

# 4ª Edición del Concurso de Casos Clínicos relacionados con el manejo clínico no quirúrgico de la litiasis renal

## Plantilla oficial

**Título:** Quimiolisis farmacológica de litiasis de sulfadiazina en paciente con toxoplasmosis cerebral

**Autor/es:** Moraleda de Heredia, B.; Aguilar Guevara, F.; Bezana Abadía, I.; Miqueleiz Legaz, M.; Ortega Garrido, T.; Bermúdez Cameo, L.I.; García Ruiz, M.M.; Martínez Domínguez, H.; Jiménez Calvo, J.M.

**Filiación 1r autor:** Hospital Universitario de Navarra

**Palabras claves (entre 3 y 6):** *toxoplasmosis, sulfadiazina, litiasis*

### **1. Resumen**

Se presenta el caso de un varón con reciente diagnóstico de toxoplasmosis cerebral. A las pocas semanas de comenzar con medicación para el tratamiento de su enfermedad, acudió a urgencias presentando un cólico renal derecho con evidencia de importante deterioro de la función renal en analítica complementaria y presencia de litiasis renales bilaterales y ureteral derecha, no presentes en pruebas de imagen previas. Tras ajuste de pauta de tratamiento para la toxoplasmosis, alcalinización urinaria y fluidoterapia intensiva, se consiguió una quimiolisis completa sin presentar efectos secundarios durante todo el proceso. El seguimiento posterior del paciente en consultas externas es favorable, sin presentar ninguna sintomatología adicional desde el punto de vista urológico.

### **2. Introducción**

Las litiasis renales constituyen una patología de elevada frecuencia, especialmente en los países industrializados. Aquellas secundarias a fármacos representan un pequeño porcentaje del total (1-2%), pudiendo desarrollarse por sobresaturación en la orina del fármaco poco soluble, o por las alteraciones metabólicas relacionadas con el mismo.

*Toxoplasma gondii* es un protozoo oportunista con distribución mundial. Se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial es portadora (1,2). Produce una zoonosis sistémica llamada toxoplasmosis que, en la gran mayoría de las personas inmunocompetentes, genera una infección primaria asintomática (1). Sin embargo, en cierto número de personas generalmente inmunocomprometidas, puede atravesar la barrera hematoencefálica y producir una toxoplasmosis cerebral. Algunos de los regímenes terapéuticos propuestos para su manejo incluyen las sulfonamidas, habiéndose demostrado su relación con la formación de litiasis y episodios de fracaso renal agudo debido a su cristalización intratubular. El desarrollo de sulfonamidas con mayor solubilidad ha disminuido de forma significativa la incidencia de estos episodios, con la excepción de la sulfadiazina.

Entre los factores favorecedores de este efecto pueden encontrarse la presencia de un pH urinario bajo, volumen urinario disminuido o estar en relación directa con las dosis de fármaco administradas. El conocimiento de su existencia permite la actuación sobre los mismos en el manejo terapéutico de las complicaciones. La quimiolisis de las litiasis de sulfadiazina es poco frecuente en nuestro entorno.

Presentamos el caso de un varón con diagnóstico reciente de toxoplasmosis cerebral que tras comenzar tratamiento oral con sulfadiazina desarrolla de forma abrupta un fracaso renal agudo secundario a litiasis medicamentosa. El tratamiento médico favoreció una resolución completa del cuadro.

### **3. Descripción del caso clínico**

#### **a. Antecedentes de importancia**

Presentamos el caso de un varón de 71 años sin antecedentes de interés. Fue atendido en urgencias tras presentar un episodio de disartria acompañado de temblor mandibular. En la Tomografía Axial Computerizada (TAC) craneal se apreció una lesión focal frontal derecha que planteaba diagnóstico diferencial entre tumor primario o metástasis única. Ingresó en el servicio de Neurocirugía, realizándose una intervención quirúrgica para resección de la lesión. El informe anatomopatológico fue compatible con lesión inflamatoria granulomatosa necrotizante. Las tinciones de plata, Giemsa, Zheel-Nielsen y las técnicas complementarias para VHS, CMV y VEB fueron negativas. Se completó el estudio con una PCR de *Toxoplasma gondii* en la muestra de biopsia parafinada resultando positiva. Se realizó un estudio de inmunidad sin evidenciarse causa de inmunodeficiencia. Para completar el estudio, se realizó una TAC abdominopélvica de extensión, sin hallazgos patológicos. Se inició tratamiento con sulfadiazina 1000 mg/6h, pirimetamina 50 mg/24h y ácido folínico 5 mg/24h.

#### **b. Estudios de apoyo diagnóstico y resultados**

- Analítica sanguínea: filtrado glomerular 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; creatinina 5.38 mg/dl; leucocitos 10400 células por microlitro
- Analítica de orina: pH 5,5; densidad 1,0 g/mL (1,005- 1,03 g/L); proteínas en orina 100 mg/dl. Resto de valores en rango de la normalidad.
- Radiografía abdominal: se intuye imagen radiopaca de 1 cm en teórico cáliz inferior del riñón derecho e imagen en pelvis ósea derecha de 9mm con dudas entre flebolito y litiasis en teórica vía urinaria derecha. (Figura 1).
- Ecografía abdominal: ambos riñones sin hidronefrosis, con correcta diferenciación corticomedular. Se observan cálculos ocupando cálices del grupo medio e inferior en ambos riñones con un tamaño menor o igual a 4 mm en el lado derecho y de tamaño menor o igual a 9 mm en el riñón izquierdo. (figura 2)
- TAC abdominal sin contraste: riñón izquierdo con al menos 5 litiasis de hasta 10 mm. Litiasis de 10 mm a nivel de meato ureteral izquierdo. Riñón derecho con 2 litiasis de hasta 5 mm. Sin dilatación de las vías excretoras. (figura 3)



Figura 1



Figura 2

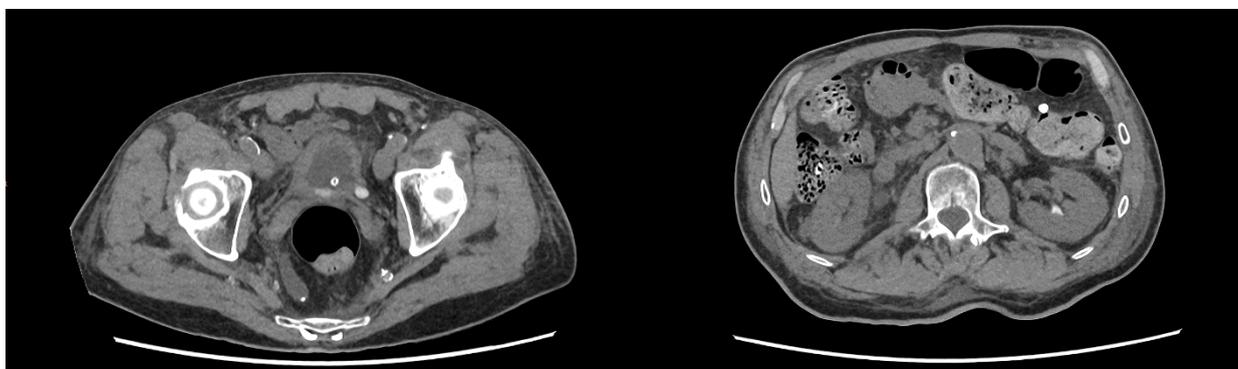


Figura 3

### c. Diagnóstico

A los doce días de haber iniciado la medicación oral previamente descrita, el paciente acude a urgencias por dolor de tipo cólico renal derecho de cuatro horas de evolución, acompañado de náuseas y vómitos. No presenta síndrome febril. Se realiza una analítica sanguínea en la que no se detectan alteraciones en la función renal ni presencia de datos infecciosos. El estudio semicuantitativo de orina muestra un pH 7,5 con el resto de los valores en el rango de la normalidad. La radiografía de abdomen objetiva posible litiasis en teórico cáliz inferior de riñón derecho. Se diagnostica de un cólico renal derecho no complicado y el paciente es dado de alta tras lograr buen control del dolor y del cuadro emético.

Al sexto día de este episodio, presenta nuevo episodio de dolor cólico con las mismas características, por lo que acude nuevamente a urgencias. Se realizan las pruebas complementarias descritas en el apartado anterior con los resultados que se muestran.

Con el diagnóstico insuficiencia renal aguda secundaria a uropatía obstructiva litiasica, se realiza cateterismo ureteral bilateral doble J de forma urgente y se inicia tratamiento de la forma que se especifica en el siguiente apartado.

#### d. Tratamiento

Se realiza tratamiento analgésico con paracetamol y metamizol endovenosos. Se acuerda la retirada de sulfadiazina y se inicia un régimen terapéutico alternativo, basado en clindamicina 600 mg/6h por vía intravenosa, pirimetamina 25 mg (dos comprimidos diarios), y ácido fólico 5 mg (2 comprimidos diarios). Se complementa con 500 cc de bicarbonato sódico  $\frac{1}{2}$  molar en perfusión continua diaria y fluidoterapia intensiva con suero salino fisiológico al 0,9%, consiguiendo una diuresis de aproximadamente tres litros al día.

#### e. Evolución y seguimiento

El paciente permanece ingresado durante cinco días. Ante la mejoría clínica y normalización de función renal, es dado de alta con pauta de tratamiento de clindamicina 600 mg/6h, pirimetamina 50 mg/día y folinato cálcico 15mg/día, con intención de completar dos meses de tratamiento. Se promocionó el uso de myLit-Control App® para seguimiento estrecho del pH urinario y cuantificación de la ingesta hídrica del paciente que garantizase un volumen de diuresis adecuado. En las consultas sucesivas, se confirma la quimiolisis completa con tratamiento médico por pruebas de imagen (Figura 4)

#### f. Resultados clínicos

Tras un mes de tratamiento el paciente presentaba los siguientes resultados en pruebas complementarias:

- Análítica sanguínea: filtrado glomerular 82 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, creatinina 0,66 mg/dl, leucocitos 9600 células por microlitro.
- Análisis de orina: pH urinario 7,5. Resto de valores sin significación patológica.
- TAC abdominal sin contraste: catéteres ureterales normoposicionados. Litiasis ureteral y renales resueltas (Figura 4)

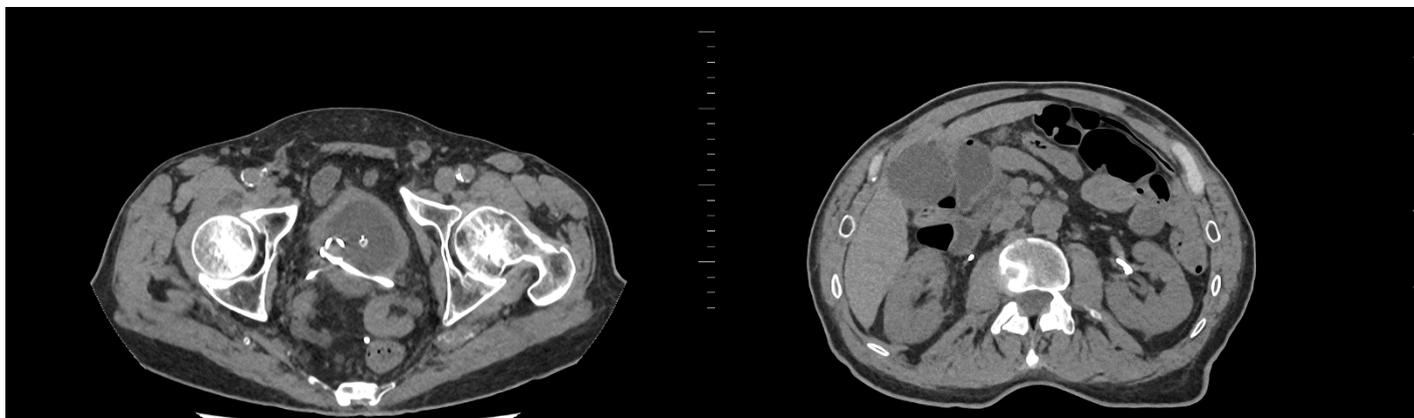


Figura 4

#### **4. Discusión**

El tratamiento de enfermedades secundarias a Nocardia y toxoplasmosis ha hecho que en los últimos cuarenta años se haya producido un incremento en los casos reportados de litiasis secundarios a sulfamidas, con una incidencia entre 0,4 y 20% (1). Habitualmente, es a la semana del inicio del tratamiento cuando surge esta complicación. (3)

El dolor abdominal es su forma de presentación más frecuente, siendo raro su debut como cristaluria asintomática. La ecografía abdominal evidencia presencia de litiasis en el aparato urinario en un 75% de los pacientes; no obstante, dos de cada diez individuos no tendrán hallazgos en las pruebas de imagen ecográficas. (3)

La inhibición del ácido fólico que impide el crecimiento de la bacteria es el principal mecanismo de acción de la sulfadiazina. Un pH normal, su alto grado de excreción urinaria y la baja solubilidad de sus metabolitos (especialmente derivados de N-acetilo) son los principales determinantes de su precipitación. Además, pautas de tratamiento prolongadas, un pH urinario bajo y un volumen urinario disminuido, son factores que favorecen la formación de litiasis. (4)

El tratamiento para la resolución del cuadro se apoya en la alta solubilidad del medicamento y sus metabolitos a pH alcalino. En caso de precisar, la derivación urinaria como terapia puente es el tratamiento de elección.

Cuando se identifica el origen es clave alcanzar un pH urinario mayor de 7,15, para lo cual el empleo de bicarbonato sódico es la medida más eficaz. No necesariamente es preciso la retirada definitiva de la sulfadiazina, siendo posible la reducción de dosis o la suspensión transitoria de la misma. (5). El tiempo de resolución es variable, habitualmente menor a una semana (3)

El seguimiento posterior incluye el mantenimiento de pH urinario mayor a 7,15 con bicarbonato sódico y diuresis de más de dos litros diaria (6), recomendándose controles semanales. (7)

#### **5. Conclusiones y recomendaciones**

El uso de medicamentos en nuestra práctica habitual no está exento de riesgos. Desde el punto de vista urológico, se pueden producir alteraciones metabólicas en la formación y excreción urinarias que lleven a la formación de litiasis e incluso cólicos renales complicados. Es por ello que es importante conocer su mecanismo de acción y excreción. En concreto, en las litiasis secundarias al uso de sulfonamidas a altas dosis, el tratamiento y la profilaxis médicas constituyen una opción de primera línea, pudiéndose así evitar medidas invasivas. Es muy probable que myLit-Control App<sup>®</sup> haya cumplido un papel importante en la adherencia al tratamiento y el control posterior ambulatorio, claves para la resolución del cuadro inicial y la ausencia de eventos posteriores.

## **6. Referencias bibliográficas (\*de especial interés, \*\*de extraordinario interés)**

(1) Elsheikha HM, Marra CM, Zhu XQ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Cerebral Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Nov 25;34(1):e00115-19. doi: 10.1128/CMR.00115-19. PMID: 33239310

(2) Estévez Reboredo RM, de Fuentes Corripio I, Carmona R, Cano Portero R. Toxoplasmosis en España, análisis de las hospitalizaciones en el periodo 1997-2018. *Rev Esp Salud Pública.* 2021; 95: 17 de diciembre e202112194.

\*\* (3) de la Prada Alvarez FJ, Prados Gallardo AM, Tugores Vázquez A, Uriol Rivera M, Morey Molina A. Insuficiencia renal aguda por depósito de cristales de Sulfadiazina [Acute renal failure due to sulfadiazine crystalluria]. *An Med Interna.* 2007 May;24(5):235-8. Spanish. PMID: 17907889.

(4)- Dr Michel Daudon, Paul Jungers (2004). Drug-Induced Renal Calculi. , 64(3), 245–275. doi:10.2165/00003495-200464030-00003

\* (5) Catalano-Pons, C., Bargy, S., Schlecht, D. et al. Sulfadiazine-induced nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol* 19, 928–931 (2004). <https://doi.org/10.1007/s00467-004-1519-8>

(6)- Díaz F, Collazos J, Mayo J, Martínez E. Sulfadiazine-induced multiple urolithiasis and acute renal failure in a patient with AIDS and Toxoplasma encephalitis. *Ann Pharmacother.* 1996 Jan;30(1):41-2. doi: 10.1177/106002809603000108. PMID: 8773165.

\* (7)-Allinson J, Topping W, Edwards SG, Miller RF. Sulphadiazine-induced obstructive renal failure complicating treatment of HIV-associated toxoplasmosis. *Int J STD AIDS.* 2012 Mar;23(3):210-2. doi: 10.1258/ijsa.2009.009539. PMID: 22581877.