



INNOVAR ES...

Porfiria hepática aguda: la gran simuladora en las páginas de la historia



Entrevista con **SUSANA MONROY**, médica genetista y fundadora de la agrupación de pacientes Porfiria México.

Imagen: Shutterstock

Los distintos tipos de porfiria hepática aguda son enfermedades debilitantes, discapacitantes y potencialmente mortales. Si bien existen tratamientos que pueden limitar los daños que causa este padecimiento y ayudar a controlarlo, las personas que viven con porfiria enfrentan los estigmas y la demora en el diagnóstico, que puede tardar años en llegar. Por eso es importante conocer sus signos y su historia.

¿Qué es la porfiria hepática aguda?

Las porfirias son ocho enfermedades, que en algunas ocasiones comparten algunos datos entre sí y en otras son totalmente únicos. Todas las porfirias tienen en común una deficiencia enzimática en el ciclo de formación de un compuesto vital llamado hem o hemo. Las porfirias hepáticas agudas se diferencian porque el defecto enzimático se encuentra en el hígado.

Hay cuatro tipos de porfirias hepáticas agudas: la porfiria aguda intermitente, que constituye el 80% de todos los casos, la porfiria variegata, la coproporfiria hereditaria y la porfiria por deficiencia de ALAD (ácido delta-aminolevulínico deshidratasa), la más rara de todas.

¿Qué hace la molécula hem?

El grupo hem es el componente principal de la hemoglobina en la sangre. En el hígado tiene varias funciones.

Una de las más importantes es la formación de citocromos, enzimas que son responsables del metabolismo de fármacos, toxinas y compuestos endógenos como las hormonas. No podemos tener un sistema hepático de detoxificación sin producción de grupo hem. Además, el hem es componente de

muchas otras proteínas estructurales o esenciales como la mioglobina.

¿Desde cuándo se conoce la porfiria?

Se cree que Hipócrates fue quien describió por primera vez algo relacionado con la síntesis del hem, porque el nombre de porfiria viene del griego *porphura*, que significa morado o púrpura. La orina de los pacientes con porfiria toma una coloración rojiza o violácea, y el médico griego fue el primero en describir lo que ocurría en aquellos sujetos cuya orina tenía esa coloración anormal.

Probablemente el paciente con una supuesta porfiria más famoso es el rey Jorge III de Inglaterra, quien llegó al trono en 1760 y unos 18 años después tuvo el primer ataque agudo, que le duró cerca de seis o siete meses, durante los cuales se refiere que experimentó debilidad, dolor y coloración anormal en la orina.

Uno de los primeros estudios para identificar desde el punto de vista bioquímico a aquellos que fueran portadores de porfiria lo hizo el padre de la medicina basada en evidencia, Archibald Cochrane, a mediados del siglo XX. Cochrane tenía porfiria variegata y su hermana Helen estuvo internada en un hospital psiquiátrico,

porque tuvo episodios de psicosis. El doctor se dedicó a tratar de identificar a los miembros de su familia que pudieran tener este padecimiento, y de esa manera descartó que lo que afectaba a su hermana fuera psicosis senil.

A partir de la década de 1970 las porfirias tomaron relevancia médica. Se buscó agrupar a los pacientes, tratar de describir la enfermedad y dar un tratamiento específico y efectivo para los pacientes.

¿A cuántas personas afecta la porfiria hepática aguda?

Las porfirias hepáticas son enfermedades un tanto engañosas cuando hablamos de incidencia, prevalencia o frecuencia. Debido a que presentan un fenómeno llamado no penetrancia, sólo un pequeño porcentaje de las personas que son portadoras de la mutación de alguna de las formas de porfiria hepática va a desarrollar síntomas en algún momento de la vida. La gran mayoría la va a portar de manera silenciosa, no va a tener síntomas ni tampoco la sobreproducción de sustancias anormales que le darán la coloración púrpura a la orina. Esto hace muy complicado tratar de estimar cuántos individuos tienen porfiria o están en riesgo de desarrollar un ataque agudo.

Se dice que en Europa la prevalencia total es de alrededor de 5.9 a 6 millones de sujetos. En Suecia, los portadores pueden ser tan frecuentes como 1 de

Requerimos de un **gran trabajo de sensibilización para que las personas que viven con porfiria** tengan un mayor acceso a tratamientos innovadores.

cada 2,000 individuos, por causa de una mutación que ha pasado de generación en generación.

Para la porfiria variegata tenemos cerca de 1 en cada 100 mil individuos en Europa, pero en Sudáfrica es tan frecuente como entre 1 y 3 individuos por cada 1,000. De la coproporfiria hereditaria no tenemos números a nivel mundial. Por último, de la porfiria por deficiencia de ácido ALAD se han reportado sólo cerca de seis casos en la literatura mundial.

En México estamos absolutamente a ciegas respecto a esta enfermedad. La mejor manera de identificar a aquellos portadores latentes o asintomáticos es a través de estudios de genética que,

una vez que se tiene el primer caso, deben extenderse a toda la familia. Desafortunadamente, en el país no tenemos acceso de manera regular a este tipo de estudios.

En aquellas personas en las que sí se manifiesta la enfermedad, ¿de qué manera afecta su calidad de vida, así como la de sus familias y de las personas que viven con ellos?

Si no se reconocen y tratan a tiempo, las porfirias hepáticas agudas son debilitantes, discapacitantes y potencialmente mortales. El cuadro clínico clásico se denomina ataque agudo de porfiria. Es un evento que se presenta de manera súbita y pone en riesgo la vida del paciente. Habitualmente inicia con un dolor abdominal y se puede complicar con datos de neuropatía periférica o daño al sistema nervioso periférico en brazos, piernas o tórax. Si no se atiende adecuadamente, puede dar pie a una debilidad progresiva que puede dejar al paciente prácticamente paralizado del cuello hacia abajo, lo que puede generar parálisis respiratoria.

Los pacientes que tienen ataques recurrentes los presentan más de cuatro veces en un periodo de doce meses. Algunos pueden tener menos, uno o dos por año, pero entre cada ataque pueden tener sintomatología crónica muy debilitante como dolor, que desafortunadamente llegan a normalizar como algo habitual, cuando no debería

ser. Estos pacientes también tienen fatiga crónica muy severa, náusea, vómito. Su calidad de vida se va mermando crónicamente.

Todo esto es obviamente una carga para las personas que viven con porfiria, porque van a estar totalmente incapacitadas para tener o mantener un trabajo continuo. Les cuesta muchísimo concentrarse y no tienen funciones ejecutivas adecuadas, lo cual repercute en la vida social y en la vida familiar. Alguien que tiene estos síntomas crónicos va a requerir del apoyo de madres, padres, esposos o tener un cuidador.

A mayor escala, impacta a los países, porque implica que hay un número de personas que no pueden reincorporarse a la vida productiva y laboral.

¿Cuáles son los retos para el diagnóstico oportuno de la porfiria?

A la porfiria aguda se le llama la gran simuladora, porque sus síntomas y signos son comunes a muchas enfermedades que son más frecuentes y prevalentes. En México o en cualquier parte del mundo, un paciente con porfiria hepática aguda puede tener una odisea diagnóstica de hasta 15 años desde que inician los síntomas hasta que un médico llega al diagnóstico de porfiria.

Ocurre a menudo que las personas acudan a una sala de urgencias durante un ataque agudo, pero sus síntomas son desestimados. En Estados Unidos, que actualmente atraviesa una epidemia de

PORFIRIA HEPÁTICA AGUDA



EN SÍNTESIS

Las porfirias tienen en común una deficiencia enzimática en el ciclo de formación de un compuesto vital llamado hem. En el caso de los cuatro tipos de porfirias hepáticas agudas, esta deficiencia se encuentra en el hígado.

Su cuadro clínico característico se denomina ataque agudo de porfiria. Se presenta de manera súbita, habitualmente inicia con un dolor abdominal y sus consecuencias pueden ser debilitantes, discapacitantes y potencialmente mortales.

Los síntomas son comunes a muchas enfermedades que son más frecuentes y prevalentes. Para una persona pueden transcurrir hasta 15 años desde que inician los síntomas de porfiria hasta que un médico llega al diagnóstico.

Actualmente existen tratamientos indicados para tratar los ataques agudos de porfiria y también para controlar la frecuencia de dichos ataques, lo cual abre la posibilidad de que los pacientes recuperen su calidad de vida.

uso excesivo de opioides, muchos de estos pacientes llegan a ser etiquetados como buscadores de opioides, porque acuden con frecuencia en busca de tratamiento para dolor sin una causa aparente. Muchos otros pacientes son mal diagnosticados con fibromialgia, especialmente si son de sexo femenino, porque tanto en la fibromialgia como en las porfirias hepáticas hay ausencia de datos clínicos comprobables en estudios comunes de laboratorio o radiología.

Cuando no lo atienden adecuadamente, el propio paciente se siente tan estigmatizado que deja de buscar ayuda.

Debido a la intoxicación presente en el organismo, hay un grupo de pacientes que, además de dolor y neuropatía, presentan convulsiones y síntomas psiquiátricos prácticamente psicóticos. Es probablemente el caso del rey Jorge III, que fue obligado a abdicar porque se creía que estaba loco. Pero como esta, hay muchas otras historias de personas que han terminado paralizadas o internadas en hospitales psiquiátricos, porque nadie creía que su sintomatología fuera real.

Por eso, creo yo que la piedra angular es creerle al paciente. Es esencial educar a los grupos de médicos que podrían estar en primer contacto con estos pacientes, como son los que están en las salas de urgencias. Si un paciente se complica rápidamente –porque son pacientes que van a llegar en estado crítico a las unidades de cuidados intensivos–, los médicos intensivistas,

los internistas, los neurólogos, hasta los propios psiquiatras deben estar alertas y preguntarse si puede ser porfiria.

En realidad, el diagnóstico de la enfermedad es muy sencillo. Se trata de un estudio único que requiere que, en el momento en el que el paciente tiene un episodio agudo, se tome una muestra de orina y se haga una cuantificación del porfobilinógeno: si este sale varias veces arriba del valor de referencia, hay un diagnóstico y se debe iniciar de inmediato el tratamiento que salvará la vida del paciente y evitará complicaciones derivadas del ataque agudo.

Después se podrá consultar al especialista en porfirias para tratar de determinar cuál es el tipo específico y cuál sería el tratamiento ideal a largo plazo, pero los ataques agudos no deben dejarse pasar. Hay que tratarlos de manera agresiva para evitar complicaciones, morbilidad, mortalidad y eventualmente llegar a un diagnóstico.

¿Cuáles han sido los tratamientos para la porfiria hepática aguda?

Durante mucho tiempo, el tratamiento preferido era la infusión de altas dosis de glucosa intravenosa, y recomendar al paciente que consumiera en estos periodos libres de ataque una cantidad monstruosa de carbohidratos. Esto se hacía con el afán de mantener a raya a la enzima hem-oxigenasa, que de manera natural se dedica a la degradación del grupo hem, una vez que este ha sido utilizado o cuando existe

una sobreproducción. La hem-oxigenasa se activa cuando el paciente está en periodos de ayuno muy prolongados o sigue dietas bajas en calorías, de ahí la necesidad de aumentar el consumo calórico, para evitar la destrucción de las reservas de hem.

Si bien este tratamiento sigue siendo un coadyuvante en ciertos casos, no cumple con la necesidad de volver a llenar estas reservas. Y muchos pacientes, lejos de tener una mejora en la calidad de vida, desarrollaban sobrepeso y obesidad.

A mediados de los años 80 se pudo aislar la hemina humana, una molécula natural y necesaria para las células. La hemina humana es el tratamiento específico para los ataques agudos. Se administra de forma intravenosa para que las células hepáticas reciban una cantidad de hem suficiente para detener la sobreproducción de sustancias tóxicas, las cuales, se cree, son la causa de los ataques agudos. Con este tratamiento hay una mejoría de los síntomas y se elimina el riesgo de parálisis. Desde la década de los ochenta, cuando se empezó a usar hemina humana, hemos visto también que la mortalidad y las complicaciones derivadas del ataque agudo han disminuido de manera muy importante.

Una vez que se contó con este tratamiento, se generó una necesidad no resuelta. La hemina humana está diseñada y se debe de utilizar para el control, manejo y tratamiento de un ataque agudo, pero ¿qué pasa con aquellos pacientes con síntomas crónicos o con ataques muy

recurrentes? No existía un medicamento que previniera las recaídas.

¿Cómo se han resuelto esas necesidades gracias a la innovación?

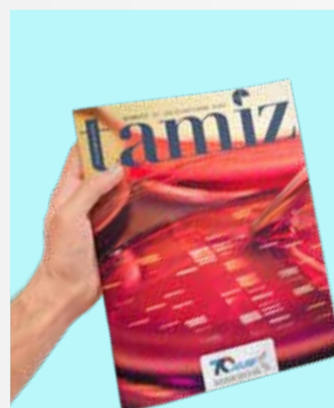
Desde mediados de los años ochenta hemos tenido un avance vertiginoso. Se intentó formular la enzima recombinante para la porfiria aguda intermitente a principios de los años dos mil, pero no se logró llevar a buen término. Posteriormente, a principios de la década de 2010, se intentó hacer un estudio de terapia génica, que no pasó de pruebas en animales. Era algo extraordinariamente complicado, debido al daño crónico que presenta el hígado de las personas que eventualmente podrían beneficiarse de este tratamiento.

Simultáneamente, a principios de este siglo se hicieron investigaciones sobre una pequeña molécula que se llama ARN de interferencia, que está presente en pequeñas cantidades en el cuerpo y es capaz de silenciar de manera específica algunos genes. Esta tecnología sirvió de base para un tratamiento específico capaz de silenciar ese motor de sobreproducción de compuestos tóxicos, llamado ácido delta-aminolevulínico sintasa 1, o ALAS1. Se trata de una pequeña cadena de ARN de interferencia que tiene afinidad por el gen encargado de sintetizar la ALAS1. Se administra de manera subcutánea y es capaz de llegar a las células del hígado. Una vez ahí, se adhiere al gen ALAS1 y lo silencia de manera específica, preferencial

y temporal, para seguir produciendo la pequeña cantidad de hem que el paciente tiene en su sistema, a la vez que bloquea de manera muy efectiva la sobreproducción de ácido delta-aminolevulínico y de porfobilinógeno, que se cree son las causantes de la sintomatología neurológica, la fatiga, náusea y demás.

Este medicamento fue probado en un ensayo fase 3 que inició en 2018, y para 2019 se aprobó por la FDA; actualmente también está aprobado por la EMA. Sus resultados son sorprendentes, se ha visto una disminución importantísima en la tasa anualizada de ataques agudos de porfiria, por lo tanto, en las recaídas y recurrencias. Al cabo de varios meses de utilización, los pacientes también refieren una importante mejoría en estos síntomas que merman calidad de vida.

Esta molécula nos ofrece no solo la posibilidad de controlar la frecuencia de los ataques, sino también de devolverle al paciente la posibilidad de recuperar calidad de vida y regresar a la vida laboral. En nuestro país, requerimos de un gran trabajo para sensibilizar a las autoridades del sector salud para que las personas que viven con porfiria tengan un mayor acceso a estos tratamientos innovadores.



Este artículo fue publicado en el número 10 (julio / octubre 2022) del *Tamiz Cuatrimestral*

[Leer aquí](#)