

LITIASIS MEDICAMENTOSA EN PACIENTES VIH + EN TRATAMIENTO CON INDINAVIR

Joaquín Ulises Juan Escudero, Emilio López Alcina, Felipe Ordoño Domínguez, Milagros Fabuel Deltoro, Francisco Serrano de la Cruz Torrijos, Ana Montoliu García, Francisco Ramada Benlloch y Emilio Marqués Vidal.

Servicio de Urología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

Resumen.- OBJETIVO: Los antirretrovirales inhibidores de la proteasa (IP) son fármacos utilizados en el tratamiento de pacientes afectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Un 20% de la dosis administrada se excreta por el riñón, que en presencia de orina alcalina puede precipitar formando cristales del propio fármaco susceptibles de provocar crisis renoureterales.

MÉTODOS: Entre enero del 1998 y junio de 2005 hemos atendido en nuestro centro a 26 pacientes con síntomas de urolitiasis y bajo el tratamiento con antirretrovirales IP. Todos ellos fueron sometidos a exploración física minuciosa, ecografía renoureteral y vesical,

urografía intravenosa. Así mismo, se realizó análisis de sangre y anormales y sedimento de orina. Los pacientes fueron tratados ambulatoriamente, salvo aquellos en los que la analgesia con AINEs no fue suficiente para el control del cuadro algico.

RESULTADOS: Todos los pacientes llevaban más de 12 meses de tratamiento con Indinavir. Los 26 pacientes con síntomas de nefrolitiasis representaban un 4% de los sujetos tratados con la dosis recomendada de Crivixan®. La mayoría presentaron dolor en fosa renal casi siempre asociado a microhematuria. De ellos, cinco pacientes requirieron ingreso en nuestra unidad por clínica no controlable de forma ambulatoria. Las pruebas diagnósticas (ecografía y/o UIV) revelaron retraso funcional del riñón (2 casos), ectasia de vía (8 casos) y pequeñas concreciones litiásicas de escasa o nula densidad cálcica (5 casos). El análisis urinario mostró cristaluria sugestiva y un pH alcalino. Todos requirieron tratamiento analgésico e hidratación. En tres casos se redujo la dosis de indinavir, en otro se retiró la medicación y en otro se añadieron 100 mgr de ritonavir. En un caso se intentó cateterismo ureteral infructuosamente. La evolución fue satisfactoria en todos ellos.

CONCLUSIONES: Es preciso conocer la posibilidad de litiasis medicamentosa en pacientes HIV tratados con IP, si bien, afortunadamente, cada vez se emplean menos. La prevalencia de urolitiasis en los VIH + parece más elevada en función del tiempo de tratamiento con indinavir. Se han observado alteraciones metabólicas en la orina de estos pacientes que contribuyen a una mayor incidencia de litiasis que en la población general.

Correspondencia

Joaquín Ulises Juan Escudero
Avda Juan Carlos I, 7
03360 Redován. Alicante. (España).
chimojuan@hotmail.com

Trabajo recibido: 6 de marzo 2007

Palabras clave: Litiasis. Indinavir. VIH.

Summary.- *OBJECTIVES: Therapy with protease inhibitors is commonly used in patients infected by human immunodeficiency virus (HIV). 20% of the administered dose is excreted by the kidney, and when alkaline urine is present, indinavir may crystallize forming stones and patients may experience renal colic due to this fact.*

METHODS: Between January 1998 and June 2005, 26 patients receiving antiretroviral treatment with protease inhibitors received care at our hospital because of renal colic or flank pain. All of them underwent physical examination, echography and urography as well as blood and urine analysis. Patients were treated ambulatory excepting those in whom oral analgesics were insufficient to control the pain.

RESULTS: All patients had been treated with indinavir for longer than 12 months. They represented 4% of all patients treated with the recommended dose of Crivixan®. Most of them presented flank pain, associated in most cases to microhaematuria. Five of them required hospitalization because of persistent pain in spite of endovenous analgesia. Imaging tests (echography and urography) showed functional delay of the kidney (2 cases), ureteral stasis (4 cases) and little lithiasic concretions of mild radiologic density (5 cases). Urinalysis revealed suggestive crystaluria and alkaline pH. All patients required hidrattation and analgesic treatment. In 3 patients indinavir dose was reduced, it was retired in another one, and 100mg of rito-navir were added in another one. Unsuccessfully ureteral cateterization was tried in one patient. All of them presented symptomatic improvement.

CONCLUSIONS: We ought to know the capability of indinavir to form urolithiasis in HIV patients treated with protease inhibitors, although its use is decreasing along time. Prevalence of urolithiasis in these patients seems to be higher as length of treatment becomes longer. Metabolic alterations in urine have been proved in these patients, contributing to a higher incidence of lithiasis than in general population.

Keywords: *FLithiasis. Indinavir. HIV.*

INTRODUCCIÓN

Los pacientes infectados por el VIH son susceptibles de presentar patología urológica derivada de la propia enfermedad, como son las neoplasias y las infecciones oportunistas del tracto urinario, o del tratamiento de ésta, como son el fallo renal y la litiasis medicamentosa (1).

El indinavir es un inhibidor de la proteasa vírica que actúa mediante la unión al lugar activo de ésta, impidiendo la formación de los elementos necesarios para el desarrollo de nuevas partículas virales. La dosis utilizada habitualmente es 800mg tres veces al día. Su metabolismo es eminentemente hepático, eliminándose por las heces, si bien el 20% del mismo no se metaboliza y se excreta como forma activa por el riñón (2). La solubilidad del fármaco en la orina disminuye ostensiblemente cuando el pH es mayor de 5, por lo que es frecuente que en esta circunstancia el fármaco precipite como cristales que condicionan la formación de litiasis o de depósitos a nivel tubular. Así pues, un no despreciable número de pacientes tratados con indinavir forman litiasis susceptibles de provocar crisis renoureterales que en la mayoría de los casos requiere la asistencia del urólogo.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el periodo comprendido entre enero de 1998 y junio de 2005 hemos asistido en nuestro centro a 26 pacientes en tratamiento con indinavir (Crivixan®) infectados por el VIH, afectados de crisis renoureteral de posible origen en litiasis medicamentosas por dicho fármaco. Todos los pacientes fueron atendidos en un primer momento en el servicio de urgencias de nuestro centro, derivándose posteriormente a las consultas externas de nuestro servicio o cursándose su ingreso en el hospital cuando no se controló la crisis álgica con tratamiento analgésico-antiinflamatorio.

A todos los pacientes se les realizó anamnesis detallada, realizando especial hincapié en la duración del tratamiento antirretroviral, así como exploración física, analítica sanguínea y anormales y sedimento de orina. Como pruebas de imagen se les realizó radiografía simple del aparato urinario, así como ecografía, de urgencia en unos casos y de forma diferida en otros. A 20 de los 26 pacientes se les realizó urografía intravenosa (UIV) y en 8 casos se realizó TC. Tan sólo fue posible el análisis de la litiasis en 5 casos que presentaron expulsión espontánea de las mismas.

El tratamiento fue médico de inicio en todos los casos, utilizando 1gr de paracetamol ó 2g de metamizol magnésico endovenosos alternando con 10mg de ketorolaco si persistía el dolor. Los criterios de ingreso hospitalario fueron la persistencia del dolor a pesar de la analgesia apuntada anteriormente o la fiebre de más de 37,5°C.

En los casos en que fue necesario se realizó cateterismo ureteral doble J retrógrado.

RESULTADOS

De los 26 pacientes, 20 (77%) eran hombres y 6 (23%) mujeres. La edad media de presentación fue de 37,3 años con un rango entre 27 y 61 años.

Tan sólo 2 pacientes referían antecedentes personales de urolitiasis, que en su momento se resolvió con tratamiento médico. Todos los pacientes llevaban 12 o más meses en tratamiento con IP, con un rango que oscilaba entre los 12 y los 40 meses, a razón de 800mg cada 8 horas (2 comprimidos de 400mg).

Todos los pacientes presentaron como síntoma principal dolor en fosa renal, derecha en 10 casos, izquierda en 14 y bilateral en los 2 restantes. 4 pacientes refirieron hematuria macroscópica u orinas oscuras.

En el sedimento de orina, 14 pacientes presentaban microhematuria, 15 cristaluria y la mayoría de ellos 20 (77%) un pH por encima de 6 (5,7-7.2).

La radiografía simple de aparato urinario reveló la existencia de concreciones de cierta radiodensidad en 5 pacientes, resultando normal en el resto. La ecografía, a la que como se ha apuntado anteriormente, fueron sometidos todos los pacientes reveló cierto grado de ectasia pielocalicial o ureteral en 10 pacientes, evidenciando el nivel de la obstrucción y la litiasis en 5 de estos.

La UIV mostró retraso funcional de la unidad renal en dos casos, ectasia de la vía excretora en 8 casos y pequeñas concreciones litiásicas de escasa o nula densidad cálcica en 5 casos (Figuras 1 y 2). De los 8 casos en los que se realizó TC, en cuatro se evidenció la existencia de litiasis de muy pequeño tamaño (3 de las cuales pasaron inadvertidas en la UIV) (Figura 3).

En todos los pacientes se instauró tratamiento médico como primera medida terapéutica, administrando analgesia oral o endovenosa, que consistió en 1gr de paracetamol o 2 gr de metamizol magnésico alternados con 10mg de ketorolaco en el caso de que



FIGURA 1. Imagen tardía (3 horas) en la que se aprecia dilatación vía izquierda sin evidenciar concreción cálcica.



FIGURA 2. Imagen litiásica en uréter lumbar derecho que permite paso de contraste.

no cediera el dolor. Como analgesia de rescate se utilizó 100mg de meperidina inyectados de forma subcutánea. De todos los pacientes, en cinco no se consiguió un adecuado control analgésico por lo que se realizó ingreso hospitalario, así como en otro, que presentó fiebre elevada y al que hubo que practicarle cateterismo ureteral doble J con carácter urgente. De forma diferida se realizaron 4 cateterismos ureterales más.

Tan sólo pudimos recuperar fragmentos litíacos en 5 de los pacientes, por lo que en los demás hemos supuesto como causa de la clínica litiasis secundaria a indinavir por los antecedentes personales de los pacientes.

Para completar el tratamiento se realizó ajuste terapéutico de los antirretrovirales: en tres casos se redujo la dosis de indinavir, en otro se retiró la medicación y en otro se añadieron 100 mg de ritonavir. La evolución fue satisfactoria en todos ellos.

DISCUSIÓN

Actualmente estamos viviendo un importante descenso en las cifras de mortalidad por SIDA en todos los grupos demográficos y por todos tipos de transmisión (2), así como una disminución del número de complicaciones infecciosas debidas a patógenos oportunistas que ha desequilibrado la balanza de las consultas urológicas hacia las complicaciones secundarias a la patología tumoral derivada de la propia enfermedad. Este fenómeno se ha producido en gran parte gracias a la aparición de nuevos y más efectivos tratamientos antirretrovirales. De esta forma los urólogos hemos pasado de tratar insuficiencias renales por virus VIH, infecciones urinarias oportunistas

y abscesos prostáticos y renales a tratar complicaciones oncológicas y efectos secundarios del tratamiento antirretroviral. En el tratamiento de pacientes infectados por el VIH y que padecen SIDA, se utilizan dos tipos de antirretrovirales fundamentalmente, los inhibidores de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa. Estos últimos son de mayor potencia pero producen resistencia con más facilidad.

El sulfato de indinavir es un inhibidor competitivo de la proteasa, utilizado de forma rutinaria en el tratamiento de pacientes infectados por el VIH, ya que presenta más eficacia y menos efectos adversos que el resto de fármacos de su grupo. Actúa mediante la unión competitiva a ésta enzima, impide la maduración terminal de las nuevas partículas virales (3). La metabolización de la forma activa del fármaco es eminentemente hepática mediante el sistema del citocromo P450, siendo posteriormente eliminado por las heces, si bien el 20% de la dosis administrada (normalmente 800mg repartidos en tres tomas al día (2,4g al día)) es excretado por los riñones sin previa metabolización. El hecho de que cierta parte del fármaco se elimine como forma activa a través del filtrado renal, unido a una baja solubilidad del mismo en presencia de pH básico, explica la tendencia litogénica del mismo en los pacientes sometidos a este tratamiento. Así mismo es de esperar una mayor tendencia litogénica en pacientes con afecciones hepáticas que comprometan su metabolismo, como es el caso de pacientes coinfectados por el VHC (4).

La presencia de esta molécula en la orina puede dar lugar a la formación de cristales de monohidrato de indinavir y estos a su vez a cálculos de indinavir, que son radiotransparentes, pero también puede servir como base para la formación de litiasis mixtas de oxalato o fosfato cálcico (2,5) que explicaría la radioopacidad encontrada en la radiografía simple de 5 pacientes de nuestra serie, de los cuales dos tenían antecedentes de crisis renoureterales previamente al comienzo del tratamiento con indinavir. Los cálculos de indinavir son, por norma general, de pequeño tamaño (2-6mm) y con frecuencia se expulsan espontáneamente (6). Pero el fármaco también puede depositarse a nivel tubular, provocando fracaso renal obstructivo (1).

La incidencia de litiasis sintomática en pacientes tratados con este fármaco oscila entre el 4 y el 20% dependiendo de las series (2,3,7). Indinavir forma cálculos amarillentos, de consistencia blanda y friables, con forma rectangular o estrellada (7,8) que pueden agruparse en forma de abanico (5,9).

Saltel y cols. estudiaron la incidencia acumulada de formación de litiasis de indinavir en una



FIGURA 3. Imagen de TC correspondiente al paciente de la Figura 2.

población bajo este tratamiento, apreciando que en los pacientes con clínica de litiasis, el tiempo medio en desarrollarla era de 78 semanas tras el inicio del tratamiento, encontrando la edad como única variable influyente en el padecimiento de esta patología (10).

Si bien la presentación clínica puede variar enormemente, la mayoría de pacientes refiere dolor en fosa renal asociado, de forma general a microhematuria, en nuestra serie el porcentaje de pacientes que la presentaron fue muy elevado (53%) en el sedimento urinario. Para su diagnóstico clínico es esencial una buena anamnesis, haciendo especial hincapié en el tratamiento recibido y la duración del mismo.

El urinalisis de estos pacientes, en nuestra serie, demostró una elevada incidencia de cristaluria (57%) cifra discretamente superior la encontrada en la literatura, que la cifra en el 20% de los pacientes tratados con indinavir (7,11).

En cuanto a las pruebas diagnósticas radiológicas, en nuestro grupo ha sido de gran utilidad el uso de la ecografía para valorar el estado de la vía urinaria superior, si bien su rendimiento a la hora de poner en evidencia el nivel y la etiología de la obstrucción han estado muy por debajo de lo esperado. En contra de lo reportado por la mayoría de autores (8,12) hemos encontrado de gran utilidad en el diagnóstico de estas litiasis el TC, que ha puesto en evidencia incluso litiasis de pequeño tamaño, a pesar de tratarse, como hemos comentado anteriormente en la mayoría de casos de litiasis radiotransparentes. Este hecho es debido a que hemos utilizado TC helicoidal de 16 detectores que permite el diagnóstico de litiasis de muy pequeño tamaño a pesar de su escasa radiodensidad. Es fundamental hacer diagnóstico diferencial con las litiasis de ácido úrico, que también son radiotransparentes, ya que el tratamiento de éstas últimas favorece la formación de litiasis por indinavir (7).

En nuestra serie el tratamiento médico fue suficiente para aliviar el cuadro clínico en la mayoría de los pacientes, requiriendo tan sólo 5 (19%) de ellos adoptar actitud intervencionista. En la literatura revisada existen diferencias en cuanto a la necesidad de intervencionismo, del 17% de las primeras series (3) se llega a un 100% de intervencionismo según Hyun y cols. (2). La mayoría de autores coinciden en comenzar el tratamiento con analgesia oral o endovenosa y correcta hidratación (1,3,13,14) al tiempo que se reduce temporalmente la dosis del fármaco o se suspende temporalmente, nosotros no consideramos oportuno realizar esta disminución de dosis,

salvo en cuatro pacientes de los cinco a los que ingresamos, ya que obtuvimos en el resto de pacientes un buen control del cuadro álgico desde el primer momento. Algunos autores, basándose en la menor solubilidad del fármaco en medio básico, abogan por la acidificación de la orina como medida de primera línea junto a las anteriormente comentadas para el tratamiento del cuadro (3,6). Para ello recomiendan el uso de vitamina C, ácido glicérrico y escina (15).

Ya que se trata de litiasis de consistencia blanda y friables, la litotricia extracorpórea es considerada de dudosa utilidad para muchos autores, constituyendo un arma terapéutica el propio cateterismo ureteral que consigue disgregarla (8,9).

CONCLUSIONES

Consideramos esencial un seguimiento estricto de los pacientes VIH en tratamiento con indinavir, así como la instrucción en medidas higiénicas como la abundante hidratación e incluso la acidificación de la orina en los pacientes con elevado riesgo de padecer esta enfermedad o que han sufrido episodios repetidos.

El tratamiento médico parece suficiente para tratar la crisis aguda, siendo necesario realizar exploraciones complementarias debido al elevado riesgo de complicaciones que presenta estos pacientes de forma urgente o diferida. Siendo la UIV o la TC sin contraste las exploraciones más adecuadas para su diagnóstico.

Una correcta hidratación parece ser la mejor forma de prevenir la aparición de este tipo de litiasis (10).

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS

RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

1. GONZALEZ ENGUIA, C.; JIMENEZ JIMÉNEZ, I.; PEREZ PEREZ, J. y cols.: "Renal colic and lithiasis in HIV+ patients treated with protease inhibitors". *Actas Urol. Esp.*, 24: 212, 2000.
2. HYUN, G.; LOWE, F.C.: "AIDS and the urologist". *Urol. Clin. North Am.*, 30: 101, 2003.
- **3. NADLER; R.B.; RUBENSTEIN, J.N.; EGGENNER, S.E. y cols.: "The etiology of urolithiasis in HIV+ infected patients". *J. Urol.*, 169: 475, 2003.
- **4. MALAVAUD, B.; DINH, B.; BONNET, E. y cols.: "Increased Incidence of indinavir nephrolithiasis in patients with hepatitis B or C virus infection". *Antivir Ther.*, 5: 3, 2000.

5. TRABA VILLAMEYTIDE, M.L.; FERNANDEZ-GUERRERO, M.: "Indinavir and renal lithiasis". *Actas Urol. Esp.*, 28: 523, 2004.
6. REBASSA LLULL, M.J.; CONTE VISUS, A.; GRASES FREIXEDAS, F. y cols.: "Anuria in HIV+ patients treated with indinavir". *Arch. Esp. Urol.*, 53: 719, 2000.
7. MOYANO CALVO, J.L.; HUESA MARTINEZ, I.; CRUZ NAVARRO, N. y cols.: "Urinary lithiasis secondary to indinavir in an HIV+ patient". *Arch Esp. Urol.*, 54: 1117, 2001.
- **8. GENTLE, D.L.; STOLLER, M.L.; JARRETT, T.W. y cols.: "Protease inhibitor-induced urolithiasis". *Urology*, 50: 508, 1997.
9. KOHAN, A.D.; ARMENAKAS, N.A.; FRACCHIA, J.A.: "Indinavir urolithiasis: an emerging cause of renal colic in patients with human immunodeficiency virus". *J. Urol.*, 161: 1765, 1999.
- *10. SALTEL, E.; ANGEL, J.B.; FUTTER, N.G. y cols.: "Increased prevalence and analysis of risk factors for indinavir nephrolithiasis". *J. Urol.*, 164: 1895, 2000.
11. KOPP, J.B.; MILLER, K.D.; MICAN, J.A. y cols.: "Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir". *Ann. Intern. Med.*, 127: 119, 1997.
- *12. SCHWARTZ, B.F.; SCHENKMAN, N.; ARMENAKAS, N.A. y cols.: "Imaging characteristics of indinavir calculi". *J. Urol.*, 161: 1085, 1999.
13. DAUDON, M.; ESTEPA, L.; KEBEDE, M. y cols.: "Urinary calculi and crystalluria in HIV+ patients treated with indinavir sulfate". *Presse Med.*, 26: 1612, 1997.
- *14. SUNDARAM, C.P.; SALTZMAN, B.: "Urolithiasis associated with protease inhibitors". *J. Endourol.*, 13: 309, 1999.
15. GRASES, F.; COSTA-BAUZA, A.; GARCIA-GONZALEZ, R. y cols.: "Indinavir crystallization and urolithiasis". *Int. Urol. Nephrol.*, 31: 23, 1999.