

— REVISTA DE —

MEDICINA DE LABORATORIO

**Detección temprana de cristales
de sulfadiazina en un paciente
VIH positivo con toxoplasmosis**

**Early detection of sulfadiazine
crystals in an HIV positive
patient with toxoplasmosis**

10.20960/revmedlab.00115

03/06/2023

Detección temprana de cristales de sulfadiazina en un paciente VIH positivo con toxoplasmosis

Early detection of sulfadiazine crystals in an HIV positive patient with toxoplasmosis

Rafael José García Martínez¹, Guillermo Velasco de Cos¹, Alejandro Fuente Alonso², Ramón Cobo Díaz³, Josefina-Micaela Martínez García¹

1Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. 2Servicio de Atención Primaria. Centro de Salud de Dávila, Santander. 3Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Correspondencia: Rafael José García Martínez. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avda. Valdecilla, s/n 39008 Santander
e-mail: rafagaraciamartinez@gmail.com

Recibido: 6/12/2021

Aceptado: 6/3/2023

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 45 años que acude al hospital con síndrome general de tres días de evolución. Presenta astenia, pérdida de peso y un episodio sincopal. Tras realizar anamnesis el paciente nos informa de que es VIH positivo desde 1998. Recibió tratamiento con diferentes antivirales, aunque lleva diez años sin seguir el tratamiento. Inicia tratamiento con Symtuza® (darunavir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir alafenamida) y fue dado de alta, pendiente de revisión en la consulta de enfermedades infecciosas.

Diez días después del alta el paciente reingresa por aumento de los procesos sincopales, astenia en aumento y por presentar un cuadro neurológico de una semana de evolución con debilidad en las extremidades focalizada a la derecha. Durante el ingreso se le solicita una analítica general y TAC cerebral.

En la analítica general destaca una leve hiperglucemia, una hipergammaglobulinemia policlonal y un estudio serológico previo que resultó

positivo para VIH1/VIH2 (Ag+Ac), citomegalovirus, virus Epstein Barr, virus del herpes simple y toxoplasma gondii.

En el TAC se objetiva una lesión intraaxial en la región de núcleos de la base izquierda cerebral con morfología oval, captación de contraste en anillo y llamativo edema vasogénico compatible con absceso piogénico frente a toxoplasma frente a criptococoma. Finalmente, se diagnostica al paciente de una toxoplasmosis cerebral y se inicia tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico (Fig. 1).



Figura 1. Resonancia magnética nuclear del paciente en la que se observa un edema vasogénico de 1,6 x 1,5 cm.

Dos meses después del inicio del tratamiento con sulfadiazina, llega al laboratorio de análisis clínicos una solicitud para realizar estudio de sistemático y sedimento de orina, bioquímica general y hemograma. De la bioquímica general destaca una hiperglucemia de 499 mg/dL (74-109 mg/dL) debido a su diabetes *mellitus* de tipo 2 descompensada por corticoides y una hipoalbuminemia de 2,4 g/dL (3,2-4,4 g/dL). En el hemograma se observa una leucopenia leve de $2,7 \times 10^3$ leucocitos/ μ L ($3,0-10,0 \times 10^3$ leucocitos/ μ L) y trombocitopenia leve de 127×10^3 plaquetas/ μ L ($150-450 \times 10^3$ plaquetas/ μ L). Dentro de las subpoblaciones linfocitarias destaca un déficit de CD4 tanto absoluta (27 células/ μ L [244-1441 células/ μ L]) como relativa (7,6 % [29-57 %]). En la bioquímica de orina se detecta proteinuria de 94 mg/dL [0-30 mg/dL], con un cociente de proteínas/creatinina de 706,8 mg/g (0-200 mg/g), y en el sistemático de orina un pH urinario de 6 (4,8-7,4) y una densidad de 1033 g/L (1005-1035 g/L). Al microscopio se observan abundantes cristales provocados por el tratamiento de sulfadiazina contra la toxoplasmosis.

Por lo tanto, nos encontramos ante un paciente VIH positivo en estadio tres, con absceso en el putamen izquierdo por una toxoplasmosis cerebral y ocular. Se inicia tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico. Durante el ingreso, las pruebas radiológicas de evolución acaban concluyendo con una disminución del tamaño de la lesión y del edema asociado a esta, que concuerda con la mejora de la clínica del paciente. Dos meses después del ingreso, se detectó abundante cristaluria de sulfadiazina por el tratamiento contra la toxoplasmosis, por lo que se sustituyó este tratamiento por trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol®).

DISCUSIÓN

La nefrolitiasis es una alteración común que afecta a 5 de cada 1000 personas. Es un trastorno heterogéneo causado por una amplia variedad de condiciones metabólicas y ambientales. Las piedras frecuentes son las renales, mientras que las vesicales son poco comunes. El paso de las piedras a lo largo de los uréteres puede producir cólicos renales acompañados de hematuria, que pueden dar lugar a una obstrucción de la pelvis renal o del uréter, lo que acaba normalmente en una infección e incluso en una hidronefrosis. La precipitación intratubular de cristales en el riñón es una causa importante de la insuficiencia renal aguda.

Varios medicamentos, como aciclovir, metrotexato, sulfonamidas, indinavir, triamtereno, vitamina C o primidona, pueden cristalizar, lo que origina piedras que pueden derivar en un fallo renal agudo. Los cálculos inducidos por fármacos solo representan el 1-2 % de todos los cálculos renales (1). Los pacientes con fallo renal agudo inducido por cristales relacionados con fármacos suelen ser asintomáticos y la lesión renal se detecta a nivel bioquímico, principalmente por un aumento de la creatinina sérica, cuando el riñón ya está dañado. Por lo general, no se observa proteinuria significativa (es decir, > 500 mg/día), a menos que el paciente tenga una enfermedad renal proteinúrica subyacente y, posteriormente, desarrolle un fallo renal agudo inducido por cristales (2). Este tipo de pacientes acaba ingresando con síntomas de cólico renal, dolor abdominal y vómitos.

La toxoplasmosis cerebral es una infección causada por *Toxoplasma gondii*, un parásito protozario intracelular obligado que infecta a un tercio de la

población mundial. Durante décadas se ha considerado una infección silenciosa de por vida, pero las personas con una infección latente pueden llegar a presentar cambios psiquiátricos y neurocognitivos como ansiedad, depresión y pérdida de memoria (3). En pacientes inmunodeprimidos o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) puede reactivarse tras estar latente durante grandes periodos de tiempo. La infección se adquiere por la ingestión de carne cruda o por la ingestión de alimentos o agua contaminada con ooquistes expulsados por los gatos. La contaminación del medio por los ooquistes está muy extendida, sobre todo en personas con gatos domésticos, que son el principal medio de propagación (4). La toxoplasmosis es la infección del sistema nervioso central más frecuente en pacientes con sida que no reciben la profilaxis adecuada. La primera línea de tratamiento para pacientes inmunodeprimidos frente a la toxoplasmosis congénita es sulfadiazina, pirimetamina y ácido fólico, que produce una mejoría clínica o radiográfica en el 70 % al 90 % de los pacientes (5).

La sulfadiazina es un fármaco que pertenece a la familia de las sulfamidas y que inhibe la síntesis de ácido fólico, lo que evita la formación de los ácidos nucleicos bacterianos. Las toxicidades comunes de la sulfadiazina incluyen erupción cutánea, fiebre, leucopenia, hepatitis, náuseas, vómitos, diarrea, insuficiencia renal y cristaluria. Este tratamiento se excreta por vía renal en parte como forma inalterada y en parte como su metabolito acetilado, N-acetilsulfadiazina. Ambos tienen una solubilidad muy pobre en ácido, por lo que pueden precipitar cuando el pH urinario es inferior o igual a 6. Hasta el 29 % de los pacientes tratados con sulfadiazina corren el riesgo de desarrollar un fracaso renal agudo por cristales de N-acetilsulfadiazina (6). El mecanismo por el que se produce el daño renal es doble. Por un lado, los cristales producen irritación química del epitelio tubular y, por otro lado, su acumulación puede derivar en una obstrucción tubular secundaria a la litiasis. Este segundo mecanismo es el más importante. La diálisis y otras medidas de atención de apoyo pueden ser necesarias en algunos pacientes para reducir la morbilidad asociada (1). La cristaluria por sulfadiazina es más probable en pacientes con edad avanzada, deshidratación, hipovolemia, disfunción renal y pacientes que presentan hipoalbuminemia (7). El fármaco se transporta en suero unido a albúmina; únicamente la fracción libre de este está disponible para su eliminación por vía

renal. El descenso de la albúmina provoca un incremento en la fracción libre que se acompaña de un incremento de la concentración urinaria del fármaco. Es frecuente que los pacientes VIH positivos coinfectados con toxoplasmosis presenten deshidratación debido a alteraciones en su centro regulador de la sed hipotalámico (8) y a los frecuentes trastornos gastrointestinales que padecen.

Los pacientes seropositivos a toxoplasma que tienen recuentos de $CD4 < 100$ células/ μL deben recibir profilaxis contra encefalitis toxoplasmática con trimetoprim-sulfametoxazol. Si son diagnosticados de encefalitis toxoplasmática, como en nuestro caso, el tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina debe ser monitoreado de forma rutinaria por posibles eventos adversos y mejoría clínica y radiológica (9). En el caso presentado, gracias a la detección precoz de la cristaluria no se objetivó daño renal, pero sí empezaba a presentar una proteinuria subyacente que podría haber derivado en una enfermedad renal aguda inducida por cristales. De hecho, para evitar el daño renal, la mayoría de los autores coinciden en la hiperhidratación del paciente y en la alcalinización urinaria hasta un pH mayor de 7,15 (10). En ocasiones puede ser necesario interrumpir el tratamiento y sustituirlo por Cotrimoxazol® como tratamiento de segunda línea (10). Una vez que se corrige el grado de hidratación y desaparece la cristaluria no está contraindicado retomar la terapia con sulfadiazina (Fig. 2).

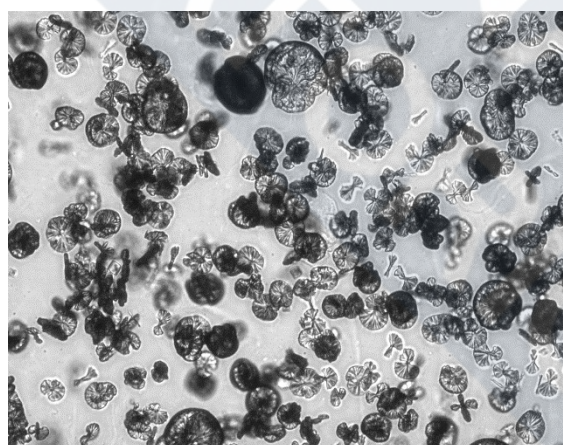


Figura 2. Imagen al microscopio de cristales de sulfadiazina.

La morfología de los cristales de sulfadiazina es muy característica y debe ser conocida por el facultativo especialista. Son cristales glomerulares y densos de

sulfadiazina libre que se encuentran como “choques de trigo con encuadernación excéntrico” y formas de “caparazón” más grandes y menos comunes que corresponden con el metabolito de la sulfadiazina, principalmente N-acetilsulfadiazina (Figs. 2 y 3). En ocasiones pueden estar cubiertos por protuberancias con forma de aguja.

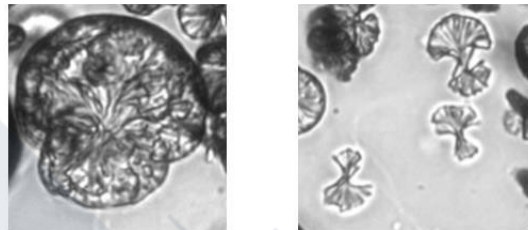


Figura 3. A. Cristal de sulfadiazina en forma de “caparazón”. B. Cristales de sulfadiazina en forma de “choques de trigo en encuadernación excéntrico”.

PUNTOS CLAVE

- La nefrolitiasis (cálculos renales) es un trastorno común que puede producirse por diferentes tratamientos farmacológicos.
- La toxoplasmosis cerebral y ocular es una infección causada por *Toxoplasma gondii* y la primera línea de tratamiento para pacientes inmunodeficientes contra esta enfermedad es sulfadiazina, pirimetamina y ácido fólico.
- La sulfadiazina es un medicamento con mucha tendencia a producir cristales a pH ácidos. Esta cristaluria puede provocar un fracaso renal agudo si no se detecta a tiempo.
- La morfología de los cristales de sulfadiazina se caracteriza por formas de “choques de trigo” y de “caparazón”.
- El sedimento de orina es una prueba económica, eficaz, sencilla y útil para detectar precozmente este tipo de cristalurias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Daudon M, Frochot V, Bazin D, et al. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs* 2018;78(2):163-201.

2. Russo LM, Sandoval RM, McKee M, et al. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney Int* 2007;71(6):504-13.
3. Castaño BL, Silva AA, Hernández-Velasco LL, et al. Sulfadiazine Plus Pyrimethamine Therapy Reversed Multiple Behavioral and Neurocognitive Changes in Long-Term Chronic Toxoplasmosis by Reducing Brain Cyst Load and Inflammation-Related Alterations. *Front Immunol* 2022 27;13:822567.
4. Webster JP, Dubey JP. Toxoplasmosis of Animals and Humans. *Parasites Vectors* 2010 3:112.
5. Wei HX, Wei SS, Lindsay DS, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-Toxoplasma gondii Medicines in Humans. *PLoS One* 2015 22;10(9):e0138204.
6. Rostaing L. Sulfadiazine-related obstructive urinary tract lithiasis: an unusual cause of acute renal failure after kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2005;63(5):405-7.
7. Allinson J, Topping W, Edwards SG, et al. Sulphadiazine-induced obstructive renal failure complicating treatment of HIV-associated toxoplasmosis. *Int J STD AIDS* 2012;23(3):210-2.
8. Balcázar-Hernández L, Vargas-Ortega G, Valverde-García Y, et al. Anorexia-cachexia syndrome-like hypothalamic neuroendocrine dysfunction in a patient with a papillary craniopharyngioma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017;2017:17-8.
9. National Institutes of Health. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: Toxoplasma gondii Encephalitis. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/toxoplasma-gondii-encephalitis?view=full>
10. Kabha M, Dekalo S, Barnes S, et al. Sulfadiazine-Induced Obstructive Nephropathy Presenting with Upper Urinary Tract Extravasation. *J Endourol Case Rep* 2016 1;2(1):159-61.