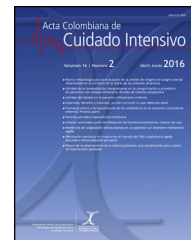




Acta Colombiana de Cuidado Intensivo

www.elsevier.es/acci



REPORTE DE CASO

Ataque agudo de porfiria posterior a cirugía de reemplazo valvular mitral: a propósito de caso

Holmes Algarín Lara^{a,*}, Rómulo Rodado Villa^b, Mario Ivan Maza Rosales^c,
Elber Luis Osorio Rodríguez^d y Jhonny Jesús Patiño Patiño^e

^a Departamento de Medicina Intensiva y Cuidado Crítico, Camino Universitario Distrital Adelita de Char, Barranquilla, Atlántico, Colombia

^b Departamento de Anestesiología y Reanimación, Camino Universitario Distrital Adelita de Char, Barranquilla, Atlántico, Colombia

^c Departamento de Medicina Intensiva y Cuidado Crítico, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Atlántico, Colombia

^d Departamento de Medicina Intensiva y Cuidado Crítico, Universidad Metropolitana de Barranquilla, Barranquilla, Atlántico, Colombia

^e Universidad Metropolitana de Barranquilla, Barranquilla, Atlántico, Colombia

Recibido el 11 de julio de 2020; aceptado el 13 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Porfiria;
Hemo;
Cirugía de reemplazo
valvular mitral

Resumen Las porfirias agudas son trastornos metabólicos graves asociados a una alteración enzimática del metabolismo del grupo hemo, desencadenado por factores precipitantes que pueden generar ataques agudos. A continuación se reporta el caso de una paciente a la que se le realiza cirugía de reemplazo valvular mitral, desarrollando en el postoperatorio deterioro neurológico de instauración progresiva asociado a parestesia en miembros inferiores, episodio convulsivo y posterior claudicación respiratoria. Por medio de una prueba rápida para la detección de producto porfirínico en orina, se realiza el diagnóstico temprano, el cual fue sorpresivo ante la baja posibilidad del mismo, sin embargo, fallece por exacerbación de comorbilidades y ausencia de tratamiento.

© 2020 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Porphyria;
Haem;
Mitral valve
replacement surgery

Acute attack of porphyria after mitral valve replacement surgery: A case report

Abstract Acute porphyrias are serious metabolic disorders associated with an enzymatic alteration in the metabolism of the haem group, triggered by precipitating factors that can generate acute attacks. The case is reported of a patient undergoing mitral valve replacement surgery. In

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: holmesalgarin@gmail.com (H. Algarín Lara).

<https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.10.006>

0122-7262/© 2020 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

the postoperative period she developed a progressive neurological impairment associated with paraesthesia in the lower limbs, seizure episode, and subsequent respiratory claudication. By using a rapid test for detection of porphyrin products in urine, the early diagnosis was made, which was surprising given the low possibility of it, however, she died due to exacerbation of comorbidities and lack of treatment.

© 2020 Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las porfirias constituyen un grupo de trastornos enzimáticos que afectan la síntesis del grupo hemo, fundamental para la formación de proteínas como la hemoglobina, los citocromos importantes de la cadena respiratoria, la catalasa y la mioglobina, entre otros¹. Su prevalencia es de 5 por cada 1.000 habitantes en el mundo². Erazo et al.³ mencionan que la incidencia en Colombia es de 1-2 por cada 100.000 personas, siendo más común en mujeres con una relación de 4-5:1 con respecto a los varones.

Los ataques se inician con síntomas neurovisceral que pueden progresar con paresia de miembros inferiores, incluso con parálisis respiratoria, requiriendo el manejo en una unidad de cuidados intensivos (UCI)⁴. A continuación se describe el reporte de caso de una paciente con manifestaciones clínicas de un ataque agudo de porfiria después de cirugía de reemplazo valvular mitral, con compromiso respiratorio dentro de una UCI de adultos en Colombia.

Descripción del caso

Mujer de 57 años, residente de Barranquilla, Atlántico, Colombia, con antecedentes de síndrome de intestino irritable y uso farmacológico ocasional de corticoides y analgésicos, consulta con manifestaciones clínicas de 3 días de evolución caracterizado por dolor lancinante en región precordial de aparición súbita no irradiado con escala Heart de baja probabilidad, asociado con disnea modified Medical Research Council (mMRC) grado 3, tos, evidenciando fibrilación auricular de primer episodio con respuesta ventricular no controlada CHA₂DS₂ VASc 3 puntos, radiografía de tórax con volúmenes pulmonares conservados en ambos campos sin consolidaciones (fig. 1), por lo cual es trasladada al servicio de la UCI donde es manejada con betabloqueantes y anticoagulación. Su perfil hematoinfeccioso fue negativo, biomarcadores cardíacos positivos inicialmente con curva negativa (tabla 1), ecocardiograma transesofágico caracterizó válvula mitral con esclerosis de valvas y dilatación de anillo en aspecto anteroposterior (diámetro 35mm), hipertensión pulmonar (PSAP 40mmHg), hipoquinesia ventricular izquierda, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) del 38%, dilatación auricular izquierda severa y arteriografía coronaria sin lesiones. En este contexto, el día 12 de estancia es llevada a intervención quirúrgica por insuficiencia mitral primaria Carpentier tipo I, para reemplazo valvular

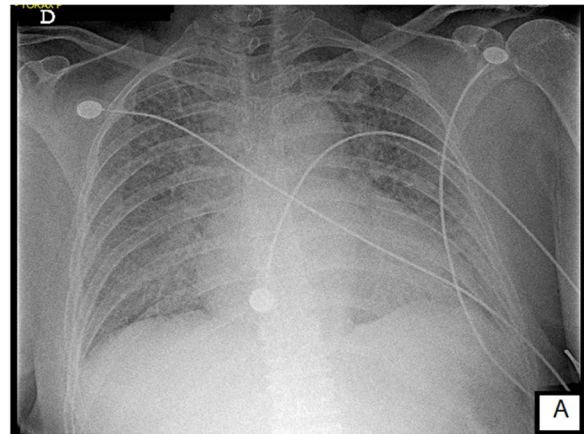


Figura 1 Radiografía de tórax simple de ingreso. Se observa engrosamiento del botón aórtico, cardiomegalia, sin infiltrados parahiliares o consolidaciones basales.

mitral biológico Hancock II de 25mm, con circulación extracorpórea de 97min y 82min de clamp.

Posterior a la cirugía, ingresa en la UCI con soporte ventilatorio mecánico invasivo parámetros variables, requiriendo de soporte inotrópico positivo con milrinone y analgesia con fentanilo. Luego se extuba y se mantiene con Ventury al 50%, registrando episodio de fibrilación auricular de alta respuesta ventricular (FAARV) y requiriendo infusión de amiodarona continua durante 24h, solución Hartmann y diuréticos por disminución de gasto urinario.

Dos días después presentó otro episodio de FAARV, requiriendo cardioversión eléctrica (50J) y recuperando el ritmo sinusal. Posteriormente presenta paraplejía de miembros inferiores, parestesia, disnea e hipoxemia con fallo respiratoria aguda, finalmente con necesidad de ventilación mecánica. La radiografía de tórax mostró consolidación basal derecha (fig. 2), por lo cual se orientó como neumonía grave y se inició cubrimiento antimicrobiano con espectro para *Pseudomona*. Aún a esto, cursó con síntomas neurológicos que expresaban evento convulsivo y compromiso respiratorio solicitando tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo simple la cual no mostró alteraciones, también se realizó ecocardiograma que no mostró vegetaciones y permitió observar una FEVI conservada. Ante la clínica que implicaba el compromiso neurológico focal de miembros inferiores, consistente en parálisis flácida aguda con

Tabla 1 Laboratorios durante la estancia en la UCI

Laboratorio/día de estancia en la UCI	Día 1	Día 3	Día 13	Día 15	Día 17	Día 19	Día 21	Día 23	Día 25	Día 27	Día 29
Sodio (mmol/l)	141,7	138,5	140,80	137,70	143,70	144,30	142,90	139,70	140,90	138,70	139,70
Potasio (mmol/l)	4,71	4,24	4,21	4,01	3,89	3,73	3,48	4,11	4,09	3,54	4,86
Cloro (mmol/l)	110,8	110,5		108,30	95,51		117,90				
BUN (mg/dl)	17,88	14,68	14,0	14,3	30,0	15,0	12,0	34,00	35,62	33,80	38,08
Creatinina (mg/dl)	0,79	0,73		0,59	0,67	0,71	1,31	1,66	2,16	2,20	3,13
Hemoglobina (g/dl)	13,50	12,10	10,70	9,42	11,60	12,20	10,50	10,20	8,67	8,33	12,70
Hematocrito (%)	42,3	37,1	32,80	28,70	35,50	37,40	33,40	32,20	26,20	26,00	40,50
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	244	227	234	200	261	333	298	170	151	100	100
Leucocitos (10 ³ /mm ³)	10,80	7,23	16,10	14,40	16,20	28,60	47,20	31,80	26,90	17,70	4,60
Neutrófilos (%)	72,3	45,0	89,10	76,00	73,40	79,30	91,40	89,80	83,80	84,50	75,00
Aspartato aminotransferasa (U/l)										107,4	131,9
Alanino-aminotransferasa (U/l)										204,1	120,7
Bilirrubina directa (mg/dl)										0,77	0,66
Bilirrubina total (mg/dl)										1,24	1,74
Albumina (g/dl)					3,08		3,12				
Hemoglobina glicada (%)	5,5										
Glucemia central (mg/dl)	86,1						147,9				
Troponina I	24,0	10,0									
T4 libre (ng/dl)	1,05										
TSH (μU/ml)	2,67										
Virus de la inmunodeficiencia humana	NR										
Hepatitis B	NR										
Sífilis	NR										
Toxoplasmosis	NR										
Líquido cefalorraquídeo	Prot	66									
	Glu	45									
	Hem	0									
	Lac	0									
	Leu	0									

Glu: glucosa; Hem: hemáties; Lac: lactato; Leu: leucocitos; NR: no reactivo; Prot: proteínas; UCI: unidad de cuidados intensivos.

compromiso motor, sospechamos el diagnóstico de síndrome de arteria espinal anterior (SAEA), neuropatía porfírica y síndrome de Guillain-Barré (SGB) postinfeccioso, por lo que se inició plasmaféresis.

Las imágenes de columna y cráneo no reportaron anomalías, tampoco se observó en punción lumbar alteración citoquímica, el extendido de sangre periférica no mostró esquistocitos y los hemocultivos mostraron *Staphylococcus aureus* con patrón de meticilino-resistente, iniciando vancomicina 1g IV/cada 12h. Al persistir el déficit neurológico, aumento de azoados con presencia de lesión renal aguda (KDIGO III) y signos de respuesta inflamatoria sistémica, se suspende plasmaféresis y se inicia terapia dialítica por ultrafiltrado, y se amplía espectro antibiótico con carbapenémicos por shock séptico con fallo multiorgánico.

Ante la sospecha de porfiria aguda se inicia tratamiento con dextrosa al 50%, y se suspendieron los medicamentos

contraindicados. Se realizó perfil porfírico con porfobilinógeno (PBG) en orina de 2h cualitativa de Hoesch, siendo positiva. Solicitando de inmediato terapia con hemina humana (Normosung 250mg IV) durante 5 días, sin disponibilidad en el momento en la UCI.

Se retiran los tubos mediastinales, se extuba con éxito y se mantiene con mecánica ventilatoria espontánea (Ventury al 50%) persistiendo con paraplejía y anuria. Veinticuatro horas después presenta evento de fibrilación ventricular, intervenida con antiarrítmico clase III. Un día después, presenta deterioro progresivo con SpO₂ del 50%, cianosis, acidemia metabólica, hipoxemia e hiperlactatemia, requiriendo ventilación mecánica invasiva nuevamente por fallo ventilatorio, entrando en síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) severo según consenso de Berlín, manejado con estrategia protectora, periodo de pronación, reajustando parámetros ventilatorios ceñido a protocolos de SDRA net y siguiendo evolución.

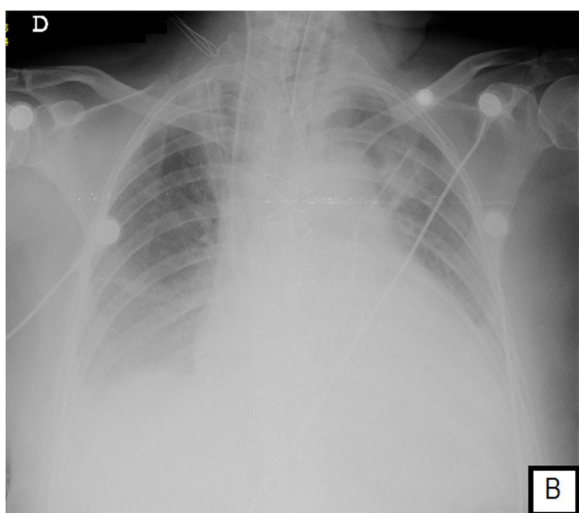


Figura 2 Radiografía de tórax simple, posterior a la cirugía de reemplazo valvular mitral. Consolidado basal derecho, con borramiento de ángulo costodiafrágico y cardiaco izquierdo.

La evolución continúa a la disfunción multisistémica, requiriendo mayor soporte vasopresor. Posterior a esto, la paciente empeora progresivamente y fallece.

Discusión

Las porfirias agudas son trastornos metabólicos hereditarios graves asociados a una deficiencia enzimática del metabolismo del grupo hemo. Clínicamente se diferencian en 2 grupos: hepáticas, que se presentan con ataques neurovisceral agudos, y cutáneas, caracterizadas por lesiones cutáneas fotosensibles⁴. La evolución de la porfiria aguda depende de la enzima deficiente y del acúmulo del precursor hemo correspondiente¹.

Aunque no se conoce su etiología exacta, existen factores desencadenantes como fármacos antiepilépticos, sustancias psicoactivas, estrés, alcohol, infecciones y procedimientos quirúrgicos². Estos, aumentan la demanda de hemo hepático y la disminución del hemo libre hepático induciendo la síntesis de la 5-aminolevulínico ácido sintasa 1 (ALAS1), la enzima limitante de la velocidad en la ruta biosintética del hemo. Teniendo una mayor acumulación de ácido delta aminolevulínico (ALA) y PBG que pueden precipitar un ataque neurovisceral agudo⁴.

Durante las primeras 48 h de periodo postoperatorio del reemplazo valvular mitral, la paciente presentó compromiso de una aparente lesión neurológica consistente en hemiplejía de miembros inferiores, lo cual generó un desafío diagnóstico en el caso. Se ha descrito que la hipotermia y la hemólisis inducida por el uso de circulación extracorpórea prolongada induce de manera indirecta al aumento de la síntesis de hemoglobina, enzimas P450 y óxido nítrico sintetasa, incrementado la producción de ALA y PBG¹. Los cuales, inducen a la expresión de mediadores inflamatorios que desencadena el ataque agudo de porfiria. De manera que ante una cirugía cardíaca en pacientes con porfirias, se requiere un seguimiento perioperatorio estricto para la prevención del desarrollo agudo de la enfermedad⁵.

Otro acontecimiento importante fue la insuficiencia respiratoria aguda tipo I hipoxémica, el cual es justificado por el deterioro autonómico y neuropatía axonal, compatibles con un ataque agudo de porfiria, que probablemente desencadenó parálisis muscular respiratoria, empeorando el pronóstico y la evolución clínica de la paciente⁶.

Se estima que del 10-40% de los pacientes desarrollan cuadros agudos de neuropatía porfírica². En el caso de nuestra paciente, quien comienza con paraplejía de miembros inferiores, ocasiona la impresión diagnóstica inicial SGB, SAEA y neuropatía porfírica. El aumento de ALA y PBG reduce las actividades enzimáticas de los complejos de la cadena respiratoria disminuyendo la producción de adenosina trifosfato (ATP), e interrumpiendo el transporte axonal aumentando la susceptibilidad de neurotoxicidad celular siendo la causante de la neuropatía⁶. Descartando la posibilidad de cursar con SAEA y SGB postinfeccioso por la obtención de punción lumbar negativa, TAC de columna sin anomalías y la prueba de porfobilinógeno en orina cualitativa positiva.

Las convulsiones son un signo neurovisceral característico de los ataques agudos de porfiria, ocurriendo entre el 10-20%⁴. Esto se debe a la interacción del ALA con los receptores ácido gamma-amino butírico GABA y L-glutamato logrando antagonizar los efectos inhibitorios en el sistema nervioso central desencadenado la convulsión; tal como ocurrió en nuestra paciente⁷. El manejo farmacológico de las convulsiones debe excluir medicamentos que inducen las enzimas P450 (fenitoína, carbamazepina, primidona y ácido valproico), utilizando medicamentos seguros como el levotiracetam y las benzodiacepinas, reduciendo el riesgo de llevar a un estatus epiléptico¹.

La evidencia del fallo renal agudo en el caso anteriormente descrito (AKIN III), se debe a una condición multifactorial consecuente a hipoperfusión renal, reflejada en el aumento de azoados. El incremento de los productos porfobilinógenos aumenta la tasa de filtración glomerular, siendo reabsorbidos en los túbulos renales proximales⁸. La reabsorción se debe a la acción del transportador de péptido 2 (PEPT1) tipo 2 en los segmentos S2-S3, hacia el interior de la célula, aumentando la formación de uroporfirinógeno, provocando la síntesis ROS y citocinas proinflamatorias. Esto conduce a un efecto citotóxico celular, generando una nefropatía tubulointersticial conllevando a lesión renal aguda durante los ataques súbitos⁸.

El diagnóstico se basa en los antecedentes personales y la evolución clínica. Al momento del ataque agudo, la excreción urinaria de precursores porfirínicos asciende hasta 10 veces por encima del valor normal, produciendo una tonalidad oscura en la orina, que es demostrable mediante el test de Hoesch, el cual fue tomado como método diagnóstico en nuestra paciente⁴.

El tratamiento de esta entidad, debe ser integral para la mejoría de manifestaciones neurovisceral, incluyendo la administración de solución dextrosada a altas dosis, reprimiendo el ARNm del ALAS1 a través del coactivador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas 1 α ⁹. La terapia con hemina intravenosa es el tratamiento más efectivo para los episodios agudos (dosis: 3-4 mg/kg/día/durante 4 días/en 30 min) permitiendo la corrección del déficit del grupo hemo. Sin embargo, en nuestro caso no se logró administrar debido que no están

disponibles en la mayor parte de los centros hospitalarios del país. Actualmente el único manejo curativo es el trasplante ortotópico hepático, aunque es poco frecuente debido a la alta mortalidad y dependencia de por vida a la terapia inmunosupresora¹⁰.

Las porfirias agudas se han convertido en un reto clínico en las UCI, debido a la baja incidencia en ciertas regiones del mundo y su inespecificidad clínica, por lo cual pueden ser subdiagnosticado como SGB, SAEA, entre otras neuropatías, terminando con un deterioro significativo en la evolución del paciente y aumentando su riesgo de muerte.

Conflicto de intereses

Nuestra investigación no tiene ningún tipo de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cai Y, Renew J, Ratzlaff R. Porphyria Attack Manifesting as Delayed Emergence and Precipitated by Prolonged Cardiopulmonary Bypass. *A A Pract.* 2019;12:288–91, <http://dx.doi.org/10.1213/XAA.0000000000000912>.
2. Bonkovsky H, Dixon N, Rudnick S. Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs). *Mol Genet Metab.* 2019;128:213–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.03.002>.
3. Erazo A, Erazo-Rosero M, Zamora T. Porfiria intermitente aguda como desencadenante de síndrome de Guillain-Barre. *Rev la Fac Med.* 2019;67:349–55, <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n2.68373>.
4. Stein P, Badminton M, Rees D. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol.* 2017;176:527–38, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14459>.
5. Benassi F, Righi E, Cimato P, Parravicini R. Cardiac Surgery in Patients with Acute Intermittent Porphyria. *J Card Surg.* 2012;27:331–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8191.2011.01350.x>.
6. Zhao XY, Lu MH, Yuan DJ, Xu DE, Yao PP, Ji WL, et al. Mitochondrial Dysfunction in Neural Injury. *Front Neurosci.* 2019;4:13, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2019.00030>.
7. Takata T, Kume K, Kokudo Y, Ikeda K, Kamada M, Touge T, et al. Acute Intermittent Porphyria Presenting with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Accompanied by Prolonged Vasoconstriction. *Intern Med.* 2017;56:713–7, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.56.7654>.
8. Tchernitchko D, Tavernier Q, Lamoril J, Schmitt C, Talbi N, Lyoumi S, et al. A Variant of Peptide Transporter 2 Predicts the Severity of Porphyria-Associated Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1924–32, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016080918>.
9. Storjord E, Dahl JA, Landsem A, Fure H, Ludviksen JK, Goldbeck-Wood S, et al. Systemic inflammation in acute intermittent porphyria: a case-control study. *Clin Exp Immunol.* 2017;187:466–79, <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12899>.
10. Blaylock B, Epstein J, Stickler P. Real-world annualized healthcare utilization and expenditures among insured US patients with acute intermittent porphyria (AIP) treated with hemin. *J Med Econ.* 2020;13:1–9, <http://dx.doi.org/10.1080/13696998.2020.1724118>.