Porfiria aguda intermitente. Visión ginecoobstétrica

I. Eguiluz, M.A. Barber, P.A. Doblas, J.V. Hijano, M. Suárez, I. Aguilera, J.R. Andérica, E.M. Valdivia de Dios, E. Pérez de la Blanca y M. Àbehsera

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

SUMMARY

Acute intermittent porphyria is the most frequent of the porphyrias found in the North European population, with a prevalence of 1/200,000 inhabitants. The prevalence of AIP and other acute porphyrias in the United States, and the majority of other countries, is around 5/100,000 and could possibly be higher in the psychiatric community. According to the great porphyrologist, Gold-Berg, the prevalence of AIP carriers is even greater, approximately 1/20,000. In northern Sweden it is especially prevalent 1/10,000, and commonly known as Swedish porphyria. It is a genetic disease, with a dominant autosome, characterised by excessive excretion of precursors of the harem group. It typically follows a course of acute abdominal pain, gastrointestinal symptoms and central nervous system disturbances, and presents clinically after puberty and most frequently in women. Provoking factors are: oral contraceptives, pregnancy, hyperemesis gravidarum, oestrogens, progestagens and menstruation, usually occurring during the second half of the cycle. This is of special interest in our speciality. However, other factors exist which can provoke acute attacks, such as alcohol, infection, dieting and drugs.

INTRODUCCIÓN

Las porfirias constituyen alteraciones de tipo metabólico en la síntesis del grupo hem debidas a trastornos en las enzimas participantes en la formación de

porfirinas, lo que produce un aumento de éstas o de sus precursores (ácido aminolevulínico [ALA] y porfobilinógeno [PBG]); se acumulan en los tejidos y se excretan en orina y heces¹. Las manifestaciones patológicas son producidas casi en su totalidad por los efectos sobre el sistema nervioso y la piel. Aunque cada tipo de porfiria hereditaria se asocia con la deficiencia de una enzima concreta, es probable que existan diferentes mutaciones en el gen correspondiente a esa enzima, por lo que son enfermedades heterogéneas desde el punto de vista molecular y, al mismo tiempo, muy variables en cuanto a la frecuencia e intensidad de las crisis. Aparecen con carácter familiar, más frecuentemente en mujeres en edad reproductiva, y son desencadenadas sobre todo por dos situaciones, en relación con nuestra especialidad: la menstruación y el embarazo^{2,3}.

DISCUSIÓN

La porfiria aguda intermitente (PAI), también conocida como porfiria genética de tipo sueco o pirrolporfiria, fue descrita por Waldeström en 1937. Es una enfermedad genética con herencia mendeliana de tipo autosómico dominante debida a una deficiencia de la PGB-desaminasa (HBM-sintetasa) cuya actividad es, generalmente, alrededor de un 50% de lo normal⁴. Se produce un defecto en la enzima que conlleva una alteración en la transformación del PBG en uroporfirinógeno, lo que altera la síntesis del grupo hem. Análiticamente, se producirá un notable incremento de los valores de ALA y de PGB a causa del aumento en la actividad de la enzima PGB-sintetasa⁵. Clínicamente, puede presentarse en forma manifiesta o en una situación de latencia, en su mayoría.

El cuadro clínico se caracteriza, fundamentalmente, tal y como su nombre indica, como crisis agudas vis-

Aceptado para su publicación el 11 de octubre de 2001.

TABLA I . Síntomas más característicos de la porfiria aguda intermitente

Dolor 90%
Neuropatía 66%
Motora
Sensitiva
Síntomas cardiovasculares 70%
Taquicardia
Hipertensión
Síntomas psiquiátricos 50-75%
Ansiedad
Histeria
Alucinaciones
Depresión
Psicosis paranoica grave
Color de orina pseudocolúrica
Alteraciones analíticas
Leucocitosis
Aumento de ALA
Aumento de PGB
Hiponatremia
Otros
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
Aumento de tiroxina

cerales que evolucionan a lo largo de horas o días y pueden llegar a prolongarse durante, semanas o incluso más tiempo; la sintomatología suele iniciarse en la edad adulta, siendo infrecuente su aparición antes de la pubertad y, rara vez, después de los 50 años; aparece con más frecuencia en el sexo femenino en forma de crisis típicamente recurrentes, en relación con los ciclos menstruales y la gestación (especialmente al inicio y al final) debido, en un principio, a las influencias que los esteroides ováricos podrían ejercer sobre el metabolismo porfirínico⁶⁻⁸. En un lugar destacado aparecen los episodios dolorosos abdominales, persistentes o de tipo cólico, que afectan a la totalidad del abdomen y pueden acompañarse tanto de vómitos como de estreñimiento pertinaz; es la conocida tríada de Günther⁹. El dolor aparece en el 90% de los pacientes, y constituye el primer síntoma en el 80% de los casos¹⁰. No es infrecuente encontrar en la bibliografía casos de laparotomías en blanco tras simular una crisis porfírica un cuadro de abdomen agudo^{11,12}, una apendicitis aguda^{13,34}, etc. Sin embargo, el dolorimiento a la presión y al soltarla sobre el abdomen no es destacado, puesto que no existe inflamación; asimismo, la temperatura corporal es normal o está ligeramente aumentada. En la gestación, esta enfermedad puede simular un cuadro de embarazo ectópico accidental¹⁴. La vejiga puede afectarse de forma análoga y se ha observado retención de orina, incontinencia, disuria y polaquiuria¹⁵. Estas manifestaciones tienen una duración variable, desde escasos días a varias

semanas y, aunque pueden cursar de forma aislada, normalmente van seguidos de cuadros neurológicos diferentes. En cuanto a estos últimos, pueden ser de diversa índole, con alteraciones motoras o sensitivas. Las alteraciones motoras cursan con parálisis más o menos intensas que pueden progresar a formas más extremas como paraplejías o tetraplejías¹⁶. Suele iniciarse como debilidad muscular en los hombros y brazos, y se pueden producir hasta parálisis graves, insuficiencia respiratoria, que es anunciada por disfonía previa^{13,34} y, rara vez, la muerte. La arreflexia aquilea es un signo de inicio precoz y recuperación tardía. Los trastornos sensitivos, más infrecuentes, aparecen como zonas de hipoestesia en la parte distal de las extremidades¹⁷. Se han postulado mecanismos para explicar las alteraciones neurológicas; sin embargo, no se ha demostrado que el ALA y otros productos de la vía biosintética del hem sean neurotóxicos, así como tampoco la deficiencia del hem^{8,15}. Keung et al describen un caso de parálisis de miembros superiores producida por PAI, que se manifestó durante el puerperio¹⁸. En cuanto a las alteraciones del sistema nervioso vegetativo, son características (en un 70% de los casos) la taquicardia, la hipertensión, la diaforesis y el nerviosismo, que pueden deberse a los efectos sobre el sistema nervioso autónomo y al exceso de catecolaminas en sangre. Las afecciones del sistema nervioso central son múltiples: fenómenos convulsivos (20%), trastornos de conciencia, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (descrita típicamente por su frecuencia e intensidad), la hiponatremia (que es, a su vez, favorecida por vómitos durante las crisis¹⁹), el aumento de tiroxina (que puede ser una causa metabólica de hipertiroidismo^{20,21}), incluso manifestaciones de tipo psíquico (en un 50-70%), como alucinaciones y cuadros de irritabilidad. Soriano et al²² describen que las crisis aparecidas por primera vez durante el embarazo plantean una mayor dificultad en el diagnóstico, debido a que la clínica puede verse enmascarada, en particular la de carácter psíquico²³. Un signo característico de esta enfermedad es la aparición de orina oscura pseudocolúrica, producida por un aumento de precursores porfirínicos en ésta, cuyo análisis nos daría fácilmente el diagnóstico, aunque para ello lo primero es considerar la existencia de la enfermedad, sus desencadenantes y su clínica²². La recuperación del ataque puede producirse en pocos días, pero la debilidad muscular puede persistir durante meses o años, especialmente si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan. La hipertensión puede persistir asociándose a un deterioro renal. Las anomalías crónicas del hígado son frecuentes y existe un aumento de riesgo inexplicado de carcinoma hepatocelular¹⁵.

TABLA II . Factores desencadenantes de crisis de la porfiria aguda intermitente

Factores desencadenantes de PAI

Alcohol
 Ayuno
 Embarazo
 Estados premenstruales
 Fiebre
 Hepatopatías
 Infecciones
 Plomo

Fármacos desencadenantes de crisis en la PAI

Antibióticos sulfonamídicos
 Anticonceptivos*
 Ácido valproico
 Anestésicos generales
 Barbitúricos
 Carbamazepina
 Citostáticos
 Codeína
 Clonazepam
 Clordiacépoídos
 Clorpropamida
 Danazol
 Diazepam
 Diclofenaco
 Dionas
 Diuréticos mercuriales
 Ergotamínicos
 Fenilbutazona
 Griseofulvina
 Glutetimida
 Hexaclorobenceno
 Hidantoínas
 Imipramina
 Meprobamato
 6-mercaptipurina
 Metildopa
 Metoclopramida
 Metotrexato
 Morfina
 Nifedipino
 Pirazolonas
 Primidona
 Progesterona
 Progestinas sintéticas
 Rifampicina
 Succinamidas
 Tolbutamida
 Tranquilizantes

*Existe poca evidencia de que los estrógenos, por sí solos, sean dañinos en las porfirias agudas. Se los ha considerado peligrosos basándose en la experiencia con las combinaciones estrógenos-progestinas y porque pueden exacerbar la porfiria cutánea tarda.

En la tabla I podemos apreciar los síntomas más característicos de la PAI.

Las crisis de la PAI son desencadenadas por determinadas situaciones que hay que conocer: estrés, cirugía, ejercicio intenso¹⁹, cuadros infecciosos, traumatismos, menstruación, embarazo, alcohol²⁴, restric-

ción de hidratos de carbono con motivo de dietas de adelgazamiento y administración de fármacos capaces de estimular la actividad de la enzima ALA-sintetasa (barbitúricos, sulfamidas o hidantoínas)^{19,24}. Existe poca evidencia de que los estrógenos sean, por sí solos, dañinos en las porfirias agudas; se les ha considerado así en función de la experiencia con las combinaciones estrógenos-progestágenos y porque pueden exacerbar la porfiria cutánea tarda²⁵. Como ya hemos comentado, es característico el desencadenamiento de las crisis debido al embarazo, por lo que se recomienda evitarlo hasta que hayan transcurrido al menos 2 años desde la última crisis³⁴; Shenhav et al²⁶ incluso describen como desencadenantes durante la gestación la hiperemesis gravídica^{22,26} y el uso de fármacos procinéticos, como la metoclopramida²⁶. Hay autores que ponen en duda la relación existente entre la gestación y el desencadenamiento de las crisis de PAI, refiriendo que se pueden asociar otros factores que podrían explicarlas¹⁹. En la tabla II se exponen los desencadenantes de PAI más frecuentes. En todo caso, durante el embarazo normal está aumentada la excreción urinaria de ALA, PBG y porfirinas, cuyos valores aumentan desde un 15 hasta un 60% con respecto a las mujeres no embarazadas. En cambio, en otro tipo de porfirias se han descrito mejoras tanto sintomáticas como analíticas durante el embarazo, tal y como describen Bewley et al²⁷ en el caso de una paciente con protoporfiria eritropoyética, en cuyo último embarazo los valores de protoporfirinas en sangre se redujeron más de la mitad con respecto a los previos al embarazo y durante la lactancia^{28,29}. Por otro lado, Kroh et al³⁰ establecen la posibilidad de interrumpir la gestación cuando se produce una crisis con síntomas neurológicos que amenacen la vida de la paciente, y que tras la interrupción la sintomatología y los marcadores bioquímicos de la porfiria mejoran de manera espectacular³⁰.

En cuanto al diagnóstico, éste se fundamenta en la clínica de las pacientes y en posibles antecedentes familiares o personales de episodios previos, así como de la repetición de factores desencadenantes típicos^{31,32,41}. Es posible encontrar aumentos en orina de los valores de PBG y de ALA durante las crisis entre 15 y 130 veces su valor normal, aunque sólo se detectan aumentos en el 50% durante las fases de latencia. Así, unos resultados normales de estos precursores durante las crisis, o cercanos a ellas, excluyen ciertamente las porfirias agudas³³. La prueba de Watson-Schwartz es cualitativa y se utiliza ampliamente para detectar el exceso de PBG urinario. Típicamente, se producirá un tinte rojizo o marrónáceo de la orina, que nos producirá la sospecha diagnóstica^{14,22} pero,

dado que muchas otras sustancias en la orina cambian de color en reposo, el diagnóstico no sólo debe basarse en el color de la misma. Las porfirinas plasmáticas son normales o sólo están ligeramente elevadas en la PAI. Sin embargo, estas crisis graves abdominales y los síntomas neurológicos imitan otras enfermedades mucho más frecuentes e incluso en algunas también se detectan valores aumentados en orina de precursores porfirínicos, como en el saturnismo y en la tirosinemia hereditaria³⁴.

Determinar la PGB-desaminasa eritrocitaria es útil en la detección selectiva de familiares de pacientes, pero también se debe medir el PBG urinario porque ninguna de las dos pruebas puede detectar, por sí sola, de un modo fiable, a todos los portadores del rasgo genético³⁵.

Los estudios genéticos del ADN son los más sensibles y específicos para detectar a los familiares que han heredado una mutación asociada a la PAI^{15,35}. También es posible el diagnóstico intraútero, pero rara vez está indicado debido a la favorable perspectiva de la mayoría de los individuos con deficiencia de PGB-desaminasa^{15,35}. El pronóstico de la enfermedad es realmente variable y puede producirse una alta mortalidad debida a la parálisis respiratoria durante los ataques agudos; Morales Ortega et al¹⁹ describen el mantenimiento de respirador en algunas crisis, incluso durante 4 meses.

En cuanto al tratamiento, es fundamental evitar y/o eliminar el uso de los desencadenantes que antes hemos tratado³⁶. Para disminuir la síntesis aumentada de ALA existen dos tipos de tratamientos específicos: el primer paso terapéutico es la administración por vía oral o parenteral de una sobredosis de hidratos de carbono³⁷; Isenschmid et al³⁹ describen el uso de soluciones de concentrados de glucosa, 600 ml al 50% de glucosa, que equivaldrían a 300 g de glucosa por día; en otras publicaciones se recomienda aumentar la dosis a 400-600 g/día como tratamiento inicial en las crisis de PAI desencadenadas durante el parto o la gestación, pudiendo añadirse el tratamiento de los síntomas. Así, el dolor se controla con analgésicos narcóticos, las náuseas, los vómitos y la ansiedad se tratan con fenotiazinas; el insomnio con hidrato de cloral; las benzodiazepinas de acción corta en bajas dosis son seguras para una sedación suave; la distensión vesical puede necesitar un sondaje; los bloqueadores beta (propranolol) pueden controlar la taquicardia y la hipertensión, pero pueden ser peligrosos en pacientes hipovolémicos que requieren una estricta monitorización; las convulsiones son difíciles de tratar, pues la mayoría de los fármacos anticonvulsivantes son desencadenantes de las crisis³⁷⁻³⁹, etc. Si con

éste tratamiento no mejora la sintomatología o empeora el estado psíquico o neurológico de la paciente, tras 48-96 h se recomienda el uso de hematina intravenosa^{19,38} (forma oxidada del hem) en forma de albuminato o arginato de hem, que rara vez se asocia con flebitis y con efectos coagulantes (al contrario de la forma liofilizada) a dosis de 1-3 mg/kg de peso a intervalos de 12 h^{38,39} durante 4 días. Está descrito que el hem arginato no sólo suprime la superproducción de precursores sino también mejora el metabolismo oxidativo en la porfiria aguda⁴⁰. El hem es captado en el hígado, donde suprime la síntesis de la enzima ALA-sintasa limitante de la velocidad y reduce inmediatamente los valores sanguíneos y urinarios de ALA y PBG. Si se retrasa el tratamiento con hem, la lesión nerviosa es mayor y la recuperación es más lenta y a veces incompleta. Por otro lado, la hematina no siempre está disponible y no parece tener efectos sobre las complicaciones neurológicas. La cimetidina, fácilmente disponible y que atraviesa la barrera hematoencefálica, puede ser un complemento útil de la hematina⁴¹, aunque no parece efectivo como terapia profiláctica. Al mismo tiempo, la ferropenia debe ser corregida.

Sin embargo, lo más importante en esta enfermedad es la prevención de los ataques porfirícos que tiene que ser individualizada e incluye: *a)* investigar los miembros de la familia portadores de una PAI latente y adoptar medidas preventivas; *b)* evitar los fármacos nocivos; *c)* evitar las dietas estrictas y períodos de inanición cortos; *d)* se habla incluso de un tratamiento con hem para prevenir los ataques recurrentes pero no existe pauta estricta¹⁵, aunque parece ser efectiva una sola infusión de hemo una o dos veces por semana, y *e)* los ataques premenstruales se pueden prevenir; así, Savage et al⁴² describen el uso de análogos de la hormona Gn-RH por vía intranasal (buserelina) 3 veces al día en una paciente de 19 años que requirió, asimismo, alimentación nasogástrica de altas calorías. Posteriormente, este tratamiento fue insuficiente y se inició la utilización de implantes de 100 mg de testosterona subcutánea, como terapia asociada a la anterior, que fue beneficiosa en estos casos. También está descrita la reposición de estrógenos a bajas dosis, aunque todavía está en fase de investigación¹⁵. Los anticonceptivos orales se usan a veces con éxito, especialmente en mujeres que tengan ataques recurrentes relacionados con el ciclo menstrual, pero existe el riesgo de que la progestina exacerbe la porfiria². En la tabla III se describe el tratamiento de la PAI.

En cuanto a la finalización del embarazo, no existen criterios médicos para indicar la vía del parto; en todo caso, el médico se guiará por criterios estricta-

TABLA III. Tratamientos médicos en la porfiria aguda intermitente

Tratamientos específicos
Glucosa
Hematina
Analgésicos
Ácido acetilsalicílico
Buprenorfina
Dihidrocodeína
Morfina
Paracetamol
Antieméticos
Clorpromazina
Promazina
Antihipertensivos
Guanetidina
Propranolol
Mecamilamina
Antiarrítmicos diuréticos
Atropina
Digital
Disopiramida
Tiazidas
Sedantes anticonvulsivantes neurolépticos
Clormetiazol
Clorpromazina
Clonazepam
Promazina
Anticolinesterásicos (estreñimiento)
Neostigmina
Antibióticos
Cefalosporinas
Penicilinas
Gentamicina

mente obstétricos⁴³. En un principio la anestesia indicada es la de tipo locorreional⁴⁴, con bupivacaína⁴⁵, procaína y fentanilo⁴⁶, o con lidocaína/fentanilo⁴⁷. Aunque si fuera necesario una anestesia de tipo general, Kantor et al⁴⁷, entre otros autores, describen el uso de propofol como anestésico seguro⁴⁷⁻⁵¹, de elección no sólo en caso de cirugía sino también como tratamiento durante las crisis de PAI. Sin embargo, hay que tener especial cuidado con el uso de anestésicos en estos pacientes ya que pueden producir parálisis bulbar y de pares craneales, y llevar hasta la muerte por un cuadro de insuficiencia respiratoria hipóxica-hipercápnica⁵²⁻⁵⁴.

No sólo la PAI durante el embarazo puede desencadenar crisis, sino que además se han descrito afecciones obstétricas en dichas gestaciones. Así, Olund⁵⁵ describe un caso de agravamiento de la enfermedad en dos ocasiones, que posteriormente se complicaron con CIR y parto prematuro, produciéndose la muerte de un recién nacido debido a un síndrome de distrés respiratorio. Y Lienhardt et al⁵⁶ refieren un caso de moderada-grave ascitis fetal que fue, retrospectiva-

mente, etiquetada de enfermedad de Günther o porfiria eritropoyética congénita. Kantor et al⁴⁷ describen, asociados a la PAI durante la gestación, una alta incidencia de ataques agudos (24-25%), una considerable mortalidad (2-42%), una tasa de abortos espontáneos (6-12%), hipertensión durante la gestación (16%) y niños con bajo peso al nacer (18%)⁵⁷⁻⁶⁰. Según describe Hunter⁶¹, la mortalidad durante la gestación es mayor entre las pacientes primigestas que en las múltiparas, estando en relación con un peor pronóstico durante el embarazo cuanto más precozmente se manifieste la enfermedad. En un estudio realizado por Brodie et al, en 50 pacientes con un total de 129 embarazos, hubo sólo una muerte materna que ocurrió en 1954, y un 54% de las pacientes con PAI tuvieron un ataque agudo de su enfermedad durante el embarazo y el puerperio; así, este estudio sugiere que el pronóstico de la porfiria en el embarazo, tanto para la madre como para el feto, es mucho mejor de lo que la bibliografía sugiere⁵.

El pronóstico de los pacientes con deficiencia de PBG-desaminasa es excelente, ya que la gran mayoría nunca desarrollan síntomas. En cuanto al pronóstico de los pacientes que padecen ataques, éste ha mejorado en los últimos 20 años debido a un diagnóstico precoz, un mejor tratamiento y la identificación y supresión de los factores desencadenantes, pasando la mortalidad de un 30% hace 20 años hasta ser excepcional en nuestros días en los países «porfírico-conscientes». En algunos casos se producen ataques de forma recurrente e invalidante, pero éstos no ocurren durante la vida adulta y la evolución de la enfermedad es pocas veces progresiva.

CONCLUSIÓN

La PAI puede desencadenarse por diferentes situaciones relacionadas con nuestra especialidad, como son la menstruación, los anticonceptivos orales, los progestágenos, la hiperemesis gravídica, en especial durante el embarazo; puede ser diagnosticada por primera vez durante la gestación, y existe incluso la posibilidad de diagnóstico prenatal de la enfermedad. Es importante diferenciar claramente la enfermedad, ya que puede simular cuadros de abdomen agudo, como apendicitis aguda, embarazo ectópico accidentado e incluso producir abortos durante el primer trimestre. A medida que avanza la gestación pueden surgir complicaciones, como amenaza de parto prematuro, hipertensión del embarazo, e incluso afección fetal, como ascitis o cuadros de retraso de crecimiento intrauterino. No existen criterios obstétricos para la vía del parto. Asimismo, está muy indicada la anestesia epidural.

RESUMEN

La porfiria aguda intermitente (PAI) es la variedad más frecuente de porfiria entre las poblaciones del norte de Europa con una incidencia media de 1/200.000 habitantes. La prevalencia de la PAI y de otras porfirias agudas en los Estados Unidos, y en la mayoría de los países es de alrededor de 5/100.000, pudiendo ser más alta en poblaciones psiquiátricas. Según el gran porfirinólogo Gold-Berg, la prevalencia de portadores de PAI es aún mayor, siendo aproximadamente de 1/20.000; además, por su especial frecuencia en el norte de Suecia (1/10.000), es comúnmente denominada porfiria sueca. Es una enfermedad genética, autosómica dominante, caracterizada por una excesiva excreción de materias precursoras del grupo hem. De forma característica, cursa con crisis de dolor abdominal, síntomas gastrointestinales y alteraciones del sistema nervioso central que se manifiestan clínicamente después de la pubertad y con más frecuencia en mujeres; pueden ser desencadenadas por: anticonceptivos orales, embarazo, hiperemesis gravídica, estrógenos, progesterona y menstruación, fundamentalmente en la segunda mitad del ciclo, en lo que a nuestra especialidad concierne. Aunque existen otros factores desencadenantes de las crisis agudas⁶⁰⁻⁶⁴, como son: alcohol, infecciones, dietas, fármacos, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coles RA. Porphyria in pregnancy. *Proc R Soc Med* 1969; 62: 834.
2. Kanaan C, Veille JC, Lakin M. Pregnancy and acute intermittent porphyria. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 244-249.
3. Milo R, Neuman M, Klein C, Caspi E, Arlazoroff A. Acute intermittent porphyria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 450-452.
4. Salokannel J, Rhen K. Acute intermittent porphyria and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1969; 48: 1-7.
5. Brodie MJ, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A, Low RA. Pregnancy and the acute porphyrias. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 726-731.
6. Boszormenyi E, Csomor S, Laszlo E. Acute intermittent porphyria and pregnancy. *Orv Hetil* 1969; 110: 2523-2526.
7. Lenehan PM, Turner MJ, Boylan P, MacDonald D. Acute intermittent porphyria in pregnancy – a case report. *Ir J Med Sci* 1982; 151: 155-157.
8. Yeung Laiwah AC, Mc Coll K. Management of attacks of acute porphyria. *Drugs* 1987; 34: 604-616.
9. Klishevich BA, Asauliuk IK, Vasilev AP, Kliushev GI, Sidorenko SI. Case of acute intermittent porphyria. *Vrach Delo* 1984; 34-35.
10. Semenova NV. Porphyria and pregnancy. *Akush Ginekol (Mosk)* 1981; 48-49.
11. Holman JR, Green JB. Acute intermittent porphyria. More than just abdominal pain. *Postgrad Med* 1989; 86: 295-298.
12. Nikishenko AA, Poliakov NG, Shuliarenko VA. Case of acute intermittent porphyria simulating acute abdomen. *Vrach Delo* 1983; 50-52.
13. Stoeling RK, Diedorf SF. Metabolic and nutritional disorders in anesthesia and coexisting disease (3.ª ed.). Nueva York: Churchill Livingstone, 1983; 375-378.
14. Zamlynski J, Kubik K, Duda J, Bodzek P. Gynecologic diagnostic problems in women with porphyria. *Pol Merkur Lek* 1997; 3: 250-251.
15. Anderson KE. Porfirias. En: *El Manual Merck* (10.ª ed.) Madrid: 1999; 185-193.
16. Paz-Sendin L, Ledesma-Rivero G, Chalgub-Moreno AM, Abraham-Marcel EA, Berroa-Díaz F, Allen-Hilton W. Diagnostic difficulties in acute intermittent porphyria with neurological manifestations: apropos of 2 cases. *Rev Neurol* 2001; 32: 96-97.
17. Tony JC, Martin TK, Baikady KR, Balasubramanian. Intermittent acute porphyria (IAP). *J Assoc Physicians India* 1992; 40: 637-638.
18. Keung YK, Chuahirun T, Cobos E. Acute intermittent porphyria with seizure and paralysis in the puerperium. *J Am Board Fam Pract* 2000; 13: 76-79.
19. Morales Ortega X, Wolff Fernández C, Leal Ibarra T, Montana Navarro N, Armas-Merino R. Porphyric crisis: experience of 30 episodes. *Medicina (B. Aires)* 1999; 59: 23-71.
20. Brodie MJ, Graham DJ, Goldberg A, Beastall GH, Ratcliffe WA, Ratcliffe JG et al. Thyroid function in acute intermittent porphyria: a neurogenic cause of hyperthyroidism? *Horm Metab Res* 1978; 10: 327-331.
21. Hamilton PR, Broekhuizen FF. Acute intermittent porphyria and hydatid mole: etiology of hyperthyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 226-227.
22. Soriano D, Seidman DS, Mashlach S, Sela BA, Blonder J. Acute intermittent porphyria first diagnosed in the third trimester of pregnancy. Case report. *J Perinat Med* 1996; 24: 185-189.
23. Regan L, Gonsalves L, Tesar G. Acute intermittent porphyria. *Psychosomatics* 1999; 40: 521-523.
24. Ershov AL. Acute intermittent porphyria in the practice of an intensive care specialist. *Anesteziol Reanimatol* 1999; 51-55.
25. Andreoli TE, Carpenter CJ, Bennet JC, Plum F. Porfirias. En: Cecil, editor. *Tratado de medicina interna*. México: McGraw-Hill interamericana, 1999; 1124-1131.
26. Shenhav S, Gemer O, Sassoon E, Segal S. Acute intermittent porphyria precipitated by hyperemesis and metoclopramide treatment in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 484-485.
27. Bewley AP, Keefe M, White JE. Erythropoietic protoporphyria improving during pregnancy. *Br J Dermatol* 1998; 139: 145-147.
28. Poh-Fitzpatrick MB. Human protoporphyria: reduced cutaneous photosensitivity and lower erythrocyte porphyrin levels during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 40-43.
29. Loret de Mola JR, Muise KL, Duchon MA. Porphyria cutanea tarda and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51: 493-497.
30. Kroh UF, Frank M, Schwerk C, Doss MO. Anesthesia with propofol during an exacerbated course of acute intermittent porphyria. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993; 28: 531-533.
31. Vogel EH. Acute intermittent porphyria and pregnancy. *Ohio State Med J* 1971; 67: 1021-1023.
32. Horn U. Acute intermittent porphyria. *Zentralbl Gynakol* 1981; 103: 1556-1559.

33. Karalejic D, Bosnjaku S, Milenkovic S. Acute intermittent porphyria as a diagnostic problem. *Srp Arh Celok Lek* 1981; 109: 927-932.
34. Enríquez de Salamanca R. Porphyrías. En: Farreras-Rozmán, editor. *Medicina Interna* (12.^a ed.). Barcelona: Ediciones Doyma S.A., 1993; 1875.
35. Sassa S, Kappas A. Prenatal diagnosis of acute intermittent porphyria. *N Engl J Med* 1976; 295: 1381.
36. Moore MR. Diagnosis and treatment of acute porphyria. *Gematol Transfuziol* 1994; 39: 28-37.
37. Ippen H, Goerz G. Drug therapy in gynecology and obstetrics in inducible porphyria. *Gynakologe* 1994; 27: 348-351.
38. Wenger S, Meisinger V, Brucke T, Deecke L. Acute porphyric neuropathy during pregnancy—effect of haematin therapy. *Eur Neurol* 1998; 39: 187-188.
39. Isenschmid M, König C, Fassli C, Haenel A, Hanggi W, Schneider H. Acute intermittent porphyria in pregnancy: glucose or hematin therapy? *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122: 1741-1745.
40. Herrick A, Mc Lellan A, Brodie MJ et al. Effect of haem arginate therapy on porphyrin. Metabolism and function oxygenase activity in acute hepatic porphyria. *The Lancet* 1987; 1178.
41. Baccino E, Lan Cheong Wah LSH, Bressollette L et al. Cimetidine in the treatment of acute intermittent porphyria. *JAMA* 1978; 240: 766-768.
42. Savage MW, Reed P, Orrman-Rossiter SL, Weinkove C, Anderson DC. Acute intermittent porphyria treated by testosterone implant. *Postgrad Med J* 1992; 68: 479-481.
43. Stickelmann P, Diedrich K, Pless V, Schlebusch H, Krebs D. Pregnancy and labor in acute intermittent porphyria. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49: 755-758.
44. Brennan L, Halfacre JA, Woods SD. Regional anaesthesia in porphyria. *Br J Anaesth* 1990; 65: 594.
45. McNeill MJ, Bennet A. Use of regional anaesthesia in a patient with acute porphyria. *Br J Anaesth* 1990; 64: 371-373.
46. Joyau M, Deybach JC, Durand M, Parmentier G, Nordmann Y. Peridural anesthesia with procaine and fentanyl in a parturient with acute intermittent porphyria. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986; 5: 453-455.
47. Kantor G, Rolbin SH. Acute intermittent porphyria and caesarean delivery. *Can J Anaesth* 1992; 39: 282-285.
48. Bancroft GH, Lauria JJ. Ketamine induction for caesarean section in a patient with acute intermittent porphyria and achondroplastic dwarfism. *Anesthesiology* 1983; 59: 143-144.
49. Nakamura K, Koide M, Takahashi M. Anesthetic management of cesarean section of a patient with acute intermittent porphyria: a case report. *Masui* 1982; 31: 898-903.
50. Ii C, Tanaka N, Okamura H. Surgical and anesthetic managements of patients with porphyri. *Nippon Rinsho* 1995; 53: 1498-1502.
51. Rigg J, Petts V. Acute porphyria and propofol. *Anaesthesia* 1993; 48: 1108.
52. Rigg JD, Petts V. Anaesthesia for the porphyric patient. *Anaesthesia* 1993; 48: 1009-1010.
53. Ochiai Y, Saito S, Sakano S, Mashima Y, Kajiki H, Taniguchi M et al. General anesthesia for caesarean section in a patient with acute intermittent porphyria and psychogenic reaction. *Masui* 1985; 34: 500-507.
54. Allen SC, Rees GA. A previous history of acute intermittent porphyria as a complication of obstetric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1980; 52: 835-838.
55. Olund A. Acute intermittent porphyria complicated by pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1988; 15: 168-169.
56. Lienhardt A, Aubard Y, Laroche C, Gilbert B, Bernard P, Masari K et al. A rare cause of fetal ascites: a case report of Gunther's disease. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14: 257-261.
57. Pustovoit IS, Pivnik AV, Karpova IV. Clinical manifestations and diagnosis of acute porphyria. *Ter Arkh* 1999; 71: 76-80.
58. Tregubova KL, Nesvetov AM, Shigina TD. Acute intermittent porphyria. *Klin Med (Mosk)* 1985; 63: 124-126.
59. Dumont M, Cosentino JL. Acute intermittent porphyria and pregnancy. *Gynecol Obstet (Paris)* 1967; 66: 75-94.
60. Kiss C, Szemere P. Uninterrupted pregnancy and delivery of a patient with acute intermittent porphyria. *Zentralbl Gynakol* 1965; 87: 1111-1118.
61. Hunter DJ. Acute intermittent porphyria and pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1971; 78: 746-750.
62. Oomen L. Acute intermittent porphyria (a case report). *East Afr Med J* 1973; 50: 660-663.
63. Nomanbhoy YT, Katz A. Porphyria and pregnancy. *Chic Med Sch Q* 1969; 28: 26-28.
64. Drozdova ET, Nosova AA, Smirnova ZI, Podolnaia LE. Case of acute intermittent porphyria. *Vrach Delo* 1972; 5: 47.