

Porfiria y embarazo

Carlos Wolff^a, Rodolfo Armas Merino

Porphyria and pregnancy. Review of 17 women

Background: Hormonal changes, prolonged fasting due to vomiting and some medications used during pregnancy, may cause an acute crisis of porphyria, sometimes unveiling a latent disease. Porphyria may also affect the evolution of pregnancy. **Aim:** To study the reciprocal influence in the evolution of both pregnancy and porphyria. **Material and methods:** Retrospective review of medical records of women with porphyria followed by the authors. If additional information was required, an additional visit to the clinic was scheduled. The characteristics of pregnancy, delivery and the newborn were analyzed. **Results:** Information about 60 pregnancies in 17 women aged 18 to 43 years was gathered. Among women with acute porphyria, one with coproporphyria had four pregnancies, nine with variegate porphyria had a total of 34 pregnancies and two with acute intermittent porphyria had six pregnancies. Five women with porphyria cutanea had a total of 16 pregnancies. Influence of porphyria in pregnancy: Compared to the general population, no differences were observed in birth weight of newborns, frequency of gestational hypertension, term or preterm deliveries of live newborns, spontaneous abortions nor in tubal pregnancies; there was a high frequency of hyperemesis gravidarum. Influence of pregnancy in porphyria: 5 of the 12 patients with acute porphyria, had an acute porphyria crisis, 3 during the puerperal period and 2 during pregnancy (42% of women, 11% of pregnancies). All these crises were associated to the administration of medications. All patients survived. Two of these women had six ulterior pregnancies without complications. **Conclusions:** Women with porphyria that become pregnant have a higher frequency of hyperemesis gravidarum. Crises among women with acute porphyrias, were always associated with the use of potentially dangerous medications (Rev Méd Chile 2008; 136: 151-6).

(Key words: Hyperemesis gravidarum; Porphyrias, hepatic; Pregnancy complications)

Recibido el 1 de junio, 2007. Aceptado el 24 de septiembre, 2007.

Laboratorio de Investigaciones Clínicas, Departamento de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aBioquímico

Las porfirias son un grupo de enfermedades de origen genético o adquirido que tienen como característica común una alteración en la actividad de una o varias enzimas de la vía metabólica del

grupo hem¹, lo que ocasiona un aumento en la circulación, excreción y acumulación en tejidos de porfirinas o precursores de ellas.

El grupo hem es un complejo ferroso de la protoporfirina-IX, sintetizado por todas las células, pero principalmente en el hígado y el tejido eritropoyético. En este último, el grupo hem se combina con la globina para formar la hemoglobina. En el hígado, una proporción importante del

Correspondencia a: Carlos Wolff. Casilla 33052, Correo 9, Santiago, Chile. Fono/Fax: 56 2 6817414.
E mail: cwf1255@yahoo.es

pool de hem está asociado al complejo del citocromo P₄₅₀, que forma parte del sistema microsomal que participa en el metabolismo de drogas.

Se distinguen diversos tipos de porfiria dependiendo del sitio del defecto enzimático en la vía metabólica del hem. Las variedades que presentan sobreproducción de los precursores de las porfirinas -ácido delta aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG)- suelen presentar crisis agudas, las que pueden ser muy graves y causa de muerte. Estas crisis se caracterizan por síntomas digestivos (dolor cólico, vómitos, estreñimiento), neuropsíquicos (paresias, parestesias, parálisis, confusión, depresión, alucinaciones y psicosis), cardiovasculares (taquicardia e hipertensión) y otros (secreción inadecuada de la hormona antidiurética, intolerancia a la glucosa, alteración de los niveles de la hormona del crecimiento e hipercolesterolemia)¹. Su patogenia ha sido explicada en parte por un efecto neurotóxico del ALA y por un déficit del grupo hem².

Los pacientes con variedades de porfirias que presentan producción aumentada de porfirinas manifiestan fotosensibilidad debido a la activación de estos compuestos por acción de la luz UV. Las alteraciones cutáneas se caracterizan por eritema y ampollas, que al mejorar dejan cicatrices hiper o hipopigmentadas.

La Tabla 1 resume las características de los diversos tipos de porfirias: la alteración enzimática principal, el cuadro clínico y la prueba de laboratorio más importante para el diagnóstico³.

Durante los últimos meses del embarazo, las mujeres no porfíricas presentan excreción urinaria aumentada de ALA y coproporfirinógeno y, en ocasiones, también de PBG y uroporfirinógeno, pero en mujeres embarazadas porfíricas la excreción de estas sustancias es significativamente más alta⁴.

Es importante conocer el comportamiento clínico de las porfirias en mujeres embarazadas, aun cuando su asociación es infrecuente, ya que los desequilibrios hormonales, el ayuno prolongado debido a los vómitos y el empleo de algunas drogas durante el embarazo pueden desencadenar una crisis aguda porfírica. Además, la porfiria puede alterar la evolución del embarazo.

La información disponible sobre porfiria y embarazo es escasa, antigua, contradictoria y en alguna medida, referente a casos individuales⁵⁻⁷. Neilson en 1958⁸, informa un empeoramiento de la enfermedad en 95% de las pacientes, con un índice de mortalidad materna de 42% debido a crisis aguda. Hunter en 1971⁹, en revisión de la literatura, encontró 73 casos de porfiria aguda (68 con porfiria aguda intermitente (AIP) y 5 con porfiria variegata (VP)), en que hubo exacerba-

Tabla 1. Características principales de las variedades de porfiria

Variedad de porfiria (otra denominación)	PD ALAs (Porfiria de Döss)	PAI Porfiria sueca	PEC Porfiria de Günter	PCT	CP	PV Porfiria Sudafricana	PPE
Origen	Hereditario	Hereditario	Hereditario	Hereditario o adquirido	Hereditario	Hereditario	Hereditario
Enzima defectuosa	ALA sintasa	PBG deaminasa	URO sintasa	URO decarboxilasa	COPRO oxidasa	PROTO oxidasa	Ferroquelatasa
Porfirina o precursores aumentados	ALA, coproporfirinas urinarias	PBG urinario	Uroporfirina I urinaria	Uroporfirina III urinaria	Coproporfirinas urinarias y fecales	Protoporfirina urinaria y fecal	Protoporfirina sanguínea
Compromiso clínico	Crisis agudas	Crisis agudas	Cutáneo	Cutáneo	Cutáneo y crisis agudas	Cutáneo y crisis agudas	Cutáneo

PD ALAs = Porfiria por déficit de ALA sintasa, PAI = Porfiria Aguda Intermitente, PEC = Porfiria Eritropoyética Congénita, PCT = Porfiria Cutánea Tarda, CP = Coproporfirina Hereditaria, PV = Porfiria Variegata, PPE = Protoporfirina Eritrocitaria
 ALA = Ácido delta amino levulínico, PBG = Porfobilinógeno, URO = Uroporfirinógeno, COPRO = Coproporfirinógeno, PROTO = Protoporfirinógeno

ción de la enfermedad con un índice de mortalidad materna de 27% debido a crisis aguda durante el embarazo o el puerperio. Por su parte, Brodie et al¹⁰ en 1977, en estudio que incluye 50 mujeres embarazadas portadoras de porfiria aguda (39 con AIP, 3 con VP y 8 con coproporfiria), reportaron un índice de mortalidad de 2% y exacerbación de los síntomas en 54%.

Las crisis agudas pueden manifestarse tan temprano como a las 8 semanas de gestación¹¹ y pueden desaparecer si el embarazo se interrumpe¹². Otras complicaciones informadas en madres que experimentaron crisis agudas durante el embarazo son la mayor frecuencia de muerte fetal y el bajo peso al nacer del recién nacido¹³.

En madres con porfiria cutánea tarda (PCT), puede haber exacerbación de la fotosensibilidad asociada al embarazo¹⁴.

El propósito de este estudio es evaluar: A. la influencia del embarazo en la evolución clínica de la porfiria y B. la influencia de la porfiria en la evolución de los embarazos.

Por tratarse de una revisión retrospectiva de observaciones clínicas, el estudio no requirió de financiamiento especial ni se sometió previamente a un comité de ética.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron los datos de las fichas clínicas de mujeres con porfiria que se controlan en nuestra Unidad. Cuando fue necesario precisar una información, ésta se solicitó a la paciente correspondiente al concurrir a control.

Los datos recopilados provienen de 60 embarazos en un total de 17 mujeres portadoras de porfirias. La Tabla 2 muestra la distribución de las pacientes según la variedad de porfiria.

El intervalo de edad de las mujeres al momento del embarazo fue de 18 a 43 años.

Se tabularon y analizaron: muerte materna, ocurrencia de crisis agudas de porfiria, exacerbación sintomática durante el embarazo o el puerperio, abortos, partos prematuros y complicaciones obstétricas. El peso al nacer se obtuvo en 40 de los 43 partos de término.

El análisis estadístico de la frecuencia de eventos se realizó mediante la prueba exacta de Fisher utilizando programa Medcalc.

RESULTADOS

A. Influencia del embarazo en la evolución de las porfirias agudas. Doce de las 17 mujeres atendidas por porfiria y embarazo eran portadoras de alguna de las variedades de porfiria que pueden cursar con crisis agudas. En 5 (41,6%) de esas doce mujeres se planteó el diagnóstico de porfiria aguda en relación con la crisis que ocurrió en el embarazo. En conjunto, estas 12 pacientes presentaron 44 embarazos en los que se observó lo siguiente:

Cinco (41,6%) de las 12 pacientes con porfirias de tipo agudo presentaron una única crisis porfírica, lo que significa que ocurrieron 5 (11,3%) crisis en los 44 embarazos registrados. Dos de esas crisis ocurrieron en el curso del embarazo y 3 durante el puerperio.

Tabla 2. Distribución de madres y embarazos según variedad de porfiria

Variedad de porfiria	Nº de madres	Nº de embarazos (%)
Tipo aguda		
Coproporfiria	1	4 (6,6)
Aguda intermitente	2	6 (10,0)
Variegata	9	34 (56,6)
Tipo no aguda (sin crisis)		
Cutánea tarda	5	16 (26,6)
Total	17	60

Las cinco pacientes que presentaron crisis estuvieron expuestas durante estos episodios a fármacos potencialmente porfirinogénicos. Una de las pacientes que presentó crisis durante el embarazo había recurrido a contraceptivos intramusculares antes de saber que estaba embarazada y la otra recibió metronidazol. Las que presentaron crisis durante el puerperio recibieron: una pentotal y fenobarbital, otra cloramfenicol y la tercera antibióticos múltiples.

Dos de las 5 pacientes que presentaron crisis en relación al embarazo, tuvieron en conjunto otros 6 embarazos posteriores sin incidentes.

B. Evolución del embarazo en mujeres con porfirias agudas y PCT. No hubo diferencias entre los diversos tipos de porfiria con respecto a complica-

ciones obstétricas. La frecuencia de partos de término normales, de partos prematuros y de embarazos ectópicos fue similar a la que se presenta en la población general¹⁵. La frecuencia de partos prematuros con feto muerto y de muerte fetal intrauterina fue de 5%, siendo 2% la frecuencia prevista¹⁵. Un quinto de los embarazos terminó en alguna forma de aborto (Tabla 3). Tres abortos espontáneos ocurrieron después del primer trimestre (4°, 5° y 6° mes) de embarazo.

No se encontró diferencias significativas en la frecuencia de ninguno de los eventos obstétricos según si el diagnóstico de porfiria se realizó antes o durante el embarazo o puerperio, excepto para la frecuencia de abortos espontáneos, siendo ésta mayor cuando el diagnóstico de porfiria se conoció durante el embarazo o puerperio (Tabla 4).

Tabla 3. Frecuencia (%) de eventos obstétricos en 60 embarazos ocurridos en 17 madres con diferentes variedades de porfiria (agudas y no agudas)

Eventos obstétricos	n	%
Partos	48	80,0
Partos de término	43	71,6
Partos prematuros/feto vivo	2	3,3
Partos prematuros/feto muerto	3	5,0
Abortos	12	20,0
Espontáneos	10	16,7
Inducidos	1	1,7
Embarazo tubario	1	1,7

Tabla 4. Eventos obstétricos (n (%)) según si el diagnóstico de porfiria se efectuó antes o durante del embarazo o puerperio

	Diagnóstico de porfiria	
	Antes del embarazo	Durante el embarazo o puerperio
Partos	40	8
de término	37	6
prematuros con feto vivo	1	1
prematuros con feto muerto	2	1
Abortos	8 (16,7%)	4 (33,3%)
espontáneos	8	2
inducidos	0	1
tubaros	0	1
Total	48	12

Una (5,9%) de las 17 mujeres presentó hipertensión arterial durante el embarazo, frecuencia que está dentro de lo esperado para la población en general¹⁵. Cinco (29%) pacientes, que no tuvieron crisis agudas, presentaron vómitos después de los primeros tres meses de embarazo. El peso al nacer de los niños de término, en promedio, fue similar al de la población general¹⁶. El peso al nacer de niños hijos de madres que presentaron crisis durante el embarazo o puerperio fue normal. En 3 (7,5%) niños el peso al nacer estuvo bajo 2.500 g.

DISCUSIÓN

Las porfirias son enfermedades de baja frecuencia y su asociación con embarazo es rara.

Cabe destacar que en esta serie, en 41,6% de las pacientes portadoras de alguna de las variedades de porfiria que presentan crisis, se supo que eran portadoras de la enfermedad por haber presentado uno de estos episodios en un embarazo o durante el puerperio. Tales crisis se presentaron en 5 (11,4%) de 44 embarazos, lo que confirma que el embarazo y el puerperio son oportunidades de especial riesgo para estas complicaciones^{5,10}. El embarazo y el puerperio pueden hacer a las pacientes más susceptibles a las crisis porfíricas debido a cambios hormonales y al uso de fármacos antimicrobianos, anestésicos u otros. De hecho, en esta serie no ocurrieron otras crisis en embarazos posteriores en los que se evitó los fármacos con riesgo de desencadenarlas.

Por lo anterior es recomendable que en los casos sospechosos, entre los que se incluye parientes de casos índices, previo a los embarazos, se pesquise la porfiria y su variedad mediante estudio de excreción de porfirinas o, mejor aún, mediante estudio genético¹⁷. Así, estos eventos podrían evitarse controlando la fertilidad y, en los embarazos, sustituyendo los medicamentos que pueden producir crisis por otros de uso seguro, para los cual hay amplia información en Internet.

En contraste con informes previos, no hubo muertes maternas en nuestra serie. Probablemente

ello se deba a que hoy contamos con un mejor manejo de las crisis gracias, entre otros factores, al mayor conocimiento de ellas, a la existencia de Unidades de Cuidados Intensivos y a la posibilidad de acceder a tratamiento con hematina¹⁸.

La presencia simultánea de hipertensión arterial, vómitos, convulsiones y compromiso de conciencia durante el embarazo en madres portadoras de porfirias de tipo agudo, se presta para confundir las crisis porfíricas con eclampsia.

En esta serie hubo 20% de abortos en general, 16,7% espontáneos, frecuencia que no es diferente de lo que se observa en la población general¹⁵. El hecho que los abortos fueran más frecuentes si el diagnóstico de porfiria se desconocía al embarazarse, hace suponer que los posibles controles y resguardos asumidos por la madre ayudan a prevenirlos.

Por su parte, la hiperemesis gravídica prolongada, que ocurrió en 29% de los casos, pareciera ser más frecuente que lo habitual. La ocurrencia de esta complicación es independiente de la variedad de porfiria y al no ser observada seguida de crisis, no expresaría empeoramiento de la enfermedad.

En esta serie, a diferencia de lo señalado por otros autores¹³, el peso al nacer de los hijos de mujeres porfíricas, no se vio alterado por la enfermedad, siendo normal incluso en hijos de madres que sufrieron crisis agudas durante el embarazo o puerperio.

Los resultados obtenidos en esta revisión permiten proponer que es imperativo que las pacientes portadoras de porfiria sean informadas de los riesgos de embarazarse a fin de que puedan optar por una maternidad responsable, estén atentas a las manifestaciones precoces de una eventual crisis y mantengan informados a sus médicos obstetras, especialmente acerca de cuáles medicamentos pueden y cuáles no pueden usar.

En suma, las mujeres portadoras de porfiria de tipo aguda, tienen riesgo de presentar crisis, sin embargo, en nuestra experiencia, esta complicación se asocia a la administración de medicamentos contraindicados. Cuando ocurren las crisis, si son diagnosticadas y tratadas oportunamente, es posible un parto exitoso.

REFERENCIAS

1. POBLETE-GUTIÉRREZ P, KUNITZ O, WOLFF C, FRANK J. Diagnosis and treatment of the acute porphyrias: an interdisciplinary challenge. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001; 14: 393-400.
2. KAUPPINEN R. Porphyrias. *Lancet* 2005; 365: 241-52.
3. ARMAS R, WOLFF C, KRAUSE P ET AL. Las porfirias hepáticas. Experiencia con 105 casos. *Rev Méd Chile* 1992; 120: 259-66.
4. LYBERATOS CG, CHALEVELAKIS G, PLATIS A, GARDIKAS C. Urinary porphyrins and their precursors in human pregnancy and alter delivery. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79: 921-3.
5. AGGARWAL N, BAGGA R, SAWHNEY H, SURI V, VASISHTA K. Pregnancy with acute intermittent porphyria: a case report and review of literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2002; 160-2.
6. URBANEK RW, COHEN DJ. Porphyria cutanea tarda: pregnancy versus estrogen effect. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 390-2.
7. SORIANO D, SEIDMAN DS, MASHIACH S, SELA BA, BLONDER J. Acute intermittent porphyria first diagnosed in the third trimester of pregnancy. Case report. *J Perinat Med* 1996; 24: 185-9.
8. NEILSON DR, NEIRLSON RP. Porphyria complicated by pregnancy. *West J Surg Obst Gynecol* 1958; 66: 134-8.
9. HUNTER DJS. Acute intermittent porphyria and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971; 78: 746-50.
10. BRODIE MJ, MOORE MR, THOMPSON GG, GOLDBERG A, LOW RAL. Pregnancy and the acute porphyria. *Br J Obstet Gynecol* 1977; 84: 726-31.
11. SAHU MT, RAJARAM S, SAXENA AK, GOEL N, GHUMMAN S. Medical termination of pregnancy in acute intermittent porphyria. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 62: 38 - 40.
12. WEINZIERL A, BREZINKA C, ENGELHARDT K. Unusual manifestation of acute hepatic porphyria in pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 136-8.
13. LORET DE MOLA JR, MUISE KL, DUCHON M. Porphyria cutanea tarda and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51: 493-7.
14. KANAAN C, VEILLE JC, LAKIN M. Pregnancy and acute intermittent porphyria. *Obst Gynecol Survey* 1989; 44: 244-9.
15. CENTRO DE DIAGNÓSTICO E INVESTIGACIONES PERINATALES. Hospital Roberto de Río, Universidad Católica de Chile. Guía perinatal del MINSAL/CEDIP. 2003. www.cedip.cl/Guias/Guia2003.
16. GONZÁLEZ R, GÓMEZ R, CASTRO R, NIEN JK, MERINO P, ETCHEGARAY A ET AL. Curva nacional de distribución de peso al nacer según edad gestacional. Chile 1993 a 2000. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 1155-65.
17. WOLFF C, FRANK J, POBLETE-GUTIÉRREZ P. Identification of mutations in the protoporphyrin oxidase gene and its diagnostic implications in porphyria variegata in Chile. *Rev Invest Clin* 2006; 58: 289-95.
18. MONSALVE V, WOLFF C, GÓMEZ R, ARMAS MERINO R, CANALS C. Crisis aguda porfirica tratada con Hematina. *Rev Méd Chile* 1979; 107: 38-41.