

Toxicidad genitourinaria de los tratamientos antineoplásicos

C. PANTÍN GONZÁLEZ, D. GUTIÉRREZ ABAD

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada, Madrid

RESUMEN

En las últimas décadas, con el avance de las terapias dirigidas, de la inmunoterapia y de la quimioterapia convencional se ha conseguido un incremento sustancial en la supervivencia global de los pacientes con cáncer. No obstante, la toxicidad genitourinaria de estos tratamientos sigue siendo significativa y en muchas ocasiones limita el cumplimiento de los tratamientos antineoplásicos. Además, la asociación de tratamientos de apoyo, como antibióticos aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos, contrastes, depleción vascular e hipoalbuminemia, puede aumentar el daño renal. En la actualidad, la inmunoterapia como tratamiento emergente para el cáncer puede provocar también complicaciones renales por glomerulonefritis y activación de fenómenos autoinmunes que deterioran progresivamente la función renal.

PALABRAS CLAVE: Nefrotoxicidad. Inmunoterapia. Quimioterapia. Terapias dirigidas. Microangiopatía.

INTRODUCCIÓN

El uso de los agentes citotóxicos convencionales, de las terapias dirigidas y de la inmunoterapia que se usan como parte de los tratamientos para los tumores sólidos y hematológicos pueden provocar una variedad de efectos secundarios relacionados con la toxicidad genitourinaria (Tabla I) de estos agentes.

El daño renal puede estar localizado en el glomérulo, los túbulos, el intersticio o la microvasculatura renal, con manifestaciones clínicas que van desde una elevación asintomática de creatinina sérica y trastornos electrolíticos hasta lesiones renales agudas que requieren diálisis. En algunos casos mucho menos comunes aparece microangiopatía trombótica, que es un efecto adverso

ABSTRACT

In the last decades, the overall survival of cancer patients has been improved with new targeted therapies, immunotherapy and chemotherapy. However, the genitourinary toxicity of these treatments remains important and often limits the effectiveness of the treatment. Some other supportive treatments can further increase kidney damage such as aminoglycoside antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, contrasts, vascular depletion, hypoalbuminemia. Immunotherapy as an emerging treatment for cancer can induce renal complications as glomerulonephritis and activation of autoimmune phenomena that progressively impair renal function.

KEY WORDS: *Nephrotoxicity. Immunotherapy. Chemotherapy. Targeted therapies. Microangiopathy.*

severo inducido por agentes de quimioterapia, inhibidores tirosina quinasa y anticuerpos monoclonales.

NEFROTOXICIDAD DE LOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

ASPECTOS GENERALES DE LA TOXICIDAD RENAL EN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

Hay distintos factores de riesgo de toxicidad renal relacionados con la localización del tumor primario y con las comorbilidades del paciente, lo que aumenta la probabilidad de daño renal y obliga al reajuste de la dosis o a la suspensión de los tratamientos antineoplásicos. La depleción de volumen intravascular es uno de ellos,

TABLA I
TOXICIDAD GENITOURINARIA DE LA INMUNOTERAPIA

<i>Agentes</i>	<i>Anti CTLA-4 (ipilimumab)</i>	<i>Inhibidores de PD-1 (nivolumab y pembrolizumab)</i>
Mecanismo de acción	Anticuerpo que bloquea específicamente la señal inhibitoria del CTLA-4, lo que conduce a la activación y proliferación de los linfocitos T	Anticuerpos monoclonales de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4), que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2
Indicación de tratamiento	Melanoma adyuvante y metastásico, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, tumores uroteliales	Melanoma metastásico o adyuvante, cáncer pulmonar, cáncer de cabeza y cuello, carcinomas uroteliales, cáncer colorrectal, tumor pancreático, neoplasias hematológicas
Alteraciones renales	Podocitopatía (nefropatía membranosa y por cambios mínimos). Microangiopatía trombotica. Trastornos hidroelectrolíticos	No podocitopatía. Nefritis intersticial aguda, trastornos hidroelectrolíticos
Tiempo medio de aparición	Entre las 6-12 semanas. Con toxicidades tardías superiores a 26 semanas	Entre los 3 y 12 meses de iniciar la inmunoterapia

ya sea por pérdidas externas, ascitis o edemas. El uso concomitante de agentes nefrotóxicos, como antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos como los aminoglucósidos e inhibidores de la bomba de protones y contrastes yodados, son solo algunos de los agentes que pueden ocasionar daño a nivel renal. La anemia, la uropatía obstructiva, la hipercalcemia tumoral, la emesis, el uso de diuréticos, las infecciones, la hipoalbuminemia, la insuficiencia cardiaca y la edad avanzada son otros factores de riesgo añadidos.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

El cisplatino es uno de los fármacos antineoplásicos más nefrotóxicos. Este agente puede causar insuficiencia renal aguda, ya que más del 50% del fármaco se excreta en la orina en las primeras 24 horas y su concentración alcanzada en la corteza renal es varias veces mayor que en el plasma y otros órganos (1,2). El cisplatino daña principalmente el segmento S3 del túbulo proximal, lo que causa una disminución en la tasa de filtrado glomerular (3). Algunos de los mecanismos descritos mediante los que este agente induce daño en las células del tubo renal son los siguientes: disfunción de los transportadores de glucosa, aminoácidos, magnesio y agua, inducción de hiperlipidemia y acumulación de triglicéridos y ácidos grasos no esterificados en el tejido renal (4-6). En la prevención de la nefrotoxicidad por cisplatino son muy importantes una serie de medidas, como la expansión de volumen (1000 ml de solución salina isotónica + 20 mEq de cloruro de potasio y 2 g de sulfato de magnesio administrados por vía intravenosa de dos a tres horas antes de la administración del fármaco y un mínimo de 500 ml de solución salina durante las dos horas siguientes).

En los pacientes tratados con cisplatino a dosis altas (100 mg/m² o más) o con hipertensión puede valorarse la adicción de manitol para inducir diuresis (7). Si la concentración sérica de creatinina se eleva por encima del 50% del valor basal, debe considerarse la suspensión del fármaco o su sustitución por otros esquemas de tratamiento menos nefrotóxicos.

Otras sales de platino, como carboplatino y oxaliplatino, causan menos toxicidad renal; la explicación se encuentra en la mejora en la estabilidad del carboplatino en los restos de carboxilato y ciclobutano en la posición cis en lugar de cloruro (8). En el caso del oxaliplatino la insuficiencia renal aguda es menos frecuente. Las dosis de oxaliplatino hasta 130 mg/m² cada tres semanas han sido bien toleradas en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (CrCl > 20 ml/min), y la reducción de la dosis no parece ser necesaria en estos pacientes (9).

Las nuevas terapias dirigidas contra dianas moleculares específicas se han asociado a complicaciones renales significativas, que van desde trastornos hidroelectrolíticos hasta insuficiencia renal aguda que requiere diálisis. El crizotinib es un inhibidor de quinasa aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico positivo para el gen de fusión del linfoma anaplásico avanzado (ALK). Dicho fármaco produce descensos en la tasa de filtración glomerular, sobre todo en las primeras semanas de su tratamiento, que revierten rápidamente tras su suspensión. Se recomienda vigilancia estrecha en el uso concomitante de crizotinib y otros agentes nefrotóxicos. Al inicio se recomienda dosis de crizotinib de 250 mg/día en lugar de inicio de pautas de posología cada 12 horas en pacientes con aclaramientos de creatinina por debajo del 30 ml/min (10). En los pacientes tratados con otros agentes inhibidores de ALK, como alectinib, la creatinina se ha visto incrementada entre 11-28%.

Imatinib es un inhibidor de tirosina quinasa de primera generación que se dirige a BCR-ABL1 y c-KIT. Su uso está aprobado para el tumor del estroma gastrointestinal (GIST). La insuficiencia renal aguda con este fármaco se debe al síndrome de lisis tumoral, rabdomiólisis e hipofosfatemia secundaria a inhibición de la reabsorción tubular renal del fósforo. A dosis más altas del fármaco de las recomendadas, se ha visto una mayor tasa de fracaso renal agudo (11).

Vemurafenib y dabrafenib son potentes inhibidores del dominio quinasa en el gen BRAF mutado. Ambos están aprobados para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado cuyos tumores contienen una mutación BRAF V600E. Se ha informado una disminución en el aclaramiento de creatinina en pacientes tratados con vemurafenib, que generalmente ocurre en los primeros dos meses de tratamiento, cuya causa parece ser la inhibición de la secreción de creatinina tubular. La lesión renal aguda y un caso de síndrome de Fanconi también se han notificado con vemurafenib. El mecanismo preciso de la lesión renal no está claro, pero las biopsias de riñón muestran evidencia de daño tubular agudo y fibrosis intersticial. El daño renal agudo también puede ocurrir con dabrafenib, aunque la incidencia parece ser menor que con vemurafenib (12).

Trametinib y cobimetinib son inhibidores de quinasas extracelulares activadas por mitógeno 1 y 2 (MEK1/MEK2) utilizados para tratamiento de melanoma avanzado. No se han publicado informes de nefrotoxicidad asociada con la monoterapia con trametinib, aunque se ha descrito insuficiencia renal, hiponatremia y casos raros de glomerulonefritis en pacientes tratados con la combinación de BRAF e inhibidores de MEK (12).

Los inhibidores de la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) incluyen, entre otros, inhibidores de tirosina quinasa (afatinib, erlotinib y gefitinib) y anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR (cetuximab y panitumumab). Los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR (cetuximab y panitumumab) pueden producir hipomagnesemia. El mecanismo se ha atribuido a la inhibición de la señalización de EGFR en el túbulo contorneado distal, que, en condiciones fisiológicas normales, juega un papel importante en la regulación del transporte transepitelial de magnesio. El EGFR, que se expresa principalmente en los túbulos distales y colectores, participa en el mantenimiento de la integridad tubular, y la activación del EGFR conduce al crecimiento y a la generación de células epiteliales tubulares después de una lesión tubular aguda. En pacientes con factores de riesgo para sufrir lesiones renales, el tratamiento con agentes anti-EGFR podría acelerar el daño renal agudo, lo que desemboca en glomerulonefritis difusa y síndrome nefrótico (13). Se han notificado trastornos electrolíticos (hipomagnesemia, hipopotasemia e hipofosfatemia) con afatinib, erlotinib y gefitinib, aunque la incidencia general parece ser menor que con los anticuerpos mono-

clonales EGFR. Además, existen informes de casos de síndrome nefrótico con hallazgos de biopsia renal compatibles con enfermedad de cambios mínimos y nefropatía membranosa en pacientes tratados con gefitinib (14).

Bevacizumab, ramucirumab y aflibercept bloquean la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La proteinuria es un efecto de clase de todos los inhibidores de VEGF. Los hallazgos histológicos que se han reportado en pacientes tratados con bevacizumab son microangiografía trombótica y glomerulonefritis crioglobulinémica. En pacientes en tratamiento con anti-VEGF se recomienda la monitorización estrecha de función renal y proteinuria. La suspensión temporal del fármaco se lleva a cabo cuando esta exceda de 2 g en orina de 24 horas y la suspensión definitiva, cuando se alcance el rango de síndrome nefrótico (15).

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

El término *microangiopatía trombótica* (MAT) se refiere a una lesión estructural de la pared vascular (principalmente arteriolas y capilares) con engrosamiento, trombosis plaquetaria intraluminal y obstrucción parcial o completa de la luz vascular. La presencia de trombocitopenia y anemia hemolítica son características constantes de MAT y reflejan el consumo de plaquetas y hematíes en la microvasculatura. El diagnóstico diferencial de la microangiopatía trombótica en los pacientes oncológicos incluye el síndrome hemolítico-urémico atípico (SHUa) secundario a la neoplasia o a la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos. Esta toxicidad MAT es una toxicidad dependiente de dosis. Puede aparecer por una dosis acumulativa durante semanas o meses de tratamiento o puede ocurrir de forma aguda por una dosis individual inusualmente alta. Cuando se produce toxicidad a partir de una dosis acumulativa, el curso clínico se caracteriza por el desarrollo gradual de la insuficiencia renal (16).

Uno de los fármacos que con más frecuencia se ha asociado a la MAT es la gemcitabina. El interés del SHUa asociado a gemcitabina radica en su atípica presentación, con rasgos característicos como los edemas y la hipertensión de difícil control. Sin embargo, la incidencia de este síndrome asociado a la gemcitabina es raro (0,008%-2,2%), pero con una alta tasa de mortalidad (17-19). Las experiencias publicadas no apoyan el uso rutinario de la plasmaféresis en esta entidad. El tratamiento se basa en la retirada precoz del fármaco y medidas de apoyo, incluyendo diálisis si es necesario (20-22).

En algunas revisiones, se comunica el posible efecto sumatorio del oxaliplatino o del cisplatino a la gemcitabina en la etiología de la MAT por anticuerpos antiplaquetarios dependientes de oxaliplatino que ocasionan daño directo en la microvasculatura renal (23). Esta toxicidad ha de sospecharse cuando concurren a la vez anemia hemolítica y trombocitopenia.

El uso de bevacizumab se asocia al desarrollo de MAT y de hipertensión arterial en el 3%-36% de los casos, y en el 21%-64% de los pacientes puede cursar con proteinuria en cuantía importante (24,25). En ocasiones, se presenta deterioro renal progresivo o incluso fracaso renal agudo. La incidencia exacta es variable, pero se relaciona con las dosis más altas empleadas y es más frecuente en carcinomas renales. El momento de su aparición es también variable, y puede surgir tras 2-4 dosis o tras años de tratamiento con bevacizumab (26). El patrón histológico renal más frecuentemente observado en pacientes tratados con este antiangiogénico incluye lesiones similares a la MAT, mesangiólisis, trombosis intracapilar glomerular, depósitos subendoteliales y microaneurismas capilares (27). Clínicamente no suelen presentar datos de hemólisis periférica ni trombopenia, por lo que el cuadro de MAT parece limitarse al riñón y el tratamiento en estos casos sería suficiente con la retirada del antiangiogénico con mejoría progresiva de la insuficiencia renal y de la proteinuria (28). En los casos en los que aparece hemólisis periférica y trombopenia se ha llegado a precisar plasmaféresis y se ha observado un cese muy rápido de la hemólisis y una mejoría de la proteinuria (29).

El inhibidor de tirosina quinasa, sunitinib, también puede producir MAT y, al igual que el resto de agentes antineoplásicos, puede ocasionar desde clínica silente con insuficiencia renal aislada hasta un síndrome similar al síndrome hemolítico-urémico con púrpura trombocitopénica trombótica (HUS-TTP) en el otro extremo del espectro. Dado que estos pacientes pueden presentar una afectación renal aislada sin anomalías hematológicas, a menudo se requiere una biopsia renal para establecer el diagnóstico (30). No se conocen completamente los factores que predisponen a los pacientes con sunitinib a desarrollar esta complicación. Se ha especulado que la reserva renal deficiente puede ser uno de los factores predisponentes para la toxicidad renal inducida por sunitinib (31). En cuanto al tratamiento, se recomienda suspender el fármaco, control estricto de la presión arterial y plasmaféresis o diálisis en caso de deterioro rápido y grave de la función renal.

Otros agentes descritos en la etiología de MAT son adalimumab (anticuerpo monoclonal antifactor de necrosis tumoral) e inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina A) (32). En los pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas, se ha descrito también MAT, ya que son pacientes que han recibido múltiples terapias (quimioterapia citotóxica y/o la terapia inmunosupresora).

NECROSIS TUBULAR AGUDA

La necrosis tubular aguda (NTA) es la lesión renal caracterizada por el daño agudo de las células tubulares

y la alteración de su función. Las causas más comunes son la hipotensión o la sepsis, que causan hipoperfusión renal y los fármacos nefrotóxicos. Cisplatino, bevacizumab y pemetrexed son los que lo producen con mayor frecuencia. Casi el 20% de los pacientes que reciben dosis altas de cisplatino desarrollan insuficiencia renal aguda (IRA) (33). Un tercio de los casos de IRA puede ocurrir a los pocos días de la administración, a pesar de las medidas preventivas apropiadas.

Pemetrexed inhibe varias enzimas involucradas en la síntesis de purinas y pirimidina y, por tanto, de ADN. Al igual que con el cisplatino, el pemetrexed causa toxicidad tubular mediante la apoptosis de células tubulares y el bloqueo de la síntesis de ácido fólico (34). Sin embargo, el mecanismo nefrotóxico de la gemcitabina y el bevacizumab es mediante daño vascular.

Con el antiangiogénico bevacizumab, se han descritos cambios glomerulares que condicionan proteinuria y alguna microangiopatía; sin embargo, la lesión a nivel de los túbulos renales es mucho más infrecuente (35). Pese a ello, se han descrito casos clínicos con bevacizumab o sorafenib con daño tubular agudo por necrosis focal con o sin MAT (36).

La NTA por pemetrexed ocurre generalmente en las primeras dos semanas de su administración y mejora con la suspensión del fármaco. No obstante, en un estudio reciente hasta el 50% de los pacientes con tratamiento de mantenimiento con pemetrexed y bevacizumab tienen que suspenderlo debido a IRA (37). En los pacientes con poliquimioterapia, se sugiere que la insuficiencia renal aguda secundaria a bevacizumab es por mecanismo microangiopático. La NTA de las sales de platino y el pemetrexed pueden ocasionar cualquiera de las anteriores lesiones renales estructurales (38).

Al igual que con la utilización de otras drogas nefrotóxicas, la deshidratación y la utilización de otros fármacos potencialmente tóxicos para el riñón aumentan el riesgo de complicaciones graves. Con frecuencia en los pacientes oncológicos se asocian antibióticos como vancomicina, piperacilina-tazobactam y aminoglucósidos, que también producen la NTA.

GLOMERULONEFRITIS

La glomerulonefritis (GN) que con mayor porcentaje se ha asociado al cáncer es la membranosa. La relación entre glomerulonefritis membranosa (GNM) y neoplasia no es casual; se trata de un fenómeno paraneoplásico clásico. Un 25% son secundarias a un proceso tumoral; entre los más habituales destaca los cánceres de próstata y de pulmón y los tumores digestivos (39). La forma más habitual de debut es la proteinuria en rango nefrótico con o sin insuficiencia renal aguda, edemas y/o microhematuria. Entre los anticuerpos que más se han asociado a GN destaca el bevacizumab. El patrón histológico

más observado con el antiangiogénico recuerda a una MAT: mesangiolisis, trombosis intracapilar, depósitos subendoteliales y microaneurismas capilares (40). Se han descrito también otros patrones histológicos que sugieren una patogenia inmune, como patrones proliferativos focales, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis crioglobulinémicas, nefropatía con depósitos de IgA o glomerulonefritis proliferativa extracapilar (41,42).

Los inhibidores de BRAF y MEK para el tratamiento del melanoma son un gran avance para los pacientes con mutación V600 BRAF. Los inhibidores de BRAF pueden provocar nefritis intersticial y necrosis tubular aguda (43). Se han reportado casos de IRA con biopsias renales que mostraban proliferación extracapilar con reacción granulomatosa en los que la función renal se corregía tras la suspensión del fármaco. Se ha postulado que la inhibición de la vía MAP quinasa (donde actúan estos inhibidores) puede estimular fenómenos autoinmunes que podrían explicar estos daños glomerulares (proliferación extracapilar con reacción granulomatosa, necrosis fibrinoide, infiltrados perivasculares, infiltrado epitelioide por macrófagos y depósitos endomembranosos de C1 y C3) (44,45).

En relación con la GN por cambios mínimos, se ha descrito mayor incidencia en los linfomas Hodgkin, que suelen tener pobre respuesta al tratamiento con glucocorticoides y ciclosporina (46).

Los bifosfonatos que tan frecuentemente son utilizados en hipercalcemia tumoral y metástasis óseas pueden producir glomeruloesclerosis focal y segmentaria. El pamidronato intravenoso es el que con más frecuencia puede dañar el riñón con IRA por síndrome nefrótico. El tratamiento consiste en la suspensión del bifosfonato, lo que suele mejorar la función renal, aunque a veces hay insuficiencia renal crónica por el tratamiento (47).

TRASTORNOS HIDROELECTROLÍTICOS

La regulación del medio intracelular y extracelular y, por consiguiente, los desequilibrios iónicos, son algo relativamente frecuente en los pacientes con neoplasias, bien por la propia enfermedad, por los agentes antineoplásicos o por su toxicidad.

HIPONATREMIA

La hiponatremia es el más frecuente. Aproximadamente el 14% de los casos de hiponatremia observados en pacientes hospitalizados están asociados con una enfermedad maligna subyacente (48). En estos casos esta hiponatremia puede producirse por hipovolemia debido a pérdidas gastrointestinales (emesis, diarrea tóxica o infecciosa o intolerancia oral) o por disminución

de volumen circulante (tercer espacio, cirrosis o insuficiencia cardíaca). Uno de los estímulos más fuertes que inducen la liberación de vasopresina son las náuseas, por lo que un adecuado refuerzo antiemético puede ayudarnos a prevenir esta alteración iónica.

Otra etiología frecuente de hiponatremia es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o vasopresina (SIADH). Entre los tumores que con más frecuencia lo producen se encuentran el carcinoma microcítico pulmonar, los tumores de cabeza y cuello, cáncer de próstata y vejiga y linfomas.

Los agentes quimioterápicos más asociados a este síndrome son ciclofosfamida, vincristina, vinblastina, vinorelbina y cisplatino. En el caso de la ciclofosfamida, la hiponatremia se ha descrito principalmente con dosis en el rango de 30 a 50 mg/kg. Con estas dosis, se requiere gran cantidad de hidratación para evitar la cistitis hemorrágica, lo que puede empeorar aún más la hiponatremia (49). Se ha descrito SIADH también con otros fármacos utilizados en pacientes oncológicos, como inhibidores de la bomba de protones, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antibióticos como el trimetoprima-sulfametoxazol.

En la hiponatremia por SIADH, actualmente está aprobado el uso de los vaptantes, y para los pacientes con SIADH crónico, la restricción hídrica constituye el pilar de tratamiento fundamental junto con la furosemida y una dieta rica en sal.

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia, definida como calcio total sérico mayor de 10,5 mg/dl, constituye la complicación hidroelectrolítica más frecuente en oncología. Se estima que un 20-30% de los pacientes con cáncer la presentarán en algún momento de la enfermedad. Los tumores que con más frecuencia se asocian a hipercalcemia son cáncer de pulmón, mama y mieloma múltiple. Las metástasis osteolíticas con liberación local de citocinas, la secreción tumoral de hormona paratiroidea y la producción tumoral de calcitriol son los mecanismos más relacionados. El tratamiento consiste en aumentar la excreción renal de calcio mediante la hidratación intravenosa y posterior tratamiento diurético, seguido de bifosfonato o denosumab para disminuir la liberación ósea de calcio (50).

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

El síndrome de lisis tumoral es una complicación metabólica producida por la administración de quimioterapia en pacientes con neoplasias con alta carga tumoral, alto índice proliferativo y muy quimiosensibles. Las alteraciones metabólicas presentes en el síndrome de lisis tumoral son consecuencia de la liberación de forma aguda

de los productos intracelulares a la circulación (ácido úrico, potasio y fosfatos). Altos niveles de ácido úrico y fosfato aumentan la gravedad del fracaso renal agudo porque el ácido úrico precipita fácilmente en presencia de cristales de fosfato de calcio, y el fosfato de calcio precipita fácilmente en presencia de cristales de ácido úrico. Todo esto puede llevar a requerir diálisis si tras la profilaxis y el tratamiento adecuado persiste fosfatemia > 10 mg/dl, potasio > 7 mEq/l, creatinina sérica > 10 mg/dl o hiperuricemia > 10 mg/dl (51).

TOXICIDAD RENAL POR INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia (*immunecheckpoint inhibitors*) se ha convertido en el tratamiento estándar de un gran número de tumores, aumentando la expectativa de vida de los pacientes. Por ello, es una prioridad entender bien su mecanismo de acción, sus efectos adversos y la manera de evaluar su eficacia. Los efectos secundarios aparecen cuando se activa el sistema inmune y pierde la capacidad de diferenciar lo ajeno de lo propio, actuando contra diferentes órganos del propio organismo. La mayoría de los efectos adversos son leves y pueden tratarse suspendiendo temporalmente el tratamiento de inmunoterapia y/o habitualmente mediante inmunosupresión transitoria con corticosteroides. Los efectos de alto grado (de grados 3-4) a menudo requieren hospitalización y tratamiento multidisciplinar especializado.

La incidencia de toxicidad renal en pacientes tratados con un agente de inmunoterapia en monoterapia es del 1-2%, y aumenta al 5 % con las combinaciones. Los eventos de grado 3 o 4 son menores al 1% y al 2%, respectivamente (52). Tiene una mediana de aparición de 90 días tras el inicio del tratamiento. Suele aparecer un incremento de los niveles de creatinina, por lo que se aconseja analizar la función renal de forma rutinaria antes de cada administración. Microscópicamente se caracteriza por una nefritis tubulointerstitial aguda y glomerulonefritis ± microangiopatía trombótica (53). La nefritis interstitial aguda inducida por inmunoterapia se relaciona con infiltrados inflamatorios severos con o sin granuloma, asumiendo que el mecanismo de daño renal tiene que ver con la liberación masiva de células proinflamatorias a nivel renal. El tratamiento es con corticoides y debe plantearse la suspensión definitiva del fármaco de inmunoterapia.

Con ipilimumab, se han descrito casos de nefritis interstitial aguda (NIA) entre las 2 y las 12 semanas. Otra toxicidad descrita con este anticuerpo monoclonal IgG1 anti-CTLA-4 es el síndrome nefrótico, a partir del cual se han documentado casos de GN membranosa o cambios mínimos (54). El SIADH con ipilimumab se produce por un panhipopituitarismo tóxico de este fármaco, que llega a tener una incidencia del 17% en los ensayos clínicos (55).

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. Es uno de los inmunoterápicos más asociados a nefrotoxicidad, con una tasa de incidencias que puede llegar a ser del 3% (56). Estas toxicidades incluyen desde elevación asintomática de la creatinina hasta NIA en el periodo de 6 a 12 meses de uso del fármaco. En más del 75% de los casos se consigue normalización de la función renal tras el inicio de la corticoterapia en un tiempo promedio de 6 semanas (57,58).

La combinación de *immunecheckpoint inhibitors* parece reportar más toxicidad que la monoterapia con cada uno de ellos. En un estudio de fase III CheckMate 067 que se realizó para evaluar la seguridad y la eficacia de nivolumab solo o en combinación con ipilimumab e ipilimumab en monoterapia en pacientes con melanoma no tratados previamente, en estadio irreseccable o metastásico, la toxicidad renal para el brazo de la combinación fue un 5% superior al brazo control (59). En otras revisiones, la combinación de diferentes agentes inmunoterápicos se ha asociado con GN membranosas y nefritis interstitial aguda (60).

Con pembrolizumab, los casos de toxicidad renal son menos frecuentes. Se han llegado a describir incrementos de creatinina de hasta tres veces el límite de la normalidad entre 1 y 12 meses de duración del fármaco (61).

CORRESPONDENCIA:

David Gutiérrez Abad
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Fuenlabrada
Camino del Molino, 2
28942 Fuenlabrada, Madrid
e-mail: dgutierrez@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Litterst CL, Torres IJ, Guarino AM, et al. Plasma levels and organ distribution of platinum in the rat, dog, and dog fish following intravenous administration of cis-DDP (II). *J Clin Hematol Oncol* 1977;7:169.
2. Safirstein R, Miller P, Guttenplan JB. Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int* 1984;25:753.
3. Dobyant DC, Levi J, Jacobs C, et al. Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. Morphologic observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;213:551.
4. Xu EY, Perlina A, Vu H, et al. Integrated pathway analysis of rat urine metabolic profiles and kidney transcriptomic profiles to elucidate the systems toxicology of model nephrotoxicants. *Chem Res Toxicol* 2008;21:1548.
5. Portilla D, Li S, Nagothu KK, et al. Metabolomic study of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kidney Int* 2006; 69:2194.
6. Abdel-Gayoum AA, El-Jenjan KB, Ghwarsha KA. Hyperlipidaemia in cisplatin-induced nephrotic rats. *Hum Exp Toxicol* 1999;18:454.
7. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, et al. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oncologist* 2017;22:609.

8. McDonald BR, Kirmani S, Vázquez M, et al. Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 1991;90:386.
9. Takimoto CH, Remick SC, Sharma S, et al. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol* 2003;21:2664.
10. Brosnan EM, Weickhardt AJ, Lu X, et al. Drug-induced reduction in estimated glomerular filtration rate in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer treated with the ALK inhibitor crizotinib. *Cancer* 2014;120:664.
11. Yilmaz M, Lahoti A, O'Brien S, et al. Estimated glomerular filtration rate changes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Cancer* 2015;121:3894.
12. Perico L, Mandalà M, Schieppati A, et al. BRAF Signaling Pathway Inhibition, Podocyte Injury, and Nephrotic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2017;70:145.
13. Ito C, Fujii H, Ogura M, et al. Cetuximab-induced nephrotic syndrome in a case of metastatic rectal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2013;19:265.
14. Kaneko T, Shimizu A, Aoki M, et al. A case of gefitinib-associated membranous nephropathy in treatment for pulmonary adenocarcinoma. *CEN Case Rep* 2015;4:31.
15. Inauen R, Cathomas R, Boehm T, et al. Feasibility of using cetuximab and bevacizumab in a patient with colorectal cancer and terminal renal failure. *Oncology* 2007;72:209.
16. Saleem R, Reese JA, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated systematic review, 2014-2018. *Am J Hematol* 2018;93:E241.
17. Gourley BL, Mesa H, Gupta P. Rapid and complete resolution of chemotherapy-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome (TTP/HUS) with rituximab. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:1001-4.
18. Glezerman I, Kris MG, Miller V, et al. Gemcitabine nephrotoxicity and hemolytic uremic syndrome: report of 29 cases from a single institution. *Clin Nephrol* 2009;71:130-9.
19. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3038-43.
20. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(11):3038-45.
21. De Smet D, Jochmans K, Neyns B. Development of thrombotic thrombocytopenic purpura after a single dose of gemcitabine. *Ann Hematol* 2008;87:495-6.
22. Gore EM, Jones BS, Marques MB. Is therapeutic plasma exchange indicated for patients with gemcitabine-induced hemolytic uremic syndrome? *J Clin Apheresis* 2009;24:209-14.
23. Crouzet L, Edeline J, Le Du F, et al. Haemolytic uremic syndrome and gemcitabine: jaundice is not always progression in cholangiocarcinoma. *Acta Oncol* 2012;51:687.
24. Zhu X, Wu S, Dahut WL, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186-93.
25. Wu S, Kim C, Baer L, et al. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1381-9.
26. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-36.
27. Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, et al. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol* 2014;45:1918-27.
28. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-36.
29. Borrego Utiel FJ, Solórzano Mariscal R, García Verdejo FJ, et al. Afectación glomerular con patrón membranoproliferativo asociado a inmunocomplejos y microangiopatía trombótica tras tratamiento con bevacizumab: significado patogénico de los depósitos inmunes e implicaciones para el diagnóstico diferencial. *NefroPlus* 2017;9(2):1-115.
30. Noronha V, Punatar S, Joshi A, et al. Sunitinib-induced thrombotic microangiopathy. *J Cancer Res Ther* 2016;12(1):6-11. DOI: 10.4103/0973-1482.172575
31. Izzedine H, Massard C, Spano JP, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46:439-48.
32. Remuzzi G, Bertani T. Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1989;13:261.
33. Oh GS, Kim HJ, Shen A, et al. Cisplatin-induced kidney dysfunction and perspectives on improving treatment strategies. *Electrolyte Blood Press* 2014;12(2):55-65.
34. Vootukuru V, Liew YP, Nally JV Jr. Pemetrexed-induced acute renal failure, nephrogenic diabetes insipidus, and renal tubular acidosis in a patient with non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2006;3:419-22.
35. Abbas A, Mirza MM, Ganti AK, et al. Renal toxicities of targeted therapies. *Targ Oncol* 2015;10(4):487-99. DOI: 10.1007/s11523-015-0368-7
36. Usui, et al. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factors inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol* 2014;45(9):1918-27.
37. Sassier M, Dugué AE, Clarisse B, et al. Renal insufficiency is the leading cause of double maintenance (bevacizumab and pemetrexed) discontinuation for toxicity to advanced non-small cell lung cancer in real world setting. *Lung Cancer* 2015;89(2):161-6.
38. Karasawa T, Steyger PS. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol Lett* 2015;237(3):219-27.
39. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006;70:1510-7.
40. Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, et al. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol* 2014;45:1918-27.
41. Yahata M, Nakaya I, Sakuma T, et al. Immunoglobulin.A nephropathy with massive paramesangial deposits caused by anti-vascular endothelial deposits caused by anti-vascular endothelial growth factor therapy for metastatic rectal cancer: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2013;6:450.
42. Vell Roman A, Sampron Rodríguez M, Pazos Airas B, et al. Nefropatía tras la administración de inhibidores de la angiogénesis. *Nefrología* 2011;31:221-2.
43. Maanaoui M, Saint-Jacques C, Gnemmi V, et al. Glomerulonephritis and granulomatous vasculitis in kidney as a complication of the use of BRAF and MEK inhibitors in the treatment of metastatic melanoma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(25):e7196.
44. Jhaveri KD, Sakhiya V, Fishbane S. Nephrotoxicity of the BRAF inhibitors vemurafenib and dabrafenib. *JAMA Oncol* 2015;1:1133-4.
45. Launay-Vacher V, Zimmer-Rapuch S, Poulalhon N. Acute renal failure associated with the new BRAF inhibitor vemurafenib: a case series of 8 patients. *Cancer* 2014;120:2158-63.
46. Teuma C, Perier-Muzet M, Pelletier S. New insights into renal toxicity of the B-RAF inhibitor, vemurafenib, in patients with metastatic melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;78:419-26.
47. Audard V, Larousserie F, Grimbert P, et al. Minimal change nephrotic syndrome and classical Hodgkin's lymphoma: report of 21 cases and review of the literature. *Kidney Int* 2006;69:2251.
48. Markowitz GS, Bomback AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: direct cellular injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1291.
49. Gill G, Huda B, Boyd A, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia-a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:246.

50. Salido M, Macarrón P, Hernández-García C, et al. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:636.
51. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1722.
52. Howard SC, Trifilio S, Gregory TK, et al. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. *Ann Hematol* 2016;95:563.
53. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017;18:e143-52.
54. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(4):i119-43.
55. Hirsch J, Wanchoo R, Devoe C, et al. Incidence of AKI in immune checkpoint inhibitors, single center study. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:763.
56. Chodakiewitz Y, Brown S, Boxerman JL, et al. Ipilimumab treatment associated pituitary hypophysitis: clinical presentation and imaging diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;125:125-30.
57. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558,ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2004-12.
58. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
59. EMA. European Public Assessment Report Opdivo (EMA/CHMP/76688/2015).
60. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
61. Murakami N, Borges T, Yamashita M, et al. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Clin Kidney J* 2016;9:411-7.
62. Izzedine H, Mathian A, Champiat S, et al. Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J* 2019;12(1):81-8.