

11227
14

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Medicina
División De Estudios De Posgrado
HOSPITAL GENERAL "TACUBA"
I.S.S.T.E.

**HIPERKALEMIA ASOCIADA AL USO DE DOSIS ESTANDAR
DE TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL.**

TRABAJO DE INVESTIGACION
Que para obtener el Diploma en la especialidad de
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. RAUL CERON JUAREZ

México, D.F.

Septiembre 2000

285269-



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

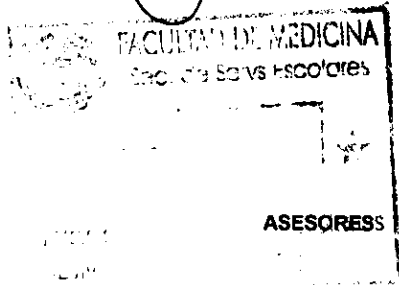
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS

DR. ENRIQUE RODRIGO JIMENEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
MEDICINA INTERNA.

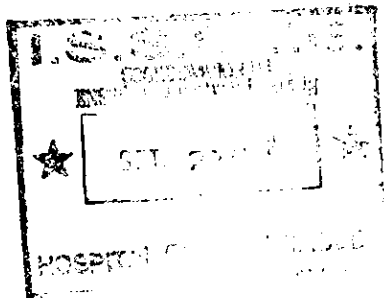
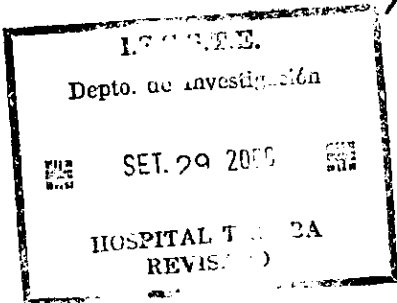
DR. MANUEL DE JESUS UTRILLA AVILA.
COORDINADOR DE INVESTIGACION Y
ENSEÑANZA.



DRA. ANA PATRICIA MACÍAS BELMAN.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA.

DR. ENRIQUE RODRIGO JIMENEZ
COORDINADOR DE MEDICINA INTERNA

DR. LUIS ROMERO GALLEGOS.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA.



DEDICATORIAS.

A mis padres Mario y Lourdes (t): Donde quiera que se encuentren. Gracias por darme la vida, todo su cariño y apoyo

A mis hermanos: Fernando, Mario, Daniel, Raymundo, Reyna, Ana Maria, Sergio y Carolina por su apoyo y comprensión. Gracias.

A Paty: Gracias por tu apoyo y cariño sobre todo en esos momentos difíciles.

A mis cuñadas y sobrinos: Gracias por todo su apoyo.

A la Familia Muciño Mendoza: Gracias por todo su apoyo y amistad.

A todos y cada uno de mis profesores y compañeros de Medicina Interna, especialmente al Dr. Romero, Fernando Hernández, Fernando Martínez, Rosa Oropeza, Mireya Valdez, Erick Ramiro.

Al Dr. Roberto Sánchez Ahedo por ser un pilar importante en mi formación, así como un gran amigo.

Muy especialmente a ese libro inagotable de conocimiento: Mis pacientes.

CONTENIDO.		PAGINA.
• Resumen	1.
• Summary	3.
• Introducción	5.
• Material y Métodos	13.
• Resultados	14.
• Discusión	16.
• Conclusiones	19.
• Figuras	20.
• Bibliografía	27.

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue determinar si la dosis estándar de trimetoprim con sulfametoxazol eleva la concentración serica de potasio, en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del H.G. "Tacuba", determinando la incidencia y severidad de la hiperkalemia si esta se presenta durante el tratamiento.

Material y método. Se realizó un estudio prospectivo, observacional, descriptivo y abierto, en el periodo comprendido de marzo a agosto del 2000, en el H.G. "Tacuba" del ISSSTE, se incluyeron todos los pacientes internados en el servicio de Medicina Interna, que se encontraran recibiendo tratamiento con trimetoprim con sulfametoxazol a dosis estándar (1600/320 mgs), independientemente del proceso infeccioso del que se trate, excluyéndose a aquellos pacientes que recibieran tratamiento con trimetoprim con sulfametoxazol a dosis altas, así como aquellos que padecieran de cualquier proceso morboso o que recibieran algún medicamento causante de hiperkalemia. Monitorizandose electrolitos sericos (K) de manera seriada a los 0, 1, 3, 5, y 7 días de tratamiento, recabándose los datos en la hoja de concentración (laboratoriales, ant. personales patológicos, diagnósticos, tratamiento). El análisis estadístico se llevo a cabo mediante curvas percentilares y medidas de tendencia central.

Resultados. La elevación del nivel serico de potasio (K), se presento en el 80% de los pacientes, con un 46.66% (14 pacientes) desarrollando hiperkalemia, siendo leve en el 50% de los casos (7 pacientes), moderada en el 43% (6 pacientes) y severa en el 7% (1 paciente), con una mayor incidencia al 7o. día de tratamiento (44% de los pacientes), así como predominio en la 8a. década de la vida.

Conclusiones. La dosis estándar de trimetoprim con sulfametoxazol induce la elevación del nivel serico de potasio hasta en el 80% de la población estudiada, con una incidencia del 46.66% de hiperkalemia, de predominio leve, así mismo se nota que la dosis acumulativa de trimetoprim con sulfametoxazol influye en el incremento del nivel serico de potasio. Predominantemente en la octava década de la vida. Por lo tanto es necesario llevar a cabo estudios con un mayor número de pacientes, con mayor tiempo de estudio e inclusive controles con electrocardiograma para valorar alteraciones a nivel celular.

Palabra clave: Hiperkalemia.

SUMMARY.

The objective of the present study was to determine if the standard dose of trimethoprim with sulfamethoxazole elevates the concentration serica of potassium in mature patients hospitalized in the service of Internal Medicine of the General Hospital Tacuba, determining the incidence and severity of the hipercalemia if this it is presented during the treatment.

Material and methods: One carries out a prospective, observational, descriptive and open study, in the understood period of March to August of the 2000, in the General Hospital Tacuba of ISSSTE, all the patients boarding schools were included in the service of Internal Medicine that you they were receiving treatment with trimethoprim with sulfamethoxazole to standard dose (1600/320 mgs), independently of the infectious process of the one that is, being excluded those patients that received treatment with trimethoprim with sulfamethoxazole to high dose, as well as those that suffered of any morbid process or that they received some causing medication of hipercalemia. Being monitored electrolytes sericos (K) of way seriada at the 0, 1, 3, 5 and 7 days of treatment recabant the data in the concentration leaf (laboratory, pathological personal antecedents, diagnoses, treatment). The statistical analysis you carries out by means of curve percentilares and measures of central tendency.

Results: The elevation of the level serico of potassium (K), you presents in 80% of the patients, with 46.66% (14 patients) developing hipercalemia, being light in 50% of the case (7 patients), moderated in 43% (6 patients) and severe in 7% (1 patient), with a bigger incidence to the seventh day of treatment (the patients' 44%), as well as prevalence in the eighth decade of the life.

Conclusions: The standart dose of trimethoprim with sulfamethoxazole induces the elevation of the level serico of potassium until in the studied population's 80%, with an incidence the 46.66% the hipercalemia, of light prevalence, likewise it is noticed that the accumulative dose of trimethoprim with sulfamethoxazole influences in the increment of the level serico of potassium. Predominantly in the eighth decade of the life. Therefore it is necessary to take to end study with a bigger number of patient, with more time of study and inclusive controls with electrocardiogram to value alterations at cellular level.

Key word: Hipercalemia.

INTRODUCCION.

El potasio serico es el segundo catión más abundante del organismo, contribuyendo con 50 mEq/kg de peso corporal en el adulto varón joven. El organismo de un varón promedio de 70 kgs contiene cerca de 3500 mEq de potasio. El contenido de potasio del organismo declina en función de la edad, cerca de 2Meq/kg por cada 10 años, sobre todo como resultado de la disminución de la masa muscular. (1)

Como el catión intracelular más abundante, el potasio es critico para numerosas funciones metabólicas de las células, tal como la acción óptima de numerosas enzimas, para crecimiento y división, y para conservar el volumen celular normal. La distribución del potasio entre los espacios interno y externo de las células también es importante, debido a que determina el potencial eléctrico de la membrana celular y por lo tanto afecta la excitación y contracción en las células neuromusculares. (2,3)

La concentración del potasio dentro de las células es muy elevado, cerca de 120 a 150 mEq/l, mientras que fuera de las células es de casi solo 4 mEq/l. (2,3)

La determinación de la concentración serica de potasio en suero, se regula cerca de 4.0 mEq/l, con 95% de confiabilidad en límites de 3.5 a 5.0 mEq/l, la conservación de esta concentración en los límites estrechos es una responsabilidad fisiológica, incluso un pequeño cambio en la relación de 49:1 de potasio intracelular-extracelular puede alterar de manera importante la concentración de potasio en suero. (2)

El problema para conservar la homeostasis del potasio es más compleja debido a que este se deriva de la dieta y se agrega al compartimento extracelular más rápido de que los riñones puedan excretarlo. La ingestión de potasio en la dieta, en un solo día, puede igualar o exceder el potasio total que se encuentra normalmente presente en el líquido extracelular. (2)

Casi 50% de la carga de potasio administrada por vía oral o intravenosa se excreta por los riñones de las seis a ocho horas siguientes. Para evitar la acumulación de potasio en el líquido extracelular durante el periodo requerido para eliminación renal, el potasio se almacena de manera temporal en células musculares, hepáticas, eritrocitos y hueso, esta combinación de almacenamiento intracelular es enorme (3500mEq) comparado con la reserva extracelular (60mEq) o la cantidad de potasio ingerido en la dieta (80mEq/d). (3) (4)

La activación de la bomba Na/K - ATPasa se controla por numerosas hormonas, de manera notable por insulina, catecolaminas y aldosterona, una pequeña elevación en el potasio extracelular (como consecuencia de ingestión en la dieta, por ejercicio o por hiperosmolaridad súbita) estimula la secreción de estas hormonas, activando la bomba Na/K - ATPasa para permitir el movimiento de potasio hacia las células, la transferencia de potasio hacia las células regresa la concentración sérica de potasio extracelular a valores normales. (2)(3)(4)

Reguladores fisiológicos más importantes de la actividad de la bomba Na/K - ATPasa:

Insulina. Tiene una función central en la conservación de la distribución intracelular-extracelular normal del potasio. Aún cuando el valor de la insulina en la sangre periférica no se eleva a menos que la concentración de potasio en suero se incremente de manera súbita, por más de un mEq litro, es probable que la secreción de insulina por el páncreas y el valor de insulina portal se incremente como respuesta de retroalimentación a una elevación más pequeña en la concentración de potasio extracelular. Los objetivos de acción de la insulina son predominantemente las células hepáticas, musculares, y las del tejido adiposo, en cada una de estas células la unión de insulina al receptor de superficie celular estimula la Na/K - ATPasa, por lo tanto se desconoce el segundo conductor. Un cambio en el Ca o Na intracelulares o en la actividad enzimática del receptor de insulina (tirosincinasa) pueden tener una función en el acoplamiento funcional del receptor de la Na/K - ATPasa, la insulina puede afectar los conductos por los que el potasio abandona la célula. (1) (2) (4)

Agonistas adrenergicos Beta 2: La más importante agonista endogena adrenergica beta 2 la adrenalina, es permisivo para la homeostasia normal del potasio, otros agonistas selectivos beta 2, incluyendo terbutalina y salbutamol, tienen efectos similares. De manera contraria, la inhibición de la actividad agonista adrenergica por simpatectomia, adrenalectomia, o bloqueo farmacologico, no solo incrementa el valor basal del potasio, sin que altera la tolerancia a una carga de potasio. ^{(1) (2) (4)}

Aldosterona: Existe evidencia de que la aldosterona tiene alguna función en la regulación extrarenal de la distribución del potasio, comparada con la de la insulina y catecolaminas. ^{(1) (5)}

Control de la excreción del potasio por el riñón: En circunstancias normales la excreción renal de potasio es aprox. igual a la ingestión (menos pequeñas perdidas por vía gastrointestinal y piel). Hay un ritmo circadiano para la excreción de potasio (más bajo durante las primeras horas de la mañana y más elevado en el atardecer), el cual no esta estrictamente relacionado con la ingestión del potasio. Cuando se ingiere potasio y se absorbe en vía gastrointestinal, se presenta un ligero incremento en la concentración de potasio en suero, los mecanismos neurohumorales traslocan el potasio al interior de las células, incluyendo la célula principal del tubulo colector cortical, simultáneamente la secreción de aldosterona aumenta. El aumento en la concentración del potasio en la célula principal y en el valor de aldosterona plasmatica sirve para incrementar la secreción del potasio. ^{(1) (2)}

Otro factor operante que asegura que el potasio en la dieta se excrete de manera cuantitativa es que los aniones que acompañan al potasio en la mayor parte de los alimentos naturales son aniones orgánicos o minerales y que no son cloruros, relativamente no resorbibles en el tubulo colector cortical, por lo tanto la distribución obligada de aniones no resorbibles es igual magnitud del potasio ingerido causan una fuerza de impulso para la excreción de potasio por la célula principal. ⁽²⁾

TRASTORNOS HIPERPOTASEMICOS.

La hiperpotasemia se diagnostica cuando la concentración serica de potasio es superior a 5.0 mEq/l, un valor entre 4.5 y 5.0 mEq/l cae en una zona gris, pero la mayoría de los clínicos lo consideran excesivo. (4)(5)(6)

Se deben excluir las falsas causas de hiperpotasemia antes de que se acepte el diagnóstico, estas causas son debidas a descargas celular de potasio hacia el suero de una muestra de sangre, una fuga anormalmente grande se atribuye a muchas células o a una permeabilidad defectuosa en la membrana, la hiperpotasemia falsa se presenta cuando hay hemolisis, la trombocitosis grave con cuenta de plaquetas mayor de 1 000 000/ml o la leucocitosis severa, con cuenta de leucocitos de más de 500 000/ml, también pueden elevar la concentración de potasio. (4)(5)(6)

La hiperpotasemia se puede atribuir a:

1. Alteraciones extremas en la ingestión de potasio. (4)
2. Cambios en la distribución intracelular - extracelular. (Acidosis, Destrucción celular (traumatismo, quemaduras, rhabdomiolisis, hemolisis, lisis tumoral), parálisis periódica hiperpotasémica, hiperglucemia grave, fármacos (propranolol, intoxicación digitalica, succinilcolina, arginina)). (4)(5)(6)
3. Excreción renal anormal del potasio, debido al aumento del IFG o a decremento de la producción, secreción o acción de la aldosterona { Insuficiencia renal crónica, enfermedad de Addison, diuréticos conservadores de potasio (espironolactona, triamtereno, amilorida), hipoadosteronismo hiporreninémico, lupus eritematoso sistémico, drepanocitosis, amiloidosis, mieloma múltiple, captopril, heparina, trasplante renal}. (4)(5)(6)

Síntomas: Los síntomas son frecuentes cuando la concentración serica de potasio excede de 8 mEq/l, pero se pueden presentar en un valor entre 6.0 y 8.0 mEq/l, cuando la concentración

serica de potasio es menor de 6 mEq/l, los síntomas tienden a ser relativamente menores o ausentes. (2)

Hemodinámicos: Las manifestaciones clínicas importantes de hiperpotasemia es en la conducción cardíaca y la producción de arritmias, cuando aumenta el potasio en suero las manifestaciones electrocardiográficas muestran ondas T en pico, prolongación del intervalo PR, con bradicardia, desaparición de las ondas T (ritmo auriculoventricular), ensanchamiento del complejo QRS hasta un patrón completo de ondas sinusal que puede llevar a fibrilación ventricular y asistolia. Las arritmias importantes a hiperpotasemia se exacerban por hiponatremia concomitante, hipocalcemia y acidosis. (2)(3)(7)

Vasculatura periférica: Una dieta elevada en potasio, incluso sin evidencia de hiperpotasemia, tiende a disminuir la resistencia vascular periférica y reducir de manera modesta la presión sanguínea.

Neuromuscular: La hiperpotasemia disminuye el índice de concentración de potasio intracelular-extracelular que determina el potencial de reposo de membrana en células nerviosas y musculares, esta reducción en el potencial eléctrico la acerca al valor de umbral de despolarización que inicia el potencial de acción, de tal forma que la conducción nerviosa y la contracción muscular se inicia con más facilidad. La secuela clínica incluye parestesias y debilidad y finalmente parálisis. Cuando se presenta parálisis de los músculos respiratorios, la hiperpotasemia puede poner en peligro la vida. (2)(3)(5)

Renales: La reducción de la amoniagenesis de la hiperpotasemia reduce la excreción de amoniaco urinario. Es insuficiente la excreción neta de ácido por la orina para hacer frente a la ingestión de ácido en la dieta y aparece entonces acidosis metabólica hiperclorémica. La ingestión elevada de potasio y la hiperpotasemia ocasionan natriuresis, aun cuando se desconoce el sitio donde disminuye la resorción de sodio, en contraste a la hipopotasemia, la hiperpotasemia no altera el IFG o el metabolismo del agua. (4)(5)

TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL.

La época actual de la quimioterapia antimicrobiana comenzó con el empleo de la sulfonilamida en seres humanos en 1936, la época dorada de los antibióticos comenzó con la producción de la penicilina en 1941, fecha en que se produjo en forma masiva dicho compuesto, y se le pudo obtener para estudios en seres humanos. Cuando menos el 30% de los sujetos hospitalizados en la actualidad recibe uno o más ciclos de antibioticoterapia, sin embargo, al mismo tiempo, dichos compuestos son utilizados en forma errónea por el médico en su practica o incluso han sido objetos de abuso. (8)

Los antibióticos son sustancias producidas por diversas especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicetos), que suprimen la proliferación de otros gérmenes y al final pueden destruirlos, sin embargo el uso común, a menudo ha ampliado el termino de antibióticos de modo que incluyen antibacterianos sintéticos como las sulfonamidas y las quinolonas que no son sintetizadas por microbios. (8)

La introducción del trimetoprim en combinación con el sulfametoxazol constituyo un progreso importante en la obtención de antimicrobianos clínicamente eficaces y represento la aplicación práctica de una consideración teórica, es decir, si dos fármacos actúan en fases seriadas en la vía de una reacción enzimática obligada en bacterias, el resultado de la acción seria la sinergia. El espectro antibacteriano del trimetoprim es semejante al del sulfametoxazol, aunque el primero tiene una potencia de 20 a 100 veces mayor que el segundo. Casi todos los microorganismos gramnegativos y grampositivos son sensibles al trimetoprim, pero puede surgir resistencia si se utiliza cada uno en forma independiente. *Pseudomona aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* y enterococos por lo común son resistentes. (8)

Chlamydia diphteriae y *N. meningitidis* son sensibles al trimetoprim -sulfametoxazol. Aunque casi todas las cepas de *Streptococcus pneumoniae* son sensibles, ha habido un incremento inquietante en el número de casos de resistencia. Se sabe que de 50 a 95% de las cepas de *S.*

aureus, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, el grupo *viridans* de estreptococos, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *P. morgani*, *P. rettgeri*, especies de *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigela*, *P. pseudomallei*, *Serratia* y especies de *Alcaligenes* son inhibidas por el fármaco. También muestran sensibilidad especies de *Klebsiella*, *Brucella abortus*, *Pasteurella haemolytica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica* y *N. asteroides*. Las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina a pesar de que también lo son al trimetoprim o al sulfametoxazol por separado, pueden ser sensibles a ambos en combinación. (8) (9)

Mecanismo de acción. La actividad antimicrobiana de la combinación de trimetoprim-sulfametoxazol es consecuencia de su acción en dos fases de la vía enzimática en la síntesis del ácido tetrahidrofólico, la sulfonamida inhibe la incorporación de PABA en el ácido fólico y el trimetoprim evita la reducción del dihidrofolato en tetrahidrofolato. Esta última es la forma de folato esencial para las reacciones de transferencia de un solo carbono. La toxicidad selectiva contra los microorganismos se logra de dos maneras. Las células de mamíferos utilizan folatos preformados obtenidos de alimentos y no los sintetizan. Aún más, el trimetoprim es un bloqueador altamente selectivo de la dihidrofolato reductasa de microorganismos inferiores, y se necesita 100 000 veces más fármaco para inhibir la reductasa humana que dicha enzima de bacterias. (8) (9)

Efectos adversos. No hay datos de que la administración de trimetoprim-sulfametoxazol a las dosis recomendadas induzcan deficiencia de folato en personas normales. No obstante, es relativamente pequeño el margen entre la toxicidad para las bacterias y la correspondiente a seres humanos cuando las células del paciente muestran deficiencia de folato. En tales casos, la combinación mencionada puede causar o desencadenar megaloblastosis, leucopenia o trombocitopenia. En promedio, 75% de los efectos adversos se manifiestan en piel. La dermatitis exfoliativa, el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) son infrecuentes y afectan más bien a personas de edad avanzada. La

nausea y el vómito son reacciones gastrointestinales más habituales y la diarrea es infrecuente. La glositis y estomatitis son relativamente comunes. A veces surge ictericia leve y transitoria y al parecer posee las características histológicas de la hepatitis colestásica alérgica. Las reacciones del sistema nervioso central consisten en cefalea, depresión y alucinaciones que se sabe son producidas por sulfonamidas. Las reacciones hematológicas además de las mencionadas incluyen varios tipos de anemia (aplasica, hemolítica y macrocítica); trastornos de la coagulación, granulocitopenia, agranulocitosis, púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein y sulfahemoglobinemia. Puede haber perturbación permanente de la función renal con el uso de trimetoprim sulfametoxazol en personas con nefropatía, y en individuos con función renal se ha observado una disminución reversible en la depuración de creatinina. (8) (9)

El trimetoprim con sulfametoxazol es un agente antimicrobiano comúnmente utilizado, que a dosis altas en pacientes infectados por HIV para tratamiento de neumonía por *P. carinii* se ha reportado incremento en la concentración sérica de potasio e hiperkalemia persistente, con una incidencia que va desde un 20 a un 53% de los casos. (10)(11) Subsecuentemente algunos trabajos se ha reportado el desarrollo de hiperkalemia con dosis estándar de trimetoprim con sulfametoxazol en pacientes ancianos, sin evidencia de defectos obvios en la homeostasia del potasio. (11)(12)(13)(14) Estudios de vigilancia prospectiva de pacientes tratados con dosis estándar de trimetoprim con sulfametoxazol (1600/320 mgs) comparados con grupos similares, tratados con otros agentes antimicrobianos, confirman la elevación en la concentración sérica de potasio, asociada con la terapia de trimetoprim con sulfametoxazol. (12)(13) La dosis estándar de trimetoprim causa hiperkalemia en un porcentaje de pacientes hospitalizados particularmente después del 4 a 5 días de iniciada la terapia. (10)(15)(16) La insuficiencia renal crónica es el único factor asociado con significancia estadística para el incremento de la concentración sérica de potasio, mientras por otro lado la población senil no fue factor asociado para el desarrollo de hiperkalemia. (16)(17)

MATERIAL Y METODO.

El presente es un estudio prospectivo, observacional, descriptivo y abierto, el cual se llevo a cabo en el servicio de Medicina Interna del Hospital General "Tacuba" del ISSSTE, durante el periodo comprendido de marzo a agosto del 2000.

Se incluyeron todos los pacientes internados en el servicio de Medicina Interna, que se encontraran recibiendo tratamiento con trimetoprim con sulfametoxazol a dosis estándar (1600 / 320 mgs), independientemente del proceso infeccioso del que se trate, excluyéndose a aquellos pacientes que recibieron tratamiento con trimetoprim con sulfametoxazol a dosis altas, así como aquellos que padecieran cualquier proceso morboso o que recibieran algún medicamento causante de hiperkalemia. Incluyéndose en el estudio 48 pacientes, de los cuales se eliminaron 18 pacientes (15 por no contar con resultados de laboratorio, 2 por defunción no relacionada a hiperkalemia, y 1 por suspender tratamiento), monitorizandose electrolitos sericos (K) de manera seriada a los 0, 1, 3, 5, y 7 días de tratamiento, recabándose los datos en la hoja de concentración que incluía: antecedentes personales patológicos, diagnósticos, tratamiento y laboratoriales.

Para fines de la presente investigación se considero hiperkalemia todo aquel resultado por arriba de 5.0 mEq/l, y de acuerdo a la severidad se considero leve: 5.1 a 5.4 mEq/l, moderada de 5.5 a 6.4 mEq/l y severa > de 6.5 mEq/l.

El análisis estadístico se llevo a cabo mediante medidas de tendencia central e índice de frecuencia mediante porcentajes y gráficas porcentuales.

RESULTADOS.

El grupo de estudio lo integraron 48 pacientes tratados con dosis estándar de trimetoprim con sulfametoxazol, de los cuales 18 pacientes fueron eliminados (15 pacientes por falta de resultados de laboratorio, 2 pacientes por defunción no asociada a hiperkalemia y 1 paciente por suspender el tratamiento). Los restantes 30 constituyeron el grupo de estudio, correspondiendo 18 pacientes al sexo femenino (60%) y 12 pacientes al sexo masculino (40%) (ver figura 1), con un rango de edad de 47 a 93 años, con una media de 73.4 años. Todos los pacientes se distribuyeron de acuerdo a décadas de la vida. (ver tabla 1 y figura 2)

DECADA DE LA VIDA	No. PACIENTES	PORCENTAJE
5ta. década	4	13%
6ta. década	3	10%
7a. década	4	13%
8a. década	5	17%
9a. década	12	40%
10a. década	2	7%

tabla 1. Distribución por décadas de la vida.

Todos los pacientes fueron tratados por distintos procesos infecciosos (ver tabla 2), recibiendo tratamiento con trimetoprim con sulfametoxazol a dosis estándar (1600 / 320 mgs), por un tiempo mínimo de 7 días. Se les monitorizo electrolitos sericos (K), de manera seriada a los 0, 1, 3, 5 y 7 día de tratamiento.

PROCESO INFECCIOSO	No. PACIENTES	PORCENTAJE
I.V.U.	19	63.3%
I.V.R.B.	8	20%
I.V.U. + I.V.R.B.	3	10%
I.V.U. + I.V.R.A.	1	3.3%
PERITONITIS.	1	3.3%

tabla 2. Procesos infecciosos en la población de estudio.

Del total de la población estudiada, la incidencia de hiperkalemia fue de 46.66%, lo que corresponde a 14 pacientes, 8 del sexo femenino (57%) y 6 del sexo masculino (43%), con un rango de edad de 50 a 93 años, con una media de 71.7 años. (ver figura 3)

La concentración serica de potasio en el grupo de estudio en el día cero fue de 4.0 mEq/l, al día 1 de tratamiento fue de 4.32 mEq/l, al día 3 fue de 4.36 mEq/l, al día 5 fue de 4.59 mEq/l y al día 7 fue de 4.78 mEq/l, con un promedio de incremento en la concentración serica de potasio total durante todo el periodo de tratamiento de 0.78 mEq/l (156 mmol/l). (ver figura 4)

Con una incidencia de hiperkalemia por día de tratamiento: Al primer día de tratamiento 3 pacientes presentaron hiperkalemia (21%), al tercer día 3 pacientes (21%), al quinto día 2 pacientes (14%) y 6 pacientes al séptimo día de tratamiento (44%). (ver figura 5)

El promedio de elevación de potasio serico del día 0 al 7o. día de tratamiento por década de la vida fue de: 3.71 a 4.85 mEq/l en la 5ta. década de la vida, de 3.63 a 4.48 mEq/l en la 6ta. década de la vida, de 4.12 a 4.67 mEq/l en la 7a. década de la vida, de 4.2 a 5.07 mEq/l en la 8a. década de la vida, de 4.03 a 4.71 mEq/l en la 9a. década de la vida y de 4.2 a 4.98 mEq/l en la 10a. década de la vida. (ver figura 6)

En lo que corresponde a la severidad de la hiperkalemia se encontró que 7 pacientes desarrollaron hiperkalemia leve (50%), 6 pacientes desarrollaron hiperkalemia moderada (43%) y 1 paciente desarrollo hiperkalemia severa (7%). (ver figura 7).

DISCUSION.

El trimetoprim con sulfametoxazol es un agente antimicrobiano comúnmente utilizado, con amplio espectro de actividad antimicrobiana y bajo costo. Reacciones adversas son documentadas con la utilización del trimetoprim con sulfametoxazol, pero la hiperkalemia es poco conocida como complicación de la utilización del trimetoprim con sulfametoxazol a dosis estándar. ^{(10) (1) (12) (13)}

Se tienen reportes que a dosis altas de trimetoprim con sulfametoxazol en pacientes infectados por el HIV, para tratamiento de neumonía por *P. carinii*, existe incremento en la concentración en la concentración serica de potasio e hiperkalemia persistente, con una incidencia que va desde un 20 a un 53 % de los casos. ^{(10) (11)}

Subsecuentemente algunos trabajos han reportado el desarrollo de hiperkalemia con dosis estándar de trimetoprim con sulfametoxazol en pacientes ancianos, sin evidencia de defectos obvios en la homeostasia del potasio, considerando a este grupo poblacional como factor de riesgo. ^{(1) (12) (13) (14)}

Estudios de vigilancia prospectiva, de pacientes tratados con dosis estándar de trimetoprim con sulfametoxazol (1600/320 mgs), comparados con grupos similares tratados con otros agentes antimicrobianos, confirman la elevación en la concentración serica de potasio, asociada con la terapia de trimetoprim con sulfametoxazol. ^{(12) (13)}

Otros estudios consideran que la Insuficiencia renal crónica es el único factor asociado con significancia estadística para el incremento de la concentración serica de potasio, mientras que por otro lado la población senil no es factor asociado para el desarrollo de hiperkalemia. ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾

Nuestro estudio tuvo como finalidad valorar si ha dosis estándar de trimetoprim con sulfametoxazol se presentaba hiperkalemia, encontrando que esta se presento casi en el 50% de la población estudiada, aunque llama la atención que en el 80% de la población existió elevación en la concentración serica de potasio, sin llegar en todos los casos a rangos considerados como hiperkalemia. Con un incremento en la concentración serica de potasio de 0.78 mEq/l (156 mmol/L), al final del tratamiento.

En cuanto a la severidad de la hiperkalemia, se encuentra en el estudio que predomina la hiperkalemia leve hasta en un 50% de los casos, aunque no debemos olvidar que en los trastornos celulares con representación electrocardiografica el nivel serico de potasio es variable, por lo tanto se debe llevar a cabo una monitorización de los niveles sericos de potasio, así como su correlación electrocardiografica, en todo paciente que se encuentre recibiendo tratamiento con trimetoprim con sulfametoxazol, principalmente en aquellos que cuenten con otros factores de riesgo asociados a hiperkalemia.

Notamos al igual que otros estudios reportados, que en un gran porcentaje de pacientes hospitalizados hay presencia de hiperkalemia, ⁽¹⁸⁾ en nuestro caso presentándose en 14 pacientes tratados con trimetoprim con sulfametoxazol. Así mismo el incremento ocurre entre los 3 y 5 días de iniciada la terapia, notando en este estudio una mayor incidencia hasta el 7o. día de tratamiento, por lo que nos atrevemos a decir que la dosis acumulativa del antimicrobiano es factor condicionante de hiperkalemia.

En relación al grupo de edad, no podemos decir que el paciente adulto mayor o senil sea factor de riesgo para desarrollo de hiperkalemia, porque si bien en nuestro estudio predominó la hiperkalemia en los pacientes de la octava década de la vida, debemos hacer notar que la población estudiada en un 76.6% se encontraba dentro de la población de adulto mayor y senil. Por lo que consideramos necesario realizar estudios en otros grupos poblacionales, así como con un mayor grupo y tiempo de estudio.

CONCLUSIONES.

La dosis estándar de trimetoprim con sulfametoxazol, induce la elevación del nivel serico de potasio hasta en el 80% de la población estudiada, con una incidencia del 46.66% de hiperkalemia, de predominio leve, así mismo notándose que la dosis acumulativa de trimetoprim con sulfametoxazol influye en el incremento del nivel serico de potasio, predominantemente en la octava década de la vida, por lo que consideramos necesaria la monitorización del nivel serico de potasio, en todos los pacientes que reciban tratamiento con trimetoprim con sulfametoxazol, principalmente si existen otros factores asociados causantes de hiperkalemia.

Así mismo consideramos necesario llevar a cabo estudios con un mayor número de pacientes, con mayor tiempo de estudio e inclusive controles con electrocardiograma para valorar alteraciones a nivel celular. Para obtención de resultados más concluyentes.

UNTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

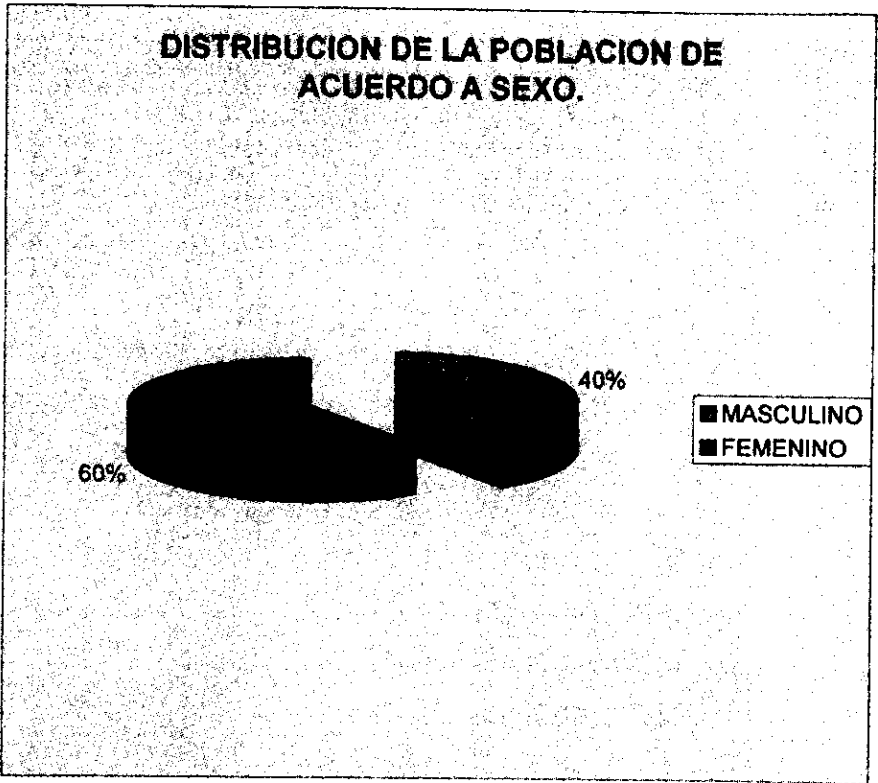


Figura 1. Distribución de la población de acuerdo a sexo.

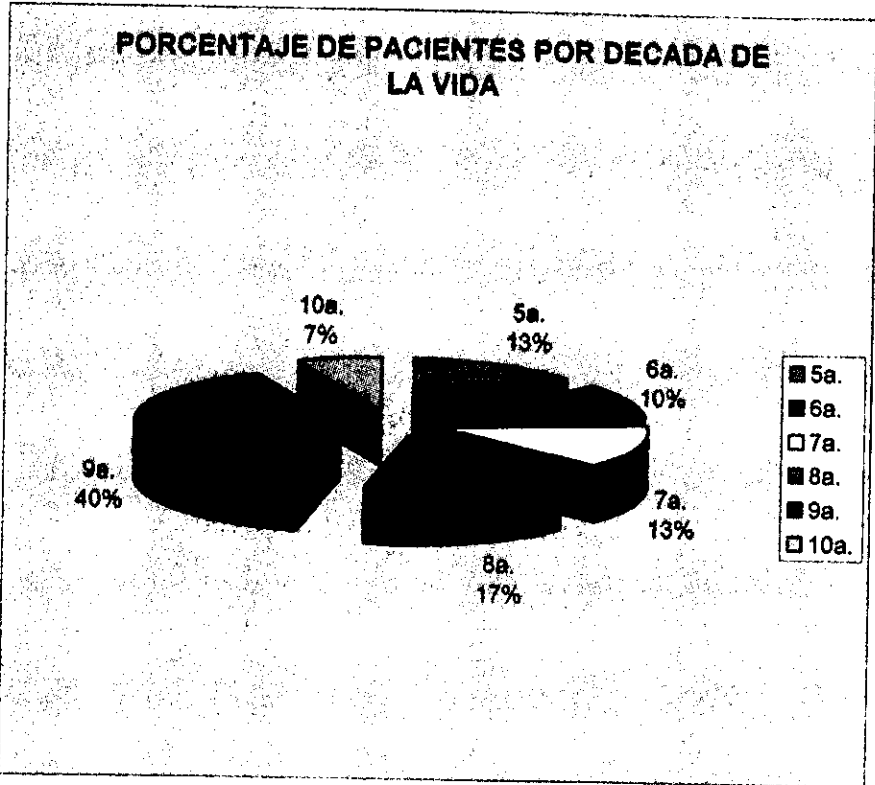


Figura 2. Porcentaje de pacientes por década de la vida.

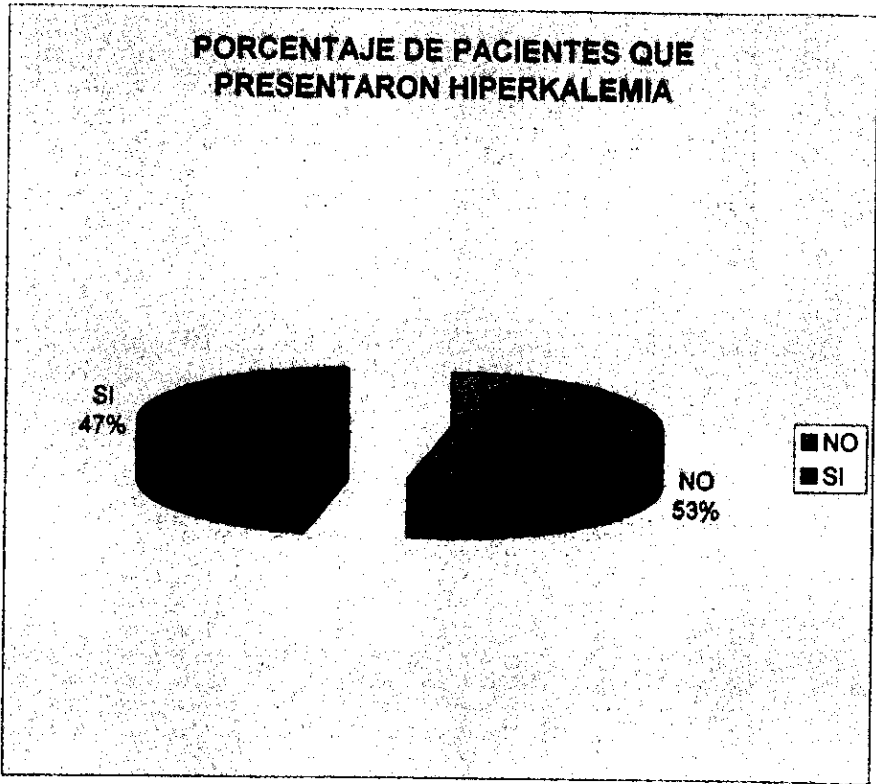


Figura 3. Porcentaje de pacientes que presentaron hiperkalemia.

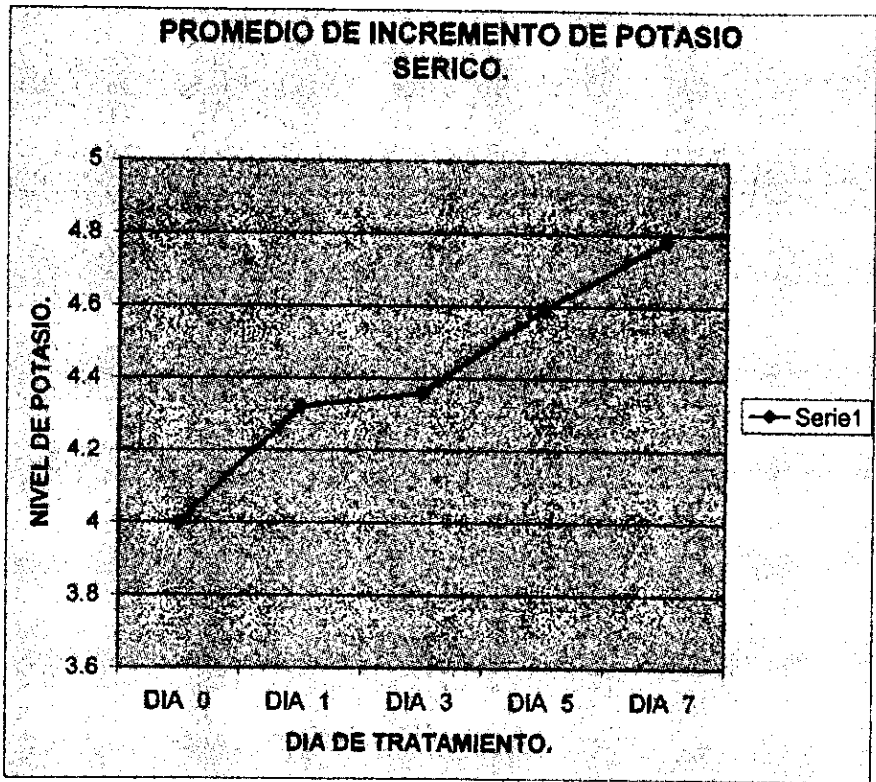


Figura 4. Promedio de incremento de potasio serico (mEq / L), por día de tratamiento.

INCIDENCIA DE HIPERKALEMIA POR DIA DE TRATAMIENTO.

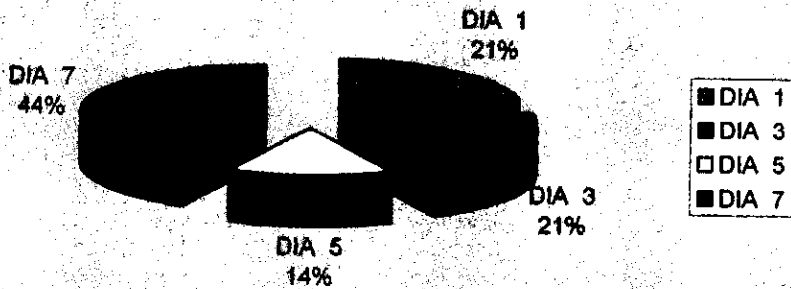
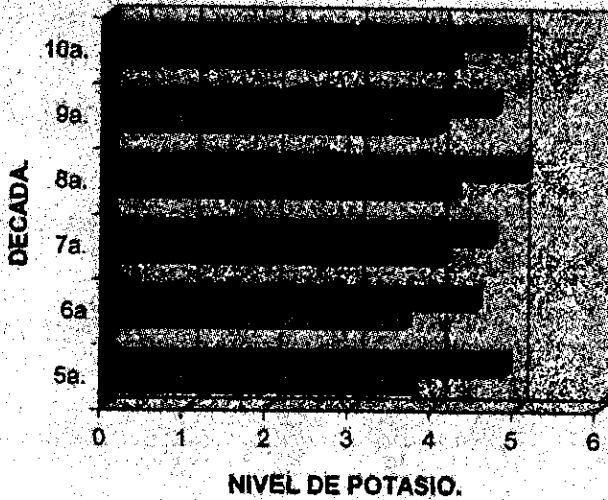


Figura 5. Porcentaje de presentación de hiperkalemia por día de tratamiento.

PROMEDIO DE ELEVACION DE POTASIO EN CADA DECADA DE LA VIDA



	5a.	6a	7a.	8a.	9a.	10a.
■ Serie2	4.85	4.48	4.67	5.07	4.71	4.98
■ Serie1	3.71	3.63	4.12	4.22	4.03	4.22

Figura 6. Promedio de elevación de potasio serico (mEq/L), en cada década de la vida.
Comparación de resultados al inicio y final del tratamiento

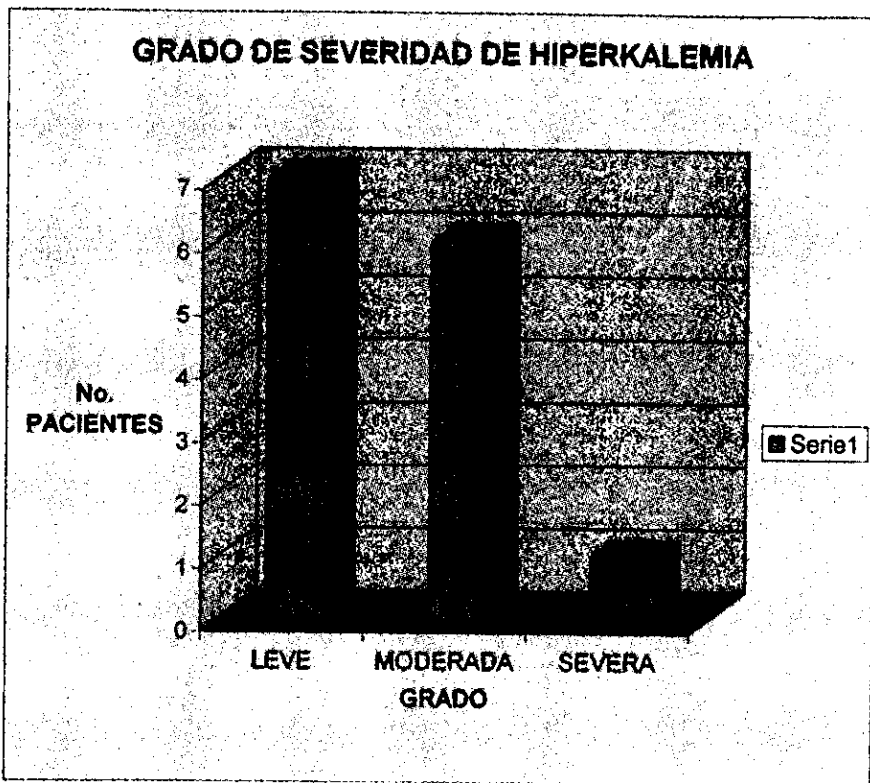


Figura 7. Grado de severidad de hiperkalemia en la población.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Guyton, A. Tratado de Fisiología Médica. ed. Interamericana. sexta edición. 1985. pag. 124.
- 2.- Jean D. Wilson; Braunwald Eugene; et all. Principios de Medicina Interna. Harrison; ed. Interamericana; 14a. edición; pag. 339-344.
- 3.- Agres M. Stephen; Shoemaker C. Williams; Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Editorial Medica Panamericana; tercera edición. 1998. pag. 1027.
- 4.- Farreras Valentí P. Medicina Interna. ed. Harcourt Brace; decimotercera edición. 1997. pag. 1839-1840.
- 5.- Smith H. Lloyd; Thier O. Samuel. Fisiopatología, principios biológicos de la enfermedad. Editorial Medica Panamericana; segunda edición. 1995. pag. 653-654.
- 6.- Charles F. Carey; Has H. Lee. Manual Washington de terapéutica médica. ed. Masson; décima edición. 1999. pag. 59-62.
- 7.- Braunwald Eugene. Tratado de Cardiología. ed. Mc. Graw-Hill Interamericana; quinta edición. 1999. Vol. 1; pag. 151-152.
- 8.- Hardman G. Joel; Limbird E. Lee. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; Goodman and Gilman. ed. Mc Graw-Hill Interamericana; novena edición. 1996. Vol II; pag. 1129-1132.
- 9.- González Saldaña N; Saltigeral Simental P. Guía de Antimicrobianos, Antivirales, Antiparasitarios y Antimicóticos. ed. Mc. Graw-Hill Interamericana; cuarta edición. 1997. pag. 85-91.
- 10.- Sheldon Greenberg, MD; Trimethoprim - Sulfamethoxazole Induces Reversible Hyperkalemia. Ann. Intern Med; 1993; 19; 291 - 295.
- 11.- Ellison DH. Hyperkalemia and trimethopim - sulfamethoxazole. American Journal of Kidney Diseases; 29 (6): 959 - 62; 1997.

- 12.- Parazella MA. Trimethoprim - Sulfamethoxazole: Hyperkalemia is an important complication regardless of dose. *Clinical Nephology*; 46 (3): 187 - 92; 1996 Sept.
- 13.- Parazella MA. Hyperkalemia and trimethoprim - sulfamethoxazole: a new problem emerges 25 years later. *Connecticut Medicine*; 61 (8): 451 - 8; 1997 Aug.
- 14.- Perlmutter EP. Case report: severe hyperkalemia in a geriatric patient receiving standard doses of trimethoprim - sulfamethoxazole. *American Journal of the Medical Sciences*; 31 (2): 84 - 5; 1996 Feb.
- 15.- Allpan R. Trimethoprim - Sulfamethoxazole therapy in outpatients is hyperkalemia a significant problem?. *American Journal of Nephology*; 19 (3): 389 - 94, 1999.
- 16.- Rajendran Allapan, MD. Hyperkalemia in hospitalized patients treated with trimethoprim - sulfamethoxazole. *Ann. Intern Med*; 1998; 124; 316 - 320.
- 17.- Sheehan MT. Hyperkalemia renal tubular acidosis induced by trimethoprim - sulfamethoxazole in an AIDS patients. *Clinical Nephology*; 50 (3): 188 - 93; 1998 Sept.