

Nefrolitiasis por sulfadiazina; menos frecuente, pero igual de agresiva

Yohana Gil Giraldo, Laura Salanova Villanueva, Martín Giorgi

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

NefroPlus 2021;13(1):99-102

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La nefropatía por depósito de cristales es una patología infradiagnosticada que, en muchas ocasiones, se asocia al consumo de fármacos de uso común. La sospecha clínica y el sencillo tratamiento, consistente en hidratación intensiva, pueden evitar el fallo renal que, en ocasiones, puede ser grave y precisar tratamiento renal sustitutivo.

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Nefropatía por depósito de cristales. Sulfadiazina.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía por depósito de cristales inducido por fármacos es una patología poco frecuente que representa entre el 1 y el 2% de las litiasis renales. Está producida por 2 mecanismos principales. El más frecuente se observa al favorecerse la cristalización cuando el medicamento es poco soluble y se excreta en grandes cantidades a nivel renal, como en el caso de algunos inhibidores de la proteasa (como el indinavir) o de antibióticos (como la sulfadiazina); el otro mecanismo es consecuencia de los efectos metabólicos del medicamento y los ejemplos más habituales son las altas dosis de vitamina D y suplementos de calcio¹.

Son múltiples los medicamentos que pueden llegar a producir esta entidad, entre los cuales, además, destacan el aciclovir, el ciprofloxacino, las altas dosis de amoxicilina, el metotrexato, el orlistat, el triamtereno o dosis muy elevadas de vitamina C²⁻⁴.

Por tanto, es de suma importancia conocer los medicamentos implicados en este tipo de alteraciones ya que se debe hacer un seguimiento estrecho de la función renal sin olvidar que no solo influyen las características propias del fármaco sino también factores dependientes de cada individuo, como el pH urinario, el volumen de diuresis, las enfermedades previas y las interacciones medicamentosas⁵.

A continuación, presentamos el caso de un paciente con fracaso renal agudo secundario a precipitación de depósito de cristales de sulfadiazina, medicamento con escasa solubilidad en medio ácido que produce lesión tubular, especialmente a dosis elevadas, como las utilizadas para el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral en pacientes inmunodeprimidos⁶.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 61 años con antecedente de virus de la hepatitis B, virus de la inmunodeficiencia humana, estadio C3, y varias infecciones oportunistas, en tratamiento antirretroviral con interrupciones frecuentes. Realizó un viaje hace 6 meses a su país de origen y suspendió completamente el tratamiento.

Ingresa por cuadro de 1 mes de evolución de malestar general, astenia, pérdida de 7 kg de peso y focalidad neurológica consistente en alteración de la marcha con lateralización hacia la izquierda y hemiparesia derecha, por lo que se realiza tomografía computarizada cerebral, en la que se observan imágenes compatibles con toxoplasmosis cerebral. Se inicia tratamiento con sulfadiazina, 1,5 g cada 6 h, y pirimetamina, 75 mg cada 24 h.

En el momento del ingreso, en la analítica presenta leucopenia y trombocitopenia leves con función renal normal (urea: 34 mg/dl; creatinina: 1 mg/dl, y filtrado glomerular estimado: >60 ml/min/1,73 m²). Tras 2 semanas de tratamiento, la situación neurológica del paciente mejora progresivamente aunque mantiene el perfil hematológico y se pone de manifiesto fracaso renal agudo (urea: 210 mg/dl y creatinina: 9 mg/dl) con acidosis metabólica asociada. En orina, se pone de manifiesto un pH de 5, sodio urinario de 71 mmol/l y excreción fraccional de sodio del 7,6%. En el sedimento se observa hematuria, leucocituria sin bacteriuria y cristaluria (fig. 1).

Correspondencia: Laura Salanova Villanueva

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de La Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006 Madrid.

aelita.sv@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

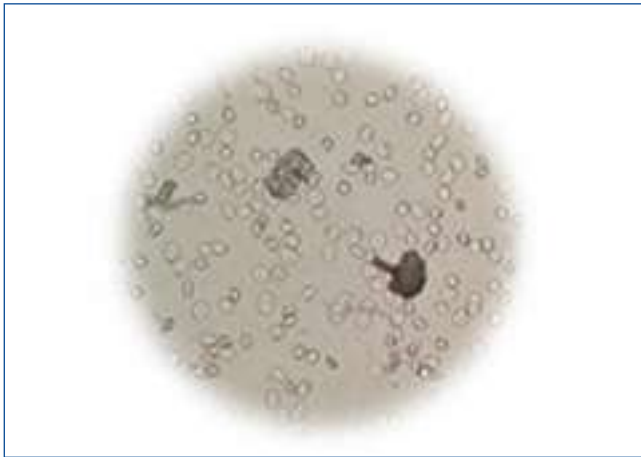


Figura 1. Sedimento urinario con cristaluria.

Se realiza ecografía renal, en la cual se observan riñones de tamaño normal sin dilatación de sistemas excretores con litiasis renales bilaterales, no obstructivas, en ambos riñones (fig. 2).

Ante la sospecha de nefrotoxicidad por cristales de sulfadiazina, se instaura tratamiento con fluidoterapia intravenosa intensa, consistente en suero salino al 0,9% y alcalinización de la orina con bicarbonato sódico intravenoso. Se suspende la sulfadiazina, que se cambia por clindamicina. La evolución del paciente es favorable con descenso progresivo de los parámetros nitrogenados (tabla 1) y alcanza cifras de creatinina al alta de 1,30 mg/dl y urea de 23 mg/dl, manteniendo un volumen de diuresis adecuado en torno a 2 l/día, sin precisar diálisis en ningún momento de la evolución.

Se realiza ecografía renal de control a las 2 semanas y se objetiva desaparición de litiasis (fig. 3).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La nefropatía por depósito de cristales por fármacos es una patología poco prevalente. Sin embargo, debe ser considerada como diagnóstico diferencial de fracaso renal agudo, pues es posible que sea infradiagnosticada, teniendo en cuenta la amplia lista de medicamentos (tabla 2) que pueden llegar a producirla y sus mecanismos fisiopatológicos^{1,5}.

Dado el potencial litógeno de muchos de los tratamientos que se utilizan cotidianamente, es de rigor vigilar y realizar un seguimiento de los factores asociados al medicamento y aquellos propios de cada paciente que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad, e implementar medidas profilácticas y terapéuticas efectivas¹. No obstante, es fundamental realizar un estudio completo para distinguir entre la toxicidad directa (citotóxica) y la indirecta producida por depósito de cristales.

En el caso presentado, la sospecha medicamentosa como causa del fracaso renal agudo fue fundamental para dirigir la solicitud de pruebas complementarias y establecer la actitud terapéutica. Dado que el paciente presentaba función renal normal en el momento del ingreso, cuando se encontraba con mayor compromiso inmunológico, y fue posteriormente, tras 1 semana de tratamiento, cuando se objetivó deterioro grave, se inició el abordaje asumiendo como causa de este alguno de los tratamientos pautados. Así, valorando los diferentes fármacos, se observó que la sulfadiazina podría ser la principal implicada, dado que las sulfamidas son altamente insolubles en pH urinario ácido (de 5,5 o inferior) y producen precipitación en forma de cristales, sobre todo al utilizar una dosis elevada de este fármaco, como en el caso de la toxoplasmosis cerebral, aunque cada vez es menor su incidencia, gracias al tratamiento antirretroviral óptimo.

Los cristales pueden depositarse en cualquier parte de las vías urinarias y provocar irritación química del epitelio, lesión celular, irritación leucocitaria, necrosis tisular y depósitos de calcio^{1,5}.

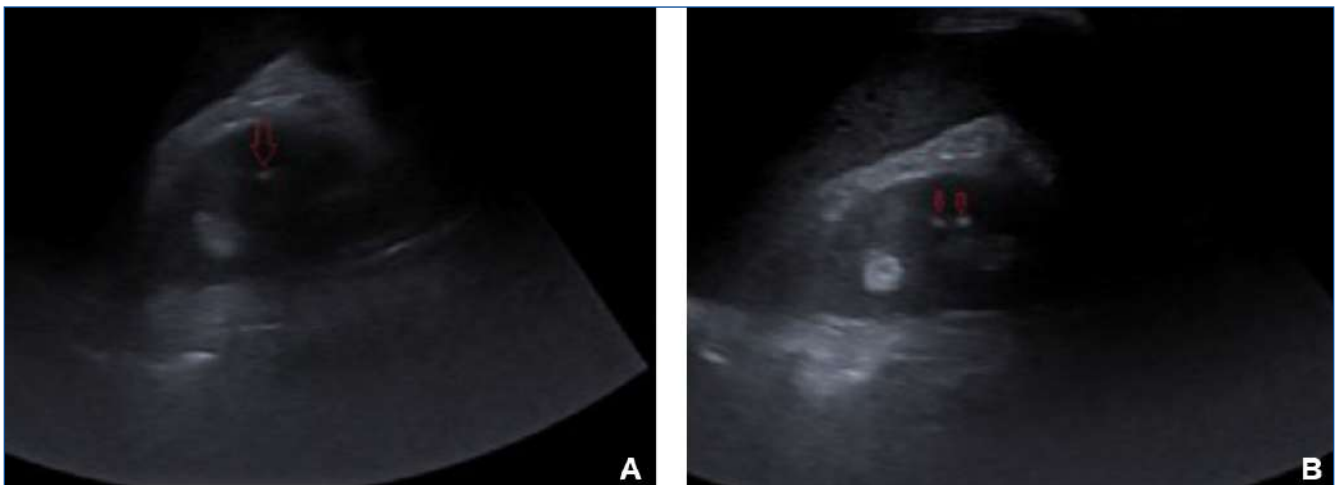


Figura 2. Ecografía renal inicial. A) Riñón izquierdo. B) Riñón derecho. Las flechas muestran litiasis no obstructivas.

Tabla 1. Evolución de productos nitrogenados y pH urinario

Fecha	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	pH urinario
02/01/20	34	1,02	5
09/01/20	210	9,02	5
11/01/20	193	8,08	6,5
12/01/20	139	5,34	87
14/01/20	46	2,25	5
17/01/20	25	1,60	5
22/01/20	22	1,40	5
04/02/20	23	1,30	5

Esta complicación suele aparecer, habitualmente, tras 10 días de iniciado el tratamiento ya que es necesaria una gran dosis acumulada para causar la toxicidad; es más frecuente en pacientes con factores de riesgo como edad avanzada, deshidratación (alteraciones gastrointestinales, bajo nivel de conciencia, fiebre), malnutrición, asociación con otros fármacos inductores de cristaluria y en aquellos individuos que precisan altas dosis del medicamento para el tratamiento de complicaciones infecciosas^{6,7}. El diagnóstico se establece teniendo en cuenta el cuadro clínico y la ecografía^{1,5,8}. Los hallazgos en el sedimento de orina también orientan el proceso, pero no se descarta en caso de no observarse la cristaluria que, en el caso de las sulfamidas, suele presentar cristales en forma de aguja, rosetas o gavilla de trigo¹.

El tratamiento de la nefropatía por depósito de cristales tiene 3 pilares fundamentales: retirar el fármaco causante, aumentar la

diuresis con fluidoterapia intensiva y, por último, alcalinizar la orina; en el caso de la sulfadiazina, se recomienda intentar mantener un pH urinario por encima de 7,15, por lo que es importante la pauta de bicarbonato intravenoso¹.

Habitualmente, este tratamiento suele ser suficiente para recuperar la función renal y observar, tras 2 semanas aproximadamente, la disolución y desaparición de las litiasis en ecografías de control. La diálisis habitualmente no es necesaria.

Tabla 2. Fármacos que pueden generar litiasis

Antibióticos	*Sulfamidas (sulfadiazina, sulfasalazina y sulfametoxazol) *Aminopenicilinas (amoxicilina y ampicilina) *Quinolonas (ciprofloxacino y norfloxacino) *Cefalosporinas (ceftriaxona)
Inhibidores de la proteasa	*Indinavir *Atazanavir *Lopinavir *Ritonavir *Darunavir *Raltegravir
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	*Efavirenz
Otros antivirales	*Foscarnet *Aciclovir
Otros medicamentos	*Triamtereno *Metotrexato *Efedrina *Seudoefedrina *Mesalazina *Alopurinol



Figura 3. Ecografía renal de control sin litiasis ni alteraciones parenquimatosas.

Casos como este deben alertar sobre la necesidad de seguimiento de la función renal de los pacientes al utilizar altas dosis de sulfadiazina u otro tipo de fármacos que la produzcan y más aún si el paciente presenta riesgo para el desarrollo de esta, valorando secuencialmente el pH urinario e intentando mantener la alcalinización de este, así como una adecuada hidratación del paciente ya que es una complicación evitable si se realiza un control estrecho^{1,5}.

Conflicto de intereses

Los Dres. Yohana Gil Giraldo, Laura Salanova Villanueva y Martín Giorgi declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs*. 2018;78:163-201.
2. Hentzien M, Lambert D, Limelette A, N'Guyen Y, Robbins A, Lebrun D, et al. Macroscopic amoxicillin crystalluria. *Lancet*. 2015;385:2296.
3. Jao J, Wyatt CM. Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17:72-82.
4. Fogazzi GB, Garigali G, Brambilla C, Daudon M. Ciprofloxacin crystalluria. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;2:2982-83.
5. Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med*. 1999;106:459-65.
6. Nadler RB, Rubenstein JN, Eggener SE, Loor MM, Smith ND. The etiology of urolithiasis in HIV infected patients. *J Urol*. 2003;169:475-7.
7. Simon DI, Brosius III FC, Rothstein DM. Sulfadiazine crystalluria revisited. The treatment of Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1990;150:2379-84.
8. Sasson JP, Dratch PL, Shortsleeve MJ. Renal US findings in sulfadiazine-induced crystalluria. *Radiology*. 1992;185:739-40.