

---

**SULFATO DE INDINAVIR COMO FACTOR LITOGÉNICO.  
NUESTRA EXPERIENCIA**

Artículo de actualización

**OUR EXPERIENCE WITH INDINAVIR SULFATE AS A  
LITOGENIC FACTOR**Update article

---

---

**Dres. Camporeale, H.; Palazzo, C.; Cópola, D.; Valentini, M.; Esteban, F.; Doumic, E.; Serra, I.; Sica, G.\*;  
López, G.\*; Capuya, G.; Tiscornia, A.; Costa, M.**

---

**RESUMEN: Introducción:** El sulfato de indinavir (IDV) es un inhibidor de la proteasa muy efectivo en el tratamiento del HIV-1. Uno de los efectos adversos descritos en pacientes que reciben este fármaco fue la urolitiasis sintomática. El objetivo del presente trabajo es evaluar la incidencia de cólico renal y litiasis en pacientes tratados con IDV, así como la influencia de este efecto adverso en la suspensión del tratamiento antirretroviral.

**Material y método:** Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo desde septiembre de 1997 hasta septiembre de 2001, en 111 pacientes HIV (+) tratados con 2.400 mg diarios de IDV.

**Resultados:** De los 111 pacientes estudiados, el 23% (n=26) tuvo cólicos renales, lo cual motivó la suspensión del tratamiento en 22 pacientes. La mayoría de los pacientes se presentaron con dolor sordo en flanco o tipo cólico renal y en ningún caso la Rx de árbol urinario evidenció la litiasis.

**Conclusiones:** El IDV es una causa frecuente de litiasis y cólico renal. El cólico renal fue la principal causa de rotación del tratamiento antirretroviral. La mejoría de los pacientes se obtuvo con la suspensión del IDV y tratamiento sintomático.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 67, N° 2, Pág. 80, 2002)

---

**Palabras Clave:** Indinavir; Litiasis; Cólico renal.

---

**SUMMARY: Introduction:** The indinavir sulfate (IDV) is a very effective drug in the treatment of the HIV-1. One of the reported adverse effects was the symptomatic urolithiasis. The objective of this study is to evaluate the incidence of renal colic and lithiasis in patients with IDV treatment, and the influence of this adverse effect in the interruption of the antirretroviral treatment.

**Method:** It's a retrospective, descriptive study, since September 1997 to September 2001, in 111 HIV (+) patients treated with indinavir, 2400 mg daily.

**Results:** 23% of the patients (n=26) was renal colic, which causes the suspension of the treatment in 22 patients. Most of the patients were presented with flank pain, or renal colic, and there were no cases of urinary Rx positive for lithiasis.

**Conclusions:** The IDV is a common cause of lithiasis and renal colic. The renal colic was the principal cause of antirretroviral treatment rotation. The patient's improvement was achieved with IDV suspension and symptomatic treatment.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 67, N° 2, Pág. 80, 2002)

---

**Key Words:** Indinavir; Lithiasis; Renal colic.

---

\* Servicios de Urología y de Infectología.

Policlínica Bancaria, Av. Gaona 2197 (1416), Tel.: 4586-8818, Buenos Aires, Argentina

## INTRODUCCIÓN

La introducción de diferentes clases de agentes antivirales para el tratamiento del virus del HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) ha llevado a un incremento de la sobrevida y a una mejora de su calidad en los pacientes afectados por este síndrome.

Así, con la aprobación de cuatro inhibidores de la proteasa (saquinavir, ritonavir, indinavir y nelfinavir) se generó un cambio importante en las opciones disponibles para el tratamiento antirretroviral. Estas drogas poseen una exquisita selectividad por la proteasa del HIV-1, y el indinavir fue el fármaco de mayor aplicación clínica debido a sus escasos efectos adversos y su buena tolerancia oral. Es un potente inhibidor de la proteasa que, combinado con análogos nucleósidos, causa un importante descenso en los niveles de carga viral y aumenta los niveles de CD4.

La proteasa es una enzima esencial para el ciclo de replicación del HIV que funciona escindiendo la poliproteína gag-pol en productos proteicos funcionantes de menor tamaño durante la última etapa de la replicación del virus. La inhibición de la proteasa por parte del indinavir lleva a la producción de viriones inmaduros y por ende a la prevención de infecciones celulares futuras.

Uno de los efectos adversos mencionados en la bibliografía es el cólico renal: inicialmente descrito con una incidencia del 3 al 13%<sup>(5)</sup>, posteriormente se ha estimado que ésta es mayor (24%)<sup>(1)</sup>.

La nefrolitiasis inducida por medicamentos es responsable del 2% del total de los cálculos renales. Desde su aprobación por la FDA en el primer trimestre de 1996, el indinavir se ha transformado en la segunda droga que más frecuentemente ocasiona este trastorno<sup>(11)</sup>.

A pesar de que el mecanismo exacto de la formación de litiasis en pacientes tratados con indinavir permanece desconocido, se ha postulado que podría resultar de la precipitación de cristales de dicho principio activo en los túbulos renales, debido a una disminución de su solubilidad, secundaria a una baja ingesta hídrica y a un pH urinario aumentado<sup>(4)</sup>. Otros factores de riesgo postulados por la bibliografía son la edad y el tiempo de tratamiento<sup>(3)</sup>.

En este trabajo evaluamos la incidencia, presentación clínica y metodología diagnóstica en pacientes con cólico renal medicados con indinavir, así como la influencia de este efecto adverso en la suspensión del tratamiento antirretroviral.

## MATERIAL Y MÉTODO

En el Servicio de Urología de la Policlínica Bancaria, conjuntamente con el Servicio de Infectología, realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo, desde

septiembre de 1997 hasta septiembre de 2001, analizando todos los pacientes HIV (+) tratados con sulfato de indinavir; la dosis en todos los casos fue de 800 g cada 8 horas.

Se realizó una ficha detallando edad, sexo y tiempo de tratamiento antirretroviral. Se evaluó la aparición de efectos adversos, con especial énfasis en el cólico renal; tiempo de tratamiento hasta la aparición del mismo y estudios complementarios realizados para el diagnóstico. Todos los pacientes con dolor tipo cólico que consultaron fueron atendidos en Guardia.

Los estudios complementarios realizados fueron: laboratorio completo (incluyendo urea, creatinina y sedimento urinario), radiografía simple de árbol urinario, ecografía renal y vesical.

Los pacientes con antecedentes de litiasis o cólico renal anterior al tratamiento antirretroviral no fueron considerados en este trabajo.

## RESULTADOS

Se estudiaron 111 pacientes HIV (+) tratados con sulfato de indinavir, cuyas edades oscilaron entre los 21 y 65 años; la mayoría eran de sexo masculino (n=96).

De los 111 pacientes evaluados, el 23,4% (26) presentó episodios de dolor sordo en flanco o tipo cólico. De estos 26, el 88% (n=23) eran hombres, el 12% (n=3) mujeres, con un promedio de edad de 37,7 años (Figura 1).

Del total de pacientes que consultaron por episodios compatibles con cólico renal, 22 (85%) debieron suspender el tratamiento con indinavir y rotar a otro antirretroviral, dada la intensidad del dolor y el discon-

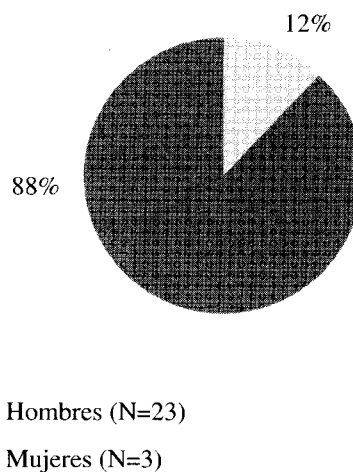


Figura 1. Total de pacientes que presentaron dolor según sexo.

fort que éste les generaba (Figura 2). El promedio de tiempo de tratamiento antes de rotar la medicación fue de 20 semanas (rango 7 a 60 semanas).

Todos los pacientes fueron evaluados en Guardia. Diez pacientes se presentaron con náuseas y vómitos, en la mayoría de los casos los episodios dolorosos cedieron con tratamiento médico y no se requirió en ninguno de los pacientes tratamientos invasivos. Sólo cuatro pacientes necesitaron internación: dos de ellos por cólico renal y fiebre, en tanto que los dos restantes se internaron por cólico renal refractario a la analgesia.

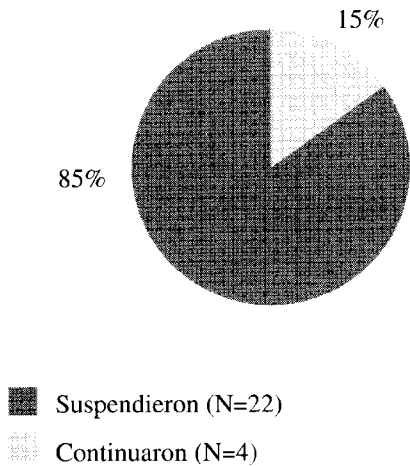


Figura 2. Porcentaje de suspensión del tratamiento

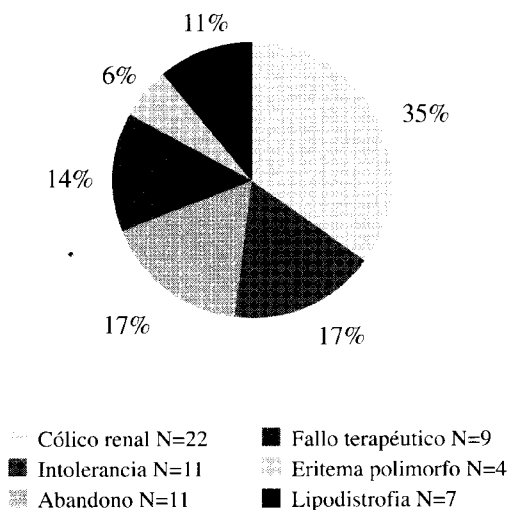


Figura 3. Causas de rotación del tratamiento (n = 64)

A los pacientes con cólico renal y fiebre se les realizó hemo y urocultivos, y se medicaron empíricamente con una quinolona endovenosa cada doce horas, con buena respuesta al tratamiento. Los casos dados de alta se encontraban asintomáticos. Ninguno de los pacientes presentó recurrencias de los episodios de dolor.

De los sedimentos urinarios realizados, sólo 8 fueron patológicos: microhematuria en 8 pacientes, cristaluria en 3 y piocitos en 2. Ninguna radiografía de árbol urinario mostró alteraciones compatibles con litiasis, en tanto que en la ecografía se evidenciaron litiasis en la pelvis renal de 6 pacientes, sin signos de uronefrosis.

El grupo de pacientes que no presentó cólico renal estaba compuesto por 74 hombres y 11 mujeres, con una edad promedio de 40 años. De éstos, rotaron el tratamiento casi la mitad, 49,4%, (n=42) por diferentes causas que incluyeron: intolerancia a la droga (n=11), abandono del tratamiento (n=11), fallo terapéutico (n=9), eritema polimorfo (n=4) y lipodistrofia (n=7) (Figura 3). El promedio de tiempo de tratamiento hasta cambiar la medicación fue de 27 semanas.

## DISCUSIÓN

La incidencia del cólico renal en pacientes tratados con indinavir supera actualmente el 20%, las primeras comunicaciones hablaban de una incidencia del 3,6%, (Merck<sup>5</sup>) que posteriormente fue en aumento<sup>(3,8)</sup>, hasta el trabajo de Saltel y cols.<sup>(1)</sup> que señala una incidencia del 28,4%, algo superior a lo hallado en nuestro estudio (23,4%) (Tabla 1).

A diferencia de los trabajos de Saltel<sup>(1)</sup> y Reiter<sup>(3)</sup>, en donde ningún paciente abandonó el tratamiento con indinavir a causa de los episodios de cólicos, nosotros encontramos una alta tasa de rotación del tratamiento por este motivo (85%), inclusive mucho mayor que la

### Incidencia de cólico renal

Autores	Porcentaje	Número de Pacientes
Merck Labs.	3,6%	79 de 2205
Deutsch y col.	4%	-
Mahoney y col.	13,1%	24 de 183
Reiter y col.	12,4%	13 de 105
Saltel y col.	28,4%	44 de 155
PO.BA.	23,4%	26 de 111

Tabla 1. Incidencia de cólico renal

consignada por el boletín informativo del laboratorio fabricante<sup>(5)</sup>, y otras fuentes consultadas. Este hecho podría deberse a que los pacientes no ingieren la cantidad de líquido recomendada (3 litros diarios) o bien a la posibilidad por parte de los infectólogos de rotar este antirretroviral, teniendo en cuenta la aparición de efectos adversos antes desconocidos por el uso de indinavir, como lipodistrofia.

El tiempo estimado desde el comienzo de la terapéutica hasta la consulta por cólico renal fue de 7 a 60 semanas (promedio 20 semanas), período un poco menor al reportado por *Saltel*<sup>(1)</sup> (1 día hasta 102 semanas), pero coincidente con el período registrado por *Reiter*<sup>(3)</sup>, que fue de 6 a 50 semanas.

En la mayor parte de la literatura consultada la litiasis compuesta únicamente por indinavir es radiolúcida<sup>(4,7)</sup>, lo que coincide con nuestra experiencia; sin embargo *Reiter* y *cols.*<sup>(3)</sup> consignaron 16 cálculos radiopacos en pacientes tratados con indinavir, aunque de composición mixta (oxalato de calcio).

Las ecografías realizadas en nuestro estudio evidenciaron litiasis en seis pacientes, todas localizadas en la pelvis renal, pero en ningún caso se encontró uronefrosis, lo que contrasta con la experiencia de *Schwartz*<sup>(4)</sup> donde la ecografía sugirió o evidenció litiasis en el 82% de los casos, principalmente debido a la presencia de uronefrosis.

A los pacientes se les realizó análisis de sangre general y sedimento urinario. Los sedimentos presentaron microhematuria en 8 casos, cristaluria en 3 y piocitos en 2 pacientes. Esto contrasta con el resto de la bibliografía consultada, ya que *Kohan*<sup>(2)</sup> encontró hematuria en todos los casos, 15 microscópicas y 1 macrohematuria, y en 5 pacientes cristaluria; *Reiter*<sup>(3)</sup> también halló microhematuria en todos los casos y cristaluria en 5 pacientes; *Schwartz*<sup>(4)</sup> registró microhematuria en el 88% de los pacientes (n = 22) y 18 de ellos tenían proteinuria y piuria (Tabla 2).

#### Análisis de orina

Autor	Patológicos	Hematuria	Cristaluria	Otros
<i>PO.BA.</i>	8	Sí	3	2
<i>Kohan</i>	Todos	Sí	5	No
<i>Reiter</i>	Todos	Sí	5 Cristales amorfos	No
<i>Schwartz</i>	22	Sí	No	Proteinuria y piuria (18)

Tabla 2. Análisis de orina en pacientes con cólico renal tratados con indinavir

## CONCLUSIONES

- La incidencia de cólicos renales en pacientes medicados con indinavir es mayor a la inicialmente descripta.
- El sulfato de indinavir es un importante factor litogénico, debido probablemente a sus características farmacocinéticas.
- Los pacientes se presentaron con dolor lumbar o tipo cólico, náuseas y vómitos.
- La totalidad de las litiasis detalladas en nuestro trabajo fueron radiolúcidas.
- La primera línea de tratamiento consistió en hidratación y antiinflamatorios no esteroideos endovenosos.
- El motivo más frecuente de rotación del tratamiento fue el cólico renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Saltel, J.; Angel, N.; Futter, W.; Walsh, K.; O'Rourke, J.; Mahoney, J.: Increased prevalence and analysis of risk factors for indinavir nephrolithiasis. *J. Urol.*, 2000; **164**: 1895.
2. Kohan, A.; Armenakas, N.; Fracchia, J.: Indinavir urolithiasis: an emerging cause of renal colic in patients with human immunodeficiency virus. *J. Urol.*, 1999; **161**: 1765.
3. Reiter, W.; Pernerstorfer, H.; Dorfinger, K.; Hofbauer, J.; Marberger, M.: Frequency of urolithiasis in individuals seropositive for human immunodeficiency virus treated with indinavir is higher than previously assumed. *J. Urol.*, 1999; **161**: 1082.
4. Schwartz, B.; Schenkman, N.; Armenakas, N.; Stoller, M.: Imaging characteristics of indinavir calculi. *J. Urol.*, 1999; **161**: 1085.
5. Indinavir sulfate. West Point, Pennsylvania: Merck and Co., marzo 1996.
6. Daudon, M.; Estepa, L.; Viard, J.P. y col.: Urinary stones in HIV-1 positive patients treated with indinavir. *Lancet*, 1997; **149**: 1294.
7. Rich, J.; Ramratnam, B.; Chiang, M.: Management of indinavir associated nephrolithiasis. *J. Urol.*, 1997; **158**: 2228.
8. Mahoney, J.; Segal, M.; Angel, J. y col.: A new type of urinary calculus: indinavir. *J. Urol.*, 1998; part 2, **159**: 176.
9. Sutherland, S.; Reigle, M.; Seftel, A. y col.: Protease inhibitors and urolithiasis. *J. Urol.*, 1997; **158**: 31.
10. Gentle, D.; Stoller, M.; Bruce, J.; Leslie, L.: Geriatric urolithiasis. *J. Urol.*, 1997; **158**: 2221.
11. Kapp, J.; Miller, K.; Mican, J.; Feuerstein, I.; Vaughan, E.; Baker, C.; Panell, L.; Fallon J.: Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Ann. Int. Med.*, 1997; **127**: 119.
12. Bruce, R.; Munch, L.; Hoven, A.; Jersuld, R.; Greenburg, R.; Porter, W.; Rutter, P.: Urolithiasis associated with the protease inhibitor indinavir. *Urology*, 1997; **50**: 513.

## COMENTARIO EDITORIAL

Día a día somos testigos del surgimiento de nuevas enfermedades, con la consiguiente aparición de nuevos tratamientos y, a la vez, de las complicaciones que ge-

neran los mismos. Un ejemplo claro de este fenómeno es el trabajo que hoy me toca comentar.

Los autores, pertenecientes a los Servicios de Urología e Infectología de la Policlínica Bancaria, presentan una revisión de 111 pacientes portadores de HIV tratados con indinavir, evaluando la incidencia de complicaciones urológicas debidas al uso de dicha droga.

En un paciente con HIV, la erradicación completa de la infección viral, con los tratamientos actuales, sigue siendo un objetivo inalcanzable. Sin embargo, la supresión de la replicación de dicho virus en forma mantenida, constituye hoy en día un logro factible y de importante valor predictivo de la evolución clínica de esta patología.

En 1996, aparece el indinavir para el tratamiento, en combinación con análogos de nucleósidos antirretrovíricos, de pacientes adultos, adolescentes y pediátricos (mayores de 4 años), con HIV-1.

Este inhibidor de la proteasa (enzima esencial para el ciclo de replicación), previene la producción de nuevas partículas infecciosas virales.

En la era de la medicina basada en la evidencia, el indinavir representa un componente de primera línea en la estrategia del tratamiento antirretroviral, al demostrar ser un fármaco eficaz, seguro y bien tolerado.

Sin embargo, puede presentar diversas reacciones adversas como trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos), cefalea, astenia, fatiga, algunas metabólicas (lipodistrofia, hiperglucemia) y fundamentalmente urológicas como la nefrolitiasis y hematuria, que son las que motivaron este trabajo.

Respecto de su farmacocinética, el indinavir, tras su administración oral, se absorbe rápidamente en ayunas, alcanzando su concentración plasmática máxima a los 45 minutos. El 60% se une a proteínas plasmáticas y el 11% se elimina, sin modificarse, a través de la orina. Esta significativa excreción urinaria asociada con su escasa hidrosolubilidad parecen ser factores determinantes para la frecuente aparición (23% de los casos), de cólicos renales a los que hacen referencia los autores.

Existe mucha información acerca de las propiedades farmacodinámicas y eficacia terapéutica de esta droga, pero es aún poco lo escrito acerca de sus efectos adversos, por lo que varios puntos expuestos en el trabajo creo merecen algún comentario más detallado.

#### 1) Composición de los cristales:

*Kopp (National Institute of Health, Bethesda, EE.UU.)* sostiene que el indinavir, debido a su limitada hidrosolubilidad, forma cristales característicos en la orina.

*Hermieu (Hôpital Bichat, París)* analizando los litos con espectrofotometría infrarroja, demuestra que son de indinavir monohidratado.

*Daudon (Hôpital Necker, París)* llega a la misma conclusión.

Existe además un número limitado de cálculos mixtos (indinavir y oxalato de calcio).

#### 2) Diagnóstico por imágenes:

Los autores mencionaron que, en su revisión, todos los litos fueron radiolúcidos.

*Schwartz y col.* (de la Universidad de California, EE.UU.) evaluando retrospectivamente 36 pacientes tratados con indinavir y que presentaron cólico renal confirman no sólo que los litos resultaron radiolúcidos a la Rx directa de abdomen, sino que además solamente fueron visibles en: 1 de 13 urogramas excretorios, 4 de 11 ecografías y en ninguna de 12 tomografías computadas (lo que confirmaría que la causa más frecuente de la sintomatología urinaria se relaciona con la cristalluria y no con la litiasis).

#### 3) pH de la orina:

La cristalluria y litiasis de indinavir se asocian con orina *alcalina*.

Este detalle no es menor ya que, por lo general, en nuestra experiencia diaria estamos acostumbrados a relacionar a los litos radiolúcidos con ácido úrico o cistina que precipitan en medio ácido y por lo tanto requieren de alcalinización del medio para aumentar su solubilidad y evitar su precipitación. En cambio, los litos de indinavir también radiolúcidos, precipitan en medio *alcalino*, por lo que habría que acidificar la orina para su prevención.

El pH alcalino explica además, la aparición de litiasis mixtas (indinavir y oxalato de calcio).

#### 4) Clínica:

*Boubaker y col.* (Centro hospitalario universitario de Vaudois, Suiza) sostiene que las complicaciones demostradas son la *nefrolitiasis, el cólico renal y dolor sin evidencia de litiasis, y disuria con cristalluria*.

Pero además observó en el 20% de los pacientes tratados con indinavir (y no con otros inhibidores de proteasa), un incremento significativo de la creatinina sérica, especialmente durante tratamientos prolongados (mayores de 36 semanas), en pacientes con poca masa corporal y consumidores crónicos de trimetoprima-sulfametoxazol. *Esta nefropatía por cristales, con elevación de la creatinina sérica, pérdida de la capacidad de concentración renal, leucocituria, constituye una complicación frecuente del tratamiento con indinavir*. Por lo tanto, en aquellos pacientes de bajo peso que toman sulfas como profilaxis, debería evaluarse la posibilidad de utilizar otro inhibidor de proteasa.

#### 5) Tratamiento:

*González Enguita* (Fundación Jiménez Díaz, Universidad autónoma de Madrid) recomienda tratamiento sintomático, farmacológico y en algunos casos, ESWL, con buen resultado.

*Hermieu y col. (Clinique Urologique, Hôpital Bi-*

chat, París) sostiene que ante litiasis por indinavir la conducta es hidratación y acidificación (un 3% requirió instrumentación). Debería (contrario a lo mencionado por los autores) evitarse la administración de drogas antiinflamatorias no esteroideas, que produjeron toxicidad renal.

*Las complicaciones renales de indinavir también son más frecuentes en pacientes con hemofilia, probablemente debido a la infección por la hepatitis C y consiguiente daño hepático, con menor aclaramiento hepático, incremento de las concentraciones plasmáticas y finalmente aumento del aclaramiento renal del fármaco.*

Finalmente, se desconoce por el momento el efecto a largo plazo sobre los riñones de la cristaluria inducida por indinavir.

*Agradezco y felicito sinceramente a los autores por la labor de observar y describir minuciosamente los efectos adversos urológicos del indinavir en el tratamiento de los pacientes con HIV y su presentación en esta reunión científica de la SAU.*

*La transmisión de todas estas observaciones, no descritas en los libros, nos aporta información imprescindible para poder prevenir y resolver las necesidades terapéuticas de estos pacientes.*

---

**Dr. Francisco Daels**  
Servicio de Urología  
del Hospital Italiano  
de Buenos Aires