



Hipercalemia inducida por trimetoprim-sulfametoaxazol

Hyperkalemia induced by trimethoprim-sulfamethoxazole.

Miriam Barrera-Salas,¹ Daniel Ramón Hernández-Salcedo,² Raúl Valencia-López³

Resumen

La hipercalemia inducida por el trimetoprim-sulfametoaxazol, descrita en 1983, es un efecto secundario relativamente común pero en ocasiones no diagnosticado que puede poner en peligro la vida de los pacientes. Existen condiciones que aumentan el riesgo de padecerla, entre las que se encuentran, por ejemplo, la diabetes mellitus y la administración de inhibidores del sistema renina-angiotensina. Se describe el caso de una paciente que, al tercer día de administración de trimetoprim-sulfametoaxazol para el tratamiento de una infección de vías urinarias recurrente tuvo hipercalemia severa en el contexto del tratamiento conjunto con inhibidores del sistema renina-angiotensina, que remitió con medidas anticalémicas y con la suspensión del tratamiento antibiótico.

PALABRAS CLAVE: Hipercalemia; trimetoprim; sulfametoaxazol.

Abstract

Hyperkalemia induced by trimethoprim-sulfamethoxazole therapy, described in 1983, is a frequent, yet less thought-off complication that can be dangerous and can cause death. There are conditions that increase the risk of presenting it, including, for example, diabetes mellitus and the use of renin-angiotensin system inhibition. This paper describes the case of a female patient who, on the third day of administration of trimethoprim-sulfamethoxazole for the management of a recurrent urinary tract infection, presented severe hyperkalemia, in the context of concomitant use of renin-angiotensin system inhibition, that was cured with antikalemic measures and with the suspension of antibiotic treatment.

KEYWORDS: Hyperkalemia; Trimethoprim; Sulfamethoxazole.

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Jefe.

³ Profesor adjunto.
Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: 26 de abril 2018

Aceptado: 19 de junio 2018

Correspondencia

Daniel Ramón Hernández Salcedo
dezsalcedo@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Barrera-Salas M, Hernández-Salcedo DR, Valencia-López R. Hipercalemia inducida por trimetoprim-sulfametoaxazol. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):308-312.

<https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2194>



ANTECEDENTES

El trimetoprim-sulfametoaxazol es la combinación de dos antibióticos que actúan inhibiendo de manera secuencial la síntesis bacteriana a partir del dihidrofolato y de la enzima dihidrofolato reductasa con disminución de la producción del ácido tetrahidrofólico, que es la forma fisiológicamente activa del ácido fólico con lo que se disminuye la síntesis de timidina, de purinas y por tanto la síntesis del ADN bacteriano.¹ Tras la administración oral, el trimetoprim se absorbe por completo del tubo gastrointestinal. Dentro de las 24 horas posteriores a la ingestión, el trimetoprim alcanza altas concentraciones urinarias, con 50 a 60% del fármaco excretado por el riñón.²

El espectro bacteriano del trimetoprim-sulfametoaxazol le ha permitido ser parte importante en el tratamiento de infecciones urinarias, de tejidos blandos, gastrointestinales y del sistema respiratorio, infecciones causadas por *Toxoplasma gondii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Staphylococcus aureus* MRSA, así como en la profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* en pacientes inmunodeprimidos, incluidos pacientes neutropénicos, con inmunosupresión farmacológica o con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).³ Introducido al mercado en 1968, el trimetoprim-sulfametoaxazol sigue siendo un antibiótico popular debido a su bajo costo, eficacia y familiaridad entre los clínicos.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 81 años de edad, con antecedentes personales patológicos de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia. Su tratamiento consistía en glimepirida, metformina, metoprolol, hidroclorotiazida, amlodipino, valsartán y gemfibrozilo. La paciente tenía diagnóstico de infección de vías urinarias complicada recurrente desde 2015, por lo que

había recibido tratamiento con macrodantina y fosfomicina. Inició tratamiento con trimetoprim-sulfametoaxazol 800/160 mg, una tableta cada 12 horas desde hacía tres días.

Acudió al servicio de urgencias por padecer astenia, adinamia, cansancio fácil y malestar general de tres días de evolución. A la exploración física se encontró en aceptables condiciones generales y sin ninguna alteración significativa. Se decidió su internamiento hospitalario para su evaluación y manejo médico.

Los exámenes de laboratorio tomados a su ingreso revelaron hipercalemia severa y elevación de las cifras de creatinina sérica con disminución de la tasa de filtrado glomerular calculada por CKD EPI en 30.01 mL/min/1.73 m², además, el hemograma y la gasometría arterial no mostraron alteraciones significativas (**Cuadro 1**). El electrocardiograma de 12 derivaciones mostró frecuencia cardiaca de 80 latidos por minuto con ondas T acuminadas simétricas en V2-V5.

La hipercalemia se trató inmediatamente. La paciente recibió gluconato de calcio a dosis de 1 g IV, solución polarizante con insulina 10 unidades IV y 50 mL de solución glucosada a 50%, albuterol 2.5 mg/3 mL nebulizado y suspensión de kayexalato 30 g/120 mL vía oral.

Cuadro 1. Exámenes de laboratorio

Examen	Valor inicial	Día 3	Valor de referencia
Potasio, mEq/L	7.6	4.0	3.5-5.3
Sodio, mEq/L	136	142	135-145
Cloro, mEq/L	115	118	95-105
Creatinina, mg/dL	1.6 ^a	0.89	0.6-1.2
BUN, mg/dL	36	24	10-20
Glucosa, mg/dL	85	89	90-110
Albúmina, g/dL	3.9	-	3.5-5.0

^a Tasa de filtrado glomerular por depuración de creatinina: 30.0 mL/min/1.73 m².

Durante su estancia, la creatinina disminuyó hasta cifras normales y su ultrasonido renal no reveló alteraciones. El ecocardiograma mostró fracción de eyección de 65% y sin alteraciones en el movimiento de la pared. Se determinó que el estado de la paciente se debía a la hipercalemia inducida por trimetoprim-sulfametoaxazol en el contexto del tratamiento conjunto con inhibidor del sistema renina-angiotensina.

DISCUSIÓN

El trimetoprim-sulfametoaxazol se introdujo al mercado a finales del decenio de 1960 con base en varias ventajas, entre ellas, la potencialización de la combinación de estos dos componentes, así como la disminución de la resistencia bacteriana a cualquiera de los dos componentes. En 1983 Kaufman publicó la primera descripción de hipercalemia asociada con dosis altas de trimetoprim-sulfametoaxazol en un paciente con leucemia infectado con *Pneumocystis jirovecii* que remitió con la suspensión de este medicamento, pero la hipercalemia sobrevino nuevamente tres semanas después de la reintroducción con trimetoprim-sulfametoaxazol.⁵ Se postuló que se asoció con dosis alta de trimetoprim-sulfametoaxazol. Sin embargo, estudios clínicos más recientes demostraron que la hipercalemia puede manifestarse incluso con trimetoprim-sulfametoaxazol a dosis estándar.⁶

La hipercalemia se define como la concentración sérica de potasio > 5.3 mmol/L y comúnmente se clasifica como leve (5.4-6.0 mmol/L), moderada (6.1-6.5 mmol/L) o severa (> 6.5 mmol/L).⁷ La prevalencia de hipercalemia severa en la población general es de 2-3%,⁸ pero en los pacientes hospitalizados puede llegar a ser hasta de 10% y el factor desencadenante principal es la agudización de la enfermedad renal crónica identificada incluso en 70% de los pacientes.⁹

Aproximadamente 80% de los pacientes que reciben trimetoprim-sulfametoaxazol tienen aumento en las concentraciones de potasio sérico de al menos 0.36 mEq/L y 6% padecen hipercalemia con concentraciones mayores a 5.4 mEq/L.¹⁰ Los efectos de la hipercalemia aparecen, en promedio, 4 a 6 días después de iniciado el tratamiento.³

El mecanismo por el que trimetoprim-sulfametoaxazol produce hipercalemia es por medio de la inhibición similar a la amilorida en los canales de sodio en el epitelio del túbulo distal, lo que da lugar a la secreción alterada de potasio y a la reabsorción de sodio.¹¹

Existen afecciones en las que los efectos del trimetoprim-sulfametoaxazol pueden ser más frecuentes (**Cuadro 2**).

En un estudio de cohorte realizado en Ontario, Canadá, en pacientes de 66 años de edad o mayores, de una población que incluyó a 439,677 pacientes que tomaban inhibidores del sistema renina angiotensina, se encontró un riesgo siete veces mayor de hospitalización por hipercalemia entre los que tomaban trimetoprim-sulfametoaxazol en comparación con los que tomaban otros antibióticos. En comparación con la amoxicilina,

Cuadro 2. Factores de riesgo de hipercalemia

Enfermedad renal crónica
Diabetes mellitus
Insuficiencia cardíaca descompensada
Medicamentos

- Inhibidores de la liberación de renina de células yuxtaglomerulares: β-bloqueadores: inhibidores de la calcineurina: ciclosporina, tacrolimus; antiinflamatorios no esteroides
- Inhibición de la liberación de aldosterona de la glándula suprarrenal: heparina; ketoconazol
- Bloqueo de los receptores mineralocorticosoides: espironolactona, eplerenona
- Bloqueo del canal epitelial de sodio en el conducto colector renal: amilorida, triamtereno y trimetoprim. Suplementos con potasio, comida alta en potasio y algunas hierbas en el contexto de pacientes con enfermedad renal.



se observó una razón de momios ajustada de 1.38 (IC95% 1.09-1.76) para la muerte súbita en pacientes prescritos con un inhibidor del sistema renina-angiotensina. La razón de momios ajustada fue de 2.46 (IC95%: 1.55-3.90) en los prescritos con trimetoprim y espironolactona (aproximadamente 50% también recibieron un inhibidor del sistema renina-angiotensina).¹² En otro estudio, la prescripción de trimetoprim con un inhibidor del sistema renina-angiotensina se vinculó con una razón de momios ajustada de 6.7 (IC95% 4.5-10.0) para la hospitalización por hipercalemia, en comparación con los asociados con la prescripción de amoxicilina.¹³

Los inhibidores del sistema renina angiotensina son generalmente bien tolerados; sin embargo el potencial de hipercalemia grave es una consideración importante en los pacientes que están recibiendo estos fármacos, sobre todo cuando existen otros factores de riesgo de hipercalemia. En la práctica clínica la hipercalemia sobreviene en aproximadamente 10% de los pacientes ambulatorios dentro de un año después del inicio de la terapia con IECAs.¹⁰

Aunque es poco frecuente, el trimetoprim-sulfametoazol también puede causar lesión renal en pacientes sanos. Este efecto adverso generalmente se manifiesta como una forma de síndrome de hipersensibilidad al fármaco, más comúnmente nefritis intersticial aguda.¹⁴ Los hallazgos clásicos incluyen fiebre, erupción cutánea y concentración elevada de creatinina. Si están presentes, la eosinofilia y la eosinofilia apoyan el diagnóstico, pero su ausencia no lo excluye.⁴ Un mecanismo mucho menos común por el que el trimetoprim-sulfametoazol puede causar lesión renal aguda es la tubulopatía obstructiva resultante de la precipitación intraluminal del sulfametoazol.⁴ El trimetoprim antagoniza la secreción tubular renal de creatinina, causando aumento en la concentración sérica de creatinina que puede interpretarse como una lesión renal aguda; sin

embargo, no hay cambios en la tasa de filtración glomerular.¹³

En un estudio efectuado durante tres años en 1662 pacientes hospitalizados con edad promedio de 65 años, en el que se les prescribió trimetoprim-sulfametoazol, 573 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Los resultados fueron que 11.2% de los pacientes padecieron lesión renal aguda, 0.9% tuvieron sólo elevación de la creatinina sérica y 88% no tuvieron cambios en la creatinina. El 5.8% de los pacientes con lesión renal aguda no tuvieron factores de riesgo reconocidos de lesión renal aguda y se encontró que 4.9% tenían una o más explicaciones alternativas para la lesión renal aguda, por ejemplo, medicamentos nefrotóxicos y enfermedades crónico-degenerativas. La lesión renal aguda sobrevino tan pronto como el día 3, pero, en promedio, ocurrió el día 8 del inicio del tratamiento.¹⁵

Pseudohipercalemia

La pseudohipercalemia debe descartarse antes de diagnosticar hipercalemia, sobre todo en pacientes que tienen electrocardiograma normal y que no tienen factores de riesgo. La pseudohipercalemia es un fenómeno *in vitro* causado por la liberación mecánica de potasio de las células durante el procedimiento de flebotomía o el procesamiento de la muestra. Este diagnóstico se establece cuando la concentración sérica de potasio excede la concentración plasmática de potasio > 0.5 mEq/L. Las causas comunes incluyen el uso de torniquetes durante el procedimiento de flebotomía y las causas patológicas se observan principalmente en el contexto de trastornos hematológicos, como trombocitosis (plaquetas $> 500,000/\text{cm}^3$) y leucocitosis pronunciada (leucocitos $70,000/\text{cm}^3$).¹⁶ En el contexto de trombocitosis, la lisis de las plaquetas *in vitro* durante la coagulación eleva la concentración de potasio, generando la pseudohipercalemia.¹⁷

CONCLUSIONES

Aunque el trimetoprim-sulfametoazol es un fármaco popular, eficaz y económico con larga historia de prescripción, se vincula con una serie de efectos adversos, algunos con resultados fatales.

En el caso de nuestra paciente se identificó de manera temprana la causa de la hipercalemia y se identificó que tenía varios factores de riesgo de hipercalemia con la administración del trimetoprim-sulfametoazol, entre ellos el tratamiento con inhibidores del sistema renina angiotensina, disminución de la tasa de filtrado glomerular y antecedente de diabetes mellitus.

Para reducir los riesgos de prescribir trimetoprim-sulfametoazol sugerimos vigilar los electrolitos dentro de los pocos días de iniciar el tratamiento para identificar hipercalemia en grupos específicos de pacientes, incluidos los pacientes con función renal reducida, diabetes, edad avanzada y SIDA. Los electrolitos también deben ser vigilados en los que toman dosis más altas de trimetoprim-sulfametoazol y los que reciben tratamiento conjunto de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina o espironolactona. Además, se sugiere considerar otros antibióticos de forma alternativa en los pacientes con riesgo alto de padecer este efecto secundario.

REFERENCIAS

1. Masters P, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole Review. Arch Intern Med 2003;163, Feb 23: 2003.
2. Perazella, M. Trimethoprim-induced hyperkalaemia, clinical data, mechanism, prevention and management. Drug Safety 2000 Mar;22(3):227-236.
3. Díaz J, Fernández L. Reporte de caso: Hiperpotasemia inducida por trimetoprim-sulfametoazol en un paciente con insuficiencia suprarrenal primaria. Asociación Colombiana de Infectología. Revista Infectio 2010;14(3):223-226.
4. Ho J, Juurlink D. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. CMAJ November 8, 2011;183(16).
5. Perazella MA. Hyperkalemia and trimethoprim-sulfamethoxazole: a new problem emerges 25 years later. Conn Med 1997 Aug;61(8):451-8.
6. Nickels C, Jones C, Ganti L. Case report trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in a patient with normal renal function. Case Reports in Emergency Medicine Volume 2012, Article ID 815907, 3 pages.
7. McDonald T, Oram R, Vaidya B. Investigating hyperkalaemia in adults. BMJ 2015;351:h4762.
8. Palmer BF, Clegg DJ. Hyperkalemia. JAMA December 8, 2015;314(22).
9. Fordjour K, et al. Management of hyperkalemia in hospitalized patients. Am J Med Sci 2014;347(2).
10. Fralick M, et al. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. BMJ 2014;349:g6196.
11. Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN. Canadian drug safety and effectiveness research network. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. CMAJ 2015.
12. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loufty MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. Arch Intern Med 2010;170:1045-9.
13. Kennard A. Medical mishap. Trimethoprim-induced critical hyperkalemia. Aust Prescr 2016;39:136-7.
14. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 2003;289:1652-8.
15. Fraser T, et al. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. J Antimicrob Chemother 2012;67:1271-1277.
16. Palmer B. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. Am J Kidney Dis 2010;56(2) August):387-393.
17. Concha G, Seguel A, Abuter S, Kelly M, Alarcón F. Pseudohyperkalemia in essential thrombocytosis: a poorly recognized entity. Rev ANACEM 2015;9(1):17-21.