

Diagnóstico y tratamiento de las miotonías congénitas menos frecuentes

Diagnosis and treatment of less common myotonia congenita

Dr. Orestes Andrés Herrera Lorenzo^I; Dr. Carlos Ramírez Reyes^{II}; Dr. José Infante Ferrer^{III}; Dr. Hugo Lavastida Fuentes^{IV}

I Especialista de II Grado en Neurología y Terapia Intensiva. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba. oherrera@finlay.cmw.sld.cu

II Especialista de I Grado en Neurología. Profesor Instructor. Hospital Municipal Docente Chang Puga. Nuevitas, Camagüey. Cuba

III Especialista II Grado en Terapia Intensiva. Especialista de I Grado en Neurología. Departamento de Neurología Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey. Cuba

IV Especialista de I Grado en Neurología. Profesor Instructor. Hospital Militar Octavio de la Concepción y la Pedraja. Camagüey. Cuba

RESUMEN

Introducción: las miotonías no-distróficas son un grupo importante de canalopatías del músculo esquelético caracterizadas por excitabilidad alterada de la membrana celular. Hoy día se reconocen muchos fenotipos clínicos distintos con un rango de severidad que oscila desde la miotonía neonatal severa con compromiso respiratorio hasta el ataque miotónico ligero que producen las Parálisis

Periódicas. **Objetivo:** analizar y discutir la fisiopatología, cuadro clínico y criterios diagnósticos de las miotonías no distróficas menos frecuentes de la práctica clínica. **Desarrollo:** las mutaciones genéticas específicas en los canales de voltaje del cloruro y de sodio son la causa en la mayoría de los pacientes. Estudios recientes han permitido las correlaciones más precisas entre el genotipo, patrón electrofisiológico y fenotipo clínico. Se comenta además el criterio diagnóstico de cada canalopatía en particular. **Conclusiones:** a pesar de los adelantos significativos en la clínica, genética molecular y fisiopatología de estos desórdenes existen problemas importantes no resueltos, tales como la utilidad de los estudios neurofisiológicos para identificar el posible genotipo, la ausencia de una historia natural de las canalopatías actualmente, aun cuando está disponible el estudio de genética molecular, la asociación de las miotonías congénitas con los cambios miopáticos, la relación de las miopatías congénitas con las miotonías congénitas y por último la posibilidad de un tratamiento más específico y adecuado en ausencia de ensayos clínicos farmacológicos aleatorizados que permitan en el futuro tratar y prevenir el daño de los canales iónicos.

DeCS: CANALES IÓNICOS/fisiología; ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES; MIOTONÍA CONGÉNITA; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Introduction: myotonia non-dystrophica is an important group of skeletal muscle channelopathies characterized by altered excitability of cell membrane. Nowadays are recognized many different clinical phenotypes with a severity level, ranging from severe neonatal myotonia with respiratory compromise to mild myotonic attack produced by periodical paralysis. **Objective:** to analyze and discuss the physiopathology, clinical picture and diagnostic criteria of myotonia non-dystrophica less frequent in clinical practice. **Development:** the specific genetic mutations in the chloride and sodium voltage channels are the cause in the majority of patients. Recent studies have allowed more precise correlations between genotype, electrophysiologic pattern and clinical phenotype. In addition each channelopathy diagnosis criterion is discussed. **Conclusions:** despite significant advances in the clinic, molecular genetics and physiopathology of these disorders, there are important unresolved issues, such as the usefulness of neurophysiologic studies to identify possible genotype, the absence of a natural history on channelopathy currently, even when is available the study of molecular genetics, the association of myotonia congenita with myopathic changes, the relationship of myotonia congenita with congenital myopathies and finally the possibility of a more specific and appropriate treatment in the absence of randomized pharmacologic clinical trials to enable in the future treating and preventing ionic channels damage.

DeSC: ION CHANNELS/physiology; NEUROMUSCULAR DISEASES; MYOTONIA CONGENITA; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

Las miotonías no distróficas son desórdenes de los canales iónicos del músculo esquelético y se diferencian de la distrofia muscular miotónica (DMM) tradicionalmente, debido a la ausencia de debilidad progresiva y los rasgos sistémicos. Las miotonías no distróficas son causadas por un trastorno de los canales iónicos del músculo esquelético e incluye miotonía congénita (MC), paramiotonía congénita (PC) y las miotonías del canal de sodio. El predominio mundial de miotonías no distróficas se ha estimado una en 100 000.¹ Sin embargo, el predominio parece variar considerablemente entre las regiones geográficas. Por ejemplo, la miotonía congénita fue estimada entre siete y diez en 100 000 en Escandinavia.^{2,3}

La manifestación clínica mayor de las miotonías no distróficas es la contractura del músculo y como consecuencia la miotonía. Los síntomas comunes adicionales incluyen dolor, debilidad y fatiga.⁴⁻⁶ La miotonía puede demostrarse en el examen clínico como una relajación retardada del músculo seguida de contracción muscular o provocada por estímulo mecánico que sigue a la percusión. La hiperexcitabilidad de la membrana del músculo subyacente se manifiesta neurofisiológicamente como descargas repetitivas de la fibra muscular en el EMG. Estudios recientes revelaron una gama amplia

de fenotipos clínicos que puede presentar dificultad en el diagnóstico.

Se ha observado que pacientes con distrofia miotónica tipo II pueden presentarse con un fenotipo clínico difícil de distinguir de la miotonía congénita.⁷ Está ahora claro que la severidad clínica de estos desórdenes puede ir desde una miotonía severa neonatal con peligro para la vida hasta una miotonía ligera de debut tardío. La aplicación de protocolos electrofisiológicos especializados puede revelar modelos genéticos-específicos útiles para dirigir el diagnóstico basado en el ADN.⁸

La paramiotonía congénita (PC) y las miotonías del canal de sodio son alélicas, con herencia autosómica dominante causada por mutaciones puntuales en el músculo esquelético, en el gen del canal de sodio (SCN4A). La parálisis periódica hiperkalémica también es causada por mutaciones en el gen SCN4A y puede acompañarse de miotonía en algunos pacientes, aunque la parálisis episódica es el rasgo dominante.⁹

El objetivo que se persigue es analizar y discutir la fisiopatología, cuadro clínico y criterios diagnósticos de las miotonías no distróficas menos frecuentes de la práctica clínica.

DESARROLLO

I. Miotonías del canal de sodio

Este grupo de enfermedades comprende la paramiotonía congénita (Eulenburg) y la recientemente descrita miotonía agravada por el potasio, un grupo de desórdenes con una variada severidad en relación a la miotonía.

Causa/patofisiología

La enfermedad es causada por las mutaciones puntuales en el gen SCN4A en el cromosoma 17q23 que codifica el canal de sodio Nav 1.4, del músculo esquelético. Las mutaciones llevan a los canales de sodio en el sarcolema a la inactivación como muestra del daño.¹⁰ Este proceso puede dañarse de dos maneras diferentes:

1. Por la inactivación imperfecta con el cierre incompleto de los canales afectados al final de la fase de despolarización del potencial de acción,
2. Por un retardo del proceso de inactivación.

En cualquier caso el resultado es un aumento del flujo Na⁺ en las fibras del músculo y un aumento intracelular transitorio de Na⁺.¹¹ Si el flujo de Na⁺ sólo aumenta ligeramente, se generan los potenciales de acción repetitivos que lleva al síntoma de miotonía (miotonía potasio-sensible). Si el flujo de Na⁺ aumenta considerablemente, las membranas celulares tienden a despolarizarse durante un tiempo más largo, hasta el grado donde se vuelven inactivos los canales de Na⁺ intactos. Esto lleva a la inexcitabilidad del sarcolema. Hiperactividad e hipoactividad pueden estar actuando para que los músculos puedan volverse rígidos y débiles al mismo tiempo.

Paramiotonía congénita de Von Eulenburg

Esta enfermedad impresiona tanto a pacientes como investigadores por la dependencia bien definida de sus síntomas con la temperatura ambiente. El predominio es 1:250,000. Antes de la era de la genética molecular existían

argumentos para afirmar que la paramiotonía y la parálisis periódica Hiperkalémica eran una misma enfermedad nosológica. Sin embargo, esta separación es útil porque el tratamiento de los dos síntomas es diferente.¹²

Causa/patofisiología

Las mutaciones se sitúan preferencialmente en el sensor de voltaje S4 de repetición IV que participa en la inactivación rápida del canal de Na y repeticiones en la vuelta III y IV que contiene la partícula de inactivación.

Síntomas clínicos

En un ambiente caluroso los síntomas son usualmente ligeros o están ausentes. Cuando la temperatura ambiente disminuye, los músculos tienen que trabajar en el frío y se vuelven cada vez más miotónicos, con el trabajo sostenido se ponen muy débiles y esta debilidad puede durar varias horas aún cuando comience el recalentamiento. Estos síntomas ya pueden notarse desde el nacimiento. Ellos persisten a lo largo de la vida. En algunas familias, los pacientes con Paramiotonía muestran también mas adelante episodios de Parálisis Familiares Hiperkalémica en la adolescencia. La miotonía normalmente afecta los párpados, los músculos extra-oculares, la cara y el cuello, la parte distal de las extremidades superiores y las extremidades inferiores.^{12, 13}

Un hallazgo muy característico es la miotonía paradójica, se llamó así porque, en contraste con el fenómeno del precalentamiento de la Miotonía Congénita, la contractura del músculo aumenta con los movimientos repetitivos. Con

el frío, la cara se pone rígida como una máscara. Los dedos asumen una posición encorvada sin dolor. Por ejemplo, si la hipotermia ha sido inducida durante la natación en agua fría o durante la anestesia general, puede aparecer una debilidad generalizada y sólo porque el diafragma está bien protegido de las temperaturas frías, no aparece afección de los músculos respiratorios.¹³

La miotonía, si no es obvia, puede descubrirse con la prueba siguiente: con el cierre forzado múltiple de los ojos, la apertura ocular se hace muy difícil, en particular cuando se cubren los ojos con una tela húmeda y fría. Frecuentemente es menos evidente después del cierre del puño, en las pruebas de percusión, o en el test de la escalera (se introdujo para mostrar miotonía de las piernas al subir escaleras). En ciertas formas de la enfermedad (por ejemplo, con las mutaciones de R1448C/P) pueden verse atrofas musculares distales.^{12, 13}

Diagnóstico

Obligatorio

1. La investigación con el EMG en los músculos de una extremidad durante el enfriamiento.
2. La determinación de la CK y transaminasas. La CK se aumenta por más del doble.
3. Usar la genética molecular para definir el tratamiento indicado.

Opcional

La biopsia muscular en los casos con dudas diagnósticas.

Tratamiento

1. El tratamiento sólo se indica cuando los síntomas perturban la vida cotidiana. Si la medicación es deseada, los controles cardíacos regulares están recomendados.
2. El medicamento de elección depende de la mutación. Mexiletine (3 tab x 100 mg a 3 tab x 200 mg) es mejor para los pacientes con R1448H/C/P,¹⁴ propafenon (2 x 150 mg a 2 x 300 mg) o flecainide (2 x 50-100 mg) es mejor para los pacientes con T1313M.¹⁵ Estas recomendaciones pertenecen a las necesidades del tratamiento profiláctico, y las drogas deben tomarse dos días antes de la situación esperada.
3. Para el tratamiento continuo se recomiendan 2-3 tab x 200 mg mexiletine, como previene la miotonía frío-inducida y la parálisis. Antes de la administración de droga una prueba cardiológica se recomienda.¹⁶
4. Bajo la administración de una de las drogas antiarrítmicas antedichas, los pacientes con insuficiencia cardíaca o arritmias deben tener no más de un 20 % de prolongación de su tiempo en el QRS y el tiempo de QT no debe exceder 500 ms. El tiempo de QTc absoluto debe permanecer estable.
5. La droga de segunda opción es la carbamazepina (a 3 x 200 mg retard).
6. Un ambiente caluroso siempre es una buena medida profiláctica. Si, la debilidad inducida por el frío aparece, la restitución de la fuerza no se acelera en un ambiente caluroso.
7. El consejo genético de la familia se recomienda.

Miotonías agravadas por el potasio- (PAM)

Esta clase comprende dos formas, una ligera (miotonia fluctuans) y una severa (miotonia permanens). Ambas formas sólo se descubrieron como enfermedades nosológicas después de la llegada de la genética molecular. Según Rayan R, et al,¹² Peter Emil Becker, que había separado la forma recesiva de miotonía del canal de cloruro (que ahora lleva su nombre) y la miotonía de Thomsen dominante, asumió a muchas familias con el modo dominante de herencia como pacientes extraños de Thomsen. Estas son las PAM (Potassium-aggravated myotonias). Esta experiencia ha demostrado que las mutaciones de Thomsen son raras, mientras que las familias con PAM son más frecuentes.

En contraste con la paramiotonía congénita o la Parálisis Periódica Hiperkalémica, los pacientes con PAM no muestran debilidad muscular y apenas ligera sensibilidad al frío. Sin embargo, ellos muestran su miotonía después de la ingestión de potasio que los distingue de los pacientes con las canalopatías del cloro.

Causa/patofisiología

La mayoría de las mutaciones del Nav 1.4 se localizan en las partes internas de los segmentos transmembrana o en la vuelta intracelular y afecta las estructuras que forman el sitio al cortar tridimensional para la partícula de inactivación rápida. El aumento en el potasio extracelular abre los canales mutantes que no adoptan el estado de inactividad rápida e inician los potenciales de acción repetitivos.

Miotonía fluctuans

En esta forma de la enfermedad los síntomas miotónicos son tan ligeros que a veces los pacientes apenas los notan.

Síntomas clínicos

La contractura miotónica ocurre durante o después del trabajo prolongado en un ambiente caluroso.¹⁶⁻¹⁸ No existe ninguna señal de debilidad muscular. La sensibilidad al frío es muy ligera.

Diagnóstico

Obligatorio

1. Debe hacerse la EMG mientras la miotonía está presente en el músculo, es decir 20 min después de un trabajo muscular intenso.^{12,16,18}
2. La CK debe realizarse; se aumenta a menudo a más del doble.
3. Una búsqueda de la mutación en el gen SCN4A debe realizarse para confirmar el diagnóstico de una miotonía del canal de sodio.

Opcional

En contraste con la miotonía del canal de cloro, miotonía del canal de sodio puede agravarse por una carga de potasio oral (60 mMol).

Tratamiento

1. Deben aconsejarse a los pacientes no usar comidas ricas en potasio, como las frutas secas y verduras, las nueces y la carne.
2. Deben evitarse las labores estresantes como hacer largas caminatas.
3. Una forma de la enfermedad (a veces llamada miotonía sensible a la acetazolamida) reacciona positivamente a la administración de acetazolamida (2-4 x 500 mg).^{12, 16, 18}

Miotonía permanens

Ésta es la forma más severa de la enfermedad miotónica. En algunas situaciones los pacientes pueden experimentar una insuficiencia respiratoria causada por calambres musculares en los músculos torácicos.¹²

Síntomas clínicos

La contractura del músculo es persistente aunque puede fluctuar a un nivel alto. La afección del tórax ocasionalmente es posible, por ejemplo, cuando un paciente está alarmado o asustado. Los síntomas raramente están presentes desde el nacimiento.

Diagnóstico

Igual que para la miotonía fluctuans salvo la prueba con una carga de potasio.

Advertencias: la prueba de sobrecarga de potasio no debe realizarse en pacientes con una Miotonía permanens debido al desarrollo potencial de una miotonía severa que amenaza la vida del paciente.^{12, 16}

Tratamiento

1. La droga de primera opción es el mexiletine 2-3 x 200 mg o propafenon (2 x 150-300 mg) o flecainide (2 x 50-100 mg) a largo plazo o durante 2-3 días antes de una carga de trabajo.
2. Las drogas de segunda opción son: carbamazepina (3 x 200 mg). Si la anestesia general es inevitable, deben evitarse hipercaliemia, hipotermia y hipoglucemia.¹⁷
3. Los relajantes despolarizantes del músculo, en particular los succinilcolina está contraindicada.¹⁷

II. Parálisis episódicas diskalémicas

Bajo este titular, se encuentra a una familia de cuatro enfermedades caracterizadas por la incidencia ocasional de paresia que puede llegar a una parálisis transitoria completa. En contraste con los nombres históricos, estas parálisis ocurren como eventos episódicos en lugar de una manera periódica. De hecho, la ocurrencia de los episodios puede variar desde una vez en toda vida a casi diariamente. El ataque como es llamado habitualmente estos eventos de debilidad muscular normalmente, puede asociarse con cambios en el potasio sérico que es de valor diagnóstico.¹²

La paresia o los ataques paralíticos son causados por las fases transitorias de excitabilidad reducida de las fibras musculares. Ciertas mutaciones también pueden llevar a una debilidad del músculo permanente.¹⁹ Las fibras del músculo desarrollan cambios morfológicos, como son las vacuolas y los agregados tubulares. Estos cambios no son específicos para estas enfermedades.

1. Parálisis periódica hiperkalémica (HyperPP)

Causa

Descrita en miotonias del canal del sodio. El predominio es aproximadamente de 1:250,000.

Patofisiología

La mayoría de las mutaciones del Nav 1.4 se sitúan en las partes internas de los segmentos transmembrana o en la proteína intracelular doblada en forma de vuelta y afecta estructuras que forman el sitio al dividirse de forma tridimensional para la partícula de inactivación

rápida. Los canales mutantes no adoptan los estados de inactivación rápida y lenta, en contraste con los canales de Na⁺ normales, donde la reapertura o filtración entre los estados inactivos y el de apertura, los cuales provocan un defecto de ganancia-función. Como resultado, la entrada de sodio se aumenta y causa una despolarización sostenida de la membrana que aumenta la tendencia de la fuerza eléctrica por el potasio. K⁺ con salida del músculo, lo que eleva el nivel de potasio en el suero. La entrada de sodio en las fibras musculares se acompaña de entrada del agua lo que causa aumento de todas las concentraciones iónicas del suero que incluyen al potasio. Éste es un ciclo vicioso que se extiende fuera de la fibra afectando las fibras del músculo circundante.^{12, 19}

Síntomas clínicos

Los ataques de debilidad pueden aparecer primero durante la niñez. Los ataques pueden ser únicos o frecuentes; en algunos pacientes ellos se repiten diariamente. Pueden durar de media hora a 2h; raramente duran más. Finalmente desaparecen espontáneamente. Entre los ataques, la fuerza muscular fluctúa. Los ataques empiezan a menudo en reposo después del agotamiento físico provocado por el ejercicio. Hay una propensión para los ataques en la mañana, en particular, cuando aún no se ha ingerido hidratos de carbono.¹² Al principio de un ataque, el potasio del suero puede aumentarse a 6 mMol y en esta fase, hay parestesias ligeras en las extremidades y

fasciculaciones como señal de hiperactividad de los nervios periféricos.

Durante el ataque el volumen tidal de los pulmones puede reducirse a un grado en que puede comprometer la vida, pero no hay problemas al hablar o tragar.

Sólo con una mutación común (T740M) la enfermedad se acompaña de una miopatía progresiva y con debilidad permanente.¹⁹

Diagnóstico

Obligatorio

1. Un parámetro importante es el potasio del suero. Debe supervisarse entre los ataques y si es posible, repetidamente durante los ataques.
2. Un ECG en reposo debe realizarse para excluir el síndrome de QT largo y las arritmias ventriculares.
3. Debe realizarse un EMG en particular al principio de un ataque (actividad miotónica excluye la posibilidad de la Parálisis Periódica hipokaliémica).
4. La determinación de CK y transaminasas. La CK está aumentada a más del doble.
5. El diagnóstico de genética molecular en SCN4A y KCNJ2 para diferenciarla contra la parálisis periódica HypoPP y el síndrome de Andersen. La investigación del KCNE3 no es necesaria.^{12, 19}

Opcional

1. Registro de ECG a largo plazo y ECG bajo carga física para excluir las arritmias ventriculares excesivas.
2. La biopsia del músculo si el resultado de la genética molecular es incierto.

Tratamiento

Durante el ataque

1. Acortar un ataque realizando una labor ligera o por ingestión de hidratos de carbono (2 g glucosa/kg peso del cuerpo)
2. La inhalación de una droga que active la bomba de Na/K: tres inhalaciones = 1.3 mg de metaproterenol, puede repetirse después a los 15 min, o dos inhalaciones = 0.18 mg de albuterol, o dos inhalaciones = 0.1 mg de salbutamol.^{12, 19}
3. Acetazolamida (2 x 500 mg) o gluconato de calcio 0.5- 2g i.v. no siempre es eficaz.

Tratamiento profiláctico

1. Primera opción es la hidroclorotiazida 25 mg cada dos días hasta 75 mg diariamente. El nivel de potasio del suero debe controlarse diariamente y no debe caer por debajo de 3.0 mmol. El valor de sodio no debe ser más alto que 135 mmol.
2. Segunda opción es la acetazolamida 2-4 x 250 mg diariamente, en dependencia de la tolerancia. El objetivo de la terapia es un nivel de potasio permanentemente bajo o ligeramente subnormal.
3. La anestesia general: deben evitarse hipertermia e hipoglucemia. Por consiguiente, no deben administrarse los relajantes despolarizantes del músculo.¹⁷
4. El consejo genético de la familia se recomienda.

Parálisis periódica hipokaliémica Familiar (HypoPP)

Causa

Las mutaciones en los genes que codifican para dos tipos diferentes canales iónicos musculares pueden causar parálisis periódica hipokaliémica con síntomas clínicos casi idénticos. Más común son las mutaciones de punto en CACNA1S en el cromosoma 1q31-32 para el canal de calcio del tipo muscular Cav1.1; menos frecuente son las mutaciones de punto en SCN4A en el cromosoma 17q23 que codifica para el canal de sodio muscular Nav 1.4.²⁰⁻²²

Patofisiología

La debilidad inducida por la hipokaliemia se explicó por los datos encontrados in vitro en una solución de K⁺ 1mMol, las fibras musculares se despolarizaron a 55mV.¹⁶ Los efectos de las mutaciones en las corrientes en el poro de los canales hicieron pensar que la función está reducida y no pudo ser explicada satisfactoriamente por la actividad que provoca la hipokaliemia. Las mutaciones inducen filtraciones de los cationes a través de un poro aberrante abierto al potencial de reposo. Tal filtración de los cationes puede neutralizar las corrientes hiperpolarizantes de K⁺ y puede aumentar la tendencia a despolarizar la membrana de fibra del músculo.²³

Síntomas clínicos

Los primeros ataques de debilidad normalmente se ponen de manifiesto en la adolescencia, en los casos severos o pueden ocurrir antes en conexión con las infecciones. Pueden ser eventos únicos o repetirse semanalmente. Entre los ataques hay a

menudo una debilidad fluctuante. La duración es de tres a 6h a varios días. Ellos terminan espontáneamente, de forma lenta. A menudo ellos aparecen en la segunda mitad de la noche o en la mañana después de un día con una carga alta de trabajo fuerte o una excesiva ingestión de hidratos de carbono. En raras ocasiones (mutación de R528H) una fase transitoria de miotonía puede ser notable al principio del ataque. El volumen tidal puede restringirse a una magnitud que puede amenazar la vida. Con la edad, la mayoría de los pacientes desarrollan una debilidad permanente progresiva con cambios miopáticos con o sin vacuolas.¹²

Diagnóstico

Obligatorio

1. El parámetro más importante es el potasio del suero. Debe supervisarse en varios tiempos entre los ataques y si es posible, repetidamente durante los ataques.
2. Un ECG debe realizarse en reposo para excluir el síndrome de QT largo y las arritmias ventriculares.
3. Debe realizarse al inicio del ataque la EMG (actividad miotónica es más frecuente en la parálisis periódica hiperkalémica).
4. La determinación de la CK y transaminasas. La CK está a menudo aumentada a más del doble.
5. El diagnóstico genético molecular en SCN4A y KCNJ2 para diferenciarla de la HypoPP y del síndrome Andersen. La investigación en busca de KCNE3 no necesario.¹²

Opcional

1. ECG a largo plazo (Holter) y ECG bajo carga física (prueba ergométrica) para excluir las arritmias ventriculares excesivas.
2. La biopsia del músculo solo si el resultado genético molecular es incierto o no está disponible.

Tratamiento**Durante el ataque**

1. Acortamiento del ataque realizando ejercicio ligero.
2. La administración de potasio, casos ligeros en tabletas, en los casos severos, en infusión.

Tratamiento profiláctico

Evitar períodos largos de reposo.

Dieta pobre en sodio.

Evitar comidas ricas en hidratos de carbono.

Abolir actividades físicas intensas.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica (CAI) como la acetazolamida (la dosificación tan bajo como sea posible: de 125 mg/día cada segundo día hasta dos x 250 mg/día) o diclorfenamida.²³ Alternativamente o en la combinación con CAIs, los diuréticos expoliadores de potasio como la espironolactona 100-200 mg/día o triamterene pueden darse 150 mg/día o furosemida; el más nuevo de los antagonistas de la aldosterona eplerenone tiene mucho menos efectos hormonales que la espironolactona y debe preferirse.

La anestesia general:

- a) Corrección de la hiperglucemia y de la hipotermia.

- b) No uso de relajantes despolarizantes musculares como la succinilcolina.¹⁷

7. El consejo genético de la familia se recomienda.

Parálisis periódica normokaliémica familiar (NormoPP)

El término normokaliémica que se dió originalmente a la parálisis periódica es una variante descrita en los años sesenta. El desorden se pareció en muchos aspectos a la HyperPP; las únicas diferencias reales eran: (I) incluso durante los ataques severos la concentración de potasio del suero no estaba aumentada, y (II) la administración de glucosa no tenía un efecto beneficioso. Se cuestionó la existencia de la NormoPP como una enfermedad nosológica debido a la sensibilidad al potasio de los pacientes y la identificación de las mutaciones de la HyperPP más frecuentes T704M o M1592V en las familias con NormoPP, incluso en la familia original.¹²

Recientemente fue reportada un tipo de PP normokaliémica potasio-sensible y episodios de debilidad muscular en ambas formas hiperkalémica (inicio de un ataque por el potasio) y la forma hipokaliémica (durante los ataques).²⁵ Este fenotipo, también nombrado PP normokaliémica, se causa por las mutaciones de SCN4A localizada en las porciones más profundas de los sensores de voltaje S4 que se exponen al espacio extracelular con mayor despolarización, por

ejemplo el aminoácido 675. Los estudios futuros mostrarán si la NormoPP es una enfermedad clínica separada. El diagnóstico es como se ha descrito para las dos formas más comunes de la enfermedad. El tratamiento consiste en la eliminación de la hipercaliemia y la administración de acetazolamida.¹²

El síndrome Andersen-Tawil y otras canalopatías del canal del calcio tales como hipertermia maligna, miopatías congénitas (central core disease), no forman parte del propósito de esta revisión, se recomienda al lector interesado revisar el trabajo de Tawil, et al,²⁶ (síndrome Andersen-Tawil), Jurkat-Rott, et al,²⁷ (hipertermia haligna), y Robinson, et al,²⁸ para Central core disease e hipertermia haligna.

CONCLUSIONES

A pesar de los adelantos significativos en la clínica, genética molecular y fisiopatología de estos desórdenes existen problemas importantes no resueltos, tales como la utilidad de los estudios neurofisiológicos para identificar el posible genotipo, la ausencia de una historia natural de las canalopatías actualmente, aun cuando está disponible el estudio de genética molecular, la asociación de las miotonías congénitas con los cambios miopáticos, la relación de las miopatías congénitas con las miotonías congénitas y por último la posibilidad de un tratamiento más específico y adecuado en ausencia de ensayos clínicos farmacológicos aleatorizados que permitan en el futuro tratar y prevenir el daño de los canales iónicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular disease a world survey. *Neuromuscul Disord.* 1991; 1:19-29.
2. Baumann P, Myllyla VV, Leisti J. Myotonia congenita in northern Finland: an epidemiological and genetic study. *J Med Genet.* 1998; 35:293-6.
3. Sun C, Tranebjaerg L, Torbergesen T, Holmgren G, Van GM. Spectrum of *CLCN-1* mutations in patients with myotonia congenita in Northern Scandinavia. *Eur J Hum Genet.* 2001; 9:903-9
4. Walsh R, Wang Y, Statland J, Bundy B, Barohn RJ. CINCH study group. The nondystrophic myotonias: genotype-phenotype correlation and longitudinal study. *Clinical phenotype characterization. Neurology.* 2007; 6 (Suppl 1):A297-302.
5. Trivedi J, Statland J, Cannon S, Bundy B, Wang Y, Barohn R, et al. Nondystrophic myotonic disorders: assessment of myotonia and warm-up phenomenon in various subtypes. *Neurology.* 2008; 70(Suppl 1):A110-8.
6. Wang Y, Statland J, Walsh RJ, Brundy B, Barohn RJ, Herbelin L, et al. Clinical phenotype characterization of nondystrophic myotonias [abstract]. *J Clin Neuromusc Dis.* 2008; 9:367

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

7. Fournier E, Arzel M, Sternberg D. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol.* 2004; 56:650-61.
8. Venance SL, Cannon SC, Fialho D, Fontaine B, Hanna MG, Ptacek LJ, et al. The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain.* 2006; 129:8-17.
9. Lehmann-Horn F, RÃ del R, Jurkat-Rott K. Nondystrophic myotonias and periodic paralysis. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. *Myology.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2004.p.1257-300.
10. Jurkat-Rott K, Weber MA, Fauler M. K⁺-dependent paradoxical membrane depolarization and Na⁺ overload, major and reversible contributors to weakness by ion channel leaks. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009; 106:4036-41.
11. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K, RÃ del R. Diagnostics and Therapy of Muscle Channelopathies .“ Guidelines of the Ulm Muscle Centre. *Acta Myol.* 2008 Dec; 27(3):98-113.
12. Rayan R, Dipa L, Michael HG. Skeletal muscle channelopathies: nondystrophic myotonias and periodic paralysis. *Current Opinion in Neurology.* 2010 Oct; 23(5):466-76.
13. Mohammadi B, Jurkat-Rott K, Alekov A. Preferred mexiletine block of human sodium channels with IVS4 mutations and its pH-dependence. *Pharmacogenet Genomics.* 2005; 15:235-44.
14. Alfonsi E, Merlo IM, Tonini M. Efficacy of propafenone in paramyotonia congenita. *Neurology.* 2007; 68:1080-1.
15. Heatwole CR, Moxley RT. The nondystrophic myotonias. *Neurotherapeutics.* 2007; 4:238-51.
16. Klingler W, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Complications of anesthesia in neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disord.* 2005; 15:195-206.
17. Ricker K, Moxley RT, Heine R. Myotonia fluctuans, a third type of muscle sodium channel disease. *Arch Neurol.* 1994; 51:1095-102.
18. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Genotype-phenotype correlation and therapeutic rationale in hyperkalemic periodic paralysis. *Neurotherapeutics.* 2007; 4:216-24.
19. Fontaine B, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K. Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HypoPP) locus to chromosome 1q31-32 in three European families. *Nature Genetics.* 1994; 6:267-72..
20. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Elbaz A. A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Genet.* 1994; 3:1415-9.
21. Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C. Voltage sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic

- paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97(9):549-54.
22. Ruff RL. Insulin acts in hypokalaemic periodic paralysis by reducing inward rectifier K⁺ current. Neurology. 1999; 53:1556-63.
 23. Tawil R, McDermott MP, Brown R Jr. Randomized trials of dichlorophenamide in the periodic paralyses. Working Group on Periodic Paralysis. Ann Neurol. 2000; 47:46-53.
 24. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Periodic paralysis mutation MiRP2-R83H in controls: interpretations and general recommendation. Neurology. 2004; 62:1012-5.
 25. Tawil R, Ptaček LJ, Pavlakis SG. Andersen syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. Ann Neurol. 1994; 35:326-30.
 26. Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. Muscle Nerve. 2000; 23:4-17.
 27. Robinson R, Carpenter D, Shaw MA. Mutations in RYR1 in malignant hyperthermia and central core disease. Hum Mutat. 2006; 27:977-89.

Recibido: 28 de junio de 2011

Aprobado: 8 de marzo de 2012

Dr. Orestes Andrés Herrera Lorenzo. Email: oherrera@finlay.cmw.sld.cu