

# Dolor abdominal y parálisis flácida, una aproximación a las porfirias: serie de casos y revisión de la literatura

Flaccid paralysis and abdominal pain, an approach to porphyrias: a literature review and case series

Manuel Alejandro Nieto González<sup>1,a</sup>, Sonia Patricia Millán Pérez<sup>1,b</sup>, Alejandra Correa Aldana<sup>1,c</sup>, María Paula Galvis Chaparro<sup>1,c</sup>, María Paula Herrera Centeno<sup>1,c</sup>, Valentina Correa Cortés<sup>1,c</sup>

<sup>1</sup> Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

<sup>a</sup> Residente de geriatría, <sup>b</sup> Docente, <sup>c</sup> Estudiante de medicina.

Recibido: 06/09/21 - Aprobado: 11/12/21

ORCID: Manuel Alejandro Nieto González: 0000-0001-9653-3909, Sonia Patricia Millán Pérez: 0000-0002-2467-4697, Alejandra Correa Aldana: 0000-0003-1158-1624, María Paula Galvis Chaparro: 0000-0001-5213-1908, María Paula Herrera Centeno: 0000-0002-2382-1085, Valentina Correa Cortés: 0000-0001-8655-3121

## RESUMEN

Las porfirias son trastornos metabólicos hereditarios causados por deficiencias enzimáticas de la biosíntesis del grupo HEM. Con presentación en distintos grupos de edades, más común en infancia y tercera a cuarta década de la vida, se caracterizan por elevación de porfirinas, y manifestaciones variadas cutáneas y neuro viscerales. Describimos una serie de 3 casos de pacientes femeninas en tercera década de la vida con dolor abdominal severo e inespecífico y una amplia gama de manifestaciones clínicas con sus complicaciones a corto y largo plazo en quienes se diagnosticó porfiria aguda intermitente (PAI). Se hará revisión en la literatura para aportar al reconocimiento temprano de estas condiciones e instaurar de forma temprana el manejo específico e impactar en desenlaces irreversibles.

**Palabras clave:** Porfirias; Porfiria intermitente aguda; Porfiria eritropoyética; Porfobilinógeno; Ácido aminolevulínico; Dolor abdominal (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

Porphyrias are inherited metabolic disorders caused by enzymatic deficiencies of HEM group biosynthesis. Most common in childhood at the third and fourth decade of life. They are characterized by increased levels of porphyrins, and various cutaneous, neurological, and visceral manifestations. We describe a series of 3 cases of female patients in the third decade of life with abdominal pain and a wide range of clinical manifestations and short and long-term complications. Our review contributes to the early recognition of these diseases to establish early specific managements to impact on irreversible outcomes.

**Keywords:** Porphyrias; Porphyria, acute intermittent; Porphyria, erythropoietic; Porphobilinogen; Aminolevulinic acid; Abdominal pain (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

Las porfirias son trastornos metabólicos de baja incidencia. La más común a nivel global es la porfiria cutánea tarda (PCT), seguida de la protoporfiria eritropoyética (EPP) <sup>(1)</sup>. En Colombia la EPP tiene incidencia de 0,2 y prevalencia de 15,4 por cada millón de habitantes <sup>(2)</sup>. La porfiria aguda intermitente (PAI) es la más frecuente de las porfirias agudas, tiene herencia autosómica dominante y una tasa estimada de 0,5-1: 75 000 - 100 000 en algunos países europeos, en América Latina la prevalencia en la población Argentina es de 1: 125 000 <sup>(3-5)</sup>. La prevalencia exacta se desconoce debido a penetrancia incompleta y baja sospecha diagnóstica.

Las porfirias hepáticas agudas son PAI, porfiria del ácido delta aminolevulinico deshidratasa (ALAD), coproporfiria hereditaria (CPH) y porfiria variegata (PV) afectan aproximadamente a 20 000 personas, generalmente a mujeres en la tercera década de la vida, aunque es rara presentación previa a pubertad y después de menopausia, la ALAD la cual es más común en hombres y suele manifestarse antes de la pubertad o edad adulta se caracterizan por presentes síntomas agudos y crónicos por su compromiso sobre el sistema nervioso, el síntoma más común es dolor abdominal neuropático <sup>(3,5-7)</sup>.

Las porfirias eritropoyéticas son la EPP y la porfiria eritropoyética congénita (CEP). También se pueden

Citar como: Nieto González MA, Millán Pérez SP, Correa Aldana A, Galvis Chaparro MP, Herrera Centeno MP, Correa Cortés V. Dolor abdominal y parálisis flácida, una aproximación a las porfirias: serie de casos y revisión de la literatura. Rev Gastroenterol Peru. 2021;41(4):265-70. doi: <http://dx.doi.org/10.47892/rgp.2021.414.1258>

clasificar según presencia o ausencia de lesiones ampollosas, las ampollosas son la PCT, CEP, PV y CPH, las no ampollosas EPP y la protoporfiria ligada al cromosoma X (XLP) y protoporfirinas congénitas LPX que son extremadamente raras<sup>(3,6,7)</sup>; de las cuales ninguna presenta manifestaciones neurológicas. A continuación, se presenta 3 casos clínicos de interés por su presentación clínica y complicaciones potencialmente prevenibles al realizar intervención temprana.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1:

Se trata de una paciente de 32 años, quien ingresó al servicio de urgencias por presencia de dolor abdominal generalizado de 4 días de evolución, a los 2 días de inicio de los síntomas presentó sensación de parestias en miembros inferiores, progresó a miembros superiores asociado a debilidad distal de 4 extremidades y disartria. En el seguimiento intrahospitalario, presentó deterioro del patrón respiratorio sin requerimiento de ventilación mecánica invasiva. Una semana después presentó coluria. Se consideró sospecha de porfiria aguda intermitente y se solicitó porfobilinogeno en 24 horas, que es positivo. Se documentó una polineuropatía axonal motora pura en las neuroconducciones. Se indicó hemina durante 4 días con mejoría clínica.

### Caso 2:

Se trata de una paciente de 21 años, quien ingresó al servicio de urgencias por dolor abdominal agudo generalizado, presencia de delirium y crisis epiléptica, al ingreso presentó orina colúrica. Se sospechó porfiria aguda intermitente, se solicitó porfobilinogeno con resultado positivo. Se indicó hemina con mejoría de los síntomas.

En una hospitalización posterior, presentó nuevo episodio de dolor abdominal con deterioro del patrón respiratorio con posterior progresión a falla ventilatoria por cuadriparesia flácida. Requirió traqueostomía y gastrostomía por el trastorno deglutorio. Presentó atrofia muscular, cuadriparesia y dolor neuropático con presencia de disestesias y parestias de predominio distal.

En el seguimiento se logró oclusión de traqueostomía y gastrostomía, mejoría de fuerza en 4 extremidades.

### Caso 3:

Mujer de 22 años con dolor abdominal severo y estreñimiento de 4 días. Se llevó a cirugía por sospecha de vólvulo sin documentarse hallazgos intraoperatorios

anormales. Cursó además con 7 días de debilidad progresiva proximal en miembros inferiores y superiores. Posteriormente, presentó crisis epiléptica e hiponatremia. Durante evolución cursó con disautonomía y coluria. Se documentó polineuropatía axonal sensitivo motora aguda.

Se confirmó porfobilinogeno en orina, se inicia hemina. Su evolución fue tórpida progresa a falla ventilatoria requiriente soportes, complicaciones derivadas de estancia hospitalaria finalmente paciente fallece posterior a 3 paros cardiacos.

## Fisiopatología

El grupo hemo se produce principalmente en células eritropoyéticas para síntesis de citocromos, hemoproteínas, y hemoglobina en médula ósea. Ocho enzimas componen esta ruta metabólica. El primer paso es en la enzima delta-aminolevulinato sintasa (ALAS), que convierte glicina y Succinil-CoA con la ayuda del cofactor piridoxal-5-fosfato (derivado de la vitamina B6) en ácido delta-aminolevulinico (ALA) exclusivo para la síntesis de hemo<sup>(1,2,7)</sup>.

ALAS tiene dos presentaciones: ALAS1 y ALAS2. La primera se encuentra ubicada en el cromosoma 3 y hace referencia en este caso a las células hepáticas, mientras que la segunda se encuentra ubicada en el cromosoma X y se produce solo en eritroblastos de la médula ósea. ALAS1 es la enzima que limita la velocidad en que se produce hemo y se controla por retroalimentación negativa del hemo libre no comprometido con la síntesis de hemoproteínas, mientras ALAS2 es limitada por la disponibilidad de hierro y no se ve inhibida por el hemo<sup>(2,8,9)</sup>. En ALAS1 no se ha visto una mutación específica, pero sí se ha visto que la sobreexpresión de este es importante en las porfirias hepáticas agudas. Por otro lado, mutaciones en ALAS2 han causado anemia sideroblástica ligada al sexo o protoporifira ligada al cromosoma X<sup>(3)</sup>.

Continuando, la ALA desintegramos (ALAD) convierte el ALA en porfobilinogeno (PBG). Hasta ahora, tanto ALA como PBG se conocen comúnmente con los precursores de porfirina los cuales son potencialmente neurotóxicos. Luego la PBG desaminasa (PBGD) o también conocida como hidroximetilbilano sintasa (HMBS) convierte el PBG en hidroximetilbilano (HMB)<sup>(1,2,8)</sup>. Posteriormente el HMB, que es un tetrapirrol lineal, se reorganiza y se cicla con una inversión de un pirrol para formar la primera porfirina asimétrica conocida como uroporfirinogeno III gracias a la uroporfirinogeno sintasa (UROS)<sup>(3)</sup>. El resto de HMB que haya sobrado se cicla en forma no enzimática y se forma el uroporfirinogeno I simétrico<sup>(3)</sup>. El siguiente paso es que la uroporfirinogeno descarboxilasa (UROD) convierte el uroporfirinogeno I o III en coproporfirinogeno I o III. Posteriormente, la coproporfirinogeno oxidasa (CPOX) convierte exclusivamente el coproporfirinogeno

III en protoporfirinógeno IX. En el antepenúltimo paso, la protoporfirinógeno oxidasa (PPOX) oxida en protoporfirinógeno IX eliminando seis protones y forma la protoporfirina IX que es el único intermedio de porfirina oxidado en la vía. Finalmente, la ferroquelatasa (FECH) inserta el hierro en la protoporfirina IX para formar el hemo. Las enzimas ALAS, CPOX, PPOX y FECH son mitocondriales, y las cuatro intermediarias ALAS, PBGD, UROS y UROD son citoplasmáticas. La anomalía de una enzima por déficit o sobreexpresión ocasiona los distintos tipos de porfirias, tienen patrón de transmisión genética mendeliana y no mitocondrial <sup>(3)</sup>.

A pesar de que las porfirias que presentan disfunción neurológica tengan déficit en diferentes enzimas (PAI en PBGD, porfiria del ácido delta aminolevulinato en ALAD, VP en PPOX y CPH en CPOX) hay algo en común que tienen y es la sobreestimulación de ALAS1. Realmente se desconoce el mecanismo exacto de la disfunción neurológica que se da, pero la hipótesis principal es que ALA y otros metabolitos sobre producidos por el hígado son neurotóxicos y pueden generar disfunción metabólica celular generando un deterioro de energía intracelular <sup>(2,7,9,10)</sup>. Se ha visto que ALA puede atravesar la barrera hematoencefálica y generar efectos tóxicos directos en el cerebro tras presentar un proceso de autooxidación que genera radicales libres que conducen a peroxidación lipídica, además de generar daño oxidativo en las mitocondrias del hígado <sup>(11)</sup>. El estrés oxidativo se ha propuesto como un factor importante en los desórdenes oxidativos que se ha respaldado por experimentos in vitro donde ALA induce inhibición de la formación de mielina por los oligodendrocitos <sup>(11)</sup>.

## DISCUSIÓN

Las crisis de porfirias aguda son poco frecuentes y son ocasionadas por acumulación de precursores

de porfirinas como PBG y ALA. El 5% de las crisis se presentan en menores de 14 años y se deben considerar como diagnóstico diferencial en dolor abdominal de etiología desconocida en infancia tardía y adolescencia. Tienen mortalidad de 20 a 25% en los primeros 5 años después del primer evento <sup>(1,11,12)</sup>.

El compromiso gastrointestinal, se caracteriza por dolor abdominal (85-95% de pacientes) de intensidad severa, constante mal localizado que, con frecuencia, como se describió, obliga a la realización de cirugía abdominal sin documentarse hallazgos anormales. Además, hay disautonomía dada por taquicardia (en el 80%) o diaforesis. Entre los síntomas neuropsiquiátricos el más temprano es insomnio, pero se ha descrito también agitación, ansiedad, alucinaciones, apatía, depresión, alteración del estado de conciencia desde somnolencia hasta coma. Se puede presentar parálisis bulbar, compromiso en pares craneales, neuropatías periféricas, en casos severos parálisis flácida con progresión a tetraparesia y disfunción de músculos respiratorios con riesgo de falla ventilatoria y muerte. La tetraparesia es aguda y secundaria a una polineuropatía axonal. Clásicamente se describe un compromiso motor puro, pero no es infrecuente encontrar compromiso sensitivo-motor como el encontrado en las pacientes. Esta polineuropatía simula un síndrome de Guillain-Barré y es potencialmente reversible con rehabilitación, sin embargo, en ocasiones el daño es permanente. Se ha descrito también cambios de color en orina posterior a exposición a luz solar <sup>(1,11,12)</sup>.

Se deben identificar presencia de factores predisponentes para las crisis de porfirias, entre ellos el uso de algunos medicamentos no seguros (Tabla 1) que ocasionan inducción de ALAS1 y enzimas del citocromo P450 <sup>(13)</sup>.

Las crisis neuroviscerales se presentan en PAI, HCP, VP, ADP las cuales tienen características resumidas en

**Tabla 1.** Seguridad de medicamentos en pacientes con porfiria.

Anticonvulsivantes		Otros medicamentos		Otros medicamentos	
Fenitoína	No seguro	Anticonceptivos orales	No seguro	Fluconazol	No seguro
Barbitúricos	No seguro	Progestágenos	No seguro	Sulfas	No seguro
Ácido Valproico	No seguro	Espironolactona	No seguro	Nitrofurantoina	Probablemente inseguro
Carbamazepina	No seguro	Furosemida	Probablemente seguro	Rifampicina	Probablemente inseguro
Clonazepam	Probablemente inseguro	Opioides	Probablemente seguro	Warfarina	Probablemente seguro
Lorazepam	Probablemente seguro	Ibuprofeno	Probablemente seguro	Penicilinas	Probablemente seguro
Gabapentina	Probablemente seguro	Litio	Probablemente seguro		
Sulfato de magnesio	Probablemente seguro				
Propofol	Probablemente seguro				

	Probablemente seguro
	Probablemente inseguro
	No seguro

Adaptado de Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med. 2017;377(9):862-72.

**Tabla 2.** Clasificación de porfirias en formas cutáneas y no cutáneas.

Tipo	Edad de inicio	Incidencia	Clínica
<b>Porfirias cutáneas</b>			
Porfiria cutánea tarda	3-4 década vida	Porfiria más común a nivel mundial	Presencia de lesiones como vesículas, ampollas, escoriación, costras, cicatrices, hiperpigmentación, hipertrichosis, presencia de fotosensibilidad moderada a severa.
Protoporfiria eritropoyética	Infancia temprana (1-4 años), inicio tardío extremadamente rara	Segunda en incidencia después de Porfiria Cutánea Tarda	Eritema doloroso, edema, púrpura, engrosamiento de la piel, cicatrices cerosas. Hasta un 5% puede presentar enfermedad hepática severa.
Protoporfiria dominante ligada al X	Infancia temprana (1-4 años), inicio tardío extremadamente rara	extremadamente rara	Síntomas cutáneos indistinguibles de la protoporfiria eritropoyética
Porfiria variegata	2-3 década de vida	Relativamente rara	Síntomas cutáneos similares a la porfiria cutánea tarda. Ataques neuro viscerales agudos similares a los intermitentes agudos Porfiria (porfiria neuro cutánea)
Coproporfiria hereditaria	Usualmente no antes de pubertad	Muy rara	Síntomas cutáneos similares a la porfiria cutánea tarda. Ataques neuro viscerales agudos similares a los intermitentes agudos Porfiria (porfiria neuro cutánea)
Porfiria eritropoyética congénita	Infancia/primer década de la vida	Muy rara	Vesículas, ampollas, erosiones, ulceraciones, costras, milia, cicatrices, hiperpigmentación e hipertrichosis. Mutilación; anemia hemolítica; hepatoesplenomegalia; eritrodoncia. Curso clínico muy severo.
<b>Porfirias no cutáneas</b>			
Porfiria aguda intermitente	2-4 década de la vida, raro antes de pubertad	0,5-1 por 100.000	Ataques neuro viscerales agudos. Sin fotosensibilidad. Agudo
Porfiria por deficiencia de ácido d-aminolevulínico deshidratasa	Inicio temprano y tardío posible	Extremadamente rara	Ataques neuro viscerales agudos. Sin fotosensibilidad. Agudo

	Lesiones similares a porfirias cutáneas
	Lesiones similares a protoporfiria eritropoyética
	Porfiria eritropoyética congénita
	No fotosensibilidad

Adaptado de Livideanu CB et al. Late-onset X-linked dominant protoporphyria: An etiology of photosensitivity in the elderly. *J Invest Dermatol.* 2013;133(6):1688–90

la (Tabla 2). Estas tienen dos variantes, una manifiesta y otra latente (portador con potencial riesgo de desarrollo de enfermedad). El diagnóstico de la manifiesta se basa en medición de actividad deficiente de PBGD en eritrocitos y/o identificando una mutación de PBGD / HMBS en un individuo con síntomas y hallazgos bioquímicos compatibles con PAI (síntomas neuroviscerales y PBG urinario sustancialmente elevado, con poca o sin elevación de las porfirinas plasmáticas y fecales). La prueba de mutación del gen PBGD/HMBS es la más confiable y se detecta en el 95% de pacientes con AIP, aproximadamente el 90% tendrá una actividad deficiente de PBGD eritrocitaria <sup>(1,9,14,15)</sup>.

Respecto a la PAI latente se identifica mutación del gen que afecta la actividad de PBGD en un individuo sin síntomas de AIP. También se utiliza el término para individuos con ausencia de síntomas durante años con o sin elevación de PBG. La PBG en orina es la prueba de detección de primera línea más importante cuando se sospecha AHP <sup>(1)</sup>.

- Si los resultados son positivos (p. Ej., Nivel de PBG > 10 mg por g de creatinina [o > 10 mg/L]), el tratamiento con hemina puede (y normalmente debe) iniciarse sin demora si las manifestaciones clínicas son graves
- Si los resultados son negativos (p. Ej., Nivel de PBG < 5 mg por g de creatinina [o < 5 mg/L]), es apropiado realizar pruebas para otras condiciones en el diagnóstico diferencial <sup>(1)</sup>.

Se deben obtener muestras adicionales para determinar el tipo de AHP antes de iniciar el tratamiento. Obtenemos las siguientes muestras:

- Porfirinas en orina
- Porfirinas plasmáticas
- Porfirinas fecales
- \* *No se necesitan recolecciones extendidas (24 horas)*. <sup>(1)</sup>

El manejo para las porfirias agudas depende de la severidad del cuadro clínico <sup>(12)</sup>. Se deben identificar

los potenciales desencadenantes del evento, entre ellos fármacos no seguros en porfirias. Al examen físico se debe evaluar la presencia de cifras tensionales elevadas o taquicardia. En caso de signos de dificultad respiratoria se deberá trasladar de forma temprana al paciente a unidad de cuidados intensivos por riesgo de falla ventilatoria y requerimiento de ventilación mecánica<sup>(3,11,12,16)</sup>.

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más común. Es secundario a SIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH), niveles moderados a severos es indicación de inicio de Hemina. Se debe evaluar la función renal y niveles de creatina-fosfoquinasa (CPK) debido a que lesión renal aguda y rhabdomiólisis son complicaciones infrecuentes de porfiria, pero potencialmente mortales<sup>(12)</sup>.

Una crisis se considera moderada a severa si presenta encefalopatía, debilidad muscular, alteración respiratoria, hiponatremia moderada a severa o dolor abdominal que requiera hospitalización y uso de opioides de alta intensidad para manejo sintomático<sup>(12)</sup>.

En crisis moderadas a severas está indicado el uso de Hemina (Heme argintato), actúa suprimiendo la hiperfunción del primer paso enzimático ALAS1 por supresión de esta enzima ocasiona reducción en la síntesis de los precursores tóxicos ALA y porfobilinogeno. Se administran 3-4 mg/kg disueltos en 100 ml de solución salina al 0,9% por vía intravenosa central en dosis única al día con infusión en 30 minutos. Su dosis máxima es 250 mg/día durante 4 días<sup>(12)</sup>. Se debe proteger la dilución de la luz solar con cobertura opaca o de aluminio. La hemina se puede administrar durante el embarazo<sup>(12)</sup>.

La dextrosa está indicada en crisis agudas leves, al reducir la excreción de precursores de porfirina por efecto represivo en inducción de ALAS1, tiene menor efecto respecto a hemina. Se puede utilizar dextrosa al 10% intravenosa con 500 ml cada 6 horas, total 200 gramos<sup>(12)</sup>.

El manejo del dolor se basa en opioides de baja y alta intensidad los cuales son medicamentos seguros y efectivos en porfirias. Se debe evitar la dipirone por su potencial porforinogénico. Ondansetrón y clorpromazina se prefieren sobre la metoclopramida para el manejo de náuseas y emesis. Las crisis epilépticas son secundarias a disfunción del sistema nervioso central o a hiponatremia severa. Se pueden utilizar de forma segura y efectiva levetiracetam y benzodiacepinas. Se deben evitar barbitúricos y carbamazepina por su potencial porforinogénico. La hipertensión y taquicardia se deben manejar con betabloqueadores como labetalol, atenolol y propranolol. Es importante una vigilancia estricta debido al riesgo de disautonomía, hipotensión, bradicardia y deshidratación<sup>(12)</sup>.

En caso de infección se debe tratar de forma temprana con cubrimiento antibiótico según el foco sospechado, se deben evitar sulfonamidas por su potencial porforinogénico<sup>(12)</sup>.

En conclusión, es importante considerar el diagnóstico de porfiria aguda en pacientes jóvenes con dolor abdominal, difuso, inespecífico y severo, sobre todo si han tenido antecedentes de enfermedad psiquiátrica (ansiedad, psicosis o depresión). Así mismo, como se documentó en los casos descritos, los pacientes pueden cursar con dolor abdominal y una polineuropatía aguda similar a un síndrome de Guillain-Barré de características axonales y de predominio motor.

Es fundamental reconocer las manifestaciones clínicas tempranas para prevenir las complicaciones y potenciales secuelas.

**Conflicto de intereses:** Los autores no declaran conflictos de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parera VE, De Siervi A, Varela L, Rossetti MV, Batlle AM. Acute porphyrias in the Argentinean population: a review. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2003;49(4):493-500.
2. Jaramillo-Calle DA. Incidencia y prevalencia de la protoporfiria eritropoyética en Colombia, 2014-2018. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112(2):186-8. doi: 10.1016/j.ad.2019.04.019.
3. Means RT Jr, Anderson KE, Tirnauer JS. Porphyrias: An overview [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [citado el 29 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/porphyrias-an-overview>
4. Jaramillo-Calle DA, Zapata-Cárdenas A. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la Porfiria intermitente aguda. *Med Interna Mex*. 2017;33(5):655-67. doi: 10.24245/mim.v33i5.1405.
5. Mejía JJ, Jaramillo G, Gómez LF, Jaramillo MA, Caballero D. Porfirias agudas: manifestaciones inespecíficas y manejo terapéutico específico. *Repert Med Cir*. 2020;29(1):19-31.
6. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. *Gastroenterology*. 2019;157(2):365-381.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.050.
7. Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet*. 2010;375(9718):924-37. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61925-5.
8. Thunell S. (Far) Outside the box: genomic approach to acute porphyria. *Physiol Res*. 2006;55 Suppl 2:S43-66.
9. 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 Bioquim Clin Latinoam*. 2016;50(4):547-73.
10. Simon NG, Herkes GK. The neurologic manifestations of the acute porphyrias. *J Clin Neurosci*. 2011;18(9):1147-53. doi: 10.1016/j.jocn.2011.01.003.
11. NG S, Simon NG, Herkes GK. The neurologic manifestations of the acute porphyrias. *J Clin Neurosci*. 2011;18(9):1147-53. doi: 10.1016/j.jocn.2011.01.003. Erratum in: *J Clin Neurosci*. 2012;19(9):e5.
12. Castellbón Fernández FJ, Solares Fernandez I, Arranz Canales E, Enríquez de Salamanca Lorente R, Morales Conejo M. Protocol for patients with suspected acute porphyria. *Rev*

- Clínica Española (English Ed). 2020;220(9):592-6. doi: 10.1016/j.rceng.2019.10.011.
13. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. N Engl J Med. 2017;377(9):862-72. doi: 10.1056/NEJMra1608634.
  14. Kawada T. Chronic kidney disease, physical frailty and cognitive impairment. Geriatr Gerontol Int. 2017;17(4):669-70. doi: 10.1111/ggi.12904.
  15. Frank J, Poblete-Gutiérrez P, Neumann NJ. Photosensitivity in the elderly - Think of late-onset protoporphyria. J Invest Dermatol. 2013;133(6):1467-71. doi: 10.1038/jid.2013.80.
  16. Stein P, Badminton M, Barth J, Rees D, Stewart MF. Best practice guidelines on clinical management of acute attacks of porphyria and their complications. Ann Clin Biochem. 2013;50(Pt 3):217-23. doi: 10.1177/0004563212474555.

**Correspondencia:**

Sonia Patricia Millán Pérez Correo  
Pontificia Universidad Javeriana. Colombia  
E-mail: s.millan@javeriana.edu.co