

Lesión renal aguda en personas con cáncer

Alejandro Y. Meraz Muñoz @nephroguy

Universidad de Toronto, División de Nefrología - Escuela de Salud Pública Dalla Lana

Introducción

En las últimas dos décadas hemos sido testigos de importantes avances en oncología. No solo en novedosas terapias oncológicas, si no también en abordajes diagnósticos y cuidados de soporte. Estos avances han tenido como resultado mejorías en la expectativa y calidad de vida de las personas con cáncer. Sin embargo, la mejoría en estos desenlaces ha traído consigo un aumento en las complicaciones relacionadas al cáncer, entre ellas, la incidencia de lesión renal aguda (LRA), tanto en el ámbito ambulatorio, como en pacientes hospitalizados. Es tal su relevancia clínica que la LRA en personas con cáncer es la principal cause de consulta por parte de los oncólogos hacia los nefrólogos.

El cáncer, ya sea hematológico o un tumor sólido, agrega una capa de complejidad a la LRA, por la interacción que existe entre los factores de riesgo propios de la persona, los inherentes a la neoplasia en cuestión (Tabla 1) y a su tratamiento. Si bien es cierto que el abordaje clínico tradicional que considera a la LRA como prerrenal (hemodinámica), renal (intrínseca) y posrenal (obstructiva) es válido, no debemos de perder de vista que la LRA en estas personas puede deberse al cáncer *per se*, a su tratamiento o a ambos (Figura 1). A continuación, se presentan un resumen de la epidemiología y algunas de las causas mas comunes de LRA en personas con cáncer¹. Temas que no serán abordados son: LRA asociada al trasplante de células hematopoyéticas, síndrome de lisis tumoral, invasión directa del parénquima renal y glomerulopatías que se presentan como un síndrome preneoplásico.

Tabla 1. Factores de riesgo para LRA en personas con cáncer

Factores relacionados a la persona	Factores relacionados al cáncer
Edad > 65 años	Neoplasia hematológica
Enfermedad renal crónica preexistente	Niveles elevados de cadenas ligeras en MM

Diabetes mellitus	Carga tumoral elevada – lisis tumoral
Hipertensión	Presencia de hipercalcemia
Uso de IECA/ARA2	Nefrectomía en cáncer renal
Uso de nefrotóxicos	Tratamiento con sales de platino
Admisión a terapia intensiva	Trasplante de células hematopoyéticas

*ARA2: Inhibidores del receptor de angiotensina 2. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. MM: mieloma múltiple

Epidemiología

La incidencia acumulada reportada de LRA en personas con cáncer es de 17.5 y 27% a uno y cinco años después del diagnóstico de cáncer, siendo mieloma múltiple, leucemia y los cánceres de riñón, hígado y vejiga, las neoplasias con una mayor asociación a LRA. Por otro lado, también se ha reportado que del 2007 al 2014 la tasa de LRA en personas recibiendo tratamiento oncológico se ha incrementado de 18 a 53 por 1000 personas/año. En pacientes críticamente enfermos las incidencias de LRA y aquellos que requiere terapia de remplazo renal han sido de hasta 60% y 40% respectivamente. Sin embargo, la mayor parte de esta información se ha generado en personas con cáncer hematológicos. Estos datos provienen de reportes en Europa y Canadá, desafortunadamente aun no contamos con datos en Latinoamérica¹.

Lesión renal aguda asociada al tratamiento del cáncer

Lesión renal aguda hemodinámica

La LRA hemodinámica o prerrenal, es la causa más frecuente de LRA en personas con cáncer. Aproximadamente 60 a 80% de las personas con cáncer experimentan anorexia, náuseas, vómito o diarrea en el curso de su enfermedad teniendo como consecuencia hipovolemia e hipoperfusión renal. Estos síntomas se presentan principalmente en personas sometidos a quimioterapia o radioterapia. Sin embargo, incluso terapéuticas novedosas como los

inhibidores de punto de control (*check-point*) pueden asociarse a colitis severa e insuficiencia adrenal que pueden causar hipovolemia.

Existen otros escenarios que pueden presentar LRA hemodinámica pero asociada a sobrecarga de volumen (edema), estas son personas con falla cardíaca (por ejemplo, con historia de exposición a antraciclinas) o cirrosis hepática, condiciones bastante comunes en personas con cáncer. En particular, el síndrome oclusivo sinusoidal es una entidad rara observada en personas sometidos a trasplante de células hematopoyéticas y que tiene una presentación clínica similar al síndrome hepatorenal.

En general, una historia y examen físicos apropiados son las mejores herramientas para hacer el diagnóstico de LRA hemodinámica. Sin embargo, el examen del sedimento urinario y uso de ultrasonido a pie de cama (POCUS) como adyuvante en la evaluación hemodinámica de estas personas, son herramientas que se han vuelto fundamentales para diagnosticar casos complejos. El tratamiento debe de ser dirigido hacia mejorar la perfusión renal que en la gran mayoría de los casos se lograra con líquidos intravenosos¹.

Lesión renal aguda asociada al uso de inhibidores de punto de control.

Los inhibidores de puntos de control o *check-point* son una novedosa inmunoterapia que ha cambiado el pronóstico de muchas personas con cáncer. Su acción consiste en activar al sistema inmune bloqueando la interacción de este sistema con puntos de control inhibitorios. Se dividen en dos grandes grupos: inhibidores de CTLA-4 e inhibidores de PL1. Actualmente se han aprobado para el tratamiento de melanoma, cáncer de pulmón, cáncer renal y urotelial y cáncer de mama, entre otros.

Al ser drogas que activan al sistema inmune, sus principales efectos adversos son de índole autoinmune, siendo las más frecuentes dermatitis, colitis, neumonitis y endocrinopatías. La incidencia de LRA en general en personas bajo tratamiento con inhibidores de *check-point* es del 17%, sin embargo, solo 4% se han asociado a una toxicidad directa. En estudios histopatológicos

la lesión más frecuentemente descrita es nefritis intersticial, aunque también se han encontrado vasculitis y microangiopatía trombótica. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de LRA asociada a inhibidores de *check-point* son haber tenido previamente otro efecto adverso relacionado al uso de estas drogas y al uso de inhibidores de bomba de protones, sin embargo, la ocurrencia de LRA sigue siendo impredecible.

Para su diagnóstico puede bastar la historia de exposición a inhibidores de *check-point*, factores de riesgo (Tabla 1) y curso clínico, sin embargo, vale la pena contar con una biopsia renal siempre que las condiciones del paciente lo permitan. El tratamiento de LRA asociada a inhibidores de *check-point* tiene como base suspender la droga y administrar corticoesteroides sistémicos. En casos refractarios se puede utilizar micofenolato de mofetilo o infliximab aunque la evidencia de su efectividad es escasa. Una vez resuelto el cuadro agudo, se puede reintroducir el medicamento con una vigilancia estrecha².

Microangiopatía trombótica.

La microangiopatía trombótica (MAT) es una de las complicaciones más difíciles de diagnosticar y de las más temidas por sus pocas intervenciones terapéuticas efectivas. Se caracteriza por trombocitopenia, microtrombosis, isquemia y daño a órganos blanco. Es importante recordar que la MAT es un patrón de daño común para varias etiologías. En personas con cáncer puede ser secundaria al tumor *per se* o al tratamiento oncológico, siendo esta última la más frecuente.

La MAT secundaria a cáncer se observa en adenocarcinomas productores de mucina siendo cáncer gástrico, mama y pulmón los más frecuentemente asociados. Se asocia a un cáncer ya avanzado dado que 90% de los casos se han descrito en enfermedad metastásica. Por si fuera poco, este subtipo además se puede asociar a cierto grado de coagulación intravascular diseminada, lo cual no se observa en la MAT asociada a fármacos. Por otro lado, la MAT asociada al uso de quimioterapia convencional (tipo 1), y terapias blanco que inhiben la vía del factor de crecimiento vascular endotelial o VEGF (tipo 2) son más frecuentes que la secundaria al cáncer. A pesar de compartir diversos mecanismos de daño, la MAT asociada a fármacos se ha

dividido en dos tipos ya que sus características clínicas y de pronóstico son diferentes. En la tabla 2 se resumen sus principales características:

Tabla 2: Características de la Microangiopatía trombótica secundaria a fármacos oncológicos.

	Tipo 1: Asociada al uso de quimioterapia convencional	Tipo 2: Asociada al uso de Inhibidores del VEGF
Agente	Gemcitabina, sales de platino, doxorubicina, mitomicina-C	Bevacizumab, aflibercept, ITK. (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib)
Inicio	Retardado. Usualmente 6-12 meses del inicio del tratamiento.	Puede ser inmediato o retardado, dentro de los primeros dos años.
Efecto de la dosis	Acumulativo y dosis dependiente.	Independiente de la dosis.
Cuadro clínico	Hipertensión, LRA, anemia, trombocitopenia. Edema pulmonar y SIRA son frecuentes. Daño renal irreversible.	Hipertensión, proteinuria y LRA. Solo la mitad tiene manifestaciones hematológicas. Daño renal reversible.
Tratamiento	Suspender el tratamiento y soporte. Escasa evidencia del uso de esteroides, rituximab y eculizumab.	Suspender el tratamiento y soporte. IECA/ARA2 para el tratamiento de la hipertensión y proteinuria.
Pronóstico	Mal pronóstico renal y mortalidad del 75% a 4 meses.	Buen pronóstico.

*ARA2: Inhibidores del receptor de angiotensina 2. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ITK: inhibidores tirosina-quinasa. LRA: lesión renal aguda.

Desafortunadamente no existe un tratamiento en específico para la MAT asociada a cáncer o a fármacos oncológicos. El tratamiento de soporte que podemos ofrecer incluye discontinuar drogas que puedan haber precipitado la MAT, control de la presión arterial con inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona que además mejoran la proteinuria, vigilancia estrecha de

la función renal y terapia de remplazo renal en personas con complicaciones de la LRA. No existe evidencia suficiente para recomendar terapias avanzadas como plasmaféresis, rituximab o eculizumab y deberán ser consideradas caso por caso³.

Lesión renal aguda asociada al cáncer

Nefropatía por cilindros

La nefropatía por cilindros o riñón de mieloma es el epítome de LRA en personas con cáncer. Como su nombre lo indica, se presenta principalmente en personas con mieloma múltiple (MM) y con mucho menor frecuencia en otras neoplasias hematológicas. Esta particular patología se origina cuando una gran cantidad de cadenas ligeras libres son filtradas por los glomérulos para posteriormente agregarse a la proteína de Tamm-Horsfall, formando los denominados cilindros que ocasionan obstrucción tubular intraluminal, aumento de la presión intraglomerular y disminución de la tasa de filtrado glomerular. Por otro lado, la presencia de estos cilindros causa una importante reacción inflamatoria peritubular que a su vez puede generar necrosis tubular aguda.

El diagnóstico de esta entidad se basa en la detección de una paraproteína (mediante electroforesis o inmunofijación), de cadenas ligeras libres monoclonales en plasma o en orina, además de la presencia de otras entidades definitorias de mieloma múltiple como lesiones óseas, hipercalcemia e infiltración de la médula ósea por células plasmáticas. No es necesario contar con una biopsia renal si el diagnóstico de mieloma múltiple es contundente, sin embargo, siempre que exista duda se debe de considerar.

El tratamiento es la pronta instauración de quimioterapia con inhibidores de proteasa como el bortezomib. El uso de plasmaféresis no se recomienda para el tratamiento de estas personas. Por otro lado, los estudios aleatorizados que han evaluado el uso de hemodiálisis con filtro de

poro amplio han arrojado resultados controversiales por lo que no se recomienda su uso rutinario⁴.

Lesión renal aguda obstructiva

La obstrucción renal siempre desde de ser descartada en personas con cáncer, sobretodo en aquellas con canceres de próstata, urotelial o tumores ginecológicos. Si bien es infrecuente en la población general (< 5% de los casos) la nefropatía obstructiva que se presenta sin hidronefrosis o dilatación de las vías urinarias es un diferencial que debemos de tener presente en personas con cáncer. Se ha reportado que hasta el 60% de estos casos tienen un tumor pélvico o retroperitoneal. Otras causas de nefropatía obstructiva no dilatada son fibrosis retroperitoneal, infiltración tumoral de los sistemas colectores, peristalsis uretral alterada, o edema de las vías urinarias. Otro escenario que no es infrecuente es cuando se combina obstrucción urinaria con hipovolemia profunda ya que en estos casos la hidronefrosis puede ser mínima.

Para el diagnóstico de nefropatía obstructiva no dilatada se requiere un alto grado de sospecha clínica en personas con LRA, sobretodo si además presentan oliguria, ya que los estudios de imagen son generalmente poco conclusivos. El ultrasonido renal, un estudio no invasivo, barato y que se encuentra ampliamente disponible, es de elección para descartar esta complicación. El tratamiento mediante la derivación percutánea de la vía urinaria resulta en una rápida mejoría de la LRA¹.

Hipercalcemia

Otra causa frecuente de LRA hemodinámica es la presencia de hipercalcemia secundaria al cáncer. La hipercalcemia es un marcador de mal pronóstico y puede presentarse por diferentes mecanismos, los más comunes son invasión directa como en el MM y por producción de proteína relacionada a PTH (PTHrP por sus siglas en inglés), principalmente por canceres de pulmón, mama, renal, entre otros. Un tercer mecanismo es la sobreproducción de 1,25

dihidroxi-vitamina D, principalmente por linfomas. Finalmente, existen tumores productores de PTH aunque estos son raros.

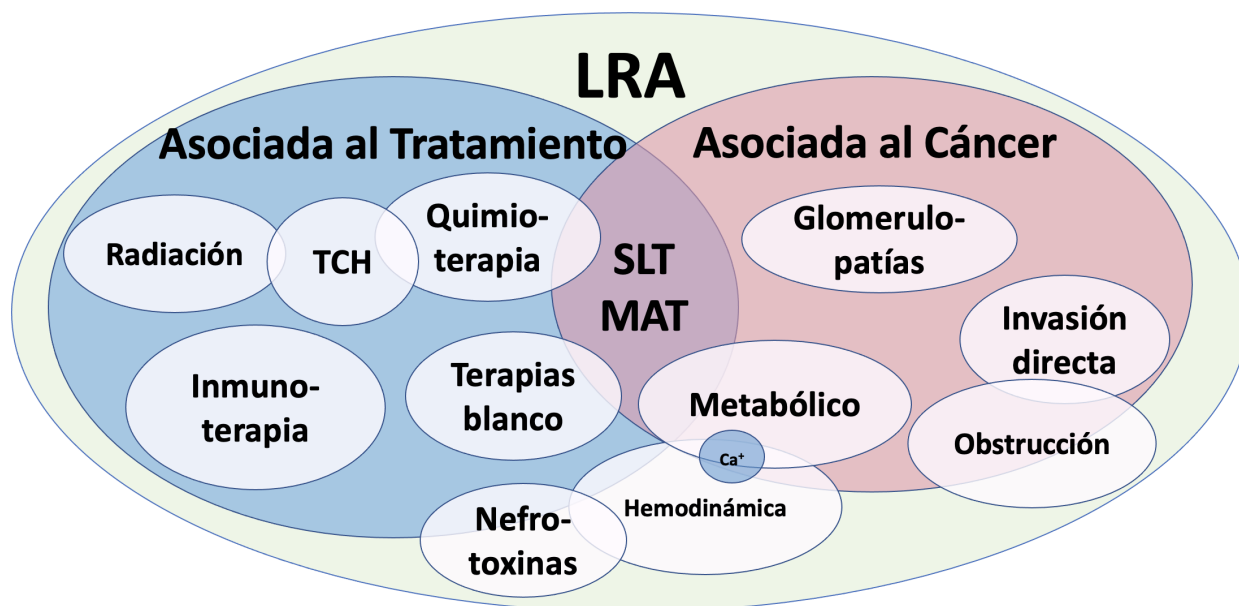
La hipercalcemia tiene varios mecanismos por los que causa LRA, el primero es por vasoconstricción de la arteriola aferente; segundo, es por sobreestimulación del sensor de calcio localizado en el asa de Henle que inhibe la acción del cotransportador NKCC causando un efecto diurético similar a furosemida. Por último, se ha postulado que disminuye la concentración de acuaporina-2 en el túbulo colector, provocando una diabetes insípida nefrogénica. Por otro lado, no es infrecuente que las personas con hipercalcemia tengan hiporexia, náuseas y vómito.

El tratamiento debe enfocarse en la corrección de hipovolemia con solución salina al 0.9%, calcitonina que produce una disminución rápida pero no sostenida del calcio sérico y bifosfonatos, principalmente zolendronato y pamidronato. Aunque el zolendronato es más efectivo no se recomienda en personas con LRA severa. El denosumab también se ha utilizado sin embargo el existe menos experiencia con este fármaco. En personas con hipercalcemia secundaria a exceso de 1,25 dihidroxi-vitamina D se pueden utilizar glucocorticoides sistémicos. El uso de diuréticos de asa se debe de reservar para personas con sobrecarga de volumen⁵.

Conclusiones

Los avances en oncología han hecho necesario el surgimiento de nuevas especialidades, como la onco-cardiología y la onco-nefrología, con la misión de complementar el manejo de estos pacientes. Es de suma importancia estar al corriente de los nuevos tratamientos oncológicos y cambios en el paradigma terapéutico y pronóstico de las personas con cáncer para poder contribuir significativamente a su cuidado.

Figura 1. Lesión renal aguda asociada al cáncer y a su tratamiento.



*Ca⁺: calcio. MAT: microangiopatía trombótica. SLT: síndrome de lisis tumoral. TCH: trasplante de células hematopoyéticas

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gudsoorkar, P., Langote, A., Vaidya, P. & Meraz-Muñoz, A. Y. Acute Kidney Injury in Patients WITH Cancer: A Review of Onconephrology. *Adv Chronic Kidney D* **28**, 394-401.e1 (2021).
2. Kitchlu, A. *et al.* Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease: A Systematic Review and Descriptive Analysis. *Kidney Int Reports* (2020) doi:10.1016/j.ekir.2020.10.002.
3. Rosner, M. H. & Perazella, M. A. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *The New England Journal of Medicine* **376**, 1770–1781 (2017).
4. Izzedine, H. & Perazella, M. A. Thrombotic Microangiopathy, Cancer, and Cancer Drugs. *American Journal of Kidney Diseases* **66**, (2015).
5. Guise, T. A. & Wysolmerski, J. J. Cancer-Associated Hypercalcemia. *New Engl J Med* **386**, 1443–1451 (2022).