

Daño renal agudo por cristales de N-acetil-sulfadiazina. ¿Una complicación evitable?



Acute renal damage due to N-acetyl-sulphadiazine crystals. An avoidable complication?

Sr. Editor:

La sulfadiazina pertenece a la familia de las sulfamidas, análogos estructurales del ácido paraaminobenzoico, que inhiben de forma competitiva la síntesis del ácido fólico, acción a la que deben sus propiedades antibacterianas¹. Su uso clínico en niños está limitado a un pequeño grupo de indicaciones, entre ellas el tratamiento de la toxoplasmosis congénita^{2,3}. El efecto secundario más relevante son las discrasias sanguíneas, motivo por el que se recomienda la realización periódica de hemogramas¹⁻³. Se excreta por vía renal, en un 15-40% como metabolito acetilado (N-acetil-sulfadiazina), que presenta escasa solubilidad en medio ácido y que, de forma excepcional en niños, y en función de la concentración y del pH urinario, puede formar cristales^{1,3}.

Se presenta el caso de un lactante en tratamiento desde el nacimiento por toxoplasmosis congénita asintomática, con las dosis recomendadas de sulfadiazina (100 mg/kg/día), pirimetamina (1 mg/kg/día) y ácido fólico (5 mg 3 veces por semana)³. Seroconversión materna para *Toxoplasma* en el tercer trimestre de la gestación. Recién nacido con título elevado de anticuerpos IgM e IgG, y reacción en cadena de la polimerasa positiva en sangre y orina. Exploración física, fondo de ojo, ecografía cerebral y líquido cefalorraquídeo normales. Controles clínicos y analíticos cada 2-4 semanas durante el tratamiento también normales, incluyendo urea y creatinina plasmáticas. No se solicitaron sedimentos de orina. A los 7 meses de vida, la familia consulta por gastroenteritis de una semana de evolución y anuria durante las últimas 24 h. En la exploración, presenta deshidratación moderada, con pérdida de peso estimada del 10% y afectación del estado general. Bioquímica: urea (237 mg/dl), creatinina (9,3 mg/dl) y potasio (7,8 mmol/l). Se traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Ecografía: cálculos en cálculos medio e inferior de ambos riñones y dilatación bilateral de la pelvis renal. Se diagnostica daño renal agudo posrenal, secundario a litiasis urinaria bilateral (15 mm diámetro anteroposterior). Se realizan una pielotomía y una ureterotomía bilateral, extrayendo cálculos > 1 cm. Colocación posterior de nefrostomía. Orina: pH 5,5, hematuria microscópica y leve proteinuria (índice proteínas/creatinina 0,8 mg/mg). En el sedimento se visualizan cristales de N-acetil-sulfadiazina. Se realiza hiperhidratación por vía intravenosa, corrección hidroelectrolítica, alcalinización urinaria y se cambia el tratamiento a clindamicina-pirimetamina. Reinicia diuresis a las 6 horas de la intervención, con normalización en 72 h de creatinina (0,4 mg/dl) y potasio (3,6 mmol/l). El estudio de espectrofotometría confirma los cálculos de N-acetil-sulfadiazina. Se retira nefrostomía a los 15 días. Control ecográfico al alta normal. Se mantiene alcalinización urinaria con citrato potásico, suspendida a los 3 meses tras control ambulatorio con filtrado glomerular, ecografía y sedimento urinario normales.

El fracaso renal agudo por cristales de sulfamidas era una complicación relativamente frecuente hace 50 años. Su incidencia disminuyó con la aparición de sulfamidas más solubles y con el descenso de su uso, precisamente debido a los efectos secundarios¹. Los casos descritos durante los últimos 20 años son escasos, y excepcionales en niños^{1,4-7}. La incidencia varía entre el 1 y el 32%^{1,4} y suele aparecer tras 7-10 días de tratamiento, aunque se han descrito casos de aparición más tardía^{1,4,5}.

El diagnóstico de sospecha suele establecerse tras objetivar elevación de urea y creatinina plasmáticas, y se confirma mediante sistemático y sedimento urinario: pH < 6 y cristales de N-acetil-sulfadiazina¹. El tratamiento consiste en hidratación adecuada y alcalinización urinaria, manteniendo un pH > 7. Es frecuente la necesidad de nefrostomía^{1,5,6}. No existen estudios que demuestren la necesidad de suspender la sulfadiazina, aunque se recomienda cambiar a clindamicina-pirimetamina^{1,5,6}. La mayoría de los pacientes recuperan la función renal sin presentar secuelas^{1,5-8}.

Las guías clínicas actuales para el tratamiento de la toxoplasmosis congénita recomiendan sulfadiazina, pirimetamina y ácido fólico, a pesar de sus posibles efectos secundarios^{2,3,8,9}. La aparición de daño renal agudo por depósito de cristales de N-acetil-sulfadiazina es excepcional, más aún en nuestro caso tras 7 meses de tratamiento, pero su potencial gravedad hace que sea importante incidir en las medidas de prevención. Es importante asegurar una buena hidratación durante el tratamiento, valorar la alcalinización urinaria¹⁰ y realizar controles de orina y de función renal mensuales, o ante enfermedades intercurrentes que supongan un riesgo de deshidratación. En caso de aparición de cristaluria asintomática, debe suspenderse la sulfadiazina y monitorizar al paciente hasta la desaparición de la misma. Después podría reintroducirse a mitad de la dosis y, en caso de recidiva, sustituirla por clindamicina. En caso de aparición de microalbuminuria, proteinuria o hematuria, y, por supuesto, ante los primeros signos de daño renal agudo, debe suspenderse la sulfadiazina definitivamente y mantener pirimetamina-clindamicina hasta el final del tratamiento, como se hizo en el caso presentado.

Bibliografía

- García de Cruz S, Cores Calvo O, Campos Bueno A, Peña Busto C. Daño renal agudo por sulfadiazina en paciente con toxoplasmosis oftálmica. *Rev Lab Clin.* 2011;4:160-2.
- Del Castillo F. Diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr Contin.* 2005;3:65-72.
- Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Fuentes Corripio I, Goncé Mellgren A, Fortuny Guasch C, de la Calle Fernández-Miranda M, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc).* 2013. 10.1016/j.anpedi.2012.12.001. [Epub ahead of print].
- De la Prada Alvarez FJ, Prados Gallardo AM, Tugores Vázquez A, Uriol Rivera M, Morey Molina A. Acute renal failure due to sulfadiazine crystalluria. *An Med Interna.* 2007;24:235-8.
- Becker K, Jablonowski H, Häussinger D. Sulfadiazine-associated nephrotoxicity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1996;75:185-94.
- Catalano-Pons C, Barga S, Schlecht D, Tabone MD, Deschênes G, Bensman A, et al. Sulfadiazine-induced nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:928-31.

7. Crespo M, Quereda C, Pascual J, Rivera M, Clemente L, Cano T. Patterns of sulfadiazine acute nephrotoxicity. *Clin Nephrol*. 2000;54:68–72.
8. 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;30:41–2.
9. Guerina NG, Lee J, Lynfield R, Kaplan SL, Weisman LE, Torchia MM. Congenital toxoplasmosis: treatment, outcome, and prevention [consultado 1 Jul 2013]. UpToDate 2013. Disponible en: <http://www.uptodate.com/home>
10. Perazella MA. Crystal-induced acute kidney injury (acute renal failure) [consultado 1 Ago 2013]. UpToDate 2013. Disponible en: <http://www.uptodate.com/home>

R. Piñeiro Pérez^{a,*}, C. de Lucas Collantes^a,
F. Baquero Artigao^b, C. Fernández Cambor^b y
M.J. Cilleruelo Ortega^a

^a *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España*

^b *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roipineiro@telefonica.net
(R. Piñeiro Pérez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.10.035>