



Repertorio de Medicina y Cirugía

www.elsevier.es/repertorio



Reporte de caso

Parálisis periódica hipocalémica: reporte de caso y revisión del tema

William Rojas^{a,*}, Andrés Flórez^b y Diana Pinzón^c

^a Servicio de Endocrinología, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia

^b Servicio de Endocrinología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia

^c Servicio de Neurología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de noviembre de 2016

Aceptado el 26 de enero de 2017

On-line el 22 de marzo de 2017

Palabras clave:

Canalopatías

Parálisis periódica familiar

Parálisis periódicas

Parálisis periódicas hipocalémicas

Keywords:

Channel pathology

Family periodic paralysis

Periodic paralysis

Hypokalemic periodic paralysis

R E S U M E N

Las parálisis periódicas primarias son canalopatías poco frecuentes, de las cuales hacen parte: la parálisis periódica hipocalémica, la parálisis periódica hipercalémica y el síndrome Andersen-Tawil; son caracterizadas por ataques de debilidad muscular generalizada, con recuperación de la fuerza entre los ataques. Presentamos el caso de una mujer de 21 años con el segundo episodio de parálisis y documentación de hipocalcemia, sin antecedentes de importancia, sin factores clínicos o paraclínicos que expliquen el trastorno electrolítico, con recuperación posterior de la fuerza al realizar tratamiento de la hipocalcemia. Posteriormente se lleva a cabo una revisión del tema.

© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hypokalemic periodic paralysis: A case report and a topic review

A B S T R A C T

Primary periodic paralyzes are rare channelopathies which include: hypokalemic periodic paralysis, hyperkalemic periodic paralysis, and Andersen-Tawil Syndrome. These entities are characterized by attacks of generalized muscle weakness and recovery of muscle strength between attacks. A case is presented of a 21-year-old woman who presented a second episode of paralysis and documented hypokalemia, with no important antecedents, with no clinical or diagnostic test factors which explain her electrolyte disorder, with recovery of muscle strength after receiving treatment for hypokalemia. A review of the topic was conducted.

© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wrojas@fucsalud.edu.co (W. Rojas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2017.01.002>

0121-7372/© 2017 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las parálisis periódicas primarias son canalopatías musculares, de las cuales hacen parte: la parálisis periódica hipocalémica, la parálisis periódica hipercalémica y el síndrome Andersen-Tawil. Se presentan generalmente en la segunda década de la vida con un patrón autosómico dominante y se caracterizan por ataques de parálisis flácida, conservando la fuerza muscular entre los ataques en la mayoría de los casos; generalmente hay factores desencadenantes identificados de tipo nutricional o relacionados con la actividad física^{1,2}.

La parálisis periódica hipocalémica puede ser secundaria (pérdida de potasio gastrointestinal o renal) o primaria. Existen 2 formas de parálisis periódica hipocalémica primaria (PPHP): la PPHP tirotoxicósica y la PPHP familiar. En la presente revisión haremos referencia principalmente a la PPHP familiar².

Caso clínico

Paciente femenina de 21 años de edad, procedente de Bogotá, con antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas (hidrocarburos aromáticos) «bóxer», quien consultó por cuadro clínico de 24 h de evolución consistente en pérdida súbita de fuerza muscular de las 4 extremidades, de predominio en miembros inferiores, simétrica de inicio proximal, con posterior generalización, asociada a episodios fluctuantes de disartria flácida y disfagia, con progresión del cuadro hasta tetraplejía. Refirió estar asintomática el día previo al inicio de los síntomas, sin un desencadenante aparente identificado. Refirió haber presentado un episodio similar de parálisis en los 6 meses previos, requiriendo manejo intrahospitalario. Al examen físico, la paciente se mostró afebril y hemodinámicamente estable, y a la exploración neurológica, sin compromiso del estado de conciencia, con tetraplejía flácida y reflejos osteotendinosos abolidos. A la exploración metabólica, presentó niveles de potasio de 1,4 mEq/l, sin pérdidas urinarias o gastrointestinales de potasio; los otros electrolitos eran normales y el estado ácido base no sugería hiperaldosteronismo; se descartó tirotoxicosis. Los estudios de neuroimágenes TAC/RNM fueron reportados como normales; el electrocardiograma solo mostró como único hallazgo significativo la presencia de ondas «U», sin otros hallazgos de importancia. Descartadas las causas más frecuentes de hipopotasemia, y ante sospecha de parálisis PPHP familiar, se solicitó relación potasio en orina/creatinina en orina <2,5 mEq/mmol a favor del diagnóstico. Por riesgo de deterioro clínico la paciente se trasladó a la unidad de cuidados intensivos, donde se realizó reposición de potasio por catéter venoso central; presentó episodio febril con leucocitosis y neutrofilia, motivo por el cual, y sin identificar foco infeccioso específico, se inició manejo antibiótico empírico. Al tercer día de inicio del cuadro clínico se evidenció mejoría significativa de los síntomas, con ascenso gradual de los niveles de potasio. Al día 10 se logró la recuperación completa del déficit motor, con potasio estable en rangos de normalidad. Se dieron indicaciones para el manejo ambulatorio consistentes en dieta rica en potasio y baja en hidratos de

carbono, realizar poca actividad física y tratamiento con espironolactona; según fuera la evolución y control por consulta externa, se definiría si se debía hacer manejo complementario con acetazolamida.

Discusión

Epidemiología. La PPHP familiar tiene una prevalencia de 0,13 a 1 por cada 100.000 personas. Generalmente se presenta en la segunda década de la vida, siendo menos frecuente después de los 40 años. Las mujeres tienen menos ataques que los hombres, y no hay un grupo poblacional más relacionado con la enfermedad^{1,2}.

Etiología. Es un desorden monogénico causado por mutaciones en la subunidad α del gen CACNA1S (del 60 al 80%) ubicado en el cromosoma 1q32; menos frecuentes son las mutaciones en el gen SCN4A (20%) ubicado en el cromosoma 17q23, y raramente en el KCNJ18 (3,5%)^{1,3}.

El gen CACNA1S está relacionado con canales de calcio dependientes de voltaje ubicados en los túbulos T (invaginaciones intracelulares de membrana muscular); se encargan de acoplar el potencial de acción con la liberación intracelular de potasio desde el retículo sarcoplasmático. Tres mutaciones ubicadas en el segmento 4 transmembrana, relacionadas con pérdida funcional, han sido identificadas, sin embargo, no es claro cómo estas mutaciones pueden provocar parálisis muscular²⁻⁴. En una familia colombiana con 6 miembros afectados por esta enfermedad se identificó una nueva mutación del CACNA1S (denominada V876E) localizada en el segmento 3⁵.

Se han descrito mutaciones del gen SCN4A relacionadas con disminución de la función del canal de sodio dependiente de voltaje. Los síntomas inician de forma más tardía que CACNA1S. Alteraciones en este gen también están asociadas a parálisis periódica hipercalémica^{3,4,6}.

Recientemente se ha descrito una mutación del gen KCNJ18 el cual codifica el canal de potasio Kir2.6, con disminución de la función y asociación con PPHP⁶.

Fisiopatología. Mutaciones en los canales de sodio y calcio crean una vía accesoria para la conducción de iones (*gating pore*), ubicada más allá del segmento 4. Esta vía permite la entrada de potasio a la célula muscular y es generalmente pequeña, sin embargo, en condiciones de hipocalemia, la corriente despolarizante generada incrementa su tamaño, siendo superior a la corriente repolarizante de potasio; esto genera que la membrana se despolarice, lo cual, sumado a la inactivación de los canales de sodio, hace que el sarcolema sea inexcitable, explicando la sintomatología característica de la enfermedad^{1,7}.

Factores precipitantes. Dieta rica en hidratos de carbono, estrés, alcohol, exposición a frío o reposo después del ejercicio intenso¹.

Características clínicas. Ataques caracterizados por diferentes grados de debilidad muscular simétricos y bilaterales comprometiendo las 4 extremidades, de predominio en músculos proximales, sin compromiso de los músculos craneales, acompañados de disminución del tono muscular (flacidez) e hiporreflexia; cuando presenta penetrancia incompleta, los síntomas se localizan principalmente en los miembros

inferiores². Rigidez o sensación de pesadez en las piernas pueden presentarse previos al ataque³. Estos episodios tienen instauración rápida (de minutos a horas), duran varios minutos o días, y tienen recuperación espontánea.

La respiración, la deglución y el movimiento ocular se afectan solo en ataques severos. Los episodios ocurren en paralelo a los niveles de potasio (generalmente menores a 3 mEq/l), pero no hay correlación entre los niveles y la severidad de los síntomas. Se debe tener en cuenta el riesgo de arritmias cardíacas secundarias a la hipocalemia. Ataques a repetición pueden desencadenar debilidad permanente (miopatía); en estos pacientes hay menor respuesta al tratamiento dada la degeneración muscular^{1,2}.

Criterios diagnósticos. Comité de expertos 87vo European Neuromuscular Centre International Workshop 2000.

- Dos o más ataques de debilidad muscular con potasio sérico < 3,5 mEq/l.
O
- Un ataque de debilidad muscular y un ataque de debilidad muscular en un familiar con potasio < 3,5 mEq/l.
Y
- Tres de los 6 criterios clínicos o de laboratorio siguientes:
 - Inicio en la primera o segunda década de la vida.
 - Duración del ataque > 2 h.
 - Factores precipitantes: dieta rica en hidratos de carbono, reposo después del ejercicio intenso y estrés.
 - Historia familiar positiva o confirmación genética de mutaciones en los canales de sodio o calcio.
 - Test de ejercicio corto (McManis) positivo.
- Exclusión de otras causas de hipocalemia: renal, adrenal, tiroides, acidosis tubular renal, diuréticos y laxantes.

Paraclínicos adicionales: la medición del gradiente transtubular de potasio o la relación de potasio/creatinina durante el ataque agudo son útiles para diferenciar si la causa de la hipocalemia es de origen renal o si se debe a secuestro de potasio en el interior de la célula muscular⁸.

- Potasio orina/creatinina orina > 2,5 mEq/mmol (22 mEq/g): indica pérdidas renales de potasio.
- Gradiente transtubular de potasio > 3: sugiere hipocalemia de origen renal.

Estudio genético: diagnóstico definitivo, alto costo, útil en consejería genética.

Estudios electrofisiológicos: no han demostrado utilidad para el diagnóstico; se deben realizar con posterioridad a las crisis de parálisis y lo que se encuentra es ausencia de descargas miotónicas, presencia de progresiva y marcada disminución en la amplitud de los potenciales de acción motora durante el test de ejercicio.

Biopsia muscular: vacuolas centrales, variación en el tamaño de las fibras, fibras musculares anguladas, internalización del núcleo o agregados tubulares⁷.

Diagnósticos diferenciales:

- Síndrome Guillain Barré.
- Miastenia gravis.
- Miopatías metabólicas.

- Mielopatía aguda.

Manejo. Ataque agudo:

- Vigilancia en la unidad de cuidados intensivos por riesgo de arritmia.
- Corrección del potasio, metas > 4 mEq/l^{3,4}, vigilar el riesgo de hipercalemia por la salida de K a nivel celular como efecto de rebote.
- No usar soluciones con dextrosa: el incremento de la insulina disminuye el potasio⁹.
- Tratamiento farmacológico:**
- Inhibidores anhidrasa de carbono (acetazolamida o diclorfenamida): abren los canales de potasio activados por calcio en las fibras musculares. Disminuyen la frecuencia, la severidad de los ataques y el riesgo de miopatía⁹, sin embargo, no hay estudios que comparen los 2 tratamientos⁹.
 - Acetazolamida: dosis de 125 mg cada 8 h o de 250 mg cada 12 h. Se deben tener en cuenta los efectos secundarios (fatiga, cálculos renales). Se ha encontrado deterioro de los síntomas y aumento de los ataques en pacientes con mutaciones en los canales de sodio¹⁰.
 - Diclorfenamida: es considerada como medicamento huérfano para la PPHP. Ha sido retirada de varios países por efectos secundarios⁵. Ha demostrado reducir significativamente la frecuencia de los ataques en la parálisis periódica hipocalémica, pero no hay evidencia suficiente para su recomendación en la hipercalemia¹¹.
- Diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona): no hay estudios adecuados, puede ser útil como monoterapia o asociada a inhibidores anhidrasa de carbono.
- Otros tratamientos sin adecuada evidencia: verapamilo, topiramato, bumetanida.

Prevención. Dieta baja en hidratos de carbono y sodio, suplementos de potasio oral (de 10 a 20 mEq cada 8 h), y evitar el ejercicio intenso^{3,4}.

Pronóstico. Cuando no se realiza el manejo en la unidad de cuidados intensivos la mortalidad es cercana al 10%², posiblemente por arritmias ventriculares, hipercalemia iatrogénica y compromiso de los músculos respiratorios¹². Se debe tener en cuenta que esta enfermedad tiene impacto en la calidad de vida por lo impredecible e incapacitante de los ataques, varios grados de debilidad permanente¹ y riesgo de miopatía de la cintura pélvica con el tiempo⁹. Se ha descrito también debilidad muscular pre y postanestésica, con riesgo de hipertermia maligna, por lo cual se debe tener precaución en el uso de relajantes musculares¹³.

Conclusiones

La PPHP familiar es una enfermedad poco frecuente, con alto impacto clínico y probabilidad de miopatía crónica. En esta paciente de 21 años, dado que se trata del segundo episodio de parálisis e hipocalemia, con duración superior a 2 h y en la que se descartaron causas secundarias, se cumplen los criterios diagnósticos mencionados; aunque no se identificó un factor desencadenante, podría estar relacionado con el consumo de sustancias psicoactivas. La adecuada monitorización en la unidad de cuidados intensivos con reposición oportuna del potasio impacta en la mejoría de los síntomas, como sucedió

en este caso; el uso de acetazolamida sola o en conjunto con la espirolactona puede prevenir nuevos ataques; es fundamental dar recomendaciones de tipo nutricional y en relación con la actividad física como medidas de prevención.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Statland J, Phillips L, Triverdi J. Muscle channelopathies. *Neurol Clin.* 2014;32:801-15.
- Fontaine B. Periodic paralysis. *Adv Genet.* 2008;63:3-23.
- Statland J, Barohn R. Muscle channelopathies: The nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014;19:1598-614.
- Imbrici P, Liantonio A, Camerino G, de Bellis M, Camerino C, Mele A, et al. Therapeutic approaches to genetic ion channelopathies and perspectives in drug discovery. *Front Pharmacol.* 2016;7:121.
- Ke T, Gomez CR, Mateus HE, Castano JA, Wang QK. Novel CACNA1S mutation causes autosomal dominant hypokalemic periodic paralysis in a South American family. *J Hum Genet.* 2009;54:60-4.
- Zheng J, Liang Z, Hou Y, Liu F, Hu Y, Lin P, et al. A novel Kir2.6 mutation associated with hypokalemic periodic paralysis. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:2503-8.
- Burge JA, Hanna MG. Novel insights into the pathomechanisms of eskeletal muscle channelopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12:62-9.
- Lin SH, Lin YF, Chen DT, Chu P, Hsu CW, Halperin ML. Laboratory tests to determine the cause of hypokalemia and paralysis. *Arch Intern Med.* 2004;164:1561-6.
- Sansone V, Meola G, Links T, Panzeri M, Rose MR. Treatment for periodic paralysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:DC005045.
- Bendahhou S, Cummins TR, Griggs RC, Fu YH, Ptacek LJ. Sodium channel inactivation defects are associated with acetazolamide-exacerbated hypokalemic periodic paralysis. *Ann Neurol.* 2001;50:417-20.
- Sansone VA, Burge J, McDermott MP, Smith PC, Herr B, Tawil R, et al. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis. *Neurology.* 2016;86:1408-16.
- Caciotti A, Morrone A, Domenici R, Donati MA, Zammarchi E. Severe prognosis in a large family with hypokalemic periodic paralysis. *Muscle Nerve.* 2003;27:165-9.
- Marchant CL, Ellis FR, Halsall PJ, Hopkins PM, Robinson RL. Mutation analysis of two patients with hypokalemic periodic paralysis and suspected malignant hyperthermia. *Muscle Nerve.* 2004;30:114-7.