

## Porfiria aguda intermitente: a propósito de un caso

Intermittent acute porphyria: on the purpose of a case.

» Ana Carolina Parada Cabal MD Esp.<sup>1\*</sup>



» Sandra Carolina Giraldo Lora MD Esp.<sup>1</sup>



» Maria Isabel Rodríguez Castro Esp.<sup>1</sup>



» Luis Fernando Daza MD<sup>2</sup>

» Lida Milena Araujo Cabrera MD Esp.<sup>2</sup>

» Iván Mauricio Llanos Arango MD Esp.<sup>2</sup>

» Daniel Ibagón Rengifo MD Esp.<sup>1</sup>

» Liliana Mejía Zapata MD Esp.<sup>2</sup>

» José Fernando Gómez Urrego MD Esp.<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Universidad Libre, Cali, Colombia

<sup>2</sup> Fundación Clínica Infantil Club Noel

Recibido el 16 de noviembre de 2021; aceptado el 01 de febrero de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.381>

### Resumen

Las porfirias son enfermedades metabólicas hereditarias por déficit enzimático parcial o total en la vía de síntesis del grupo hemo, lo cual lleva a acumulación de porfirinas y precursores tóxicos en los tejidos. La presentación clínica es heterogénea según la enzima afectada, con aumento en la excreción de las porfirinas y/o precursores, lo cual permite el diagnóstico. En el caso de porfiria aguda intermitente, se establece un déficit de porfobilinógeno deaminasa. El tratamiento se basa en aporte metabólico adecuado y suministro de hemina humana. Se describe el caso de una paciente de 17 años de edad con síntomas gastrointestinales recurrentes, desequilibrio hidroelectrolítico severo durante su hospitalización, con cambio de coloración de la orina a la exposición solar y porfirinas en orina aumentadas, por lo que se establece soporte metabólico y posteriormente tratamiento dirigido con hemina humana por la alta sospecha, obteniendo varios días después reporte de niveles elevados de ácido delta amino levulínico. Se concluye que, a pesar de ser un diagnóstico de exclusión, debe considerarse como diferencial, especialmente ante la recurrencia de la sintomatología, sin etiología común identificada y se hace necesario el rápido inicio de medidas generales y manejo dirigido con hemina humana.

\* **Autor para correspondencia:** Ana Carolina Parada. Médica residente de tercer año de pediatría.

**Correo electrónico:** [anacparadac95@gmail.com](mailto:anacparadac95@gmail.com)

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.381>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

**Palabras clave:** Porfiria intermitente aguda; hemo; dolor abdominal; hiponatremia; hemina.

## Abstract

Porphyrias are inherited metabolic diseases due to partial or total enzyme deficiency in the heme synthesis pathway, which leads to the accumulation of porphyrins and toxic precursors in the tissues. The clinical presentation is heterogeneous depending on the affected enzyme, with increased excretion of porphyrins and/or precursors, which allows diagnosis. In the case of acute intermittent porphyria, a deficit of porphobilinogen deaminase is established. Treatment is based on adequate metabolic intake and supply of human Hemin. The case of a patient of 17 years of age is described, with recurrent gastrointestinal symptoms, severe hydroelectrolytic imbalance during her hospitalization, with a change in the color of urine due to sun exposure and increased porphyrins in urine, for which it is established metabolic support and later directed treatment with human hemin due to the high suspicion, obtaining several days later a report of elevated levels of Delta Amino Levulinic Acid. It is concluded that despite being a diagnosis of exclusion, it should be considered as differential, especially in the event of recurrence of symptoms, with no common etiology identified, and the rapid initiation of general measures and directed management with human hemin is necessary.

**Keywords:** Porphyria, acute intermittent; heme; abdominal pain; hyponatremia; hemin.

## Introducción

Las porfirias son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias por déficit parcial o total de una de las ocho enzimas que participan en la vía de biosíntesis del grupo hemo, que lleva a sobreproducción, acumulación de porfirinas y precursores tóxicos del hemo en los tejidos, desencadenando la presentación clínica y aumento en su excreción. La herencia es principalmente autosómica dominante. Según el órgano afectado por la acumulación, se pueden dividir en hepáticas o eritropoyéticas<sup>(1,2)</sup> y de acuerdo con la correlación genotipo – fenotipo que se presente y cuál de las enzimas sea la afectada, se pueden dividir en porfirias no agudas (cutáneas) o agudas.<sup>(2)</sup>

El grupo de porfirias agudas comprende: secundaria a déficit de Ácido-5-Amino-Levulínico-D (ALA-deshidratasa), coproporfiria hereditaria, porfiria variegata y porfiria aguda intermitente.<sup>(3)</sup> Su presentación clínica típica se da con crisis neuroviscerales caracterizadas por dolor abdominal severo, emesis, taquicardia e hipertensión, con algunos episodios severos que pueden complicarse con hiponatremia,

neuropatías periféricas que pueden generar parálisis, convulsiones y síntomas psiquiátricos. Se han descrito múltiples desencadenantes de las crisis como los medicamentos, cambios hormonales, ayuno o estrés.<sup>(1)</sup> La porfiria aguda intermitente tiene una incidencia de 0.5-10 por cada 100.000 personas, con presentación clásica entre la segunda y cuarta década de la vida; en muy pocos casos se da antes de la pubertad.<sup>(3)</sup>

La porfiria aguda intermitente se debe a una deficiencia parcial de la enzima porfobilinógeno deaminasa, que interviene en la formación de hidroximetilbilano (*Figura 1*), llevando a acumulación de sus precursores porfobilinógeno y ácido amino levulínico (ALA) principalmente en los hepatocitos.<sup>(4)</sup> Todos los intermediarios de la vía del hemo son potencialmente tóxicos<sup>(5)</sup> y por tanto su acumulación, en presencia de un desencadenante externo (cambios hormonales, estrés, reducción de la ingesta calórica, medicamentos que inducen el citocromo P450, cigarrillos o licor), conlleva a la transcripción o función de ALA-S e inducción de presentación clínica en estos pacientes.<sup>(4,5)</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos del dolor en esta enfermedad y su presentación clínica no

se comprenden con claridad, pero es evidente que consiste en la disfunción neuronal y autonómica, principalmente relacionados con la acumulación descrita.<sup>(5)</sup> Las crisis agudas, en su mayoría, se manifiestan como una combinación

de dolor abdominal, síntomas mentales leves y disfunción autonómica.<sup>(6)</sup>

Se presenta el caso de una paciente de 17 años de edad con cuadro clínico de dolor abdominal, hiponatremia y cambios en el estado mental.

Se realizó una revisión exhaustiva de la historia clínica de la paciente durante su hospitalización, teniendo previa autorización del comité de ética de la institución pediátrica Fundación Clínica Infantil Club Noel.

## Caso Clínico

Se trata de una paciente de 17 años y 5 meses de edad que consultó por cuadro de aproximadamente tres meses de dolor abdominal generalizado, asociado a dolor lumbar y múltiples episodios de emesis, que se exacerban en los últimos ocho días, además de notar cambios en la coloración de la orina, referida como “más oscura”.

Meses previos estuvo hospitalizada en otra institución en unidad de cuidados intensivos pediátricos por hiponatremia severa sintomática, dos episodios convulsivos con movimientos tónico clónicos generalizados y alteración posterior del estado de conciencia, requiriendo ventilación mecánica invasiva. Se había descartado neuroinfección y otras alteraciones que comprometieran el metabolismo del sodio. Como diagnóstico diferencial tomaron protoporfobilinógeno espontáneo que fue negativo, protoporfobilinógeno 12.1 - elevado (por encima del valor superior normal de referencia de laboratorio que es 2); uroporfirinas 48.5 mcg/24h (dentro de límites normales < 60 mcg/24h) y coproporfirinas 33.1 mcg/24h (< 160 mcg/24h). Cursó además con tiroiditis subaguda a la que se dio manejo con propranolol y al estabilizarse, se dio egreso.

Como antecedentes personales refiere fibromialgia y síndrome de Raynaud en seguimiento por reumatología pediátrica desde la etapa escolar; dolor abdominal recurrente de intensidad variable, adicionalmente apendicectomía y drenaje de peritonitis a los ocho años, sin antecedentes familiares de enfermedades crónicas o huérfanas conocidas.

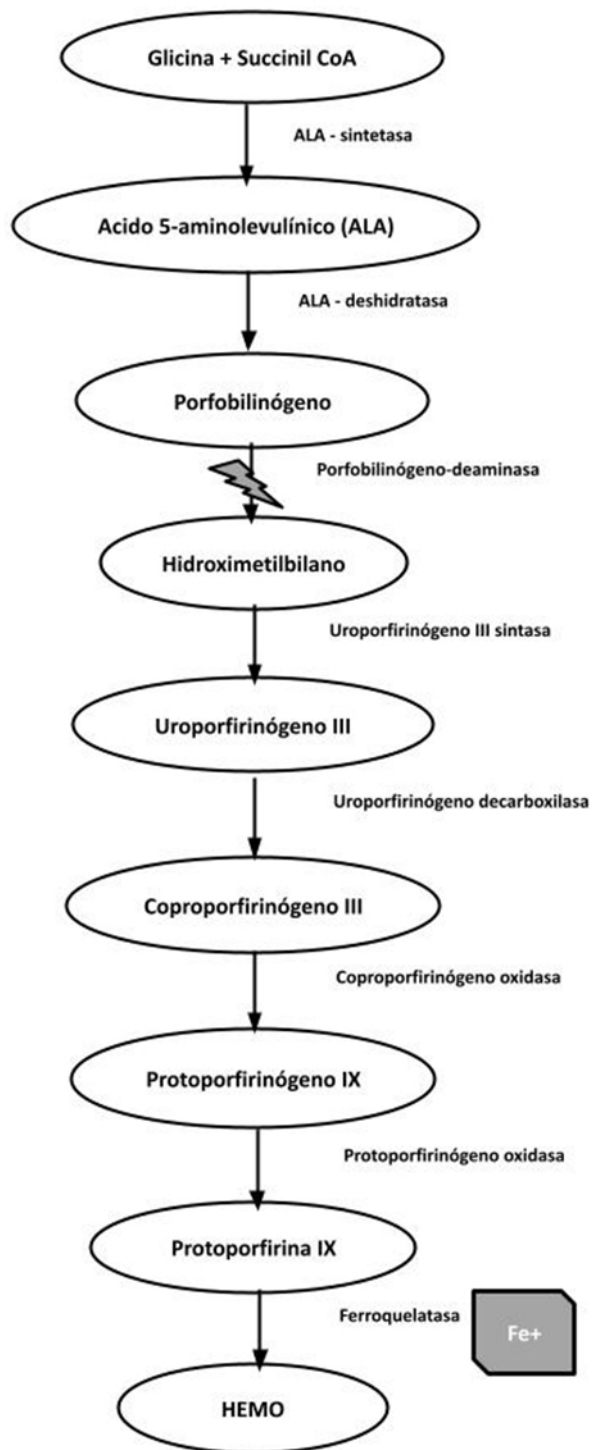


Figura 1. Metabolismo del grupo hemo y alteración en la porfiria aguda intermitente.

**Tabla 1.** Reporte de ayudas diagnósticas

	20/05/20	21/05/20	27/05/20	1/06/20
Sodio (mEq/ml)	139	-	119,6	132,3
Potasio (mEq/ml)	3,64	-	4,46	3,62
Cloro (mEq/ml)	100,7	-	83,8	96,4
Glicemia (mg/dl)	107	-	265,3	-
Leucocitos	3 590	-	9 600	6 190
Neutrófilos	1 420	-	6 390	3 090
Linfocitos	1 430	-	1 810	1 890
Hemoglobina (g/dl)	10,3	-	12,3	8,6
Hematocrito	32,4%	-	34%	25,6%
Plaquetas	216 000	-	200 000	191 000
Creatinina	0,56	-	-	-
Nitrógeno uréico	8,63	-	-	-
Extendido de sangre periférica	-	Glóbulos Rojos: Anisocitosis ligera, Microcitos: + Hipocromía: +.	-	-
Reticulocitos	-	12%	-	-
Transaminasas (U/L)	-	-	-	Glutámico pirúvica 168 Glutámico oxalacética 148,6
Tomografía computada de cráneo simple	-	-	Hipodensidades corticosubcorticales a nivel occipital bilateral, pueden estar en relación a encefalopatía posterior reversible a considerar complemento con resonancia magnética	-
Porfobilinogeno cuantitativo en orina de 24 horas	-	-	2,4 (límite superior normal 2)	-
Porfirinas cuantitativas en orina de 24 horas (mcg /24h)	-	-	Uroporfirinas: 117,4 ug / 24Horas (límite superior normal 60) Coproporfirinas 312,9 ug / 24 horas (límite superior normal 160)	-

**Figura 2.** Cambio en la coloración de la orina de la paciente por oxidación del porfobilinógeno a porfobilina.

Al examen físico de ingreso presenta dolor abdominal generalizado y dolor lumbar a la palpación, sin otros hallazgos patológicos. Ante este contexto clínico, la paciente se hospitaliza con sospecha de crisis de porfiria. Se tomaron paraclínicos con amilasas, lipasas y creatinquinasa en parámetros de normalidad; prueba de embarazo negativa, estudios para autoinmunidad negativos, estudios tiroideos normales, función renal sin alteraciones, pero con elevación de las aminotransferasas y ecografía de abdomen total sin evidencia de anomalías (Tabla 1). La endoscopia

digestiva alta reportó gastritis antral, sin úlceras, erosiones o sangrado activo, con histopatología dentro de límites normales, considerando manejo con inhibidor de bomba de protones. Ante la sospecha clínica se realiza prueba en orina espontánea de exposición a la luz, observando cambio en la coloración a un tono rojizo (Figura 2).

A pesar del manejo, persiste con dolor abdominal, anorexia y emesis que no mejora, así como con deterioro del estado neurológico con somnolencia, desorientación y deterioro intermitente de reacción a estímulos externos, además de hiponatremia severa hasta 119 meq/l, por lo cual se decide trasladar a la unidad de cuidados intensivos pediátricos. Se inicia reposición por desorden hidroelectrolítico, administración de glúcidos entre 300-500 mg cada día y demás soporte metabólico, manejo antihipertensivo con propranolol y analgesia. En su evolución se adiciona presencia de hipertensión arterial y se realiza tomografía cerebral simple que muestra hipodensidades corticosubcorticales occipitales bilaterales, lo que en su contexto podrían asociarse con encefalopatía posterior reversible. Se realizan estudios dirigidos con porfobilinógeno en orina

en 24 horas de 2.4 (elevado respecto a valor de referencia) y uroporfirinas y coproporfirinas aumentados en orina. Paraclínicos significativos reportados en *Tabla 1*.

En junta médica con las especialidades se decidió, ante el riesgo de mortalidad o daño hepático y/o neuronal irreversible, alta sospecha clínica de porfiria aguda intermitente y demora del resultado del reporte del ALA-D, la formulación de hematina (hemina humana) a dosis 4 mg/kg/día, evidenciando notable mejoría clínica y estabilización de parámetros de laboratorio en los siguientes cinco días.

Posteriormente llega reporte ALA-D 13.2 mg/24 horas (rango de normalidad del laboratorio 1-7 mg/24 horas), lo que confirma el diagnóstico de la enfermedad.

## Discusión

La mayoría de los pacientes con alteración heterocigota pueden permanecer asintomáticos durante toda su vida; los síntomas se presentan principalmente en mujeres y rara vez aparecen antes de la pubertad.<sup>(7)</sup> Las manifestaciones más comunes consisten en dolor abdominal intenso y pobremente localizado (85-95 %)<sup>(1,5)</sup> sin signos de irritación peritoneal, a menudo acompañado de náuseas, emesis, constipación, taquicardia, hipertensión, ansiedad y agitación,<sup>(1,7)</sup> dolor y debilidad en extremidades (42-60 %).<sup>(5,7)</sup> Se presenta también dolor torácico, cefalea o dolor cervical (50-52 %), neuropatía de nervios craneales (35-55 %) y neuropatía periférica (10-40 %)<sup>(5)</sup> que puede progresar a cuadriparesia y dificultad respiratoria.<sup>(7)</sup>

Además, puede observarse orina oscura o rojiza, hiponatremia (25-60 %)<sup>(4)</sup> por afectación hipotalámica y altos niveles de hormona antidiurética, que podría llegar a generar confusión, alucinaciones y convulsiones. La piel no suele verse afectada, pero en presencia de enfermedad renal avanzada, puede limitar la excreción de porfirina y elevar sus niveles plasmáticos, pudiendo generar lesiones con ampollas en la piel que se encuentre expuesta al sol.<sup>(7)</sup>

En cuanto a su diagnóstico se requiere un alto

grado de sospecha clínica inicialmente, dadas las crisis de naturaleza paroxística de aparición<sup>(5,6)</sup> como fue mencionado; otro signo importante que soporte la sospecha, es el cambio de la coloración de la orina similar al “vino de Oporto” (por oxidación del porfobilinógeno a porfobilina en la orina).<sup>(5)</sup> Un dato importante es la confirmación de aumento de los niveles de los precursores ALA y/o porfobilinógeno en orina (0-2 mg/L se considera normal) o aumento de excreción de porfirinas en orina o heces (uroporfirinas y coproporfirinas).<sup>(5,6,8-10)</sup> El ALA permanece elevado en 61 % y el porfobilinógeno en 88 % de los casos en remisión. Mediante secuenciación directa del gen que codifica para HMB-sintasa (HMBS) puede identificarse una mutación a este nivel, teniendo en cuenta que estas pruebas no son necesarias para confirmar la enfermedad, pero si debe ofrecerse para consejería genética.<sup>(8)</sup> Adicionalmente pueden encontrarse hallazgos como elevación de aminotransferasas (13%), hipomagnesemia e hipocalcemia.<sup>(4)</sup> El manejo incluye analgésicos acordes con el nivel de dolor, desde paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos hasta opioides.<sup>(6)</sup>

En Colombia se han reportado algunos casos de esta patología en mujeres entre la tercera y quinta década de la vida. Torregrosa y colaboradores reportaron en 2011 una paciente de 25 años con cuadro de dolor abdominal sugestivo de apendicitis aguda, se llevó a apendicectomía y en el postquirúrgico inició dolor abdominal generalizado, hiponatremia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, coloración rojiza de la orina, disestesias, pérdida de fuerza en extremidades, agitación, alucinaciones visuales, taquicardia, polipnea, desaturación, cuadriparesia, arreflexia, falla respiratoria y crisis hipertensiva.<sup>(11)</sup> Bustos y colaboradores reportaron en el año 2019 el caso de una paciente de 40 años con cuadro de dolor abdominal, hiponatremia e hipopotasemia, taquicardia, hipertensión arterial persistente y posterior cuadriparesia flácida aguda; crisis convulsiva tónico-clónica generalizada y demostración de polineuropatía axonal mixta.<sup>(12)</sup> Los dos casos anteriores recibieron manejo con hemina, logrando resolución de su

cuadro agudo. Adicionalmente, en 1988 Latorre y colaboradores realizaron una descripción de 37 pacientes con el diagnóstico de porfiria aguda intermitente entre 1974 y 1987, encontrando predominio en mujeres (62 %), en el grupo etario de 10 a 30 años (92 %), con sintomatología con la prevalencia que se asocia a continuación: dolor abdominal (78 %), emesis (68 %), constipación (65 %), diarrea (30 %), déficit motor periférico (78 %), retención vesical (49 %), parestesias (38 %), convulsiones (30 %), alteraciones de la consciencia (27 %), disfagia (27 %), disfonía (27%), trastornos visuales (11 %), ansiedad (43 %), depresión (22 %), trastornos de comportamiento (19 %), psicosis (11 %) e histeria (5 %), con mortalidad del 33 %.<sup>(13)</sup>

En el caso de nuestra paciente se había presentado sintomatología principalmente gastrointestinal de forma recurrente, complicada con desequilibrio hidroelectrolítico severo que llevó a deterioro de su estado neurológico, sin requerir maniobras avanzadas para su estabilización. La sospecha diagnóstica se incrementó con el cambio de coloración evidenciado con la exposición a la luz solar de la muestra de orina, hipertensión arterial, los hallazgos en tomografía computarizada cerebral sugestivos de encefalopatía posterior reversible, el reporte de excreción de porfirinas en orina aumentadas y niveles de ALA-D aumentados en orina.

El tratamiento se enfoca en lograr el control de las crisis, evitando el uso de factores precipitantes y así revertir la actividad de ALA-sintetasa,<sup>(4,5)</sup> lo cual se logra evaluando mediante uso de medicamentos seguros, aporte adecuado y suficiente de carbohidratos y administración temprana de hematina.<sup>(5)</sup> Es imprescindible la corrección de anomalías hemodinámicas, de líquidos y de electrolitos.<sup>(4)</sup> Adicionalmente, se requiere una dieta alta en carbohidratos o infusiones de 300-500 gr/día vía oral o dextrosa al 10 %, para prevenir el ayuno.<sup>(1,4-6)</sup> En taquicardia y prevención de arritmias, puede hacerse uso de betabloqueadores<sup>(5,6)</sup> y los pacientes con insuficiencia respiratoria, pueden requerir ventilación mecánica.<sup>(6)</sup>

El manejo dirigido se suministra con

preparaciones de hemo (hemina), el cual se aísla y purifica a partir de concentrados de glóbulos rojos humanos<sup>(6)</sup> administrándose en 30-60 minutos <sup>(1)</sup> en dosis de 3-4 mg/kg (máximo 6 mg/kg) vía intravenosa durante dos a seis días consecutivos; después de la infusión, debe administrarse solución salina durante 10-15 minutos, buscando disminuir el riesgo de flebitis<sup>(4-6)</sup> Se han desarrollado terapias emergentes como el Givosiran, terapéutica de interferencia de ARN, diseñada para bloquear la síntesis de la enzima ALA-S,<sup>(10)</sup> el cual fue aprobado en noviembre de 2019 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos y en marzo de 2020, por la Comisión Europea / Agencia Europea de Medicamentos.<sup>(14)</sup>

En nuestra paciente se inició manejo multidisciplinario de soporte como es descrito en la literatura, sin embargo, por tratarse de una enfermedad huérfana, se solicitaba el registro previo de la paciente al listado de enfermedades huérfanas de nuestro país, lo cual retrasaría el tratamiento dirigido. Se realizó junta médica, reuniendo los criterios clínicos y paraclínicos de la paciente, logrando la obtención del medicamento hemina humana, con lo que se dio control de la crisis aguda, recibiendo varios días después de la resolución de este evento, el reporte de ALA-D incrementado en orina, confirmando el diagnóstico. Esta evolución satisfactoria también se presentó en los casos reportados en Colombia.

## Conclusión

Las crisis de porfiria aguda intermitente simulan otros eventos de etiologías más comunes en la población pediátrica y si bien se trata de un diagnóstico de exclusión, se debería tener en cuenta en el diagnóstico diferencial, especialmente ante recurrencia de la sintomatología. Así mismo, es necesario ante la presencia del diagnóstico, establecer adecuadamente las medidas nutricionales, control hidroelectrolítico y regulación del estado cardiopulmonar, como pilares fundamentales que aportan a la resolución de esta entidad,

sin dejar de lado el manejo dirigido con hemina humana para el control de la sintomatología.

### **Agradecimientos**

Al grupo de investigación en pediatría (GRINPED) de la Universidad Libre, Seccional Cali, por contribuir al seguimiento del desarrollo del estudio. A Solangi Mosquera, referente y gestora social de enfermedades huérfanas de la Secretaría de Salud Pública Municipal de Santiago de Cali, quien colaboró con la consecución del medicamento en un tiempo oportuno para el caso de nuestra paciente.

### **Aspectos éticos**

El estudio fue aprobado en el registro 192 del Comité de Ética en Investigación de la Fundación Clínica Infantil Club Noel, el proyecto se ajusta a la Resolución 8430 del 04 de octubre de 1993, contó con el consentimiento verbal y por escrito del representante legal de la paciente para la publicación.

### **Fuente de financiación**

Ninguna institución aportó económicamente al estudio, los gastos fueron asumidos por los

investigadores.

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del presente documento.

### **Colaboraciones**

Ana Carolina Parada contribuyó con la dirección del estudio, escritura del manuscrito y revisión y recopilación de la literatura.

Sandra Carolina Giraldo y María Isabel Rodríguez contribuyeron en la revisión de la historia clínica y la escritura del manuscrito.

Luis Fernando Daza contribuyó en la revisión de la historia clínica y la revisión del manuscrito.

Lida Milena Araujo contribuyó en la escritura y revisión crítica del manuscrito.

Iván Mauricio Llanos y Daniel Ibagón contribuyeron en la revisión crítica de la literatura y del manuscrito.

Liliana Mejía contribuyó en la recopilación de bibliografía y revisión del manuscrito.

José Fernando Gómez contribuyó con la dirección metodológica del estudio y la revisión crítica del manuscrito.

## Referencias

1. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol* [Internet]. 2017 Feb;176(4):527–38. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.14459>
2. Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet*. [Internet]. 2005;365(9455):241–52. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(05)17744-7.
3. Siegesmund M, Van Tuyl Van Serooskerken AM, Poblete-Gutiérrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: Current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2010;24(5):593–605. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2010.08.010>
4. Spiritos Z, Salvador S, Mosquera D, Wilder J. Acute intermittent porphyria: Current perspectives and case presentation. *Ther Clin Risk Manag*. [Internet]. 2019;15:1443–51. Disponible en: doi: 10.2147/TCRM.S180161.
5. Cardenas JL, Guerrero C. Acute intermittent porphyria: general aspects with focus on pain. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018;34(7):1309–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1435521>
6. Pischik E, Kauppinen R. An update of clinical management of acute intermittent porphyria. *Appl Clin Genet*. [Internet]. 2015;8:201–14. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/TACG.S48605>.
7. Ramanujam VMS, Anderson KE. Porphyria diagnostics-part 1: A brief overview of the porphyrias. *Curr Protoc Hum Genet*. [Internet]. 2015 Jul;86:17.20.1-17.20.26. Disponible en: 10.1002/0471142905.hg1720s86
8. Yang J, Chen Q, Yang H, Hua B, Zhu T, Zhao Y, et al. Clinical and Laboratory Features of Acute Porphyria: A Study of 36 Subjects in a Chinese Tertiary Referral Center. *Biomed Res Int*. [Internet]. 2016;2016:ID3927635 1-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2016/3927635>
9. Ventura P, Cappellini MD, Biolcati G, Guida CC, Rocchi E, Graziadei G, et al. A challenging diagnosis for potential fatal diseases: Recommendations for diagnosing acute porphyrias. *Eur J Intern Med*. [Internet]. 2014;25(6):497–505. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.03.011>
10. Gonzalez-Aseguinolaza G. Givosiran — Running RNA Interference to Fight Porphyria Attacks. *N Engl J Med*. [Internet]. 2020;382(24):2366–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2010986>
11. Torregrosa L, Ayala JC, Cervera S, Villa C. La porfiria aguda intermitente y el cirujano: un reto diagnóstico: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Cirugía*. [Internet]. 2011;26(2):131–7. Disponible en: <https://www.revistacirugia.org/index.php/cirugia/article/view/171>
12. Bustos J, Vargas L, Quintero R. Acute intermittent porphyria: A case report. *Biomedica*. [Internet]. 2020;40(1):14–9. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.4767>
13. Latorre G MA. Porfiria intermitente aguda. *J Bras Med*. [Internet]. 2000;78(6):90–2. Disponible en: <http://actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/05-1988-03.pdf>
14. Neeleman RA, Wensink D, Wagenmakers MAEM, Mijnhout GS, Friesema ECH, Langendonk JG. Diagnostic and therapeutic strategies for porphyrias. *Neth J Med*. [Internet]. 2020;78(4):149–60. Disponible en: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=2219>