



Rabdomiólisis por hipocalemia: manifestación atípica del síndrome de Conn

Martínez-Ruiz EE¹, Paz-Manifacio S¹, Sánchez-Díaz JS², González-De la Cruz E³

Resumen

La rabdomiólisis es una afección con espectro de manifestación amplio que puede cursar desde una enfermedad leve asintomática hasta complicaciones mortales por desequilibrio hidroelectrolítico, arritmias o lesión renal aguda. Se comunica el caso de una paciente de 35 años de edad, hipertensa, que ingresó por debilidad muscular posterior a un cuadro gastrointestinal. Tenía hipocalemia severa, elevación de creatinina, función renal conservada, hipocalcemia y alcalosis metabólica. Su evaluación integral culminó en el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario secundario a un adenoma productor de aldosterona que fue removido de manera quirúrgica sin complicaciones. La manifestación del síndrome de Conn con rabdomiólisis por hipocalemia es excepcional porque la mayoría de los casos se diagnostican con normocalemia o hipocalemia leve a partir del protocolo de hipertensión secundaria. Es necesario un alto nivel de sospecha y evaluación integral para llegar al diagnóstico certero.

PALABRAS CLAVE: rabdomiólisis, hipocalemia, hipocalcemia, hiperaldosteronismo primario, síndrome de Conn, adenoma productor de aldosterona.

Med Int Méx. 2017 November;33(6):826-834.

Rhabdomyolysis due to hypokalemia: an atypical manifestation of Conn's syndrome.

Martínez-Ruiz EE¹, Paz-Manifacio S¹, Sánchez-Díaz JS², González-De la Cruz E³

Abstract

Rhabdomyolysis is a condition with a broad spectrum of presentation that can range from mild asymptomatic disease to fatal complications due to electrolyte imbalance, arrhythmias and/or acute renal injury. We report the case of a 35-year-old woman, hypertensive, who was admitted for muscle weakness following a gastrointestinal condition. Biochemically with severe hypokalemia, elevated creatinekinase, conserved renal function, hypocalcemia and metabolic alkalosis.

¹ Médico residente del servicio de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva adultos.

³ Médico adscrito al servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 14 Adolfo Ruiz Cortines, Veracruz.

Recibido: 24 de abril 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dr. Salvador Sánchez Díaz
drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Martínez-Ruiz EE, Paz-Manifacio S, Sánchez-Díaz JS, González-De la Cruz E. Rabdomiólisis por hipocalemia: manifestación atípica del síndrome de Conn. Med Int Méx. 2017 nov;33(6):826-834.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1417>



Their comprehensive evaluation culminated in the diagnosis of primary hyperaldosteronism secondary to an aldosterone-producing adenoma which was surgically removed without complications. The presentation of Conn's syndrome with hypokalemia rhabdomyolysis is exceptional since most cases are diagnosed with normokalemia or mild hypokalemia from the secondary hypertension protocol. A high level of suspicion and integral evaluation are necessary to arrive at the correct diagnosis.

KEYWORDS: rhabdomyolysis; hypokalemia; hypocalcemia; primary hyperaldosteronism; Conn's syndrome; aldosterone-producing adenoma

¹ Médico residente del servicio de Medicina Interna.

² Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva adultos.

³ Médico adscrito al servicio de Endocrinología.

Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 14 Adolfo Ruiz Cortines, Veracruz.

Correspondence

Dr. Salvador Sánchez Díaz

drsalvadorsanchezdiaz@gmail.com

ANTECEDENTES

La rabdomiólisis es un síndrome clínico de lesión muscular asociado con mioglobinuria, anomalidades electrolíticas y muy frecuentemente lesión renal aguda.¹ La interrupción del músculo esquelético dañado conlleva la liberación directa de los componentes musculares intracelulares que incluyen mioglobina, creatincinasa, aldolasa, deshidrogenasa de lactato y electrólitos hacia el torrente sanguíneo.² Puede cursar asintomática, no obstante, cuando la necrosis muscular es extensa, se manifiesta como debilidad muscular, mialgias, edema y muy frecuentemente pigmenturia sin hematuria.³ En términos bioquímicos se define cuando el valor de creatincinasa está entre 500 y 1000 UI/L o cuando la concentración es 5 a 10 veces mayor del límite superior.¹

La hipocalemia es una rara pero bien establecida causa de rabdomiólisis. La rabdomiólisis franca suele ocurrir sólo cuando los valores de potasio sérico están por debajo de 2 mmol/L.^{4,5} Si bien el hiperaldosteronismo primario puede provocar hipocalemia, sólo una minoría de los pacientes (9-37%) tiene esta alteración electrolítica.^{6,7} El síndrome de Conn o hiperaldosteronismo primario puede ser secundario a un adenoma

suprarrenal productor de aldosterona o a hiperplasia suprarrenal macro o micronodular.⁶ La primera de estas manifestaciones es la principal causa de hipertensión arterial secundaria.

La importancia de estas afecciones radica en su alta morbilidad y mortalidad secundarias a elevaciones excesivas de creatincinasa, presión arterial, desequilibrios electrolíticos, lesión renal aguda y coagulación intravascular diseminada, que pueden pasar inadvertidas hasta ser difíciles de tratar si no se detectan oportunamente por un alto índice de sospecha. A continuación se comunica un caso para ejemplificar la interrelación de las mismas.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 35 años de edad, originaria de San Andrés Tuxtla, Veracruz, que padecía hipertensión arterial de un año de diagnóstico en tratamiento con losartán 50 mg cada 12 horas y amlodipino 10 mg cada 24 horas; resto de antecedentes negados. Inició su padecimiento actual con diarrea de características no inflamatorias, náusea, vómito de contenido gastro-alimentario con intolerancia a la vía oral por lo que requirió hospitalización con alivio espontáneo del cuadro. Tras su

egreso la paciente padeció parestesias y debilidad progresiva ascendente de inicio en los miembros pélvicos con incapacidad para la deambulaci3n, por lo que acudi3 a la unidad m3dico-familiar de donde fue enviada a este hospital.

A su llegada al servicio de urgencias se recibió con las siguientes características:

Exploraci3n f3sica: presi3n arterial 140/80 mmHg, frecuencia cardiaca 81 lpm, frecuencia respiratoria 21 rpm, temperatura 37°C; funciones mentales conservadas, 3rea pulmonar con ruidos respiratorios normales, ruidos cardiacos r3tmicos sin soplos, cl3nicamente con datos de deshidrataci3n, fuerza muscular 1/4 en los miembros pélvicos y 2/4 en las extremidades tor3cicas, a nivel abdominal con peristalsis disminuida, reflejos osteotendinosos rotulianos con arreflexia.

Estudios de laboratorio: citometr3a hem3tica con leucocitosis a expensas de neutrofilia, electr3litos s3ricos y qu3mica sangu3nea con potasio de 1.4 mEq/L, sodio 162 mEq/L, cloro 118 mEq/L, magnesio 1.8 mEq/L, calcio 6.5 mEq/L, creatinina 1 mg/dL, enzimas musculares CPK 3694 UI/L, LDH: 1095, ALT: 191, AST: 340; gasometr3a arterial con pH 7.48, paCO₂ 55 mmHg, HCO₃ 41 mEq/L, SaO₂: 98% (**Figura 1**).

Estudios de gabinete: electrocardiograma de 12 derivaciones sin arritmia, sin crecimiento de cavidades o isquemia aguda.

Recibi3 tratamiento con soluciones parenterales al medio molar y reposici3n en agudo con cloruro de potasio. Los controles electrol3ticos de seguimiento evidenciaron, adem3s, hipocalcemia e hipomagnesemia, as3 como persistencia de hipocalcemia y cifras de creatinasa de incluso 12,000 UI/L, requiriendo vigilancia constante de electr3litos y su correcci3n en varias ocasiones y fluidoterapia para prevenir lesi3n renal. Durante su estancia la paciente mostr3 cifras tensionales

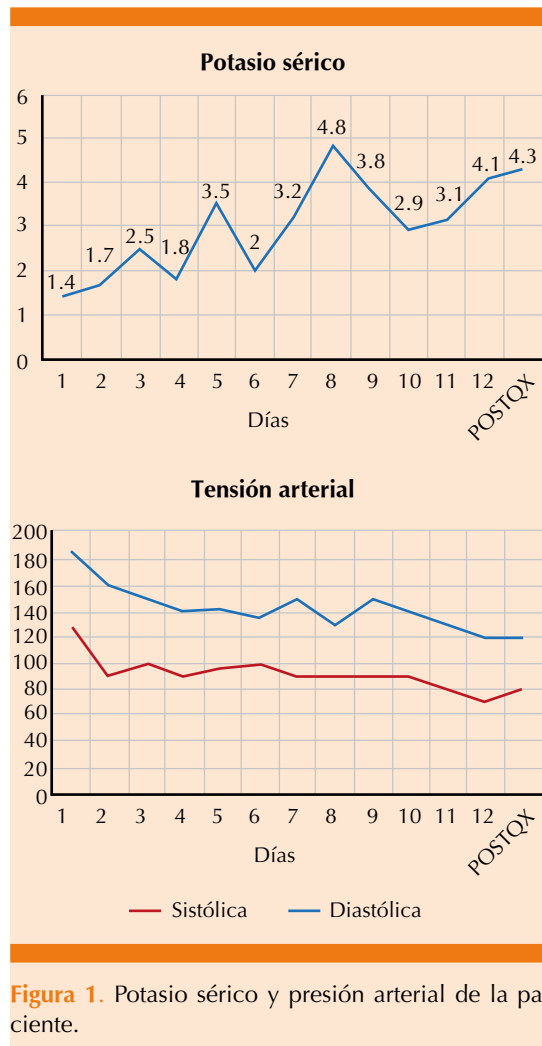


Figura 1. Potasio s3rico y presi3n arterial de la paciente.

elevadas a pesar de tratamiento con losart3n y amlodipino a dosis 3ptimas, por lo que fue necesario el ajuste antihipertensivo iniciando prazosina y metoprolol, con evoluci3n hacia la mejor3a, recuperaci3n progresiva de la fuerza muscular y control de cifras tensionales.

Se inici3 protocolo de estudio realizando electr3litos urinarios con potasio de 270 mEq (26-123 mEq) y gradiente transtubular de potasio mayor a 7, lo que indic3 que la hipocalcemia era por p3rdida urinaria. La hipocalcemia, hipertensi3n y alcalosis metab3lica motivaron la



sospecha de trastorno por exceso de actividad mineralocorticoide, por lo que se inició escrutinio con el índice PAC/PRA, que determinó supresión de renina con un valor < 0.81 pg/mL y la concentración plasmática de aldosterona de 26.7 pg/mL (valor de corte de 20 pg/mL), lo que sugirió aldosteronismo primario. Finalmente se confirmó ese diagnóstico con la ausencia de supresión de aldosterona posterior a la infusión de solución salina en normocalcemia. Se realizó tomografía abdominal para clasificar el subtipo, se encontró lesión nodular en la glándula suprarrenal izquierda que medía 17 x 22 x 14 mm, tratada mediante adrenalectomía izquierda laparoscópica con reporte de patología de adenoma suprarrenal de 1.5 x 1.8 cm.

DISCUSIÓN

Mecanismos fisiopatológicos

Las causas de la rabdomiólisis pueden englobarse en cuatro mecanismos principales (**Cuadro 1**). La hipocalcemia como tal se encuentra en el rubro de causas químicas y, aunque no está bien definido el mecanismo fisiopatológico, existen algunas teorías de cómo puede provocarla. El

potasio es un regulador de la perfusión muscular mediante su acción en las arterias que perfunden el mismo. El potasio es mayormente intracelular, por lo que su concentración sérica no es un marcador preciso de las concentraciones totales de potasio en el cuerpo y cuando éste disminuye, significa que ya ha ocurrido una pérdida severa de potasio intracelular.⁸ Se ha postulado que la liberación de potasio de las células musculares contráctiles hacia el líquido intersticial actúa directamente dilatando las arteriolas adyacentes, lo que aumenta el flujo sanguíneo muscular.⁹ Bajo esta premisa, la hipocalcemia severa conlleva a una lesión muscular o necrosis franca como consecuencia de isquemia relativa (**Figura 2**).^{5,8,9} Aunado a la hipoperfusión, la alteración en la síntesis muscular de glucógeno inducida por la hipocalcemia también puede contribuir a la disfunción muscular.⁹ Ambos procesos finalmente culminan en la reducción de las reservas de energía, lo que inicia la necrosis muscular.

Diagnóstico: abordaje y diferencial

La hipocalcemia es una de las alteraciones electro-líticas más comunes en la práctica clínica, aunque más prevalente que la hipercalcemia, la mayoría de

Cuadro 1. Causas de rabdomiólisis

Hipóxica	Física	Química	Biológica
Externas <ul style="list-style-type: none"> • Dióxido de carbono • Cianuro Internas <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome compartamental • Compresión vascular • Inmovilización • Anemia de células falciformes • Trombosis • Vasculitis 	Externas <ul style="list-style-type: none"> • Aplastamiento • Traumatismo • Quemaduras • Electrocuación • Hipotermia • Golpe de calor Internas <ul style="list-style-type: none"> • Ejercicio • Convulsiones • Estado asmático • Agitación severa • Síndrome neuroléptico maligno • Hipertermia maligna 	Externas <ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Fármacos • Drogas ilícitas Internas <ul style="list-style-type: none"> • Hipocalcemia • Hipofosfatemia • Hipocalcemia • Hipo-hipernatremia 	Externas <ul style="list-style-type: none"> • Miositis infecciosa • Envenenamientos Internas <ul style="list-style-type: none"> • Polimiositis, dermatomiositis • Insuficiencia adrenal • Hipotiroidismo • Hiperaldosteronismo • Cetoacidosis diabética • Estado hiperosmolar hiperglucémico

Tomado de la referencia 1.

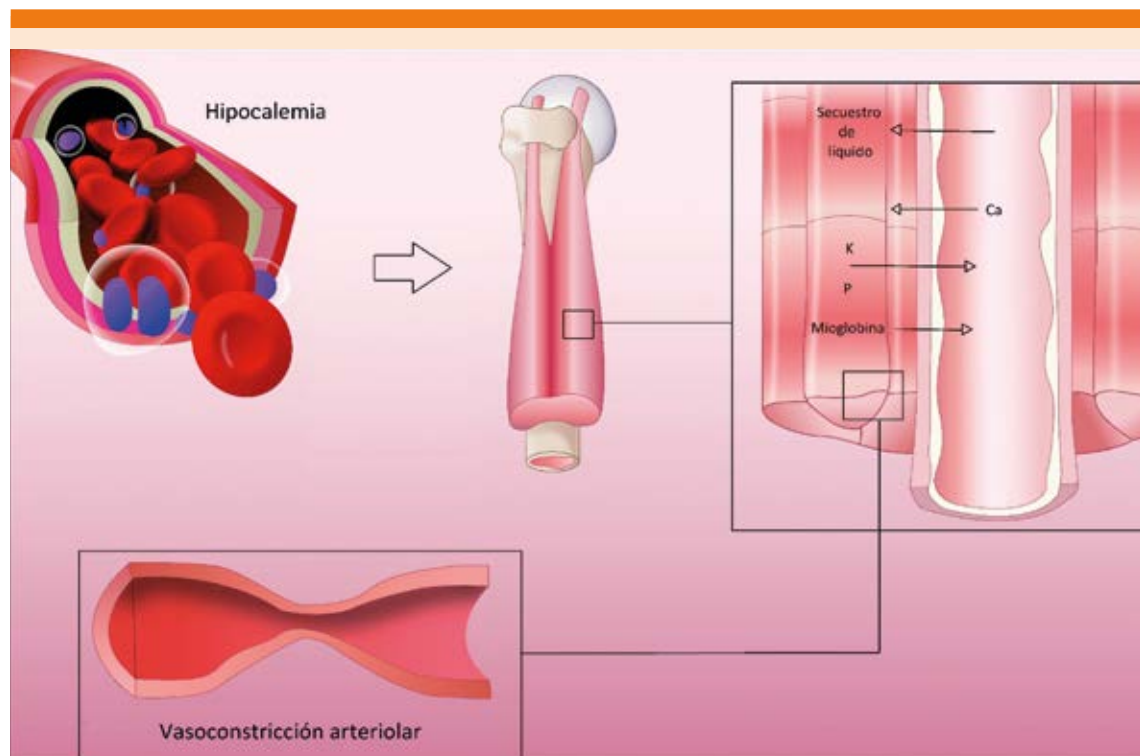


Figura 2. Representación visual de la rhabdomiólisis inducida por hipocalcemia secundaria a isquemia por vasoconstricción arteriolar.

los casos son leves. El límite inferior ampliamente citado de una concentración normal de potasio sérico es de 3.5 mmol/L. Una concentración de potasio de 2.5-3 mmol/L se considera hipocalcemia moderada y una concentración menor de 2.5 mmol/L se considera hipocalcemia severa. Alrededor de 3% de los pacientes hospitalizados tienen hipocalcemia al ingreso, pero más de 20% la padecen durante su estancia hospitalaria comúnmente por razones iatrogénicas relacionadas con fármacos prescritos o con infección. El 20% de estos pacientes tienen hipocalcemia moderada a severa.¹⁰

Investigación de hipocalcemia

En casos de hipocalcemia deben diferenciarse las causas renales de las extrarrenales.¹¹ Es decisivo

que los clínicos reconozcan cualquier pérdida renal de potasio que pueda ser responsable de la hipocalcemia. Dos pruebas se usan comúnmente para evaluar las pérdidas incrementadas o inapropiadas de potasio vía renal a través de una muestra única de orina: la fracción de excreción de potasio (FE_K), cuyo valor esperado en hipocalcemia es $< 2\%$ y el gradiente transtubular de potasio (GTTK), que se calcula dividiendo la concentración de potasio urinario por osmolaridad sérica entre la concentración de potasio sérico por osmolaridad urinaria y cuya función es proporcionar un rango de excreción de K^+ (valor esperado en hipocalcemia < 2). En el caso de un GTTK < 2 deberán descartarse causas de redistribución, como la parálisis hipocalémica periódica. En caso de que el GTTK sea mayor de 7 puede inferirse que la pérdida de potasio es por vía renal.

Dado que el déficit de potasio usualmente se acompaña de pérdida de bicarbonato o cloro independientemente de la ruta de pérdida (gastrointestinal, sudor y renal), la acidosis o alcalosis metabólica es común. En contraste, las condiciones de intercambio intracelular habitualmente exhiben equilibrio ácido base relativamente normal. Una vez confirmada la hipocalcemia por pérdida renal deben considerarse dos posibilidades etiológicas: los trastornos con actividad mineralocorticoide incrementada que causan hipertensión y los trastornos sin actividad mineralocorticoide que suelen cursar con normotensión. En la **Figura 3** se muestra un esquema del algoritmo diagnóstico de hipocalcemia por pérdida renal.

Investigación del paciente con hipertensión e hipocalcemia

El hallazgo de hipertensión e hipocalcemia de manera concomitante sin diurético sugiere un estado de exceso de mineralocorticoides. Debido a que la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical se incrementa, el volumen extracelular está usualmente expandido y, por tanto, la presión arterial es alta. En este contexto, la medida de la actividad de renina plasmática, aldosterona y concentración de cortisol nos ayudan en el diagnóstico diferencial. La actividad plasmática de la renina y las concentraciones de aldosterona son altas en pacientes con tumores secretores de renina,

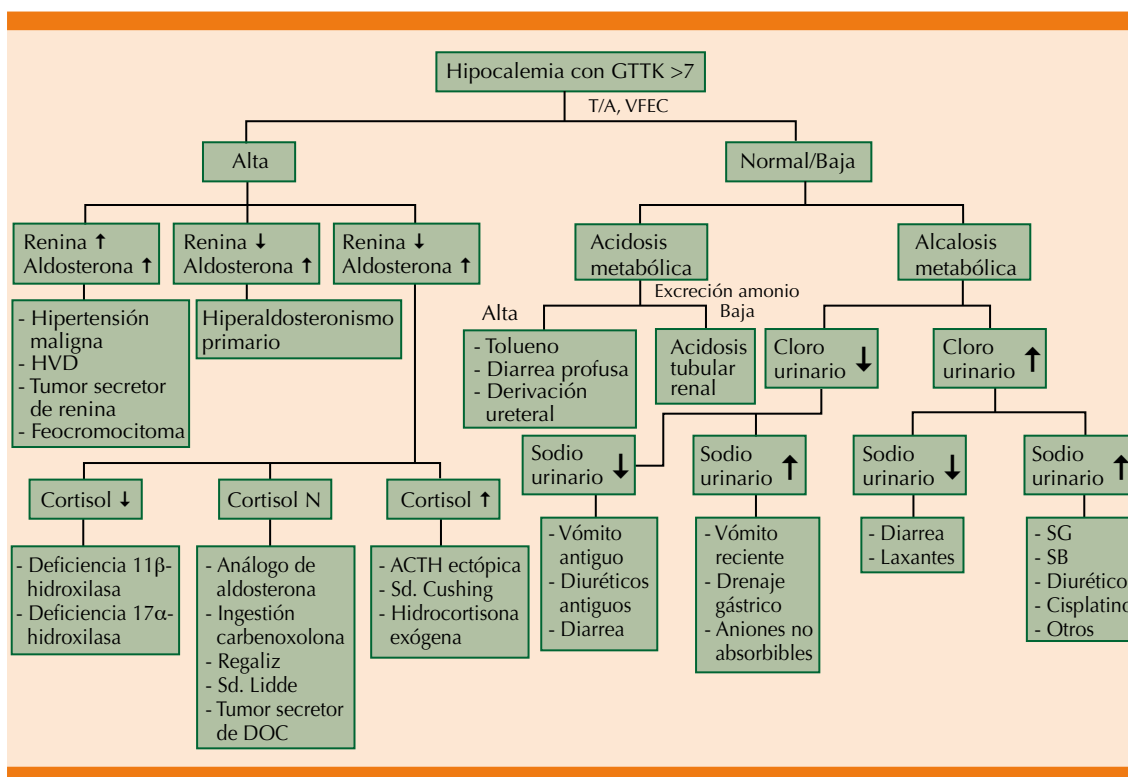


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de hipocalcemia con gradiente transtubular de potasio (GTTK) alto.

T/A: presión arterial; VFEC: volumen de fluido extracelular; N: normal; HVD: hipertrofia ventricular derecha; Sd: síndrome; ACTH: hormona adrenocorticotropa; DOC: 11-deoxicorticosterona; SG: síndrome de Gitelman; SB: síndrome de Bartter.

Tomada de la referencia 10.

estenosis vascular renal, hipertensión maligna y feocromocitoma. En contraste, la baja concentración plasmática de aldosterona y actividad de renina representan pseudohiperaldosteronismo. Con base en la concentración de cortisol plasmático pueden dividirse fácilmente tres subgrupos. Los pacientes con altas concentraciones plasmáticas de cortisol pueden tener adrenocorticotrópica ectópica, síndrome de Cushing o administración exógena de hidrocortisona. La concentración baja de cortisol en plasma sugiere el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita debido a deficiencias de 11β -hidroxilasa o 17α -hidroxilasa. Una concentración normal de cortisol puede encontrarse en el síndrome de Liddle, exceso aparente de mineralocorticoides e ingestión crónica de regaliz.

El hiperaldosteronismo primario puede ser causado por hiperplasia suprarrenal macro y micronodular, adenoma-carcinoma suprarrenal y aldosteronismo remediable con glucocorticoides. Las pruebas de escrutinio se basan en la relación de la concentración plasmática de aldosterona y la actividad de renina plasmática (PAC/PRA) con lo que se ha podido identificar que hasta 5 a 13% de los pacientes con hipocalcemia e incluso 20% de los pacientes con hipertensión resistente tienen en realidad hiperaldosteronismo primario.^{12,13} Éste se caracteriza por una concentración baja de renina con concentración incrementada de aldosterona, lo que debe dar el valor de corte mayor a 20 ng/dL por hora.¹³ El PAC/PRA tiene la mayor sensibilidad y especificidad para detección, no obstante, tiene la limitación de que su valor es potencialmente modificable por variables como estado volumétrico, edad, postura, hora del día, potasio, ingesta de sodio, enfermedad renal y la administración de antihipertensivos.¹³ En este contexto, se deberá controlar la presión arterial, durante el escrutinio, sólo con los siguientes fármacos: verapamilo, hidralazina, prazosina, doxazosina

y terazosina.⁶ Una vez que se tiene el resultado positivo de la prueba, se deberá proceder a la confirmación del diagnóstico la supresión de aldosterona con carga de solución salina, cloruro de sodio oral o fludrocortisona.^{6,13} Estas pruebas confirmatorias pueden obviarse cuando el escenario clínico muestre hipocalcemia espontánea, renina plasmática baja y concentración de aldosterona por encima de 20 ng/dL.⁶ Una vez confirmada la enfermedad se procede a las pruebas de subtipo con tomografía y muestreo venoso para clasificar en enfermedad unilateral o bilateral, así como adenoma, hiperplasia o carcinoma. En pacientes jóvenes con marcado aldosteronismo, lesión unilateral y datos radiológicos de adenoma, no es necesario realizar un muestreo venoso suprarrenal.⁶ Para concluir, los pacientes con adenoma suprarrenal unilateral son aptos para recibir tratamiento quirúrgico y los que tienen enfermedad bilateral deberán ser tratados con antagonistas del receptor de aldosterona.

En la **Figura 4** se muestra el algoritmo diagnóstico-terapéutico del paciente con sospecha de hiperaldosteronismo primario.

DISCUSIÓN

En cuanto al hiperaldosteronismo primario, la mayoría de los casos se diagnostican a partir del abordaje de hipertensión secundaria. La morbilidad y mortalidad cardiovasculares son altas comparadas con personas de la misma edad y con cifras tensionales iguales.⁶ En esta paciente, debido a que su hipertensión no fue el motivo de ingreso, la sospecha diagnóstica inicial no incluía el síndrome de Conn. Es así cuando la aplicación del algoritmo diagnóstico de hipocalcemia trazó la ruta para llegar al diagnóstico certero.

A pesar de que la hipocalcemia es uno de los pilares del diagnóstico de hiperaldosteronismo,

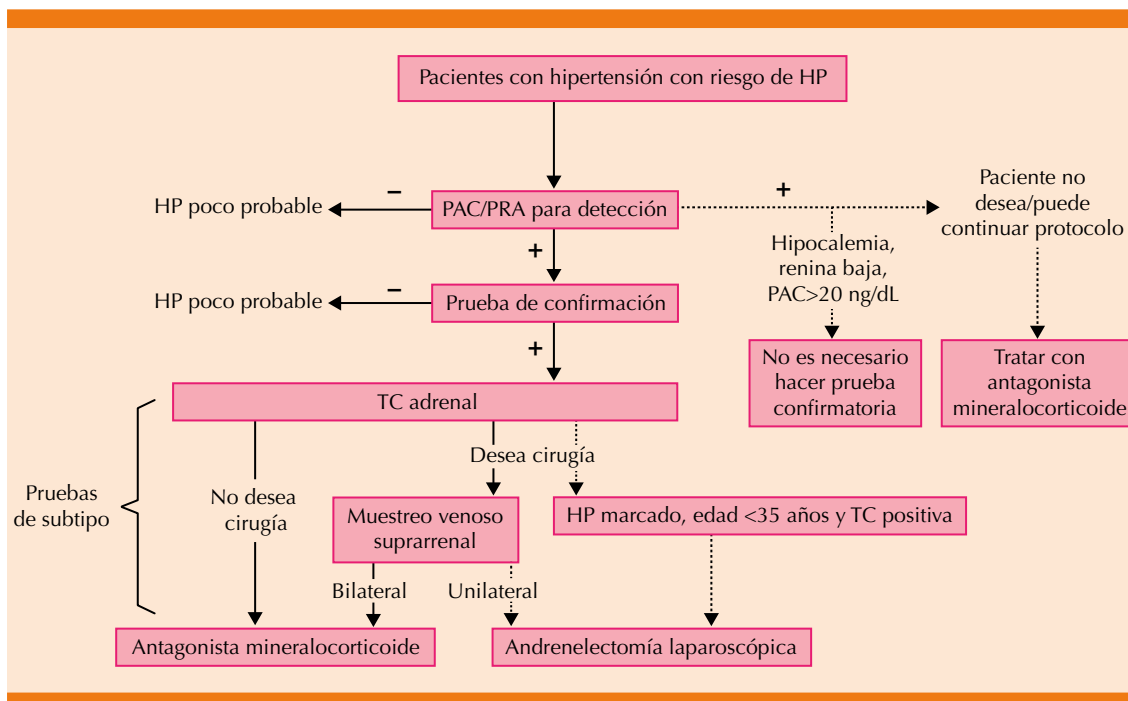


Figura 4. Algoritmo de detección, confirmación, pruebas de subtipo y tratamiento de aldosteronismo primario. HP: hiperaldosteronismo primario; TC: tomografía computada. Tomada de la referencia 6.

la mayor parte de las veces suele ser leve o estar ausente durante varios años después de manifestarse la hipertensión; factores como la administración de diuréticos, así como otras fuentes de pérdida de potasio como vómito y diarrea, suelen desencadenar o exacerbar la hipocalemia.⁵ Esto puede explicar la manifestación aguda de hipocalemia severa en nuestra paciente porque su cuadro muscular fue posterior a sus síntomas gastrointestinales.

Respecto de la rabdomiólisis, cuando la lesión no es extensa, suele ser asintomática; no obstante, esta paciente llegó a tener cifras de 12,000 UI/L, lo que implica un riesgo sumamente alto de lesión renal aguda, que suele ser más frecuente con valores de creatinina > 5,000 UI/L.^{1,2} Aunque el daño renal es característico de rabdomiólisis, no siempre ocurre debido a que existen medidas de prevención, como la administración de solu-

ciones intravenosas. De manera anecdótica, esta condición se ha caracterizado por la tríada de mialgias, debilidad y mioglobinuria, cuya aparición es muy variable y se relaciona directamente con la extensión del daño muscular.

REFERENCIAS

1. Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest* 2013;144(3):1058-1065.
2. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Ochsner J* 2015;15:58-69.
3. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009;361:62-72.
4. Wen Z, Chuanwei Z, Chunyu Z, Hui H, Weimin L. Rhabdomyolysis presenting with severe hypokalemia in hypertensive patients: a case series. *BMC Res Notes* 2013;6:155.
5. Lee JH, Kim E, Chon S. Hypokalemia-induced rhabdomyolysis by primary aldosteronism coexistent with sporadic inclusion body myositis. *Ann Rehabil Med* 2015;39(5):826-832.

6. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, et. al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):1889-1916.
7. Yao B, Qin Z, Tan Y, He Y, Yan J, Liang Q, et. al. Rhabdomyolysis in primary aldosteronism: a case report and review of literature. *AACE Clinical Case Rep* 2015;1:21-27.
8. Fainardi V, Cabassi A, Carano N, Rocco R, Fiaccadori E, Regolisti G, et. al. Severe hypokalemia and hypophosphatemia presenting with carpopedal spasm associated with rhabdomyolysis. *Acta Biomed* 2014;85(2): 167-170.
9. Kamath SD, Jain N, Rao BS. Triple electrolyte disorder (hypokalemia, hypophosphatemia and hypomagnesemia) a rare cause of rhabdomyolysis! *SSRG-IJMS* 2016;3(10):9-13.
10. Lin SH, Yang SS, Chau T. A practical approach to genetic hypokalemia. *Electrolyte Blood Press* 2010;8:38-50.
11. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:75-84.
12. Ferreire A, Bernal J, Hernández I, Molina M. Debilidad muscular en un paciente con hipertensión arterial sistémica. *Revista de endocrinología y nutrición* 2010;18(4):194-196.
13. Galati SJ. Primary aldosteronism, challenges in diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2015;44:355-369.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.