte de las enfermedades huérfanas, llamadas así porque comprenden todas las enfermedades raras u olvidadas; se caracterizan por tener una prevalencia menor de 1 por cada 5 000 personas, que varía entre países. Una de sus desventajas es que no reciben la atención debida por parte de las áreas de investigación y de interés del mercado, así como de políticas de la salud pública, ya que no corresponde aparentemente a una patología urgente o prioritaria⁷. El proceso de diagnóstico de estas enfermedades se hace largo, poco certero, y se obtienen resultados indeseados como no recibir la atención adecuada, recibir tratamientos erróneos, aparición de nuevos casos de la enfermedad en una misma familia y muerte prematura del paciente^{8,9}. En Ecuador solo existe reportado un caso de probable Porfiria Cutánea Tarda, puesto que no se realizaron pruebas moleculares para la identificación del defecto enzimático¹⁰.

El objetivo de la presente revisión narrativa es actualizar el conocimiento sobre las porfirias, un conjunto de enfermedades por deficiencia enzimáticas hereditarias que intervienen en la producción del hemo eritrocitario. Se describe su fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento. Ello permitiría a los médicos orientar el diagnóstico e interpretar sus resultados cuando existan síntomas y signos abdominales, neurovisceral o cutáneos de difícil explicación.

Función y características del grupo hemo

Cada molécula de hemoglobina contiene 4 cadenas polipeptídicas, 2 alfa (α) y 2 beta (β) llamadas globinas, y 4 grupos hemo; estos constituyen el 4 % de la molécula de hemoglobina y están formados por una estructura heterocíclica llamada protoporfirina IX (por ser la novena de una serie de estructuras isoméricas), que contiene un átomo de hierro (Fe) en estado ferroso, ligado por uniones covalentes a sus átomos de nitrógeno (N) centrales, es decir, que es una metalo-porfirina o ferroporfirina (Figura 1)^{11,12}.

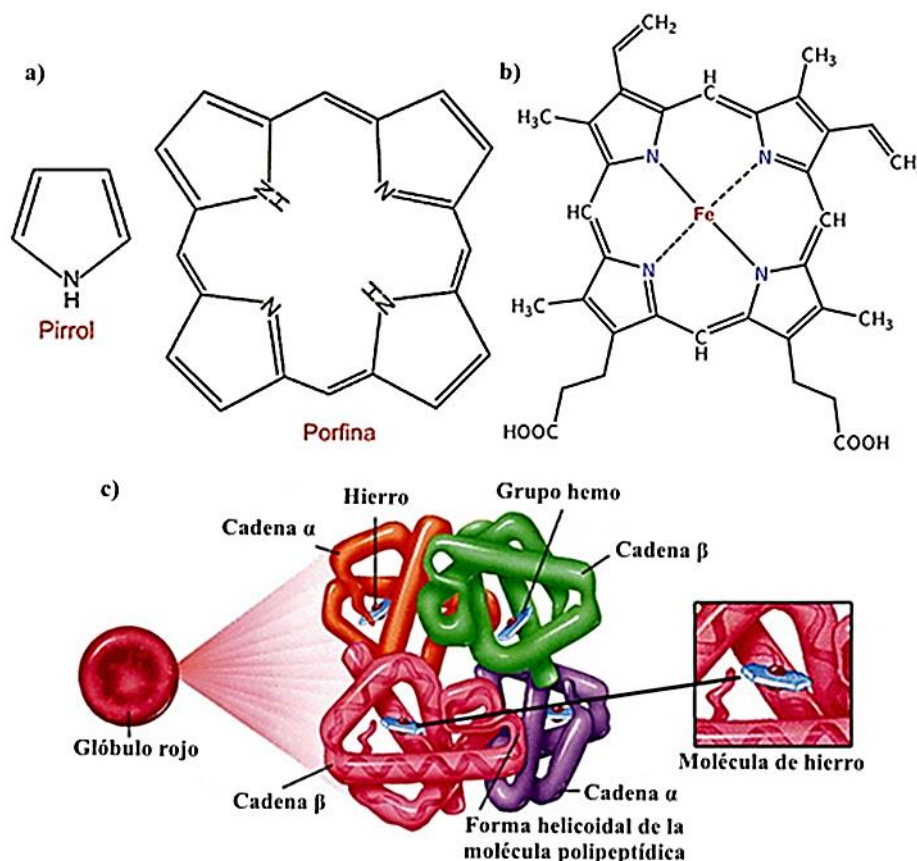


Figura 1. Estructura molecular del grupo hemo. a) Anillo de porfirina formado por 4 grupos pirrol.

b) Protoporfirina IX con el átomo de hierro incorporado. c) Glóbulo rojo con la molécula de hemoglobina conformada por 2 cadenas alfa, 2 cadenas beta de globina y 4 grupos hemo, cada uno con su molécula de hierro. Tomado y modificado de Castillo-Guarnizo et al.¹⁰ y Rossetti et al.¹¹.

El papel más reconocido del grupo hemo en la hemoglobina, que es expresada por los glóbulos rojos, es servir de unión al oxígeno. El 85 % del hemo se sintetiza en las mitocondrias de los eritroblastos y los reticulocitos en la médula ósea, para la formación de hemoglobina; el 15 % restante se sintetiza en el hígado y se usa en la producción de enzimas P450³. Los eritrocitos maduros no pueden producir hemoglobina porque pierden sus mitocondrias¹³, ya que cuando el normoblasto acumula una concentración de hemoglobina del 34 %, la mayor parte de sus organelos son expulsados de la célula, el núcleo cesa su función y se atrofia por lo que es empujado hacia afuera, causando que la célula colapse centralmente y adquiera la forma de disco bicóncavo, típica del eritrocito^{3,13}. La pérdida del núcleo permite que los glóbulos rojos contengan más hemoglobina transportadora de oxígeno, lo que ayuda a llevar más oxígeno en la sangre e impulsar el metabolismo¹⁴; además de que no van a necesitar dividirse, generar proteínas nuevas u obtener energía por oxidación, ya que lo pueden hacer por glucólisis anaeróbica¹⁵.

El hemo es esencial para todas las células y funciona como el grupo prostético (componente no aminoacídico de las proteínas) de numerosas hemoproteínas como la hemoglobina, mioglobina,

citocromos respiratorios, citocromo P450 (CYP450), los cuales participan en la inactivación y eliminación de muchas drogas¹⁶, de catalasas, peroxidases, triptófano pirrolasa y óxido nítrico sintetasa, los cuales tienen un papel importante en el transporte de oxígeno y los procesos de óxido reducción^{1,3,17,18}.

Síntesis del grupo hemo

Para comprender mejor las porfirias es necesario conocer la vía de síntesis del grupo hemo. De las ocho enzimas implicadas, la primera y las tres últimas actúan en la mitocondria y las otras cuatro en el citosol. Se inicia con la formación de ácido 5-aminolevulínico de la glicina y la succinil coenzima A, catalizada por ácido 5-aminolevulínico sintasa, enzima codificada por el gen ALAS que presenta dos isoformas codificadas por genes diferentes, la isoforma no específica denominada ALAS1, que se encuentra en todos los tejidos, incluido el hígado, y la forma ALAS 2, que es específica de células eritroides¹⁸; esta sale de la mitocondria y entra al citosol donde dos moléculas de ácido 5-aminolevulínico se juntan para formar porfobilinógeno, paso mediado por la enzima ácido 5-aminolevulínico deshidratasa, codificada por el gen ALAD, también conocida como porfobilinógeno sintasa. Posteriormente, cuatro moléculas de porfobilinógeno son polimerizadas por porfobilinógeno deaminasa, también conocida como hidroximetilbilano sintasa, codificada por el gen HMBS, para generar el tetrapirrol lineal hidroximetilbilano, el cual tiene dos destinos: se cicla para formar uroporfirinógeno III por medio de la uroporfirinógeno III sintasa, que se codifica por el gen UROS, o puede haber una ciclación espontánea a uroporfirinógeno I, un isómero que no conduce a la formación del grupo hemo.

El uroporfirinógeno III es descarboxilado por la uroporfirinógeno descarboxilasa, codificada por el gen UROD, para formar coproporfirinógeno III, sobre el cual actúa la coproporfirinógeno III oxidasa, que se codifica por el gen CPOX para convertirlo en protoporfirinógeno IX; posteriormente, la enzima citosólica protoporfirinógeno oxidasa, codificada por el gen PPOX, produce una serie de descarboxilaciones para formar protoporfirina IX. El último paso de la biosíntesis es catalizado por la enzima ferroquelasa, también llamada hemo sintasa, que se codifica por el gen FECH, en donde el hierro en estado ferroso es incorporado en la protoporfirina para formar el hemo^{3,19,20} (Figura 2).

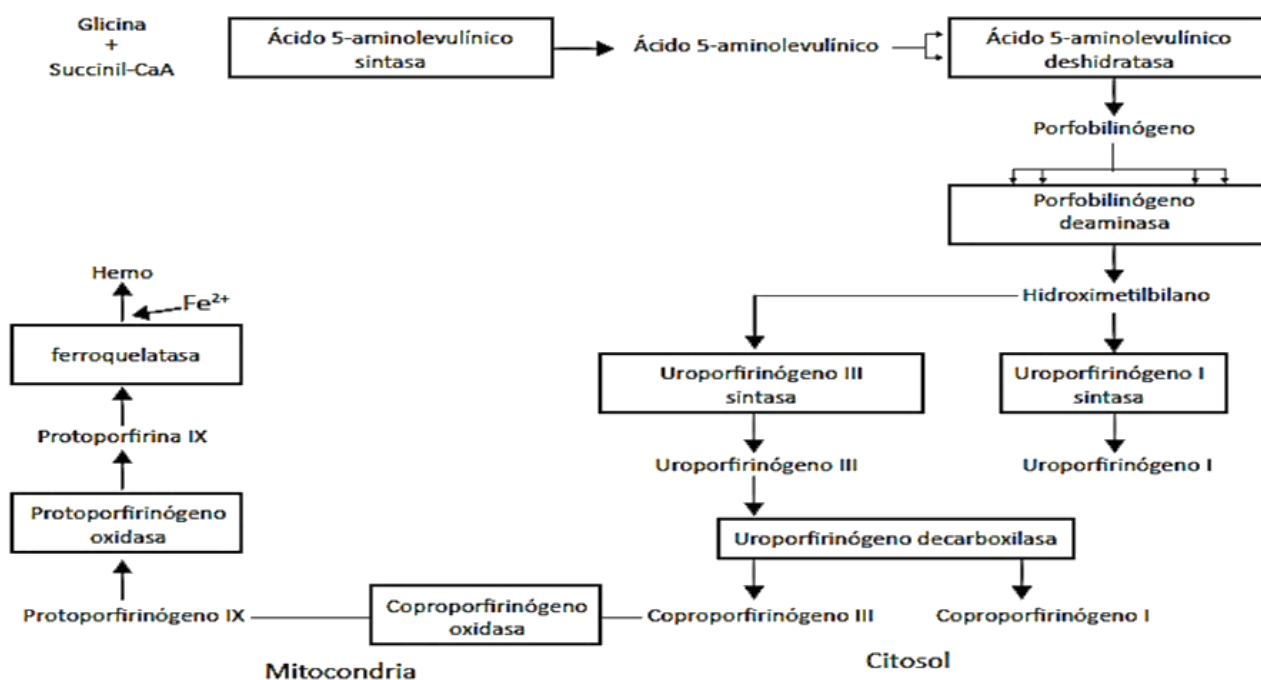


Figura 2. Vía de síntesis del grupo hemo. Tomado y modificado de Layer et al.²⁰ y Fujita et al.²¹.

Regulación de la síntesis del hemo

La síntesis del grupo hemo está regulada por la enzima δ -aminolevulínico sintetasa (ALAS1) en el hígado, que depende del control por retroalimentación negativa del grupo hemo, y por la enzima ALAS2 en las células eritroides, que depende de la concentración del hemo, del hierro y de la eritropoyetina durante la diferenciación celular²¹. Cuando se requiere de un aumento en las necesidades metabólicas del individuo, aumenta la producción de citocromos hepáticos, por lo que las reservas de hemo libre en el hígado se agotan y hace que aumente la producción de ALAS1 y de los precursores del hemo. El incremento en la síntesis de ALAS2 se correlaciona con la síntesis activa del hemo durante la eritropoyesis, y además de depender de la disponibilidad del hierro, también lo hace de la ferroquelatasa, enzima de la vía final del hemo²²⁻²⁴.

Clasificación de las porfirias

Las porfirias, como se explicó al principio, comprenden un grupo de ocho trastornos; cada uno de ellos representa un defecto en uno de los ocho pasos de la formación del hemo, que se da por una mutación en el gen que codifica para cada enzima de la vía¹ (Figura 3). Para su mejor comprensión las porfirias se han subdividido en formas hepáticas y eritropoyéticas, de acuerdo con el sitio de expresión de la enzima disfuncional; sin embargo, en un contexto clínico es más conveniente clasificarlas de acuerdo con sus manifestaciones clínicas en hepáticas agudas (neurovisceral), crónicas cutáneas (lesiones en piel por fotosensibilidad) y mixtas (agudas + cutáneas)^{1,25} (Figura 4).

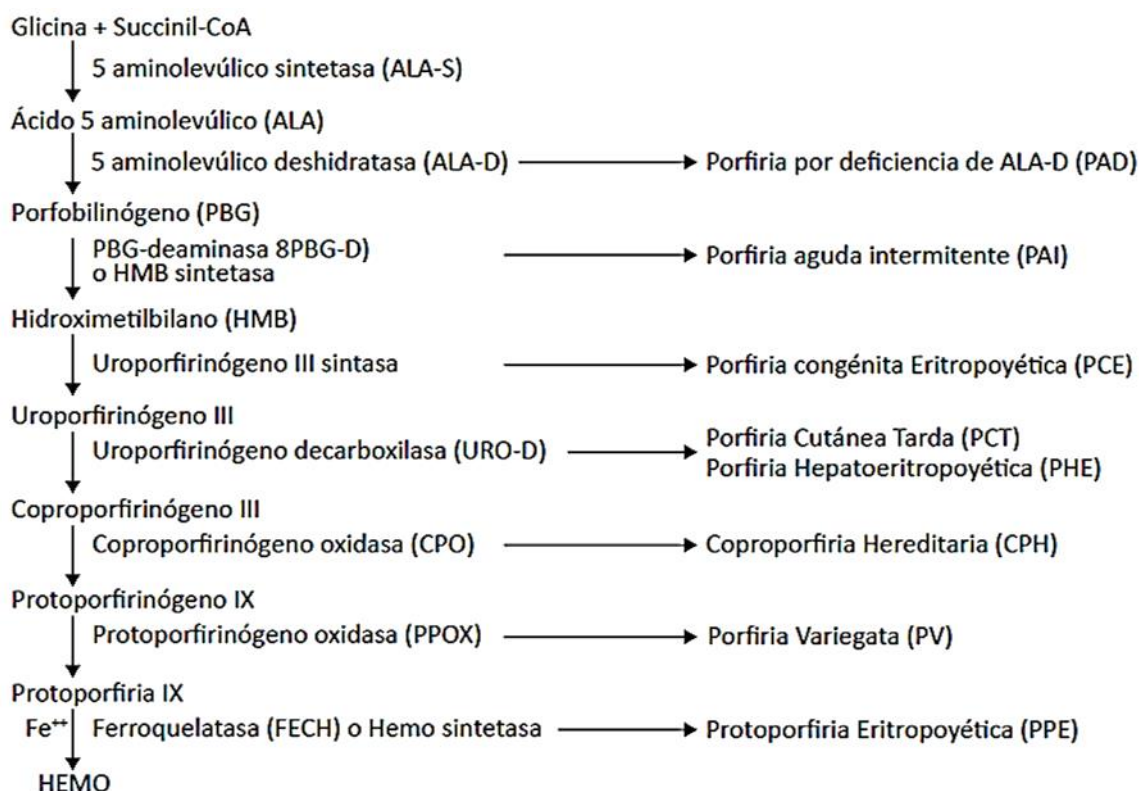


Figura 3. Tipos de porfirias según la enzima afectada en la vía de síntesis del hemo, con su gen respectivo. Tomado y modificado de Layer et al.²⁰ y Siegesmund et al.²⁶.

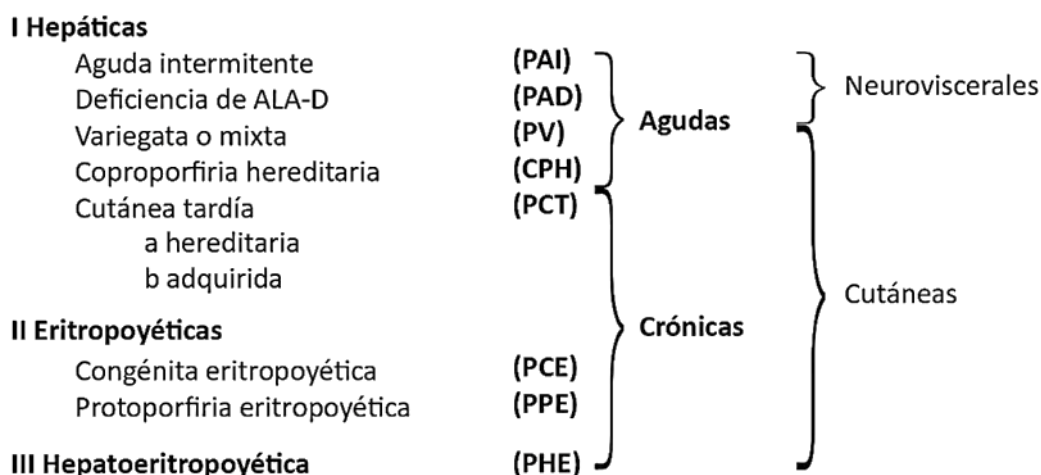


Figura 4. Clasificación de las porfirias según las características de sus síntomas en agudas neuroviscerales y crónicas cutáneas; y la clasificación según el lugar de expresión de la enzima disfuncional: en hepáticas, eritropoyéticas y hepatoeritropoyéticas. Tomada y modificada de Layer et al.²⁰.

Las porfirias hepáticas agudas se clasifican en porfiria por deficiencia ácido δ -aminolevulínico deshidratasa (PAD), porfiria aguda intermitente (PAI), pero dos variantes de estas, también llamadas porfirias mixtas, la porfiria variegata (PV) y la coproporfiria hereditaria (CPH) pueden manifestar, además de síntomas neuroviscerales, síntomas cutáneos en las áreas del cuerpo expuestas al sol y al espectro de luz en la banda de Soret²⁶⁻²⁸ (Figura 4). El diagnóstico de porfiria aguda se debe considerar en cualquier paciente que consulte por dolor abdominal inexplicable, alteraciones neurosiquiátricas, neuropatía periférica sensitiva motora, crisis disautonómicas e hiponatremia²⁹; o cualquier síntoma de carácter neurovisceral.

Las porfirias crónicas cutáneas son la porfiria cutánea tarda (PCT), su forma recesiva la porfiria hepatoeritropoyética (PHE)³⁰, la porfiria congénita eritropoyética (PCE), la protoporfiria eritropoyética (PPE), y su variante la protoporfiria eritropoyética ligada al X (PPLX). La porfiria cutánea tarda (PCT) tiene 3 variantes, su expresión de tipo 1 o adquirida, donde la falla principal de la enzima es en hígado; el tipo 2 o familiar heredada, con carácter dominante heterocigota, donde la falla enzimática está en eritrocitos e hígado, y la forma recesiva homocigota que es la porfiria hepatoeritropoyética (PHE). La protoporfiria eritropoyética (PPE) tiene una variante bioquímica, la protoporfiria eritropoyética ligada al X (PPLX), que resulta de mutaciones de ganancia de función del exón terminal en el gen de ALAS2, causando un incremento de la actividad de ALAS2; ambas son idénticas clínicamente³¹ (Figura 4).

Todas tienen en común una marcada fotosensibilidad cutánea con dolor en zonas expuestas a la luz. Las lesiones cutáneas son de dos tipos por fotosensibilidad retardada, que se manifiestan luego de varios días desde la fotoexposición, presentes en la CPH, PV y PCT, caracterizadas por fragilidad cutánea con desprendimiento de la epidermis ante heridas y formación de vesículas luego de la exposición a la luz, que son de contenido sanguinolento, por hipertriosis e hiperpigmentación, edema y prurito; y por fotosensibilidad aguda que surgen después de un breve periodo de horas desde la fotoexposición, y se caracterizan por la aparición masiva de bulas, eritema, edema y dolor intenso presentes en la PPE y PCE²⁷; debido a que las porfirinas también se forman en los vasos sanguíneos superficiales, debajo de la piel, todos los síntomas se intensifican durante el verano o luego de exposiciones prolongadas a la luz solar, y producen una reacción que causa dolor severo e inflamación^{25,31}. En la Tabla 1 se resumen las porfirias según el orden de la enzima afectada en la vía metabólica del hemo y las características de cada una.

Tabla 1. Clasificación y características de las porfirias según el orden de la enzima afectada en la vía metabólica del hemo. Tomado y modificado de Phillips y Anderson³ y Ramanujam y Anderson⁵

Clasificación		Herencia	Gen y enzima afectada	Características clínicas principales	Fluidos donde se acumulan porfirinas	Frecuencia
Hepáticas	Porfiria ácido δ-aminolevulínico deshidratasa (PAD)	Autosómica recesiva	ALAD: ácido δ-aminolevulínico deshidratasa	Neurovisceral	Orina	Sólo 6 casos descritos
	Porfiria aguda intermitente (PAI)	Autosómica dominante	PBGD o HMBS: porfobilinógeno deaminasa o hidroximetilbilano sintasa	Neurovisceral	Orina	1-2:20.000
	Porfiria cutánea tarda (PCT)	Autosómica dominante (Tipo 2)	UROD: uroporfirinógeno descarboxilasa	Fotosensibilidad retardada	Orina, plasma y heces	1:10.000
	Coproporfiria hereditaria (CPH)	Autosómica dominante	CPOX: coproporfirinógeno oxidasa	Neurovisceral, fotosensibilidad retardada	Orina, plasma y heces	1-4:1.000.000
	Porfiria variegata (PV)	Autosómica dominante	PPOX: protoporfirinógeno oxidasa	Neurovisceral, fotosensibilidad retardada	Orina, plasma y heces	1:1.000*
Mixta	Porfiria hepato-eritropoyética	Autosómica recesiva	UROD: uroporfirinógeno descarboxilasa	Fotosensibilidad retardada	Eritrocitos	Sólo 40 casos descritos
Eritropoyéticas	Protoporfiria eritropoyética (porfiria ligada al X) (PPLX)	Ligada al sexo Recesiva	ALAS 2: ácido δ-aminolevulínico sintasa 2	Fotosensibilidad, sin formación de ampollas	Eritrocitos y heces	2-5:1.000.000
	Porfiria congénita eritropoyética (PCE)	Autosómica recesiva	UROS: uroporfirinógeno III sintasa	Fotosensibilidad aguda	Orina, eritrocito, plasma y heces	1:1.000.000
	Protoporfiria eritropoyética (forma clásica) (PPE)	Autosómica dominante 95 % y autosómica recesiva 4 % ³²	FECH: ferroquelasa	Fotosensibilidad aguda	Eritrocitos, plasma y heces	1:50.000 a 1:75.000

*Es muy frecuente en individuos sudafricanos con ancestros holandeses; sin embargo, es poco frecuente en el resto de la población mundial.

Fisiopatología

En relación con los errores genéticos inherentes al metabolismo del hemo, puede ocurrir una acumulación de dos tipos diferentes de metabolitos: uno son los precursores de porfirinas, como el ácido 5-aminolevulínico (ALA) y el porfobilinógeno (PBG), que son moléculas no fluorescentes, y el otro tipo son las porfirinas, como la uroporfirina (URO), la coproporfirina (COPRO), y protoporfirina (PROTO), que son moléculas que emiten fluorescencia. La acumulación de estos metabolitos en diferentes muestras biológicas, producto de un defecto enzimático, se produce en función de sus propiedades químicas, algunas moléculas son hidrofílicas y se eliminan por la orina (ALA, PBG, URO). Dado que el gradiente de hidrofobicidad aumenta a medida que la síntesis de hemo progresa, mientras que los relativamente hidrofóbicos (COPRO, PROTO) ocurren en las heces³².

Aunque aún se encuentra en estudio, se cree que la crisis aguda de porfiria se debe al aumento en las demandas del hemo, por la exposición a factores precipitantes como las hormonas, la dieta hipocalórica, el estrés, la administración de fármacos e infecciones (Tablas 2 y 3), que aumentan la demanda hepática del hemo, cuya función es transportar el oxígeno y participar en las reacciones aeróbicas más importantes³³, e inducen la síntesis de ALAS1³⁴. La mutación genética lleva a la deficiencia enzimática, la enzima deficiente se convierte en la limitante de la síntesis de hemo, y como el hemo no se produce en cantidad suficiente, ALAS1 continúa inducida y los metabolitos anteriores se acumulan^{16,34,35}.

Algunos estudios experimentales apoyan la hipótesis de que el ácido δ -aminolevulínico causa neurotoxicidad, ya que existen zonas desprovistas de la protección de la barrera hematoencefálica en el sistema nervioso central, como el hipotálamo y el área límbica, las cuales son sensibles al depósito, el daño y la alteración funcional durante las crisis agudas³⁶. Debido a la similitud estructural entre el ácido aminolevulínico y el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), se bloquea la unión con sus receptores por competencia selectiva en el sistema nervioso central, estos receptores son los que median la inhibición del dolor, reducen la ansiedad y el estrés al disminuir la actividad neuronal, funciones que se ven alteradas durante las crisis agudas³⁶⁻³⁸.

Se cree que los síntomas también pueden estar asociados a que la deficiencia de hemo en el tejido neural³⁹, el cual es un componente importante del sistema de transporte de electrones, lleva a un déficit de energía que produce disfunción de la bomba de sodio/potasio ATPasa, que causa un transporte axonal anormal y un sistema de desintoxicación alterado, en donde el citocromo P450 no puede metabolizar las drogas, ya que su producción depende de la síntesis del hemo, y la mitocondria no puede prevenir el daño oxidativo celular³³, el cual se incrementa por especies reactivas de oxígeno del ALA³⁵.

La fisiopatología de las porfirias cutáneas se basa en que algunas porfirinas, como la uroporfirina y la protoporfirina, son altamente lipofílicas, como resultado de las descarboxilaciones sucesivas a las que son sometidas¹⁶. Una vez que se establece un gradiente de concentración, se facilita la transferencia de la membrana eritrocitaria a las células endoteliales, el exceso de porfirinas se deposita alrededor de los vasos y se oxidan por la luz visible en el espectro azul (con una longitud de onda de 410 nm) que genera peróxidos que causan daño tisular^{16,40} e inflamación por la activación de la cascada de complemento que lleva a la degranulación de las células mastoideas y se manifiesta como urticaria solar⁴⁰.

En las porfirias eritropoyéticas puede existir un mecanismo de hemólisis que se da por la acumulación de uroporfirinógeno y coproporfirinógeno, que por el defecto enzimático son oxidados a uroporfirina I y coproporfirina I, los cuales se acumulan en reticulocitos y eritrocitos como pequeñas inclusiones, causando la ruptura del eritrocito y posterior acumulación en los tejidos⁴⁰.

Factores desencadenantes

Los ataques agudos pueden ser precipitados por factores exógenos y endógenos, tales como la reducción en la ingesta calórica o el ayuno prolongado, hormonas como la progesterona o los estrógenos, la ingesta de medicamentos no seguros e infecciones³⁶. Por otra parte, la porfiria cutánea tarda también tiene múltiples factores de susceptibilidad, ya que es una enfermedad heterogénea; el alcohol, las hormonas, la hepatitis C, el virus de HIV y la sobrecarga de hierro con mutaciones del gen HFE de la hemocromatosis se asocian frecuentemente a ella^{3,40} (Tabla 2).

Tabla 2. Factores desencadenantes de crisis agudas y crónicas de porfirias

Porfiria	Factor	Mecanismo de acción
Crisis agudas ³⁶	Medicamentos	Inducción de citocromo P450, destrucción del hemo o inhibición de la síntesis del hemo
	Hormonas	Estrógenos endógenos inducen especies reactivas de oxígeno, progesterona que induce ALA sintasa
	Ayuno	Induce hemoxigenasa (HO): cataliza la conversión del grupo hemo en biliverdina, Fe ²⁺ y monóxido de carbono
	Alcohol	Inducción de citocromo P450
	Infecciones	Farmacocinética antibiótica, por inducción de hemoxigenasa por fiebre
	Cigarrillo	Inducción de citocromo P450
	Embarazo	Exceso de progesterona induce ALA sintasa y estrógenos
Porfiria cutánea tarda ^{3,40}	Alcohol	Estimula ALA sintasa e inhibe UROD
	Hormonas	Progesterona induce ALA sintasa y los estrógenos aumentan los depósitos de hierro
	Exceso de hierro	Oxidación de uroporfirinógeno a uroporfirina I (la cual no participa en síntesis del hemo). Inhibición de UROD
	Hepatitis C	Hierro hepatocelular libre y oxidación de radicales libres de uroporfirinógenos
	Virus de Inmunodeficiencia Humana	Daño hepático directo, alteración de porfirinas y citocromo oxidasa, incremento de estrógenos
	Enzimas del citocromo P450	Oxidación de uroporfirinógeno que depleta el sustrato de la enzima UROD
	Drogas y químicos	Inhibición de UROD
	Estrés oxidativo	Oxidación de uroporfirinas
	Deficiencia de ácido ascórbico	Déficit en el mecanismo antioxidante, inducción de citocromo P450 que inhibe UROD
	Cigarrillo	Aumenta estrés oxidativo en hepatocitos e induce citocromo P450

Con respecto al uso de medicamentos, en pacientes con diagnóstico de porfiria hepática aguda, se requiere de un amplio conocimiento de cuáles pueden ser usados y cuáles pueden inducir una crisis. La Fundación Americana para la Porphiria (APF, del inglés, *American Prophyria Foundation*) creó una base de datos que contiene la asesoría de expertos sobre el potencial de las drogas existentes en el mercado para provocar ataques de porfiria aguda; esta base de datos da una guía de la experiencia clínica internacional, reporte de casos publicados, lista de drogas previamente publicadas y algunas consideraciones teóricas⁴¹. En la Tabla 3 se hace referencia a una lista parcial de drogas de uso seguro y no seguro en porfirias.

Tabla 3. Medicamentos seguros y no seguros en porfirias agudas

Seguros	No seguros
Acetaminofén	Barbitúricos
Atropina	Carbamacepina
Aspirina	Clonazepam
Eritropoyetina	Danazol
Estreptomina	Antiinflamatorios no esteroideos
Gabapentina	Estrógenos
Glucocorticoides	Griseofulvina
Insulina	Metoclopramida
Analgésicos opiáceos	Fenitoína
Penicilina y derivados	Pirimidona
Fenotiazinas	Progesterona y progestinas sintéticas
Ranitidina	Pirazinamida
Estreptomina	Rifampicina
Vigabatrin	Succinimidas
	Sulfonamidas
	Ácido valproico

Porfirias y nutrición

La descripción del estado nutricional, la ingesta de suplementos vitamínicos y las prácticas dietéticas debe ser observada en los pacientes afectados por porfirias, prestando especial atención al uso terapéutico de los nutrientes que pueden ayudar o disminuir los efectos deletéreos de este grupo de enfermedades⁴². En relación con la dieta, no se observaron diferencias significativas en la ingesta de nutrientes y el patrón alimentario entre pacientes sintomáticos en comparación con los portadores asintomáticos, inclusive en los pacientes con porfiria que siguieron un régimen de dieta que incluía un contenido equilibrado de proteínas, grasas y carbohidratos para mantener el peso. Por otra parte, la reducción de la ingesta de calorías al 60-80 por ciento y la sustitución isocalórica de grasa por proteína sola o proteína junto con carbohidratos, se asociaron con una mayor excreción de ALA y PBG, precursores de porfirina, lo cual puede aumentar aún más durante un ataque agudo⁴³.

La adición de carbohidratos (glucosa) es útil no solo en el tratamiento de las crisis agudas de porfiria, sino también en la profilaxis, y contrariamente el ayuno ha demostrado ser factor precipitante de las crisis.

El hierro también juega un papel importante en las porfirias, como elemento constituyente del hemo, pero difiere en cuanto a la variación de sus niveles plasmáticos porque hay porfirias que se asocian con deficiencia de hierro como la PPE y la PPLX⁴⁴, y otras con sobrecarga de hierro como la PCE y PCT en más del 90% de los pacientes⁴⁵. Es necesario para una apropiada homeostasis del hierro, tener en cuenta un buen estado nutricional basado en las necesidades diarias, y el tipo de porfiria para evitar las posibles consecuencias adversas.

Las vitaminas, especialmente la vitamina B6 (piridoxal fosfato), actúa como cofactor de la enzima ALAS⁴⁶. El uso de betacarotenos en la PCT tiene explicación por su efecto foto protector sobre las radiaciones UV en el desarrollo de eritema en la población sana, pero los resultados en las

manifestaciones cutáneas de la porfiria han sido controversiales⁴⁷. El mecanismo antioxidante y el estrés oxidativo en eritrocitos ha sido estudiado en algunos tipos de porfirias, al respecto, la vitamina E, por su efecto antioxidante, ha sido utilizada en pacientes con porfiria, encontrándose reducción en la eliminación urinaria de porfirinas⁴⁸, además de reducción de las protoporfirinas eritrocitarias. En ciertos tipos de porfirias (PCT, VP y EPP) se pueden indicar estos suplementos vitamínicos para aumentar su capacidad antioxidante y abordar el estrés oxidativo debido a la acumulación crónica de porfirinas.

Se ha descrito deficiencia de vitamina C en PCT^{49,50}. Por su parte, la biotina, el ácido lipoico y el ácido pantoténico son necesarios para la producción de los precursores de la formación del hemo: succinil CoA y glicina⁵¹. La riboflavina (FAD) es necesaria para que la enzima protoporfirinógeno oxidasa (PPOX) catalice la formación de protoporfirina IX, mientras que el zinc como micronutriente está presente en la δ -aminolevulinato deshidratasa (ALAD). La deficiencia de zinc, debido a la inactivación de ALAD, provoca una marcada liberación de oxidantes que producen un daño oxidativo, significativo en el ADN⁵².

Por lo general, no se requiere que los pacientes con porfiria sigan una dieta especial, y las recomendaciones se basan en las pautas dietéticas predominantes para la población general. Sin embargo, dependiendo del tipo de porfiria, es recomendable en los pacientes con porfiria hepática aguda (PHA), una ingesta elevada de carbohidratos como parte de una dieta balanceada que proporcione todos los nutrientes esenciales. La deficiencia de hierro puede comprometer la síntesis de hemo, pero no es recomendable suplementos de hierro debido a que su exceso puede ser perjudicial en varias porfirias. Una ingesta adecuada de antioxidantes debe formar parte de una dieta equilibrada como enfoque beneficioso para reducir el estrés oxidativo y el daño celular. Además, se sugiere la administración de vitamina D a los pacientes con porfiria con manifestaciones cutáneas. Es necesario traducir estas recomendaciones en guías, con el fin de formular una nutrición personalizada para cada forma de porfiria.

Diagnóstico

Se sugiere pensar en porfiria en pacientes con dolor abdominal que no se puede explicar, después de haber descartado inicialmente causas como apendicitis, colecistitis, pancreatitis, y que tengan hallazgos asociados como orina rojiza, taquicardia, hipertensión, hiponatremia y debilidad de músculos proximales, o el antecedente de haber consumido drogas potencialmente porfirinogénicas como las sulfonamidas, los barbitúricos, la rifampicina o la metoclopramida²⁹. La porfiria debería también ser considerada cuando se presentan síntomas neurológicos inexplicables. Algunos tipos de porfiria afectan el sistema nervioso, como la coproporfiria hereditaria, la porfiria intermitente aguda, y porfiria variegata. Las complicaciones incluyen parálisis, convulsiones y coma. Estas complicaciones suelen ser el resultado de crisis agudas, las cuales pueden provocar manifestaciones neuropsiquiátricas tales como confusión, alucinaciones, ansiedad y psicosis⁵³.

Luego de la sospecha diagnóstica de una crisis aguda, esta se puede confirmar rápidamente demostrando niveles 4 veces elevado el límite superior normal, de porfobilinógeno en orina; lo mismo que de ácido 5-aminolevulínico y de porfirinas totales en sangre y orina⁵⁴. La mayoría de las porfirinas existen en el cuerpo humano como porfirinógenos, los cuales son oxidados a porfirinas, y la sustitución de su anillo de pirrol genera cuatro isómeros para cada componente porfirínico; únicamente los isómeros I y III ocurren naturalmente, y solo los tipo III forman hemo, por lo que en las porfirias el resto de los isómeros no funcionales se pueden conseguir en exceso en fluidos corporales y tejidos⁵⁵, lo que nos permite identificar el tipo de porfiria según el patrón característico de distribución (Tabla 3).

El diagnóstico demanda la medición de porfirinas en plasma, orina, heces y eritrocitos⁴⁰. Cada porfiria se caracteriza bioquímicamente por la acumulación y la excreción con un patrón característico, de acuerdo con la solubilidad de las porfirinas, que pueden ayudar a determinar el diagnóstico específico⁵⁶. El ácido aminolevulínico y el porfobilinógeno son solubles en agua, y al

igual que la uroporfirina se excretan en orina; los que continúan en la línea de síntesis del hemo son altamente lipofílicos, como consecuencia de la descarboxilación sucesiva, por lo que la coproporfirina, con cuatro grupos carboxilo, se excreta por el hígado y los riñones; la siguiente, la protoporfirina, con solo dos grupos carboxilo, no es detectable en orina, la toma el hígado, se excreta en la bilis y se elimina en las heces¹⁶. El contenido de porfirinas plasmáticas está elevado en todos los casos, mientras que solo en las porfirias eritropoyéticas se encuentran porfirinas en glóbulos rojos⁵⁷ (Tabla 4).

Tabla 4. Isómeros de porfirinas y su distribución según el tipo de porfiria

Porfiria		Eritrocitos	Plasma	Orina	Heces
Hepáticas	PAD	Zinc protoporfirina	No detectable	ALA, coproporfirina III	No detectable
	PAI	No detectable	No detectable	ALA, porfobilinógeno y uroporfirina I	No detectable
	PCT	No detectable	Uroporfirina, heptacarboxil porfirina	Uroporfirina, heptacarboxil porfirina	Heptacarboxil porfirina, isocopro porfirina
	CPH	No detectable	Coproporfirina	ALA, porfobilinógeno y coproporfirina III	Coproporfirina III
	PV	No detectable	Protoporfirina	ALA, porfobilinógeno y coproporfirina III	Coproporfirina III, protoporfirina
Mixta	PHE	Zinc protoporfirina	No detectable	No detectable	No detectable
Eritropoyéticas	PPLX	Zinc protoporfirina	No detectable	No detectable	Protoporfirina
	PCE	Uroporfirina I, coproporfirina I	Uroporfirina I, coproporfirina I	Uroporfirina I, coproporfirina I	Coproporfina I
	PPE	Protoporfirina libre	Protoporfirina	No detectable	Protoporfirina

Test de Hoesch y test de Watson-Schwartz

El test de Hoesch es una herramienta diagnóstico rápida, de tipo cualitativo; disponible en la mayoría de los centros de hospitalización; que consiste en mezclar reactivo de Ehrlich (20 g de p-dimetilaminobenzaldehído en 1 000 ml de ácido clorhídrico 6N) con 2-3 gotas de orina del paciente, protegida de la luz. Si el porfobilinógeno está elevado, se produce de inmediato un cambio de color de rosado a rojo al contacto con la orina. El test se considera negativo cuando no se produce el cambio descrito⁵⁸⁻⁶⁰. Antes de que se sospeche del diagnóstico de porfiria es importante descartar otras causas de falsos positivos de la prueba como sustancias tipo indoles, el ácido indolacético, cáscara sagrada, levomepromazina, metildopa, clorhidrato de fenazopiridina, ácidos pirrólicos y la malnutrición alcohólica en etapa terminal^{60,61}.

El test de Watson- Schwartz, es otra prueba de tipo cualitativo que, a diferencia del test de Hoesch, utiliza el reactivo de Ehrlich modificado (0,7 g de p-dimetilaminobenzaldehído, 150 ml de ácido clorhídrico HCl y 100 ml de agua) con 2,5 ml de orina del paciente, que luego se mezcla con una solución de acetato de sodio saturado y se agita con cloroformo. Si se observa una coloración rosa a

rojo y es soluble en cloroformo, indica la presencia de urobilinógeno. La fase acuosa, si está todavía rosada se extrae con butanol. Como regla las fases se separan rápidamente, si no ocurre, la muestra se centrifuga brevemente. El resultado se considera positivo cuando se forma una coloración rosada a rojo insoluble al cloroformo y al butanol.

El test de Hoesch y el test de Watson-Schwartz tienen una sensibilidad similar; sin embargo, el test de Watson-Schwartz puede dar un falso positivo secundario a la presencia de urobilinógeno⁶⁰, por lo que el test de Hoesch se considera más simple, fácil de usar e interpretar⁶². Los resultados de ambos se deben confirmar con la medición cuantitativa de porfobilinógeno urinario, ya que, como se dijo, es posible que se den falsos positivos^{16,63}, sobre todo si se usa ácido perclórico en lugar de alcohol amil como extracto, o se puede dar un falso negativo si las muestras de orina no están protegidas de la luz⁶³.

Con una sola excepción, la porfiria por deficiencia de ácido 5-aminolevulínico deshidratasa, todos los ataques agudos son asociados con concentraciones aumentadas de porfobilinógeno en orina; y para confirmar el diagnóstico de una porfiria aguda intermitente, se requiere excluir otras porfirias agudas a través del análisis de porfirinas en heces y plasma⁶⁴, y con porfobilinógeno deaminasa eritrocitaria²⁹.

Prueba de ácido 5-aminolevulínico (ALA)/porfobilinógeno (PBG) urinario

Es una prueba de tipo cuantitativo, disponible en nuestro medio para el diagnóstico de porfiria, que se basa en la cromatografía-espectrofotométrica. La cromatografía es un método químico cuyo objetivo es separar los distintos componentes de mezclas complejas para su caracterización; y la espectrofotometría es un método utilizado para medir cuánta luz absorbe una sustancia química, y de esta forma determinar la cantidad de producto presente en ella. Durante las últimas décadas, la técnica de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) se ha empleado en numerosas aplicaciones bioquímicas clínicas. En comparación con los métodos tradicionales, LC-MS/MS tiene las principales ventajas de una mayor sensibilidad analítica, especificidad y fiabilidad diagnóstica. Acerca de la porfiria, la técnica LC-MS/MS se ha aplicado con éxito para la cuantificación simultánea de ALA y PBG en muestras de orina y plasma^{65,66}.

Condiciones preanalíticas

Una de las condiciones preanalíticas principales es que la muestra se tome en el momento de las crisis porfirínicas, ya que es posible que no se encuentren niveles evidentemente elevados de estos precursores (ALA y PBG) en pacientes asintomáticos, o que presenten síntomas leves con diagnóstico de porfiria, ya que la deficiencia de las enzimas en cada tipo de porfiria es parcial (aproximadamente 50 % del valor normal total), por lo que la actividad enzimática que tiene el porcentaje restante es suficiente para la homeostasis del hemo²⁵, en el caso de la porfiria por déficit de ácido 5-aminolevulínico deshidratasa, dado que su actividad normalmente excede la de las otras enzimas en la vía, se requiere de una deficiencia más severa (menos del 5 % del valor normal), que se ve en la mutación de tipo homocigota, para tener manifestaciones clínicas²⁹.

Fundamento de la prueba

La muestra de orina se pasa consecutivamente a través de dos microcolumnas que contienen resinas de intercambio iónico: la primera retiene el porfobilinógeno, la segunda retiene el ácido 5-aminolevulínico. Una vez eliminadas las interferencias por lavado, se eluyen el ALA y el PBG y se determinan espectrofotométricamente a partir de la absorbancia a 555 nm del producto de la reacción de Ehrlich.

Valores de referencia:

ALA: 1,5-7,5 mg/24 h=11,4-57,2 μ mol/24 h

PBG: 0-3,4 mg/24 h= 0-15 μ mol/24 h

Interpretación de los resultados

La excreción de ácido 5-aminolevulínico y porfobilinógeno aumenta en los ataques agudos de la porfira aguda intermitente, la coproporfiria hereditaria y la porfiria variegata. Si se presentan síntomas neurológicos asociados a un porfobilinógeno elevado, es diagnóstico de porfiria aguda; por el contrario, si existen síntomas neurológicos con ALA elevado, sin una elevación de porfobilinógeno, se deben investigar otras causas para los síntomas del paciente⁶⁷, como la intoxicación por plomo, debido a que el plomo puede bloquear la vía metabólica en la que interviene ALA, pero no la del porfobilinógeno⁶⁸⁻⁷⁰; también se debe diferenciar la tirosinemia hereditaria, y la porfiria por deficiencia de ácido 5-aminolevulínico deshidratasa⁶⁹. Otras enfermedades en donde se pueden encontrar porfobilinógeno y ALA elevados son: la hepatitis viral, neoplasias hepáticas, abuso de alcohol, infecciones; por otro lado, su disminución se puede observar en el uso de cisplatino⁷¹.

ALA y PBG no son diagnóstico de porfirias crónicas como la porfiria cutánea tarda, la protoporfiria eritropoyética y la hepatoeritropoyética, por lo que es necesario determinar otras porfirinas en orina, sangre y heces para el diagnóstico diferencial. El porfobilinógeno y el ácido 5-aminolevulínico disminuyen mientras se resuelve la crisis. En la porfiria aguda intermitente, su excreción se conserva aumentada por varias semanas, pero en la coproporfiria hereditaria y la porfiria variegata puede ser normal o cerca de lo normal en una semana o luego de la desaparición de los síntomas^{70,72}. La excreción fecal de porfirinas aumenta en PCT, HCP y VP hepáticas, en CEP y HEP eritropoyéticas y, en ocasiones, en EPP y PPLX. La detección de patrones específicos de porfirinas fecales permite diferenciar estos trastornos enzimáticos, que comparten una presentación clínica similar y características bioquímicas superpuestas⁷³.

Porfirinas eritrocitarias

Para la determinación de protoporfirina IX (PPIX) y zinc-protoporfirina (ZnPP), se utilizan curvas de calibración y se observa que los analitos sean lineales en el rango de concentración de 1,5 a 50 μ g/dL y 2 a 100 μ g/dL, respectivamente. Las concentraciones en sangre se expresan tanto en μ g/g Hb como en porcentaje relativo de cada porfina. El nivel normal para la suma de ambas es < 3 μ g/g Hb y los rangos porcentuales normales son ZnPP 80 a 90 % y PPIX 10 a 20 %. Las porfirinas de los eritrocitos aumentan anormalmente en EPP, PPLX, PCE y PHE, aunque el porcentaje de cada porfina difiere entre estos trastornos. Es digno de mención que las protoporfirinas eritrocitarias elevadas junto con ZnPP normal, apoyan el diagnóstico de la forma clásica de EPP, mientras que una elevación en ambos componentes con igual porcentaje se produce en la PPLX. Los altos niveles de porfirinas eritrocitarias también ocurren en el caso de intoxicación al plomo, en la deficiencia de hierro, así como también en la anemia sideroblástica, todas las cuales son condiciones asociadas con protoporfirinas elevadas⁷³.

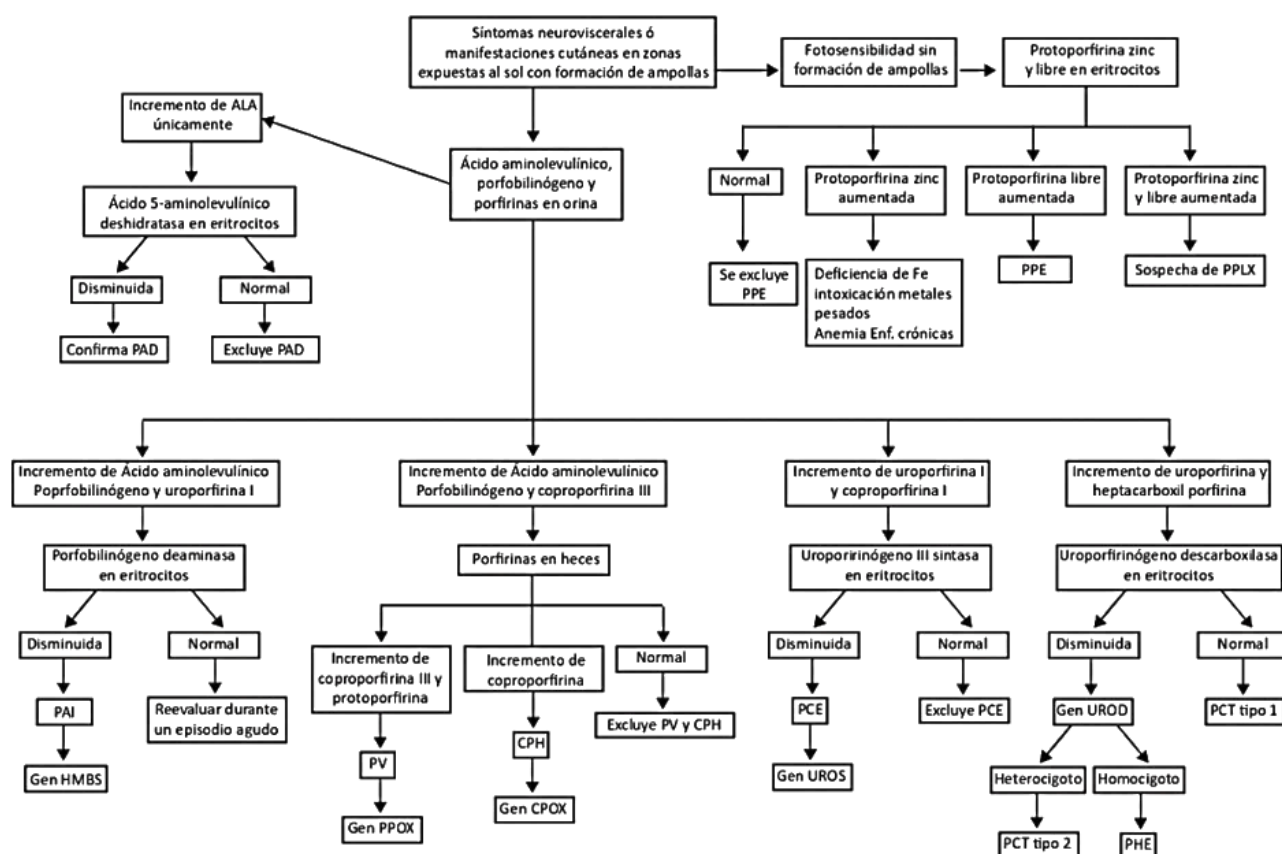
Estudios de ADN

Dado que la mayoría de los portadores de mutaciones relacionadas con porfira son asintomáticos y no tienen características bioquímicas positivas para porfirias, se recomienda solicitarles estudios de ADN para identificar la mutación heredada del gen, sólo si se tiene conocimiento de la herencia familiar. No es recomendable solicitar este estudio a pacientes con síntomas sugestivos de porfira, pero que sus pruebas urinarias o fecales para porfirinas sean negativas o no diagnósticas de porfira, por razones de costo, además de que es muy poco probable obtener un resultado positivo^{16,29}.

Desde que se iniciaron los estudios con ADN, se han encontrado en pacientes con sospecha clínica de porfira, ciertas mutaciones que no son patogénicas, llamadas polimorfismos; en este caso se busca alguna mutación patogénica adicional, que si no se encuentra en el paciente, se descarta el diagnóstico

de porfiria, lo que lleva a que algunos pacientes que responden bien se preocupen por la interrupción de su tratamiento; lo ideal es que se reevalúe el paciente y se plantee la posibilidad de que sus síntomas hayan sido diagnosticados erróneamente⁶⁵.

Para disminuir sensiblemente el riesgo de errores, simplificar la complejidad del diagnóstico y obtener un diagnóstico preciso de la porfiria y su clasificación, se han desarrollado algoritmos diagnósticos (Figura 5).



Abreviaturas

PAD: porfiria por deficiencia de ácido 5-aminolevulínico deshidratasa
 PPE: protoporfiria eritropoyética
 PAI: porfiria aguda intermitente
 PPLX: protoporfiria eritropoyética ligada al X
 PV: porfiria variegata
 PCE: porfiria congénita eritropoyética
 PCT: porfiria cutánea tarda
 CPH: coproporfiria hereditaria
 PHE: porfiria hepatoeritropoyética

Figura 5. Algoritmos diagnósticos para porfirias. Tomado y modificado de *Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER)*⁶⁹.

Tratamiento

Si hay niveles evidentemente elevados de porfobilinógeno urinario en muestras de un paciente con sospecha clínica de porfiria, o de ácido δ -aminolevulínico elevado después de descartar causas como intoxicación por plomo o tirosinemia hereditaria tipo I, se debe iniciar el tratamiento lo más rápido posible, principalmente con hemina (Panhematin®), que es una forma liofilizada del grupo hemo, el cual restaura la reserva hepática del hemo e inhibe ALAS1, enzima reguladora de la biosíntesis del hemo^{34,74}. La dosis recomendada es de 3 a 4 mg/kg endovenoso durante cuatro días. Se reconstituye un vial de 350 mg de hemina con 132 mL de albúmina sérica humana al 25 %, preferiblemente en

agua estéril, ya que aumenta su estabilidad y previene la flebitis en el lugar de infusión⁷⁵; es recomendable poner la preparación en una bolsa ámbar para protegerla de la luz. Los niveles de ácido δ -aminolevulínico y porfobilinógeno se pueden monitorear; sin embargo, su disminución no predice una respuesta clínica adecuada a la hematina, ya que esta dependerá de qué tan avanzadas estaban las manifestaciones neurológicas antes del tratamiento⁷⁴.

La carga de glucosa, es menos efectiva que la hemina, solo se recomienda para ataques de media intensidad y su dosis es de 300 mg de glucosa al día. Se recomienda la corrección de electrolitos y monitoreo del sodio (Na^+), por el riesgo de agravar o causar hiponatremia, la cual podría llevar a síntomas del SNC. Para el dolor es seguro administrar analgésicos opiáceos como la morfina, la codeína o la oxicodona, y para las náuseas y vómitos, fenotiazinas. Para el tratamiento de las convulsiones solo se recomiendan el gabapentin, las benzodiazepinas como el lorazepam y el vigabatrin.

Algunos pacientes tratados frecuentemente con hemina desarrollan sobrecarga de hierro, la cual se puede evaluar con ferritina y tratar con flebotomías. El trasplante de hígado es un tratamiento experimental que se considera curativo, este se ha realizado limitadas veces en el mundo, y ha sido efectivo en algunos pacientes con ataques recurrentes que no respondieron a otros tratamientos, pero por sus complicaciones a largo plazo (morbimortalidad), se considera una medida desesperada y de último recurso. En Latinoamérica solo se ha realizado uno en Colombia⁷⁶.

Probablemente en el futuro se pueda hablar de terapia génica, la cual se está desarrollando para mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad ocasionada por las terapias actuales y prevenir las complicaciones tardías como el cáncer hepatocelular o la falla renal⁷⁷. El tratamiento de la porfiria cutánea tarda consiste en flebotomías repetidas para disminuir la sobrecarga férrica, o la administración prolongada de dosis mínimas de cloroquina, que actúa aumentando la excreción de porfirinas^{78,79}. La administración de betacaroteno se cree que funciona como antioxidante liposoluble, ayudando a eliminar las especies reactivas de oxígeno presentes en las porfirias eritropoyéticas^{39,78}.

Terapias emergentes en porfirias

Con los avances en la producción de tecnología sobre moléculas blanco, el ARN pequeño de interferencia (del inglés, si-RNA), molécula interfiere con la expresión hepática de ALAS1, se ha convertido en un nuevo tratamiento para la PAI^{80,81}.

Givosiran (Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA, EE. UU.), un si-RNA específico para el ALAS1 de doble cadena, está unido a un ligando que contiene tres residuos de N-acetilgalactosamina (GalNAc) que se dirige e interactúa con el receptor de asialoglicoproteína hepática (ASGPR). Dentro del hepatocito, las enzimas celulares escinden el ARN en fragmentos de aproximadamente 20 pb y luego se separan en cadenas simples, que se unen y silencian el ARNm de ALAS1, lo que inhibe la traducción y expresión de la proteína ALAS1, y previene la acumulación de niveles neurotóxicos de ácido δ -aminolevulínico y porfobilinógeno que están asociados con ataques de porfiria por lo que se ha aprobado para el tratamiento de la PHA⁸².

En el estudio ENVISION⁸³, se administró givosiran subcutáneo una vez al mes 2,5 mg/kg (n=46), y se asoció con una reducción significativa de los ataques de porfiria desde el inicio hasta los 6 meses en comparación con el placebo (n=43). A los 6 meses, se triplicó el porcentaje de pacientes que estaban libres de ataques en el grupo de givosiran (50 % versus 16,3 % de los pacientes del grupo placebo). Los niveles de ALA y PBG se redujeron desde el inicio en un 77 y 76 %, respectivamente, en el grupo de givosiran. El número de días de uso de hemina también se redujo significativamente en el grupo de givosiran en comparación con el grupo de placebo (4,7 frente a 12,8 días; proporción 0,3; p=0,0002).

Prevención de crisis agudas

Se deben evitar los factores precipitantes de ataques agudos mencionados anteriormente, tales como medicamentos porfirógenos⁸⁴, hormonas, ayuno o embarazo; en este último, el ácido δ -aminolevulínico puede cruzar la placenta y es posible que cause toxicidad al cerebro fetal en desarrollo³⁹. Los ataques premenstruales se pueden prevenir con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. Es posible que una infusión semanal de hemina pueda prevenir los ataques no cíclicos, pero la experiencia es limitada⁷⁴.

Es necesaria la educación del paciente con respecto a su enfermedad, y si es posible que se vincule a alguna organización donde pueda comunicarse con expertos en el tema de las porfirias, que le ofrecerán consejos adicionales y seguimiento después de ser diagnosticado, además de asesoría genética y del monitoreo de las complicaciones secundarias del tratamiento, como la sobrecarga de hierro⁶⁴. Algunos pacientes presentan depresión severa y riesgo de suicidio; ellos ameritan acompañamiento, ya que sus síntomas pueden mejorar solo con el tiempo⁷⁴.

Para las porfirias cutáneas crónicas se recomienda evitar la exposición no solo a la luz solar, sino también a la luz visible. Los protectores solares no son efectivos y no se recomiendan; deben ser preparados especiales (con óxido de zinc u óxido de titanio), que bloqueen los rayos lumínicos en el espectro de la banda de Soret²⁷. Tener en cuenta el ambiente y usar ropa que cubra la piel completamente, también evitar el alcohol y el uso de hormonas sintéticas o anticonceptivas.

Conclusiones

En conclusión, los síntomas de las porfirias se deben a las características químicas de los metabolitos intermedios que se acumulan, y pueden tener fotosensibilidad cuando hay una deficiencia enzimática después de la tercera enzima en la vía. Su variable expresión clínica depende de la anormalidad y severidad de las enzimas subyacentes; y de la actividad de las enzimas reguladoras de la síntesis del hemo (ALAS1 en hígado y ALAS2 en la médula ósea). La activación de las porfirias hepáticas agudas resulta de la inhibición de la ALAS1 por factores endógenos o exógenos, en presencia de la deficiencia hereditaria de una de las cuatro enzimas descendentes en la vía metabólica. Esto da como resultado la acumulación de porfirinas con expresión clínica de síntomas neurológicos. Actualmente hay ensayos clínicos en fase I-II con porfirias hepáticas agudas, que se basan en la interferencia terapéutica del ARN que se dirige a la enzima ALAS1 hepática; así mismo, está en curso el rescate de la inhibición metabólica por genes o terapias con mRNA para la porfiria aguda intermitente⁸⁵. Se debe sospechar el diagnóstico de porfiria cuando el paciente tiene dolor abdominal con cambios en el color de la orina, síntomas neurológicos o manifestaciones cutáneas ampulares después de la ingestión de ciertos medicamentos o de la exposición solar (fotosensibilidad).

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Edel Y, Mamet R. Porphyria: What Is It and Who Should Be Evaluated? Rambam Maimonides Medical Journal [Internet] 2018;9:e0013. Disponible en: <https://doi.org/10.5041/rmmj.10333>
2. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med [Internet] 2017;377:862-872. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1608634>
3. Phillips JD, Anderson KE. The porphyrias. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, et al, eds. Williams Hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2016. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1581§ionid=101238328>
4. O'Malley R, Rao G, Stein P, Bandmann O. Porphyria: often discussed but too often missed. Pract Neurol [Internet]. 2018;18(5):352-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001878>

5. Ramanujam VS, Anderson KE. Porphyria diagnostics-part 1: A brief overview of the porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet* [Internet] 2015;86:17.20.11-17.20.26. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg1720s86>
6. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical guide and update on porphyrias. *Gastroenterology* [Internet] 2019;157:365-381.e364. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.050>
7. Montoya M, Barranco LA, Herrera F. Porfiria aguda. Dilema diagnóstico y manifestaciones neuroendocrinas. *Acta Med Colomb* [Internet] 2017;42(2):140-3. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1631/163152072009.pdf>
8. Chaves-Restrepo AP. El problema social y de salud de las Enfermedades Raras: transitando de la invisibilidad a la visibilidad [Internet]. Disponible en: https://www.academia.edu/5271259/Las_enfermedades_raras_en_Colombia_Transitando_de_la_invisibilidad_a_la_visibilidad_2011 Academia, 2011 [consultada 2022.05.15].
9. República de Colombia, Gobierno Nacional, Ley 1392 de 2010 Bogotá, D. C.: Diario Oficial 47.758. [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/ley-1392-de-2010.pdf> [consultada 2022.05.15].
10. Castillo-Guarnizo JC, Luzuriaga-Luzuriaga JA, Aguirre-Cely NA, Larco-Correa PT, Guerrero-Cedeño CB, Garcés-Granoble KP, et al. Dermatitis ampollar en paciente con enfermedad renal crónica en hemodiálisis: reporte de un caso. *Arch Ven Farmacol Ter* [Internet]. 2019;38(1):23-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/559/55959379005/html/>
11. Rossetti MV, Buzaleh AM, Parera VE, Fukuda H, Lombardo ME, Lavandera J, et al. Metabolismo del hemo: las dos caras de los efectos de la acumulación de precursores y porfirinas. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [Internet] 2016;50:547-573. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v50n4/v50n4a05.pdf>
12. Brandan N, Aguirre MV, Giménez CE. Hemoglobina. Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina UNNE [Internet]. Disponible en: https://docs.moodle.org/all/es/images_es/5/5b/Hemoglobina.pdf 2008 [consultada 2022.05.15].
13. Rodak BF. Hematología: Fundamentos y aplicaciones clínicas. Buenos Aires. Médica Panamericana. 2004. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com.mx/libro/hematologia-rodak>
14. Carr C. How red blood cells nuke their nuclei. Whitehead Institute [Internet]. Disponible en: <https://wi.mit.edu/news/how-red-blood-cells-nuke-their-nuclei> 2008 [consultada 2022.05.15].
15. Ji P, Jayapal SR, Lodish HF. Enucleation of cultured mouse fetal erythroblasts requires Rac GTPases and mDia2. *Nat Cell Biol* [Internet]. 2008;10:314. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ncb1693>
16. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol* [Internet] 2015;3:17-26. Disponible en: <https://doi.org/10.14218/jcth.2014.00039>
17. Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H. Porphyrias: A 2015 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet] 2015;39:412-425. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.05.009>
18. Ponka P. Cell biology of heme. *Am J Med Sci* [Internet] 1999;318:241-256. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00000441-199910000-00004>
19. Besur S, Hou W, Schmeltzer P, Bonkovsky HL. Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Metabolites* [Internet]. 2014;4:977-1006. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/metabo4040977>
20. Layer G, Reichelt J, Jahn D, Heinz DW. Structure and function of enzymes in heme biosynthesis. *Protein Sci* [Internet]. 2010;19:1137-1161. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pro.405>
21. Fujita H, Yamamoto M, Yamagami T, Hayashi N, Sassa S. Erythroleukemia differentiation. Distinctive responses of the erythroid-specific and the nonspecific delta-aminolevulinic synthase mRNA. *J Biol Chem* [Internet]. 1991;266:17494-17502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1894633/>
22. Karim Z, Gouya L, Deybach J-C, Puy H. Heme Biosynthesis and Pathophysiology of Porphyrias. *Handbook of Porphyrin Science* [Internet]. 2013;29:89-118. Disponible en: https://doi.org/10.1142/9789814407755_0027
23. Bissell DM, Lai JC, Meister RK, Blanc PD. Role of delta-aminolevulinic acid in the symptoms of acute porphyria. *Am J Med* [Internet] 2015;128:313-317. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.026>
24. Souza-Júnior VR, Lemos VMV, Feitosa IML, Florencio R, Correia CWB, Correia-Fontes LB, et al. Effect of Menstrual Cycle on Acute Intermittent Porphyria. *Child Neurol Open* [Internet] 2017;4:23.

- Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2329048x17736170>
25. Melito VA, Rossetti MV, Parera VE, Batlle A. Porfirias poco frecuentes. Casos detectados en la población argentina. *Rev Argent Dermatol* [Internet]. 2006;87(4): 248-63. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v87n4/v87n4a03.pdf>
 26. Siegesmund M, van Tuyl van Serooskerken AM, Poblete-Gutierrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2010;24:593-605. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.08.010>
 27. Jaramillo-Calle DA, Velásquez-Lopera M. Manifestaciones cutáneas de la porfiria variegata y la coproporfiria hereditaria. *Dermatol Rev Mex* [Internet]. 2018;62(1):27-41. Disponible en: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/manifestaciones-cutaneas-de-la-porfiria-variegata-y-la-coproporfiria-hereditaria/>
 28. Santamaría-González M, Arrueba-Muñío M. Porfiria Aguda Intermitente. *Ed Cont Lab Clín* [Internet]. 2015-2016;27:66-76. Disponible en: <https://www.seqc.es/download/tema/9/3879/8014279/819366/cms/tema-7-porfiria-aguda-intermitente.pdf/>
 29. 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* [Internet]. 2005;142:439-50. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00010>
 30. Handler NS, Handler MZ, Stephany MP, Handler GA, Schwartz RA. Porphyria cutanea tarda: an intriguing genetic disease and marker. *Int J Dermatol* [Internet]. 2017;56:e106-e117. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijd.13580>
 31. Brancaloni V, Balwani M, Granata F, Graziadei G, Missineo P, Fiorentino V, et al. X-chromosomal inactivation directly influences the phenotypic manifestation of X-linked protoporphyria. *Clin Genet* [Internet]. 2016;89:20-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cge.12562>
 32. Darwich E, Herrero C. Novedades en las porfirias eritropoyéticas. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2013;104:212-219. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2011.12.021>
 33. Ruthirago D, Julayanont P, Rassameehiran S. Acute porphyrias and porphyric neuropathy. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles* [Internet]. 2016;4(15):21-31. Disponible en: <https://pulmonarychronicles.com/index.php/pulmonarychronicles/article/view/281/728#:~:text=Acute%20porphyrias%20occur%20from%20environmental,and%20neurotoxicity%20from%20porphyrin%20precursors>
 34. Herrero C, Badenas C, Aguilera P, To-Figueras J. Porfiria aguda intermitente: seguimiento a largo término de 35 pacientes. *Medicina Clínica* [Internet]. 2015;145:332-337. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.06.012>
 35. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet* [Internet]. 2015;8:201-214. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/TACG.S48605>
 36. Torregrosa L, Ayala JC, Cervera S, Villa CA. La porfiria aguda intermitente y el cirujano: un reto diagnóstico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Cir* [Internet]. 2011;26(2):131-7. Disponible en: <https://www.revistacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/171/157>
 37. Petroff OA. GABA and glutamate in the human brain. *Neuroscientist* [Internet]. 2002;8:562-573. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1073858402238515>
 38. Brennan MJ, Cantrill RC. Delta-Aminolaevulinic acid and amino acid neurotransmitters. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 1981;38(Spec No):49-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1979.tb05217.x>
 39. Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria. *Br Med J* [Internet]. 2000;320:1647-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7250.1647>
 40. Horner ME, Alikhan A, Tintle S, Tortorelli S, Davis DM, Hand JL. Cutaneous porphyrias part I: epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis, and histopathology. *Int J Dermatol* [Internet]. 2013;52:1464-1480. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijd.12305>
 41. American Porphyria Foundation. Drug Safety in Acute Porphyria [Internet]. Disponible en: <https://porphyriafoundation.org/drugdatabase/> 2011, [consultada 2022.02.10].
 42. Di Pierro E, Granata F. Nutrients and porphyria: An intriguing crosstalk. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21:3462. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21103462>
 43. Welland FH, Hellman ES, Gaddis EM, Collins G, Hunter GW, Jr., Tschudy DP. Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria. I. The effect of diet. *Metabolism* [Internet]. 1964;13:232-250. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(64\)90103-](https://doi.org/10.1016/0026-0495(64)90103-)

44. Barman-Aksoezen J, Girelli D, Aurizi C, Schneider-Yin X, Campostrini N, Barbieri L, et al. Disturbed iron metabolism in erythropoietic protoporphyria and association of GDF15 and gender with disease severity. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2017;40:433-441. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0017-7>
45. Sampietro M, Fiorelli G, Fargion S. Iron overload in porphyria cutanea tarda. *Haematologica* [Internet]. 1999;84:248-253. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10189391/>
46. Hamfelt A, Wetterberg L. Pyridoxal phosphate in acute intermittent porphyria. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1969;166:361-364. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1969.tb46406.x>
47. Minder EI, Schneider-Yin X, Steurer J, Bachmann LM. A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* [Internet]. 2009;55(1):84-97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19268006/>
48. Pinelli A, Trivulzio S, Tomasoni L, Bertolini B, Pinelli G. High-dose vitamin E lowers urine porphyrin levels in patients affected by porphyria cutanea tarda. *Pharmacol Res* [Internet]. 2002;45:355-359. Disponible en: <https://doi.org/10.1006/phrs.2002.0956>
49. Wang K, Jiang H, Li W, Qiang M, Dong T, Li H. Role of vitamin C in skin diseases. *Front Physiol* [Internet]. 2018;9:819. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00819>
50. Holme SA, Anstey AV, Badminton MN, Elder GH. Serum 25-hydroxyvitamin D in erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* [Internet]. 2008;159:211-213. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08616.x>
51. Atamna H. Heme, iron, and the mitochondrial decay of ageing. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2004;3:303-318. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2004.02.002>
52. Ho E, Courtemanche C, Ames BN. Zinc deficiency induces oxidative DNA damage and increases p53 expression in human lung fibroblasts. *J Nutr* [Internet]. 2003;133:2543-2548. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/133.8.2543>
53. Suh Y, Gandhi J, Seyam O, Jiang W, Joshi G, Smith NL, et al. Neurological and neuropsychiatric manifestations of porphyria. *Int J Neurosci* [Internet]. 2019;129:1226-1233. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1655014>
54. Lozano A, Javier Tovar O, Andrés Ortiz C. Porfiria aguda: reporte de caso y revisión de tema. *Rev Fac Med* [Internet]. 2008;16(1):106-14. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v16n1/v16n1a14.pdf>
55. Vicente MD, Smith KM. Syntheses and Functionalizations of Porphyrin Macrocycles. *Curr Org Synth* [Internet]. 2014;11:3-28. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/contentone/ben/cos/2014/00000011/00000001/art00003?crawler=true&mimetype=application/pdf>
56. Arora S, Young S, Kodali S, Singal AK. Hepatic porphyria: A narrative review. *Indian J Gastroenterol* [Internet]. 2016;35:405-418. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12664-016-0698-0>
57. Cerbino GN, Gerez EN, Varela LS, Melito VA, Parera VE, Batlle A, et al. Acute intermittent porphyria in Argentina: an update. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:946387. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/946387>
58. Nava-Mateos JJ, Gómez-del Olmo V, Cancio-Suárez MR, Besse-Díaz R, Sánchez-Sánchez O, Cebrian-Novella D, et al. The power of the Hoesch test. *JONNPR* [Internet] 2016;1(1):13-18. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5599492.pdf>
59. Barreda-Sánchez M. Nuevos factores genéticos asociados a la predisposición de crisis en Porfiria Aguda Intermitente [Internet]. Disponible en: <http://repositorio.ucam.edu/bitstream/handle/10952/3265/Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Universidad Católica de Murcia, 2018 [consultada 2022.05.15].
60. Pierach CA, Cardinal R, Bossenmaier I, Watson CJ. Comparison of the Hoesch and the Watson-Schwartz tests for urinary porphobilinogen. *Clin Chem* [Internet] 1977;23:1666-1668. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/890911/#:~:text=A%20comparison%20of%20the%20Hoesch,bedside%20screening%22%20method%20seems%20unrealistic>
61. Frye RE, De Loughery TG. Acute Porphyria Workup. *Medscape*; [Internet]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/957604-overview> [consultada 2022.05.15].
62. Lamon J, With TK, Redeker AG. The Hoesch Test: Bedside Screening for Urinary Porphobilinogen in Patients with Suspected Porphyria. *Clinical Chemistry* [Internet]. 1974;20:1438-1440. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/clinchem/20.11.1438>

63. 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* [Internet]. 2000;60:541-559. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/003655100448310>
64. Whatley SD, Badminton MN. Acute Intermittent Porphyria. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., eds. *Gene Rev.* Seattle (WA)1993.
65. Floderus Y, Sardh E, Möller C, Andersson C, Rejkjaer L, Andersson DE, et al. Variations in porphobilinogen and 5-aminolevulinic acid concentrations in plasma and urine from asymptomatic carriers of the acute intermittent porphyria gene with increased porphyrin precursor excretion. *Clin Chem* [Internet]. 2006;52:701-707. Disponible en: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.058198>
66. Zhang J, Yasuda M, Desnick RJ, Balwani M, Bishop D, Yu C. A LC-MS/MS method for the specific, sensitive, and simultaneous quantification of 5-aminolevulinic acid and porphobilinogen. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* [Internet]. 2011;879:2389-2396. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2011.06.034>
67. Ford RE, Magera MJ, Kloke KM, Chezick PA, Fauq A, McConnell JP. Quantitative Measurement of Porphobilinogen in Urine by Stable-Isotope Dilution Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Clinical Chemistry* [Internet]. 2001;47:1627-1632. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11514396/>
68. BioSystems S.A. Ácido 5- aminolevulínico (ALA) / Porfobilinógeno (PBG). Barcelona, España 2018.
69. Mayo Clinic Laboratories. Testing algorithms. Mayo Clinic laboratories: 2015. Disponible en: https://www.mayocliniclabs.com/articles/resources/-/media/it-mmfiles/special%20instructions/porphyria_acute_testing_algorithm.pdf
70. European Porphyria Network. Laboratory Diagnosis. 2019. Disponible en: <https://porphyria.eu/>
71. Farestaie Biotecnología. Ácido Delta Aminolevulínico. Buenos Aires, Argentina. Disponible en: <https://www.farestaie.com.ar/biotecnologia/> [consultada 2022.05.15].
72. Floderus Y, Sardh E, Möller C, Andersson C, Rejkjaer L, Andersson D, et al. Variations in Porphobilinogen and 5-Aminolevulinic Acid Concentrations in Plasma and Urine from Asymptomatic Carriers of the Acute Intermittent Porphyria Gene with Increased Porphyrin Precursor Excretion. *Clin Chem* [Internet]. 2006;52:701-707. Disponible en: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.058198>
73. Di Pierro E, De Canio M, Mercadante R, Savino M, Granata F, Tavazzi D, et al. Laboratory diagnosis of porphyria. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2021;11:1343. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081343>
74. Pimstone NR, Anderson KE, Freilich BL. Acute Porphyrias: Emergency Room Recommendations. American Porphyria Foundation [Internet]. Disponible en: <https://porphyriafoundation.org/apf/assets/File/public/professionals/ERGuidelinesAcutePorphyria.pdf> [consultada 2022.05.15].
75. Anderson KE, Bonkovsky HL, Bloomer JR, Shedlofsky SI. Reconstitution of hematin for intravenous infusion. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006;144:537-538. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00023>
76. Jaramillo-Calle DA, Castaño Quintero O, Marín J-I, Cock-Rada AM, Santos O, Muñoz O, et al. Is liver transplantation for intractable attacks of porphyria a viable treatment in a developing country? *Hepatology* [Internet]. 2018;67:802-803. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.29650>
77. Fontanellas A, Ávila MA, Berraondo P. Emerging therapies for acute intermittent porphyria. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. 2016;18:e17. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/erm.2016.18>
78. Badminton MN, Elder GH. Management of acute and cutaneous porphyrias. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2002;56(4):272-8. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/12074210>
79. Dawe R. An overview of the cutaneous porphyrias. *F1000Research* [Internet]. 2017;6:1906. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.10101.1>
80. Zhao L, Wang X, Zhang X, Liu X, Ma N, Zhang Y, et al. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2020;9:205-216. Disponible en: <https://doi.org/10.5582/irdr.2020.03089>
81. de Paula-Brandão PR, Titze-de Almeida SS, Titze-de Almeida R. Leading RNA interference therapeutics part 2: Silencing delta-aminolevulinic acid synthase 1, with a focus on givosiran. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2020;24:61-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40291-019-00438-6>
82. Scott LJ. Givosiran: First approval. *Drugs* [Internet]. 2020;80:335-339. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01269-0>
83. Bissell DM, Gouya L, Balwani M, Rees D, Stein P, Stolzel U, et al. ENVISION, a phase 3 study of

- safety and efficacy of givosiran, an investigational RNAi therapeutic, in acute hepatic porphyria patients. [abstract no. 152 plus oral presentation]. *Hepatology* [Internet]. 2019;70(suppl. 1):100A-101A. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-02119373/full>
84. Meissner PN, Corrigan AV, Hift R. Fifty years of porphyria at the University of Cape Town. *SAMJ: South African Medical Journal*[Internet]. 2012;102:422-426. Disponible en: <https://doi.org/10.7196/samj.5710>
85. Fontanellas A, Ávila MA, Anderson KE, Deybach JC. Current and innovative emerging therapies for porphyrias with hepatic involvement. *J Hepatol* [Internet]. 2019;71:422-433. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.05.003>