

Parálisis hipocalémica como manifestación de enfermedad de Graves

RESUMEN

La parálisis periódica tirotóxica es una complicación rara del hipertiroidismo que amerita tratamiento en sala de urgencias o en la unidad de cuidados intensivos. Se distingue por episodios recurrentes de parálisis muscular flácida, hipocalemia y elevación de las concentraciones de triyodotiroinina (T3) y tiroxina (T4). El suplemento de potasio y la administración de fármacos beta-bloqueadores son fundamentales en la prevención de complicaciones cardiopulmonares, así como el control adecuado del hipertiroidismo para prevenir recurrencias.

Palabras clave: parálisis periódica tirotóxica, hipocalemia, parálisis, hipertiroidismo.

Antonio Felipe Del Río-Prado¹
Julia Aurora González-López¹
Francisco Casillas-Villafaña²

¹ Departamento de Endocrinología y Metabolismo.

² Residente de Medicina Interna.

Hospital General de Zona 6, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

Hypokalemic paralysis as manifestation of Graves' disease

ABSTRACT

Thyrotoxic periodic paralysis is an unusual complication of hyperthyroidism that frequently presents in a dramatic fashion, needing treatment in an emergency department or admission to an intensive care unit. It is characterized by recurrent episodes of flaccid muscle paralysis, hypokalemia and elevated levels of triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4). Potassium supplementation and B-adrenergic blockers are essential in the prevention of cardiopulmonary complications, and the effective control of hyperthyroidism is indicated to prevent the recurrence of paralysis.

Key words: thyrotoxic periodic paralysis, hypokalemia, paralysis, hyperthyroidism.

Recibido: 24 de julio 2014

Aceptado: 10 de diciembre 2014

Correspondencia: Dr. Antonio Felipe Del Río Prado

Departamento de Endocrinología y Metabolismo
Hospital General de Zona 6, IMSS
Av. Benito Juárez y carretera a Laredo s/n
66400, San Nicolás de los Garza, Nuevo León,
México
tdelrio@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Del Río-Prado AF, González-López JA, Casillas-Villafaña F. Parálisis hipocalémica como manifestación de enfermedad de Graves. Med Int Méx 2015;31:217-222.

ANTECEDENTES

La parálisis periódica tirotóxica es una complicación rara y mortal de la tirotoxicosis, que se distingue por el inicio agudo de parálisis muscular y grados variables de hipocalcemia debido a la entrada masiva de potasio al espacio intracelular. El tratamiento con beta-bloqueadores no selectivos, como propranolol, además de la administración de antihipertensivos, es indispensable para prevenir la parálisis; sin embargo, es prioritario el tratamiento definitivo del hipertiroidismo. La evidencia indica que la parálisis periódica tirotóxica resulta de la combinación de la predisposición genética, la tirotoxicosis y factores ambientales.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 29 años de edad sin antecedentes de interés. Su padecimiento inició en junio de 2013 con palpitaciones, temblor distal, ansiedad, nerviosismo, insomnio, intolerancia al calor y pérdida de peso de aproximadamente 20 kg en los últimos 10 meses; acudió a médicos quienes recetaron tratamiento sintomático sin que obtuviera mejoría. En diciembre de 2013 inició con episodios de dolor, calambres y parestesias en la madrugada en las extremidades inferiores, predominantemente en los muslos, que se irradiaban hacia las piernas y los pies, con progresión hasta parálisis e incapacidad para la deambulación, por lo que fue internado en un hospital donde se le detectaron concentraciones de potasio séricas de 1.7 mEq/L. Durante esa hospitalización se repuso con potasio intravenoso con mejoría clínica y reversión de la hipocalcemia, por lo que fue egresado. Sin embargo, el paciente continuó con los mismos síntomas, que ameritaron múltiples hospitalizaciones por hipocalcemia grave.

En mayo de 2014 el paciente tuvo el mismo cuadro, por lo que acudió a nuestra institución; a la

exploración física al ingreso destacó lo siguiente: presión arterial de 130/90 mmHg, frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 16 por minuto, afebril, cuello con glándula tiroides aumentada tres veces su tamaño normal, de consistencia blanda, móvil, no dolorosa, sin nódulos, soplo, ni adenopatías. Precordio rítmico y taquicárdico sin fenómenos agregados, campos pulmonares sin integrar síndrome pleuropulmonar, abdomen blando con peristaltismo presente y sin visceromegalias, extremidades superiores con temblor distal fino, extremidades inferiores con marcada debilidad en la región proximal (++)/++++), región distal (+++/+++++) con disminución de reflejos rotuliano y aquileo bilateral, sensibilidad superficial y profunda conservada, neurológicamente sin alteraciones y sin datos de oftalmopatía.

Los exámenes de laboratorio mostraron hipocalcemia grave de 1.4 mEq/L, fósforo de 3.6 mg/dL y magnesio de 1.7 mg/dL, las funciones hepática y renal estaban conservadas, CPK total de 106 UI/L, gasometría con pH de 7.35 (7.35-7.45), PaCO₂ de 42 (35-45) y HCO₃ de 22.7 (20-24), acompañada de cambios electrocardiográficos con taquicardia sinusal, depresión del segmento ST y bloqueo AV de primer grado. Las pruebas de función tiroidea mostraron TSH suprimida en 0.03 mUI/mL (0.34-5.6), T4 total 23.84 mU/mL (6-12), T4 libre 4.39 mU/mL (0.7-1.48), T3 total 10.0 mU/mL (0.58-1.59) y el índice de tiroxina libre de 31.79 (5.06-9.42), la determinación de anticuerpos inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides resultó positiva, compatible con enfermedad de Graves. El ultrasonido tiroideo reportó crecimiento difuso de la glándula tiroides e hipervascularidad a la realización de doppler (Figuras 1 y 2).

Se inició tratamiento con reposición intravenosa de potasio, propranolol 120 mg/día y tapazol 40 mg/día. El paciente egresó por mejoría clínica, sus exámenes de control seis semanas después



Figura 1. Ultrasonido con aumento difuso de la glándula tiroides (itsmo tiroideo de 14 mm, LTD 67x29x30 mm y LTI 61x27x27 mm).

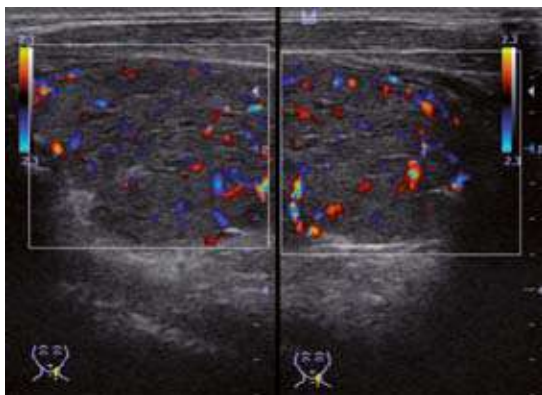


Figura 2. Corte longitudinal de LTI con aumento de flujo vascular al doppler.

reportaron: TSH 0.02 mUI/mL, T4 total 10.3 mU/mL y potasio 4.4 mEq/L. Por el momento no ha tenido nuevos episodios de parálisis ni efectos secundarios asociados con tapazol; está programado para la administración de yodo radioactivo para tratamiento definitivo del hipertiroidismo.

DISCUSIÓN

La parálisis periódica tirotóxica es una canalopatía endocrina que se distingue por la pérdida

súbita y reversible de la fuerza muscular de las extremidades, asociada con tirotoxicosis e hipocalcemia.¹ El primer reporte de esta asociación fue en un hombre de 19 años de edad con síntomas de enfermedad de Graves y parálisis súbita con hiporreflexia, publicado en 1902 por Rosenfeld. En 1931, Dunlap y Kepler describieron a cuatro pacientes tratados en la clínica Mayo por ataques de parálisis flácida asociada con bocio y exoftalmos. Aunque el hipertirodismo es más frecuente en mujeres, la parálisis periódica tirotóxica tiene predilección por hombres con una relación 30:1 y principalmente de origen asiático (1.9%); sin embargo, en los últimos años se ha incrementado su prevalencia en países occidentales (0.1-0.2%), debido a la migración de poblaciones y a la creciente epidemia de obesidad que conduce a resistencia a la insulina.²

La manifestación clínica es generalmente en hombres jóvenes entre 20 y 40 años; sin embargo, se ha descrito en adolescentes. Los ataques se distinguen por episodios recurrentes y transitorios de debilidad muscular que pueden ser de intensidad leve hasta la parálisis flácida completa, con afección predominante de la región proximal respecto a la distal, precedida de síntomas prodrómicos, como calambres, dolor y rigidez muscular, la afectación suele ser asimétrica, los reflejos osteotendinosos están disminuidos o ausentes, aunque algunos pacientes pueden tener normorreflexia o hiperreflexia y la función sensitiva no está alterada.³ Los pacientes suelen experimentar los ataques durante la madrugada y éstos son precipitados por la ingestión de dietas con alto contenido en carbohidratos, alcohol y ejercicio. En un estudio prospectivo efectuado en 135 pacientes con parálisis periódica tirotóxica se identificaron los principales factores desencadenantes de las crisis, como hiperinsulinemia, una dieta rica en carbohidratos, ejercicio extenuante, traumatismo, infección de las vías aéreas superiores, dieta con alto contenido de sal, estrés emocional, exposición al

frío, alcohol, menstruación y la administración de fármacos, como esteroides, epinefrina, acetazolamida y analgésicos no esteroides.⁴

El hipertiroidismo se observa en la parálisis periódica tirotóxica (concentraciones bajas de TSH con elevación de las concentraciones de T3 y T4 libres), a diferencia de los pacientes con parálisis periódica tirotóxica familiar, que tienen función tiroidea normal. La mayoría de los casos se asocia con enfermedad de Graves; sin embargo, están implicadas otras condiciones, como tiroiditis, bocio multinodular tóxico, adenoma tóxico, tumor hipofisario secretor de TSH, la ingestión de levotiroxina y el exceso de yodo.

La alteración electrolítica característica es la hipocalemia, la concentración de potasio generalmente es menor de 3 mEq/L y se han reportado cifras, incluso, de 1.1 mEq/L; la excreción urinaria de potasio es normal o baja y el estado ácido-base es normal. El grado de hipocalemia se asocia con la severidad de la parálisis, se han reportado eventos de arritmias ventriculares que aumentan la mortalidad de los pacientes con este padecimiento. Los cambios electrocardiográficos se encuentran en 83 a 100% de los pacientes, se asocian con la hipocalemia como la existencia de ondas U, aplanamiento de la onda T, depresión del segmento ST y prolongación del segmento QT. La hipofosfatemia e hipomagnesemia son leves y en 75% de los pacientes ocurren elevaciones de CPK, particularmente cuando la parálisis es precipitada por ejercicio y rabdomiólisis en ataques severos. Los estudios de electromiografía durante los eventos de parálisis revelan cambios miopáticos con amplitud reducida de los potenciales de acción y los estudios de conducción nerviosa son normales sin evidencia de afección nerviosa periférica.⁵

La patogénesis de la parálisis periódica tirotóxica no es clara, pero parece estar relacionada con el incremento en la actividad de la bomba de

Na-K-ATPasa en el músculo. La hormona tiroidea (T3) tiene un efecto directo que resulta en el incremento de la actividad de la bomba Na-K-ATPasa e indirecto a través de la estimulación adrenérgica por liberación de catecolaminas. Las células del músculo esquelético tienen alto contenido de canales de potasio, con lo que se controla de manera eficiente el intercambio de potasio entre la célula y el espacio extracelular; esto lo transforma en el mayor reservorio de potasio en el cuerpo humano.⁶

Se ha observado que la hiperinsulinemia también precipita los ataques agudos en pacientes con parálisis periódica tirotóxica, la estimulación simpática favorece la liberación de insulina por las células beta del páncreas en respuesta a una dieta con alto contenido de carbohidratos, lo que exacerba la entrada de potasio al espacio intracelular por incremento en la actividad de la bomba de Na-K-ATPasa. Los andrógenos, la masa muscular y las catecolaminas séricas explican la diferencia de género. Se ha reportado que los andrógenos séricos incrementan la expresión y actividad de la bomba de Na-K-ATPasa, la testosterona favorece la hipertrofia de células musculares y las catecolaminas se liberan de manera importante en respuesta a una situación de estrés en hombres y son un fuerte activador de la bomba de Na-K-ATPasa.⁷

Para determinar la predisposición genética, diversos estudios reportaron diferentes genes candidatos, como (HLA) B46, DR9 y DQB1*0303 en población asiática. Hace poco se encontró un nuevo gen (*KCNJ18*), que codifica para un canal de potasio llamado Kir 2.6, este gen tiene cuatro elementos de respuesta para la hormona tiroidea en su región promotora.⁸ Durante la tirotoxicosis se produce una alteración en la expresión de Kir 2.6, lo que genera un cambio en el potencial de reposo de la membrana; esto resulta en la alteración en la excitación-contracción muscular e inactivación

en la apertura de canales de sodio, lo que inhibe la generación de un nuevo potencial de acción; además, hay disminución en el flujo de salida del potasio intracelular y la entrada masiva del potasio extracelular al interior de la célula por incremento de la bomba de Na-K-ATPasa, lo que condiciona hipocalemia (Figura 3). En el estado eutiroideo, estas anomalías disminuyen, pero puede persistir una excitabilidad latente anormal en la membrana de la célula muscular.⁹

Ryan y su grupo demostraron una prevalencia de 33% en mutaciones en el canal Kir 2.6 en población caucásica y brasileña, de las que seis mutaciones se han asociado con parálisis periódica tirotóxica y pérdida en la función del canal de potasio: Arg205His, Thr354Met, Lys366Arg, Arg399X, Gln407X e Ile144fsX7.¹⁰ Otras mutaciones se han identificado y continúan en estudio, como el canal Kir 2.2, el gen del canal de calcio (*CACNA1S*) y en el canal de sodio (*SCN4A*), localizados también en músculo esquelético.¹¹

El tratamiento incluye la corrección de la hipocalemia y el tratamiento definitivo del hipertiroidismo. La administración de tionamidas (tiamazol, 20-60 mg al día) es útil para el control del hipertiroidismo o la suspensión de levotiroxina cuando la tirotoxicosis es exógena.

La reposición de potasio permite al paciente recuperarse de la parálisis y para prevenir una arritmia cardíaca se recomienda preferentemente reposición oral o 25-50 mmol/L por vía intravenosa en infusión lenta (más de dos horas); a medida que la terapia de reemplazo se suma a la salida fisiológica intracelular de potasio ocurre un rebote y puede producir hipercalcemia en 50% de los pacientes. La profilaxis suplementaria de potasio para prevenir futuros ataques es inefectiva. Se recomienda la administración de beta-bloqueadores no selectivos, como propranolol (80-160 mg/día), porque reduce el intercambio intracelular de potasio mediante el bloqueo de la estimulación adrenérgica, por lo que es el tratamiento de primera línea durante los ataques de parálisis, porque no induce hipercalcemia de rebote, alivia la debilidad rápidamente y evita las recurrencias de los ataques.¹² El tratamiento definitivo del hipertiroidismo con la administración de yodo radioactivo es, generalmente, la primera opción, se debe considerar una dosis ablativa para minimizar el riesgo de recaída. En un estudio, 56% de los pacientes con diagnóstico de parálisis periódica tirotóxica tratados únicamente con tionamidas y beta-bloqueadores tuvieron un ataque en los primeros siete meses como consecuencia de una dosis muy baja o incumplimiento del tratamiento.

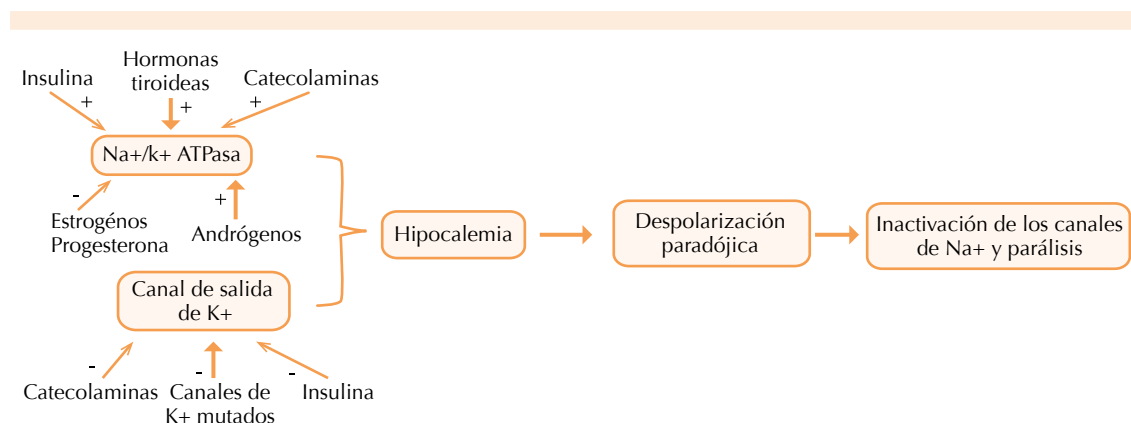


Figura 3. Hipótesis de la fisiopatología de la parálisis periódica tirotóxica.

Una vez que se ha establecido el eutiroidismo, los pacientes ya no sufren ataques y muestran buenos resultados clínicos.¹³

CONCLUSIÓN

La parálisis periódica tirotóxica es una entidad rara que requiere el diagnóstico temprano para administrar el tratamiento definitivo del hipertiroidismo, con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad, principalmente debida a arritmias fatales; sin embargo, este trastorno se cura cuando se logra el estado eutiroides.¹⁴

REFERENCIAS

1. Burge J, Hanna M. Novel insights into the pathomechanisms of skeletal muscle channelopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:62-69.
2. Patel H, Wilches L, Guerrero J. Thyrotoxic periodic paralysis: Diversity in America. *J Emerg Medicine* dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.08.104.
3. Kung A. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: A diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2490-2495.
4. Chang C, Cheng C, Sung C, Chiueh T, et al. A 10-year analysis of thyrotoxic periodic paralysis in 135 patients: focus on symptomatology and precipitants. *Eur J Endocrinol* 2013;169:529-536.
5. Maciel R, Lindsey S, Dias da Silva M. Novel etiopathophysiological aspects of thyrotoxic periodic paralysis. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:657-667.
6. Cheng C, Kuo E, Huang C. Extracellular potassium homeostasis: Insights from hypokalemic periodic paralysis. *Semin Nephrol* 2013;33:237-247.
7. Biering H, Bauditz J, Pirlich M, Lochs H, Gerl H. Manifestation of thyrotoxic periodic paralysis in two patients with adrenal adenomas and hyperandrogenaemia. *Horm Res* 2003;59:301-304.
8. Falhammar H, Thorén M, Calissendorff J. Thyrotoxic periodic paralysis: clinical and molecular aspects. *Endocrine* 2013;43:274-284.
9. Lin S, Huang C. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:985-988.
10. Ryan D, Dias da Silva M, Soong T, Fontaine B, et al. Mutations in potassium channel Kir 2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 2010;140:88-98.
11. Cheng C, Lin S, Lo Y, Yang S, et al. Identification and functional characterization of Kir 2.6 mutations associated with Non-familial hypokalemic periodic paralysis. *J Biol Chem* 2011;286:27425-27435.
12. Vijayakumar A, Ashwath G, Thimmappa D. Thyrotoxic periodic paralysis: Clinical challenges. *J Thyroid Res* 2014, ID 649502.
13. Pothiwala P, Levine S. Analytic review: Thyrotoxic periodic paralysis: A review. *J Intensive Care Med* 2010;25:71-77.
14. Barahona M, Vinagre I, Sojo L, Cubero M, Pérez A. Thyrotoxic periodic paralysis: A case report and literature review. *Clin Med Res* 2009;7:96-98.