



Caso clínico

Hipercalemia asociada a la administración de trimetoprima y sulfametoxazol

Cindy Zuluaga Ramírez  ¹, Marie Claire Berrouet Mejía ² y Jhon Jairo Cárdenas Moreno ¹

¹Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado, Colombia

²Hospital General de Medellín, Medellín, Colombia

Cómo citar: Zuluaga-Ramírez C, Berrouet-Mejía MC, Cárdenas-Moreno JJ. Hipercalemia asociada a la administración de trimetoprima y sulfametoxazol. Rev. Colomb. Nefrol. 2022; 9(2), e577. <https://doi.org/10.22265/acnef.9.2.577>

Resumen

Introducción: la trimetoprima y el sulfametoxazol es una combinación de agentes antimicrobianos, con su uso se han descrito algunas reacciones adversas, entre las que están las alteraciones electrolíticas como la hipercalemia.

Objetivo: la revisión de este caso se propone como una estrategia que permite proveer herramientas al personal de salud para la detección de un evento adverso como la hipercalemia asociada a la administración de trimetoprima y sulfametoxazol, antimicrobianos ampliamente usados en servicios de urgencias, hospitalización, unidades de cuidados especiales/intensivos e incluso de manera ambulatoria.

Presentación de caso: se presenta el reporte de un paciente sin los factores de riesgo descritos en la literatura para el desarrollo de hipercalemia, permitiendo a través de su discusión sensibilizar al personal de salud sobre este efecto, siendo además el primer caso reportado en nuestro medio en un paciente menor de 50 años.

Discusión y conclusión: Desde 1983 se registran los primeros casos de hipercalemia asociados a la administración de estos antimicrobianos, describiéndose diferentes factores de riesgo como la edad, la coexistencia de insuficiencia renal, el uso de diuréticos ahorradores de potasio, antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y receptores de angiotensina 2, si bien es importante vigilar estrechamente a estos grupos de riesgo, este evento puede presentarse también en ausencia de los mismos, como en el caso de este paciente.

Palabras clave: hipercalemia, reacción adversa a medicamento, trimetoprima, sulfametoxazol, caso clínico.

Recibido:

23/Ago/2021

Aceptado:

09/Dic/2021

Publicado:

11/Ago/2022

 **Correspondencia:** Cindy Zuluaga Ramírez, Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado, Antioquia, Colombia.
Correo-e: cindyazeta33@outlook.es



Hyperkalemia associated with the administration of trimethoprim sulfamethoxazole

Abstract

Introduction: Trimethoprim and sulfamethoxazole is a combination of antimicrobial agents, with its use some adverse reactions have been described, including electrolyte disturbances such as hyperkalemia.

Purpose: The review of this case is proposed as a strategy that allows providing iper to health personnel for the detection iper adverse iperc such as ipercalcemia associated with the administration of trimeoprim sulfamethoxazole, antimicrobials widely used in emergency services, hospitalization, special/intensive care units and even on an outpatient basis.

Case presentation: A patient case report is presented without the additional risk factors described in the literature for the development of hyperkalemia, allowing through its discussion to sensitize health personnel about this effect, also being the first case reported in our environment in a patient under 50 years old.

Discussion and conclusion: Since 1983, the first cases of hypercalcaemia associated with the administration of these antimicrobials have been recorded, describing different risk factors such as age, the coexistence of renal failure, the use of potassium-sparing diuretics, antihypertensive inhibitors of the angiotensin-converting enzyme and receptors. Of angiotensin 2, although it is important to closely monitor these risk groups, this event can also occur in their absence, as in the case of this patient.

Keywords: hyperkalemia, adverse drug event, trimethoprim, sulfamethoxazole, case report.

Introducción

La trimetoprima y el sulfametoxazol (TMP/SMX) es una combinación de dos agentes antimicrobianos que actúan sinérgicamente inhibiendo la síntesis bacteriana del ácido tetrahidrofólico contra una amplia variedad de bacterias aerobias grampositivas y gramnegativas. Dentro de las principales indicaciones de uso de este antimicrobiano están el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*p jirovecii*) e infecciones del tracto urinario no complicadas [1].

Su uso se ha asociado a diferentes reacciones adversas dentro de los cuales están: *rash*, eritema multiforme, alteraciones gastrointestinales, anafilaxia, entre otros [2]. Aunque es poco frecuente, se ha descrito riesgo de muerte súbita en pacientes con el uso concomitante de bloqueadores del sistema renina-angiotensina, con esta asociación algunos autores como Antoniou *et al.* [3] han descrito una asociación con un OR 2,46 (CI 1,55-3,9) [4].

Con respecto a las alteraciones hidroelectrolíticas, el tratamiento con TMP/SMX ha sido asociado a alteraciones como la hipercalcemia e hiponatremia en presencia de factores de riesgo como disfunción renal, uso de inhibidores del receptor de angiotensina (ARAII), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), diuréticos ahorradores de potasio y edad avanzada, incluso ha sido descrita por algunos autores en pacientes mayores 58 años de edad [5–7].

A continuación se presenta el caso de un paciente joven sin los factores de riesgo anteriormente mencionados que desarrolló una hipercalcemia grave asociada a la administración de TMP/SMX, la discusión de este caso permitirá sensibilizar al personal de salud sobre un efecto adverso poco frecuente en pacientes jóvenes, siendo este el primer caso en nuestro medio en un paciente menor de 50 años.

Presentación del caso

Paciente masculino con 40 años de edad que ingresa a un servicio de urgencias de alta complejidad por síntomas respiratorios, con antecedente de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de reciente diagnóstico (sin inicio de medicación) e hipertensión arterial (sin adherencia al tratamiento). Por los síntomas iniciales se descartó infección por coronavirus (SARS-CoV-2) con dos pruebas de reacción en cadena de polimerasa, las cuales fueron negativas. Durante su estancia desarrolla un síndrome de distrés respiratorio grave (SDRA), requiriendo ingreso a la unidad de cuidados intensivos e inicio de ventilación mecánica invasiva. Por el antecedente de VIH se inicia cubrimiento para *Pneumocystis jirovecii* (*P jirovecii*), con TMP/SMX a dosis de 320/160 mg intravenoso cada 8 horas.

Cuatro días después de comenzar a administrar este medicamento, el paciente presenta hipercalcemia leve, pasando de un nivel de potasio (K⁺) 3,91 meq/L a 4,8 meq/L, adicionalmente, tiene una creatinina basal de 0,81 mg/dl, en la tabla 1 se muestra el comportamiento del ion durante la estancia hospitalaria.

Se implementan medidas como administración de solución salina al 0,9 % y beta 2 agonistas inhalados (salbutamol), se suspendió el medicamento con mejoría de la hipercalcemia, disminuyendo de 6 meq/L a 5,1 meq/L en <24 horas, pero tras la reintroducción, por no contar con una mejor alternativa para el cubrimiento de *P jirovecii*, el potasio continúa en ascenso hasta presentar cambios electrocardiográficos caracterizados por ondas T picudas y niveles plasmáticos de K⁺ de 6,18 meq/L, por lo cual se adiciona solución polarizante al tratamiento. Al no encontrar otra causa que explicara la hipercalcemia, se pensó esta podía ser secundaria a una reacción adversa (RAM) asociada al TMP/SMX, por lo cual se suspende el medicamento y se descarta lesión renal asociada, con creatinina de 1,15 mg/dl como valor máximo durante

toda la estancia. Al aplicar el algoritmo de Naranjo para calificar la reacción se obtiene un puntaje de 10, lo que significa una RAM definitiva.

El paciente presenta mejoría de hipercalemia a las 24 horas de suspender el medicamento y a las 72 horas alcanza valores normales de potasio. Durante la estancia en UCI presenta una evolución tórpida, encontrando sobreinfección bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* BLEE negativo y *shock* séptico, lo cual finalmente se resuelve con manejo antibiótico y se requiere destete de ventilación mecánica invasiva mediante la realización de traqueostomía.

Tabla 1. Comportamiento del potasio desde el inicio del antimicrobiano

Día	1	2	3	4	5*	6	7**	8	9	10*	11	12	13	14
Potasio (mmol/L)	3,9	4,8	5,8	5,7	6,0	5,1	6,5	6,3	6,4	6,18	5,4	4,6	4,6	4,3

Notas aclaratorias: *Se suspende la trimetoprima y el sulfametoxazol, **Reinicio del medicamento.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Los primeros reportes de hipercalemia asociada a TMP/SMX se encuentran desde la década de los ochenta (1983), en una mujer de 69 años de edad con antecedente de leucemia [8]. En algunos de los casos, la indicación para este medicamento fue el manejo de la neumonía por *p jirovecii*, como en nuestro caso.

Asociado al incremento en el tratamiento de oportunistas en el VIH se observó también un aumento en los reportes de hipercalemia asociada al uso TMP/SMX, como se puede evidenciar en la tabla 2, encontrando para 1996 hasta 14 reportes en bases de datos como Pubmed [9].

Con respecto a la hipercalemia asociada al TMP/SMX, inicialmente se relacionó a dosis altas del medicamento y posteriormente se encontró incluso con las dosis usuales. Dentro de los factores de riesgo descritos para esta alteración están: edad avanzada, lesión renal aguda, insuficiencia suprarrenal, interacciones farmacológicas con bloqueadores del eje de renina angiotensina aldosterona y diuréticos ahorradores de potasio; en el actual caso no se encontraron ninguno de estos factores [7, 10, 11].

El mecanismo fisiopatológico por el cual se explica la hipercalemia asociada a TMP/SMX es la inhibición de la enzima sodio/potasio ATPasa basolateral del túbulo colector, lo cual disminuye la excreción urinaria de potasio. Este mecanismo de acción es similar al de los diuréticos ahorradores de potasio como amilorida y espironolactona, de ahí el riesgo de mayor hipercalemia cuando se administran conjuntamente [11–13].

En el mundo existe un caso reportado en Estados Unidos en 1995, con el paciente más joven descrito en la literatura con esta alteración (dentro de las últimas tres décadas), de una edad de 25 años. A diferencia del presente caso, el paciente desarrolló una insuficiencia renal aguda AKIN I y dentro de los factores asociados a la hipercalemia se encontró la administración de cloruro de potasio parenteral y dosis altas de TMP/SMX [14].

En Colombia, solo se encuentra un reporte de caso de hipercalemia asociada a TMP/SMX en el año 2010 por Diaz *et al.*, la diferencia con el presente caso está en la edad y las comorbilidades, la paciente reportada por los investigadores tenía 84 años y una insuficiencia suprarrenal [15].

Tabla 2. Variables de los casos clínicos reportados en la literatura para las últimas tres décadas

Reportes	País	Género	Edad (años)	Disfunción renal	Kalemia máxima	Ahorradadores de potasio	IECAS/ARA 2	VIH
Zuluaga Berrouet y Cárdenas, 2022	Colombia	M	40	No	6,5	No	No	No
[18]	Irán	F	55	No	6	No	No	No
[19]	México	F	81	Sí	7,1	No se menciona	No se menciona	No
[20]	Australia	F	88	Sí	7,9	No	Sí	No
[20]	USA	F	61	No	8,3	No	Sí	No
[15]	Colombia	M	84	No	6,23	No se menciona	No se menciona	No
[21]	USA	M	77	Sí	Desconocido	No	Sí	No
[7]	USA	M	81	Sí	6,3	No	Sí	No
[14]	USA	M	25	Sí	6,9	No	No	Sí
[22]	Japón	M	64	No	6,6	No	No	No
[22]	Japón	M	59	Sí	5,2	No	No	No
[23]	USA	M	53	Sí	7,9	No	No	Sí

Notas aclaratorias: M: masculino, F: femenino.

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

En conclusión, es importante para todo el personal de salud que prescribe TMP/SMX tener en consideración los factores de riesgo para hacer un monitoreo constante, en caso de presentarse esta reacción, el algoritmo de Naranjo es una herramienta de farmacovigilancia de fácil aplicación que permite establecer la causalidad con un índice Kappa descrito de 0,2, una sensibilidad del 59 % y una especificidad del 95 % con >5 puntos obtenidos [16, 17].

Responsabilidades éticas

Para el reporte de este caso clínico se solicitó consentimiento del responsable del paciente, evitando y asegurando en todo caso el uso de información que pudiese llevar a su identificación. Adicionalmente, los autores expresan que este trabajo cumple con la normativa vigente

en investigación bioética y que se obtuvo la autorización por parte del comité de ética de la institución para el uso de datos de historia clínica y posterior publicación del presente artículo.

Declaración de fuentes de financiación

Para la elaboración o publicación de este artículo no se recibió ningún tipo de financiación.

Conflictos de interés

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

Referencias

- [1] Kovacs J, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 2000 my. 11;342(19):1416-29. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005113421907> ↑Ver página 2
- [2] Jick H. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized patients. *Rev Infect Dis*. 1982;4(2):426-8. <https://doi.org/10.1093/clinids/4.2.426> ↑Ver página 2
- [3] Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink D. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *CMAJ*. 2015;187(4):E138-43. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140816> ↑Ver página 2
- [4] Etminan M, Brophy J. Antibiotics and sudden death in adults taking renin-angiotensin system blockers. *BMJ*. 2014 oct. 30;349. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6242> ↑Ver página 2
- [5] Gentry CA, Nguyen AT. An evaluation of hyperkalemia and serum creatinine elevation associated with different dosage levels of outpatient trimethoprim-sulfamethoxazole with Pharmacother. and without 2013 concomitant medications. *Ann oct*, 25;47(12):1618-26. <https://doi.org/10.1177/1060028013509973> ↑Ver página 3
- [6] Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy 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 jun. 28;170(12):1045-9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.142> ↑Ver página 3
- [7] Marinella MA. Trimethoprim-Induced Hyperkalemia: An Analysis of Reported Cases. *Gerontology*. 1999;45(4):209-12. <https://doi.org/10.1159/000022089> ↑Ver página 3, 4, 5

- [8] Kaufman AM, Hellman G, Abramson RG. Renal salt wasting and metabolic acidosis with trimethoprim-sulfamethoxazole therapy. *Mt Sinai J Med*. 1983;50(3):238-9. [↑Ver página 4](#)
- [9] Perlmutter EP, Sweeney D, Herskovits G, Kleiner M. Severe hyperkalemia in a geriatric patient receiving standard doses of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am J Med Sci*. 1996 febr. 1;311(2):84-5. <https://doi.org/10.1097/0000441-199602000-00006> [↑Ver página 4](#)
- [10] Higashioka K, Niuro H, Yoshida K, Oryoji K, Kamada K, Mizuki S, et al. Renal insufficiency in concert with renin-angiotensin-aldosterone inhibition is a major risk factor for hyperkalemia associated with low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole in adults. *Intern Med*. 2016 mzo. 1;55(5):467-71. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5697> [↑Ver página 4](#)
- [11] Ho JM, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J*. 2011 nov. 8;183(16):1851. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111152> [↑Ver página 4](#)
- [12] Velásquez H, Perazella M, Wright F, Ellison D. Renal mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Ann Intern Med*. 1993 ag. 15;119(4):296-301. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-4-199308150-00008> [↑Ver página 4](#)
- [13] Eiam-Ong S, Kurtzman NA, Sabatini SD. Studies on the mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. *Kidney Int*. 1996;49:1372-8. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.193> [↑Ver página 4](#)
- [14] Mihm LB, Rathbun RC, Resman-Targoff BH. Hyperkalemia associated with high-dose trimethoprim-sulfamethoxazole in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 1995 nov. 12;15(6):793-7. [↑Ver página 5](#)
- [15] Díaz JC, Fernández L. Hiperpotasemia inducida por trimetoprim-sulfametoxazol en un paciente con insuficiencia suprarrenal primaria. *Infectio*. 2010;14(3):223-6. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(10\)70114-4](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(10)70114-4) [↑Ver página 5](#)
- [16] Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol*. 2014 en.;46(1):117. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.125192> [↑Ver página 5](#)
- [17] Murayama H, Sakuma M, Takahashi Y, Morimoto T. Improving the assessment of adverse drug reactions using the Naranjo Algorithm in daily practice: The Japan Adverse Drug Events Study. *Pharmacol Res Perspect*. 2018 febr. 1;6(1). <https://doi.org/10.1002/prp2.373> [↑Ver página 5](#)

- [18] Khorvash F, Moeinzadeh F, Saffaei A, Hakamifard A. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyponatremia and hyperkalemia, the necessity of electrolyte follow-up in every patient. *Iran J Kidney Dis.* 2019;13(4):277-80. ↑[Ver página 5](#)
- [19] Barrera-Salas M, Hernández-Salcedo DR, Valencia-López R. Hyperkalemia induced by trimethoprim-sulfamethoxazole. *Med Intern México.* 2019 jul. 3;35(2):308-12. ↑[Ver página 5](#)
- [20] Kennard A, Roberts DM. Trimethoprim-induced critical hyperkalaemia. *Aust Prescr.* 2016;39(4):136-7. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.050> ↑[Ver página 5](#)
- [21] Margassery S, Bastani B. Life threatening hyperkalemia and acidosis secondary to trimethoprim-sulfamethoxazole treatment | Request PDF. *J Nephrology.* 2001;14(5):410-4. ↑[Ver página 5](#)
- [22] Noto H, Kaneko Y, Takano T, Kurokawa K. Severe hyponatremia and hyperkalemia induced by trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intern Med.* 1995;34(2):96-9. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.34.96> ↑[Ver página 5](#)
- [23] Choi MJ, Fernández PC, Patnaik A, Coupaye-Gerard B, D'Andrea D, Szerlip H, *et al.* Trimethoprim-Induced Hyperkalemia in a Patient with AIDS. *N Engl J Med.* 1993;328:703-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM199303113281006> ↑[Ver página 5](#)