

Efectos renales adversos del actual tratamiento del cáncer

Ángel Luis M. de Francisco¹, Manuel Macía², Fabiola Alonso³, Patricia García², Eduardo Gutiérrez⁴, Luis Fernando Quintana⁵, Borja Quiroga⁶, Isidro Torregrosa⁷

Grupo de Trabajo de Onconefrología de la Sociedad Española de Nefrología

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Candelaria. Tenerife

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Universidad de Valencia. Valencia

NefroPlus 2019;11(1):1-12

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El aumento de los pacientes afectados de cáncer con enfermedad renal se relaciona, en parte, con las altas tasas de incidencia de muchos tumores malignos, así como con la reducción general de las tasas de mortalidad por cáncer debida a agentes quimioterapéuticos más efectivos, que incluyen quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia. Estas terapias han conllevado un aumento en el número de pacientes con cáncer que presentan complicaciones renales. Los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer han ido cambiando con el tiempo y desde la quimioterapia clásica basada en cisplatino, aún muy presente, han aparecido tratamientos antiangiogénicos dirigidos a moléculas concretas como el *epidermal growth factor* o el *vascular endothelial growth factor*, así como inmunoterapia (inhibidores del *check-point*) o transferencia celular adoptiva (*CAR-T cell*). Todos estos tratamientos pueden asociarse, en mayor o menor medida, a lesiones renales glomerulares, insuficiencia renal aguda, nefropatías tubulointersticiales o trastornos hidroelectrolíticos. Sobre la base de las diferentes patologías renales, se revisa la nefrotoxicidad que se evidencia con la medicación oncológica que se utiliza actualmente.

Palabras clave: Cáncer. Nefrotoxicidad. Quimioterapia e inmunoterapia. Nefropatías relacionadas con cáncer.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer aumenta con la edad, así como la reducción en la tasa de filtrado glomerular (FG). La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de cáncer es de 65 años. Del 47% de los sobrevivientes de cáncer, casi la mitad tiene 70 años o más¹. En el estudio EPIRCE², realizado por la Sociedad Española de Nefrología, se observa que el 23% de los

pacientes mayores de 65 años tenía enfermedad renal crónica (ERC) grados 3-5 (FG < 60 ml/min/1,73 m²). En el estudio belga BIRMA³, un 18% de los pacientes con cáncer estudiados tenía ERC 3-5. Los datos de otros países muestran un 22% en Estados Unidos⁴, un 25% en Japón⁵ y un 15,5% en Austria⁶. En España, en pacientes hospitalizados en la sala de oncología, se encuentra un 18,2% con MDRD (*modification of diet in renal disease*) < 60 ml/min/1,73 m²⁷. Una población que envejece aumentará el número de pacientes cuyo cáncer se complicará por otras enfermedades renales agudas (IRA, insuficiencia renal aguda) o crónicas (ERC) y se espera que la asociación de casos de cáncer y de ERC se observe con mayor frecuencia en todo el mundo.

El potencial nefrotóxico de la mayoría de los agentes anticancerígenos aumenta dramáticamente en presencia de una ERC preexistente. En consecuencia, las áreas importantes de mejora en la atención de los pacientes con cáncer son, primero, una deter-

Correspondencia: Ángel Luis M. de Francisco

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Avda. Valdecilla, 25. 39008 Santander.

angelmartindefrancisco@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

minación correcta del FG y, en segundo lugar, una prevención de los efectos nefrotóxicos de los medicamentos anticancerosos. La evaluación del FG se utiliza para guiar las prescripciones, el ajuste de los agentes de quimioterapia y las decisiones quirúrgicas en pacientes con cáncer. Es conocido que el 50% de los medicamentos contra el cáncer se excretan predominantemente en la orina y que el 80% de los pacientes reciben medicamentos potencialmente nefrotóxicos para los cuales se debe ajustar la dosis⁸. Numerosos agentes quimioterapéuticos se han asociado con diversas toxicidades renales, y aquí se discuten las diversas toxicidades que afectan varias partes de la nefrona (fig. 1).

ENFERMEDAD GLOMERULAR ASOCIADA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Las enfermedades glomerulares se asocian con muchas neoplasias malignas sólidas y hematológicas. La nefropatía membranosa se ha asociado clásicamente con tumores malignos sólidos; la nefropatía por lesiones glomerulares mínimas (LGM) se ha descrito comúnmente con neoplasias hematológicas, especialmente con linfoma no hodgkiniano, y se reconoce cada vez más que la glomerulonefritis membranoproliferativa está asociada con neoplasias hematológicas crónicas como la leucemia linfocítica crónica⁹.

Además, varios fármacos quimioterápicos y nuevos agentes dirigidos a genes/proteínas específicos (*target therapies*), que son tratamientos eficaces contra el cáncer, pueden inducir una serie de efectos glomerulares renales adversos (tabla 1).

Microangiopatía trombótica inducida por quimioterapia

La microangiopatía trombótica (MAT) representa la forma más grave de lesión de células endoteliales vasculares que ocurre sistémicamente y dentro del parénquima renal¹⁰. Es un síndrome que se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos, prueba de Coombs negativa, haptoglobina baja y aumento de la lactato deshidrogenasa [LDH]), trombocitopenia

y grados variables de lesión del órgano terminal, incluida la lesión renal aguda (LRA).

La MAT se define patológicamente por trombos vasculares localizados en las arteriolas preglomerulares o lesiones glomerulares como los trombos de fibrina en los capilares (fig. 2).

Aunque hay otras causas de MAT no relacionadas con fármacos, y que no se contemplarán aquí (deficiencia o mutaciones de ADAMTS-13, mutaciones del complemento, déficit de factor H, etc.), se han sospechado muchos medicamentos diferentes como causa de MAT:

- MAT inducida por fármacos (DITMA). Reacción inmune que puede ocurrir después de la exposición a cualquier cantidad del fármaco y se debe a un mecanismo idiosincrásico, dependiente de anticuerpos, quinina y otros, con múltiples células afectadas por anticuerpos dependientes de fármacos.
- MAT mediada por fármacos (DITMA). Reacción relacionada con la dosis tóxica que no involucra anticuerpos dependientes de fármacos. Los síndromes mediados por toxicidad generalmente están relacionados con la dosis. Existen medicamentos contra el cáncer que pueden causar MAT mediada por toxicidad¹¹ (tabla 2).

La inhibición de la función del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en las células endoteliales renales y los podocitos causa el desarrollo gradual de la MAT glomerular¹². Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) causan disfunción endotelial y agregación plaquetaria, posiblemente a través de la inhibición de la prostaciclina. El cese del agente responsable era, hasta el momento, la única forma de aliviar la MAT, pues los corticosteroides en dosis altas, la plasmaféresis y los agentes antiplaquetarios no habían demostrado efectividad¹³.

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de C5 usado para el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) debido a anomalías del factor del complemento (es el único agente aprobado para el tratamiento del SHUa primario). Previene la formación de C5a y, por ende, del complejo de ataque a la membrana (C5b9) en la vía alternativa del sistema del complemento, lo que inhibe la coagulación sistémica inapropiada¹⁴. Dadas las similitudes de DITMA y SHUa, la idea de utilizar la inhibición del complemento como tratamiento en este trastorno parecía razonable. Weitz et al reportaron una serie de casos de 7 pacientes con SHUa secundario a fármacos quimioterápicos (4 gemcitabina, 1 bevacizumab, 1 bleomicina y 1 dasatinib), cuyo curso clínico y estudios de laboratorio fueron consistentes con dicho diagnóstico y que se trataron con éxito con eculizumab¹⁵. La respuesta de eculizumab también ha sido positiva en la MAT inducida por gemcitabina y carfilzomib, aunque no en todos los casos, y es muy dependiente de la rapidez en la instauración de este^{16,17}. En la reciente publicación de la serie francesa de MAT secundarias, se recogen 564 pacientes, de los que el 27% (144 pacientes) desarrolló la microangiopatía por fármacos. De estos, destacaron 11 casos asociados a gemcitabina (8%) y 4 relacionados con inhibidores del VEGF (3%)¹⁸.

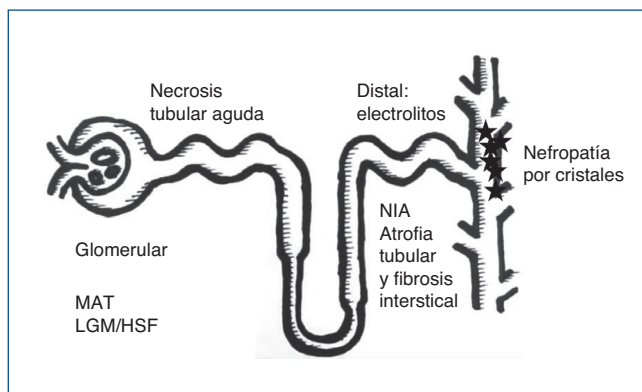


Figura 1. Terapias contra el cáncer: toxicidades que afectan varias partes de la nefrona.

HSF: hialinosis segmentaria y focal; LGM: lesiones glomerulares mínimas; MAT: microangiopatía trombótica; NIA: nefritis intersticial aguda.

Tabla 1. Enfermedad glomerular inducida por tratamientos anticáncer

Fármaco	Histopatología renal
Fármacos citotóxicos	
Mitomicina C	MAT
Gemcitabina	MAT, MPGN
Bleomicina	MAT
Vincristina	MAT
Cisplatino	MAT (raro)
CNI (tacrolimus, ciclosporina)	MAT
Inhibidores mTOR (sirolimus, temsirolimus, everolimus)	MAT, GNMP, HSF, LGM, MN, IgA
Antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina)	MAT, HSF, LGM
Agentes diana (<i>targeted agents</i>)	
Anti-VEGF (bevacizumab)	MAT
Inhibidores de la tirosina cinasa (axitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, sunitinib)	MAT, HSF
Inmunoterapia	
Inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab)	LGM; <i>lupus-like nephritis</i>
Interferones	MAT, HSF, LGM

CNI: inhibidores de la calcineurina; CTLA-4: antígeno CT-4 anticitotóxico de los linfocitos T; HSF: hialinosis segmentaria y focal; LGM: lesiones glomerulares mínimas; MN: nefropatía membranosa; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; mTOR: *mammalian target of rapamycin*; MAT: microangiopatía trombótica; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

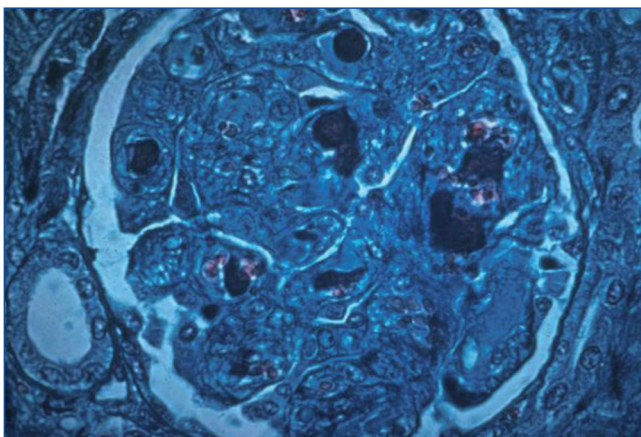


Figura 2. Microangiopatía trombótica: trombos fibrinoplaquetarios ocluyen total o parcialmente las luces capilares de un número variable de glomérulos.

Enfermedad por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria

La enfermedad por LGM es una causa importante de síndrome nefrótico idiopático, que se caracteriza por una proteinuria elevada con síndrome nefrótico completo que conduce a edema. El rasgo patológico de la enfermedad es la ausencia de alteraciones visibles mediante microscopía óptica y fusión podocitaria difusa mediante microscopía electrónica¹⁹. En general existe una buena respuesta a los esteroides, pero la recurrencia frecuente de la enfermedad requiere terapias adicionales asociadas con los esteroides.

La dependencia de fármacos y las recaídas frecuentes pueden causar la evolución de la enfermedad a glomerulosclerosis focal y segmentaria (HSF) a lo largo del tiempo, con la presencia de lesiones escleróticas que involucran segmentos focales de glomérulos (fig. 3). Las diferencias entre las 2 condiciones no están

Tabla 2. Medicamentos contra el cáncer que pueden causar microangiopatía trombótica (MAT) mediada por toxicidad

Fármacos antiangiogénicos (inhibición de la vía del VEGF): bevacizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib y axitinib

Agentes quimioterapéuticos convencionales, como gemcitabina, mitomicina C, cisplatino, bleomicina y vincristina

Interferón

Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina, tacrolimus

Agentes antiplaquetarios, como las tienopiridinas

Inhibidores de mTor: sirolimus

mTOR: *mammalian target of rapamycin*; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

bien definidas, ya que los mecanismos moleculares pueden ser compartidos por las 2 enfermedades. La HSF y la LGM se denominan "podocitopatías"²⁰.

Las LGM se han asociado comúnmente con neoplasias malignas hematológicas como el linfoma de Hodgkin, el linfoma no hodgkiniano y las leucemias, el mieloma múltiple, el timoma, el cáncer broncogénico, el cáncer de colon y el granuloma linfoide eosinófilo (enfermedad de Kimura).

Hay casos de LGM secundarias para los que se ha planteado la hipótesis de una causa directa. Se han reportado asociaciones de fármacos, como la D-penicilamina, la salazopirina, el mercurio y el oro, en los que la proteinuria remite después de su retirada. La quimioterapia y los fármacos relacionados que se han asociado con las LGM son interferones, lenalidomida, pamidronato, antraciclinas e inhibidores de mTOR —*mammalian target of rapamycin*— (tabla 3). En este caso, la conclusión es que las moléculas pueden modificar la estructura de los podocitos,

lo que induce un defecto reversible que subyace a la naturaleza transitoria del proceso del podocito. Las dosis altas de pamidronato se han descrito como el agente etiológico en la HSF colapsante, una variante morfológica distinta y más grave que se caracteriza por plegamientos y "colapso" del basamento glomerular²¹.

La interrupción del fármaco (con o sin terapia con glucocorticoides) es eficaz para revertir la proteinuria en pacientes con enfermedad por LGM, pero menos efectiva en pacientes con HSF, especialmente en la variedad colapsante²².

LESIÓN (NECROSIS) TUBULAR AGUDA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

La LRA (o AKI, del inglés *acute kidney injury*), anteriormente llamada IRA, se define comúnmente como una disminución brusca o rápida de la función renal, que abarca tanto la lesión (daño estructural) como el deterioro (pérdida de la función).

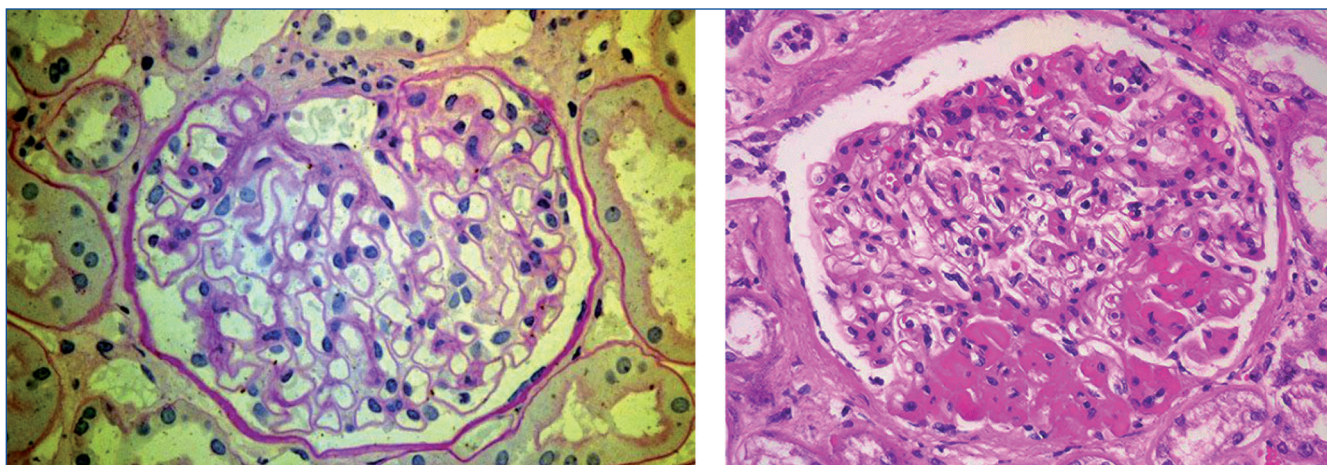


Figura 3. Enfermedad por cambios mínimos (izquierda) con ausencia de alteraciones visibles. Glomerulosclerosis focal y segmentaria (derecha) con lesiones escleróticas focales.

Tabla 3. Medicamentos asociados con enfermedad de cambios mínimos e hialinosis segmentaria y focal (HSF)³³

IFN- α , IFN- β , IFN- γ
Inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab)
Pamidronato (más raramente zoledronato o alendronato)
Litio
AINE
Inhibidores de la ciclooxigenasa-2
Sirolimus
Esteroides anabolizantes

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CTLA-4: antígeno CT-4 anticitotóxico de los linfocitos T; IFN: interferón.

En los pacientes con cáncer, la LRA tiene una etiología mixta, en la que la presencia de sepsis, isquemia y nefrotoxicidad a menudo coexisten y complican el reconocimiento y el tratamiento.

La clasificación de la LRA incluye prerrenal, nefropatía obstructiva posrenal aguda y enfermedades renales agudas intrínsecas. De estas, solo la LRA “intrínseca” representa una verdadera enfermedad renal, mientras que la LRA prerrenal y posrenal son la consecuencia de enfermedades extrarrenales que conducen a la disminución de la tasa de FG.

En la LRA intrínseca están involucradas 4 estructuras del riñón, que incluyen túbulo, glomérulo, intersticio y vasos sanguíneos intrarrenales. Las causas generales no particularmente específicas para pacientes con cáncer se muestran en la tabla 4²³.

Los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer que inducen LRA se muestran en la tabla 5²⁴.

La discontinuación de medicamentos y las medidas de apoyo son las únicas terapias bien establecidas para tratar estas formas de LRA.

Medio de contraste radiográfico

Los medios de contraste radiográficos pueden causar nefropatía inducida por contraste (CIN) (nueva nominación de la ESUR [European Society of Urogenital Radiology] de LRA poscontraste, PC-AKI)²⁵. Los pacientes con cáncer presentan con mayor frecuencia LRA de cualquier etiología, tienen más ERC, que es un

Tabla 4. Causas generales de lesión renal aguda intrínseca

Tubular	Isquemia renal (<i>shock</i> , complicaciones de la cirugía, hemorragia, traumatismo, bacteriemia, pancreatitis, embarazo)
	Fármacos nefrotóxicos (antibióticos, antineoplásicos, medios de contraste, disolventes orgánicos, anestésicos, metales pesados)
	Toxinas endógenas (mioglobina, hemoglobina, ácido úrico)
Glomerular	Glomerulonefritis posinfecciosa aguda
	Nefritis lúpica
	Glomerulonefritis IgA
	Endocarditis infecciosa
	Síndrome urémico hemolítico, trombótico
	Síndrome de Goodpasture
Intersticial	Enfermedad de Wegener
	Infección (bacteriana, viral)
Vascular	Medicación (antibióticos, diuréticos, AINE, antineoplásicos y muchos otros fármacos)
	Grandes vasos (estenosis de la arteria renal bilateral, trombosis de la vena renal bilateral)
	Vasos pequeños (vasculitis, hipertensión maligna, émbolos ateroscleróticos o trombóticos, síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénica trombótica)

Tabla 5. Necrosis/lesión tubular aguda inducida por fármacos contra el cáncer

Fármacos citotóxicos

Cisplatino (el carboplatino y el oxaliplatino son menos nefrotóxicos que el cisplatino)

Ifosfamida

Pemetrexed

Metotrexato

Pamidronato

Ácido zoledrónico

Agentes dirigidos (targeted)

Inhibidores de ALK (crizotinib)

Inhibidores de *BRAF* (dabrafenib, vemurafenib)

ALK: cinasa del linfoma anaplásico.

factor de riesgo para la LRA, frecuentemente se someten a exámenes que requieren el uso de agentes de contraste yodados para controlar la progresión de su enfermedad y viven en un ambiente nefrotóxico inducido por medicaciones que en su gran mayoría se eliminan por vía renal²⁶. La dosis acumulada de contraste yodado con procedimientos repetidos aumenta el riesgo de lesión renal y reduce la supervivencia²⁷. De hecho, en las pautas de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) se recomienda retrasar la exposición repetida durante 48 h en pacientes sin factores de riesgo de LRA inducida por contraste y durante 72 h en pacientes con diabetes mellitus o ERC preexistente. Si se desarrolla una disfunción renal aguda después de la administración de contraste, la exposición repetida debe retrasarse preferiblemente hasta que el nivel de creatinina sérica haya regresado a la línea de base.

Se aconseja, como medida preventiva, una correcta hidratación intravenosa (sin diferencias entre suero salino y bicarbonato) y la utilización de contraste isosmolar en los pacientes de riesgo (FG < 45 ml/min, especialmente en pacientes con cáncer y diabéticos).

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA

La nefritis intersticial aguda (NIA) es una variedad de LRA con hallazgos histológicos de inflamación intersticial, edema y tubulitis (fig. 4). Existen formas de enfermedades alérgicas/inducidas por fármacos, infecciosas, autoinmunes, sistémicas e idiopáticas. Los antibióticos, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son prescrip-

ciones frecuentes para los pacientes con cáncer, y parecen ser los culpables más comunes en la NIA inducida por fármacos²⁸.

La presentación clínica de la NIA es altamente variable. En ausencia de reacciones de hipersensibilidad con hallazgos “clásicos” de NIA (fiebre, erupción cutánea y eosinofilia), la manifestación clínica constante es una LRA o subaguda, junto con posibles hallazgos urinarios de piuria, hematuria y cilindros leucocitarios; especialmente en un paciente hospitalizado expuesto a múltiples medicamentos, que puede desarrollar un aumento progresivo e inexplicable de la creatinina sérica.

La NIA es la lesión renal principal inducida por los inhibidores de la coestimulación inmune (*immune checkpoints inhibitors*): ipilimumab y tremelimumab (antígeno CT-4 anticitotóxico de los linfocitos T CTLA-4) y pembrolizumab y nivolumab (anticuerpos dirigidos frente a receptores PD-1 de muerte celular programada). El mecanismo de la lesión es presumiblemente el resultado de un aumento de la inmunidad mediada por células²⁹.

Para los antagonistas de CTLA-4 (ipilimumab), la NIA aparece de 6 a 12 semanas después del inicio del tratamiento, con una distancia de hasta 26 semanas. Cuanto más tardío es el inicio, mayor es la gravedad de la NIA, que en muchas ocasiones precisa de diálisis. Para los inhibidores de PD-1 (nivolumab y pembrolizumab), la NIA aparece a los 3-12 meses después del inicio del tratamiento³⁰. La mayoría de los pacientes recupera la función renal total o parcial si la NIA se reconoce temprano (lo ideal es que este período sea < 2 semanas) y el medicamento se retira de inmediato. Los esteroides son generalmente beneficiosos, a menos que haya IRA o exista una contraindicación³¹.

Se debe considerar la exclusión de otros agentes potencialmente ofensivos (AINE, IBP), ya que en muchos casos la NIA se resolvió después de retirarse.

Otros fármacos contra el cáncer que inducen NIA son los inhibidores del gen que elabora una proteína que se llama cinasa del

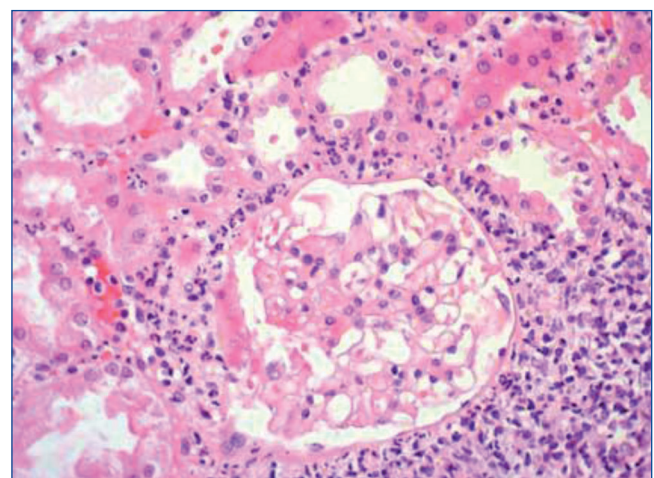


Figura 4. Nefritis intersticial aguda con infiltrados inflamatorios y edema dentro del intersticio.

linfoma anaplásico (ALK) (crizotinib), inhibidores del gen *BRAF* (dabrafenib, vemurafenib) e inhibidores de la tirosina cinasa (axitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, sunitinib) (tabla 6).

DISFUNCIÓN TUBULAR ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA Y TRASTORNOS ELECTROLÍTICOS

Síndrome de Fanconi (platinos y agentes alquilantes)

El túbulo proximal (TP) es el sitio más común de toxicidad en el riñón, ya que muchos medicamentos se excretan a través de él. El deterioro de la función normal del TP provoca la pérdida urinaria de sustancias que se reabsorben de manera predominante o exclusiva en este sitio, con las características clínicas del síndrome de Fanconi (SF) renal que se muestran en la tabla 7. El TP también reabsorbe cantidades significativas de sodio, potasio,

cloruro, magnesio y calcio, pero las vías alternativas de captación en el túbulo distal pueden compensar estas pérdidas³².

Los compuestos que contienen *platino* (cisplatino y carboplatino) y los *agentes alquilantes*, como la ifosfamida y la mercaptopurina-6, causan toxicidad aguda en el TP, que a menudo es reversible. Sin embargo, algunas personas pueden desarrollar una tubulopatía crónica, que persiste durante muchos años y puede ser progresiva. La mayor parte de la evidencia disponible sugiere que un defecto subyacente en el metabolismo de las células del TP es el mecanismo principal a través del cual la mayoría de los medicamentos causan SF³³.

En pacientes con SF establecido, el objetivo principal del tratamiento es prevenir las complicaciones derivadas de la pérdida urinaria de solutos. Para la hipofosforemia se pueden emplear los suplementos orales de fosfato y una dieta rica en fosfato. Por otro lado, dado que la 1-alfa-hidroxilasa se encuentra en el TP, los pacientes con SF también pueden requerir tratamiento con alfacalcidol o calcitriol para prevenir la desmineralización ósea. La acidosis metabólica crónica puede ser frecuente y se corrige con bicarbonato sódico oral. Sin embargo, el aumento de la pérdida renal de aminoácidos y glucosa no produce efectos desfavorables.

Tabla 6. Nefritis intersticial aguda inducida por quimioterapia (NIAg)

Agentes dirigidos (*targeted*)

Inhibidores de ALK (crizotinib)

Inhibidores de *BRAF* (dabrafenib, vemurafenib)

Inhibidores de la tirosina cinasa (axitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, sunitinib)

Agentes de inmunoterapia (*immune checkpoints inhibitors*)

Inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab)

Inhibidores de la PD-1 (nivolumab, pembrolizumab)

CTLA-4: antígeno CT-4 anticitotóxico de los linfocitos T.

Tabla 7. Características clínicas del síndrome de Fanconi renal: pérdida urinaria de solutos que se reabsorben normalmente en el túbulo proximal

Glucosuria normoglucémica

Acidosis metabólica

Aminoaciduria

Aciduria orgánica

Hipofosfatemia

Hipouricemia

Hipopotasemia

Poliuria

Agentes anticáncer que producen hiponatremia

La hiponatremia en pacientes con cáncer induce una complicación neurológica grave y reduce la supervivencia. La hiponatremia a menudo está causada por la secreción inadecuada de hormona antidiurética o vasopresina —ADH— (SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas o de cabeza y cuello. También en otros tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas, pero en tasas más bajas.

Las causas de hiponatremia en los pacientes con cáncer pueden ser por la producción ectópica de ADH por el tumor o por los efectos de medicamentos anticancerígenos y paliativos en la producción o acción de ADH. Las causas principales y los mecanismos subyacentes de la hiponatremia inducida por medicamentos se muestran en la tabla 8³⁴. La hiponatremia relacionada con el tratamiento con medicamentos es un problema cada vez más importante en la práctica clínica de oncología y puede deberse a decenas de medicamentos. Otras causas de hiponatremia en pacientes con cáncer son hipovolémicas debido a la diarrea y los vómitos causados por el tratamiento contra el cáncer.

En relación con los agentes anticancerígenos:

- La vincristina y la vinblastina son tóxicas para la neurohipófisis y el sistema hipotalámico.
- El cisplatino induce hiponatremia por 2 mecanismos: SIADH y necrosis tubular (con un aumento de las pérdidas renales de magnesio, potasio y calcio).
- La ciclofosfamida intravenosa puede causar hiponatremia por alteración en la excreción de agua al potenciar el efecto de la ADH y, posiblemente, al aumentar su liberación. Tam-

Tabla 8. Causas principales y mecanismos subyacentes de la hiponatremia inducida por fármacos

Medicamentos que afectan la homeostasis del sodio y el agua

Diuréticos

Medicamentos que afectan la homeostasis del agua

<i>Incremento en la producción hipotalámica de ADH</i>	Antidepresivos: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, protriptilina, desipramina); inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; inhibidores de la monoaminoxidasa
	Fármacos antipsicóticos: fenotiazinas (tioridazina, trifluoperazina); butirofenonas (haloperidol)
	Medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, oxcarbazepina, valproato de sodio
	Agentes anticancerígenos: alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina); compuestos de platino (cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (ciclofosfamida intravenosa, melfalán, ifosfamida); varios (metotrexato, interferones, anticuerpos monoclonales)
	Opiáceos
<i>Potenciación del efecto ADH</i>	Fármacos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina
	Antidiabéticos: clorpropamida, tolbutamida
	Agentes anticancerígenos: agentes alquilantes (ciclofosfamida intravenosa)
	AINE

Medicamentos contra el cáncer con mecanismos exactos desconocidos

Terapias dirigidas (*targeted*)

ADH: hormona antidiurética.

bién para prevenir la cistitis química, los pacientes que reciben ciclofosfamida deben beber grandes cantidades de agua (se recomienda la solución salina isotónica para reducir el riesgo de hiponatremia).

- El SIADH se registra en pacientes bajo tratamiento con interferón, interleucina (IL) 2 y levamisol, así como anticuerpos monoclonales.
- El metotrexato en dosis altas puede causar hiponatremia debido a un efecto tóxico en las áreas neurosecretoras del cerebro.
- En un metaanálisis de ensayos clínicos para evaluar la incidencia y el riesgo relativo de hiponatremia en pacientes con tumores sólidos que reciben terapias dirigidas (*target agents*), se incluyeron 13 estudios aleatorios de fase III con 6.670 pacientes tratados con 8 agentes dirigidos. La incidencia de la hiponatremia de alto grado con los inhibidores de la angiogénesis y con fármacos antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR) (anti-TKI o mAb) fue cercana al 8%. Además, el riesgo relativo (RR) de hiponatremia de alto grado con inhibidores de la angiogénesis fue de 2,69 en comparación con los anti-EGFR (anti-TKI o mAb), cuyo RR fue de 1,12³⁵. Los mecanismos exactos que subyacen a la mayor incidencia de hiponatremia en pacientes expuestos a estos agentes dirigidos aún no están claros. Estudios recientes demostraron la

actividad del VEGF en el metabolismo renal del sodio, lo que sugiere una actividad de los agentes receptores anti-VEGF/VEGF en la homeostasis del sodio³⁶.

En la hiponatremia en curso de tratamiento con fármacos, se recomienda suspender el tratamiento con estos agentes y evitar la readministración. Hay muchos textos y algoritmos para el tratamiento de la hiponatremia a los que no se hace referencia porque están fuera del alcance de este texto³⁷⁻³⁹.

Hipomagnesemia inducida por agentes anticancerígenos

- *Cisplatino*. No se une a las proteínas plasmáticas (a diferencia del oxaliplatino o el carboplatino), se filtra libremente a través del glomérulo y se acumula en las células tubulares. El posible mecanismo por el que el cisplatino induce específicamente la hipomagnesemia es la lesión directa que altera la reabsorción de magnesio en la extremidad ascendente del asa de Henle, así como en el túbulo distal⁴⁰. La toxicidad del cisplatino es dependiente de la dosis y causa apoptosis y necrosis celular en todos los compartimentos renales. La nefrotoxicidad es generalmente reversible, aunque un porcentaje de pacientes muy pequeño (< 3%) se mantiene con un FG < 29 ml/min/1,73 m² ^{41,42}. En la toxicidad renal por plati-

nos parece existir un componente de susceptibilidad individual e incluso datos recientes apuntan hacia una predisposición genética⁴³.

- **Bifosfonatos.** La hipomagnesemia puede ocurrir con los bifosfonatos como resultado de la unión de los bifosfonatos a los cationes de magnesio.
- **Anticuerpos monoclonales de cetuximab y panitumumab.** Los que se unen específicamente al receptor del EGF se asocian con una tasa alta de hipomagnesemia (60% en el caso de cetuximab). El mecanismo está relacionado con la inhibición del canal de Mg^{2+} TRPM6, que regula la absorción de magnesio en el intestino y los túbulos renales⁴⁴.

Hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia inducidas por agentes anticancerígenos

Además de la hipomagnesemia, los agentes de platino también pueden causar otras anomalías electrolíticas como la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipofosfatemia. Se consideran juntas debido a su relación con la deficiencia de magnesio y la resistencia a la corrección antes de la reposición de magnesio. Sin embargo, incluso en ausencia de un bajo nivel de magnesio, la pérdida renal de potasio, calcio y fosfato puede ocurrir como resultado del daño mediado por el platino en las membranas tubulares⁴⁰. En pacientes tratados con platino, la hipocalcemia está relacionada principalmente con la deficiencia de magnesio, ya que el magnesio es un cofactor requerido para la liberación de la hormona paratiroidea (PTH).

Los pacientes con cáncer pueden presentar hipofosfatemia. La anorexia o la desnutrición, junto con la pérdida de fosfato renal como consecuencia de la quimioterapia, son las causas principales. Ifosfamida, cisplatino e imatinib se han descrito principalmente causantes de hipofosforemia debido a la inducción de tubulopatía proximal y SF^{45,46}. Los tumores mesenquimatosos raros también causan hipofosfatemia debido a la secreción paraneoplásica de la hormona fosfatúrica, factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) que inducen la complicación conocida como osteomalacia inducida por tumor⁴⁷.

NEFROPATÍA POR CRISTALES

Se sabe que varios medicamentos que son insolubles en la orina humana precipitan dentro de los túbulos renales. La precipitación intratubular de medicamentos administrados de forma exógena o de cristales endógenos (inducidos por ciertos medicamentos) puede promover una lesión renal crónica y aguda, denominada nefropatía por cristales. El diagnóstico a menudo se realiza mediante la visualización de cristales característicos del fármaco en el sedimento de orina (especialmente cilindros cristalinos) o cristales intratubulares (con reacción celular circundante) en muestras de biopsia de riñón. Se sabe que la sulfadiazina, el aciclovir, el indinavir, el triamtereno y el metotrexato causan nefropatía cristalina⁴⁸.

La obstrucción tubular después de la precipitación de cristales intratubulares no es el principal mecanismo patógeno. La inflamación mediada por inflammasoma inducida por cristales ofrece

una nueva explicación para la lesión renal causada por el depósito de cristales intratubulares⁴⁹.

En este contexto, la IRA puede prevenirse con una dosis apropiada del fármaco, expansión de volumen con alto flujo urinario y alcalinización de la orina cuando sea apropiado. El riesgo de nefrotoxicidad inducida por metotrexato aumenta con una orina ácida (ya que el metotrexato es difícilmente soluble en una orina ácida). Por ello se recomienda la alcalinización de la orina a un pH > 7, con una solución de bicarbonato intravenoso (horas de inicio antes de la administración de metotrexato), lo que puede aumentar la solubilidad del metotrexato hasta 10 veces, si bien se trata de una recomendación teórica, pues no hay estudios que hayan demostrado su beneficio. La glucarpidasa, que metaboliza rápidamente el metotrexato en metabolitos inactivos, puede prevenir la toxicidad sistémica del metotrexato al reducir rápidamente los niveles séricos de metotrexato que siguen siendo inaceptablemente altos a pesar de la hidratación adecuada y la alcalinización urinaria⁵⁰.

NUEVOS TRATAMIENTOS CAR-T CELLS Y NEFROTOXICIDAD

Los linfocitos T portadores de un receptor quimérico (CAR-T) para un antígeno tumoral se han convertido en una prometedora estrategia para pacientes con cánceres hematológicos resistentes a otros tratamientos. Los medicamentos CAR-T aprobados por la European Medicines Agency hasta este momento se dirigen a tratar la leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria en recaída postrasplante, o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes, así como el linfoma B difuso de célula grande en recaída o refractario tras 2 o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.

Pero también se están estudiando en tratamientos de tumores sólidos como el glioblastoma multiforme, el cáncer de ovario, el cáncer de páncreas, el mesotelioma y el cáncer de próstata.

La infusión de células CAR-T puede conducir a un síndrome de liberación de citocinas debido principalmente a la IL-6 que se libera junto con otras citocinas inflamatorias. La IRA es el resultado de una combinación de la hipoperfusión renal por acúmulo de líquido en tercer espacio, la hipotensión, la miocardiopatía inducida por citocinas y por los efectos inflamatorios directos. La IRA puede ser leve y prerrenal o grave por necrosis tubular aguda, y entre las medidas para su prevención está la administración concomitante de anti-IL-6⁵¹.

CRITERIOS CON LOS QUE SE HA REALIZADO LA REVISIÓN

Búsqueda sistemática en PubMed con las palabras: *cancer nephrotoxicity, chemotherapy, targeted, immunotherapy, car-T cells*.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

Conceptos clave

1. El potencial nefrotóxico de la mayoría de los agentes anticancerígenos aumenta dramáticamente en presencia de una ERC preexistente. En consecuencia, las áreas importantes de mejora en la atención de los pacientes con cáncer son, primero, una determinación correcta del FG y, segundo, un mejor conocimiento y prevención de los efectos nefrotóxicos de los medicamentos anticancerosos.
2. En algunos casos de MAT que se han asociado a tratamientos anticancerosos, tanto convencionales (gemcitabina, mitomicina C, bleomicina y vincristina) o anticalcineurínicos como con los inhibidores VEGF (bevacizumab), el tratamiento con eculizumab ha tenido una respuesta positiva.
3. Algunos fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer pueden modificar la estructura de los podocitos causando proteinuria con lesiones histológicas glomerulares mínimas o hialinosis segmentaria y focal. Inducen un defecto reversible, por lo que la interrupción del fármaco (con o sin terapia con glucocorticoides) es eficaz para revertir la proteinuria, especialmente en aquellos con mínimas lesiones.
4. En los pacientes con cáncer, la LRA tiene una etiología mixta, en la que la presencia de sepsis, la isquemia y la nefrotoxicidad a menudo coexisten. Los mecanismos nefrotóxicos incluyen toxicidad directa por fármacos, vasoconstricción intrarrenal y obstrucción intratubular.
5. Los pacientes con cáncer son un factor de riesgo para la LRA poscontraste yodado.
6. La infusión de células CAR-T puede conducir a un síndrome de liberación de citocinas debido principalmente a la IL-6. La IRA es el resultado de una combinación de la hipoperfusión renal por acúmulo de líquido en tercer espacio, la hipotensión, la miocardiopatía inducida por citocinas y por los efectos inflamatorios directos.
7. La NIA es la lesión renal principal inducida por los inhibidores de la coestimulación inmune (*immune checkpoints inhibitors*): ipilimumab y tremelimumab (antígeno CT-4 anticitotóxico de los linfocitos T CTLA-4), y pembrolizumab y nivolumab (anticuerpos dirigidos frente a receptores PD-1 de muerte celular programada).
8. La disfunción tubular (SF) y los trastornos electrolíticos (hiponatremia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia) en los pacientes con cáncer están relacionados con múltiples causas, aunque en muchos casos relacionados con la quimioterapia clásica. No obstante, la incidencia de la hiponatremia de alto grado es cercana al 8% con los inhibidores de la angiogénesis y con fármacos anti-EGFR (anti-TKI o mAb).
9. Los anticuerpos monoclonales de cetuximab y panitumumab que se unen específicamente al receptor del EGF se asocian con una tasa alta de hipomagnesemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al; REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:799-825.
2. Otero A, De Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30:78-86.
- *** Se trata del estudio de referencia para la epidemiología de la enfermedad renal crónica en España.
3. Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer*. 2010;103:1815-21.
4. Canter D, Kutikov A, Sirohi M, Street R, Viterbo R, Chen DY, et al. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. *Urology*. 2011;77:781-5.
5. Nakamura Y, Tsuchiya K, Nitta K, Ando M. Prevalence of anemia and chronic kidney disease in cancer patients: clinical significance for 1-year mortality. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011;53:38-45.
6. Königsbrügge O, Lötsch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Chronic kidney disease in patients with cancer and its association with occurrence of venous thromboembolism and mortality. *Thromb Res*. 2014;134:44-9.

7. De Francisco AIM, Fernandez E, Cruz JJ, Casas MT, Gómez-Gerique J, León A, et al. Under-recognized renal insufficiency in hospitalized patients: implications for care. *Eur J Intern Med.* 2010;21:327-32.
- ** Estudio del filtrado glomerular en pacientes ingresados en 10 grandes centros hospitalarios españoles, con más de 14.000 pacientes analizados en los diferentes departamentos.
8. Launay-Vacher V, Spano JP, Janus N, Gligorov J, Ray-Coquard I, Oudard S, et al; Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) Study Group. Renal insufficiency and anticancer drugs in elderly cancer patients: a subgroup analysis of the IRMA study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;70:124-33.
9. Jhaveri KD, Shah HH, Patel C, Kadiyala A, Stokes MB, Radhakrishnan J. Glomerular diseases associated with cancer, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21:48-55.
10. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:1847-8.
- *** Este artículo de revisión cubre las diversas vías fisiopatológicas que pueden conducir a anemia hemolítica microangiopática y un estado procoagulante con o sin daño a los riñones y otros órganos.
11. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published case reports. *Blood.* 2015;125:616-8.
12. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008;358:1129-36.
13. Chow S, Roscoe J, Cattran DC. Plasmapheresis and antiplatelet agents in the treatment of the hemolytic uremic syndrome secondary to mitomycin. *Am J Kidney Dis.* 1986;7:407-12.
14. Al Ustwani O, Lohr J, Dy G, Levea C, Connolly G, Arora P, et al. Eculizumab therapy for gemcitabine induced hemolytic uremic syndrome: case series and concise review. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5:E30-3.
15. Weitz IC, Deloughery T. Effective treatment of chemotherapy induced atypical haemolytic uraemic syndrome: a case series of 7 treated patients. *Br J Haematol.* 2018;183:136-9.
- ** Buena respuesta con eculizumab a MAT inducida por fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer.
16. Gosain R, Gill A, Fuqua J, Volz LH, Kessans Knable MR, Bycroft R, et al. Gemcitabine and carfilzomib induced thrombotic microangiopathy: eculizumab as a life-saving treatment. *Clin Case Rep.* 2017;5:1926-30.
17. Krishnappa V, Gupta M, Shah H, Das A, Tanphaichitr N, Novak R, et al. The use of eculizumab in gemcitabine induced thrombotic microangiopathy. *BMC Nephrol.* 2018;19:9.
18. Bayer G, Von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, et al. Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:557-66.
19. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:332-45.
20. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365:2398-411.
21. Markowitz G, Appel GB, Fine PL. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1164-72.
22. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. Treatment with IFN-alpha, -beta, or -gamma is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:607-15.
23. Makris C, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016;37:85-98.
24. Rosner MH, Perazella MA. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:1770-81.
- *** Esta revisión describe áreas de conocimiento clave para médicos de UVI y nefrólogos que atienden a pacientes con cáncer y problemas renales asociados con los nuevos quimioterápicos, como lesión renal aguda y trastornos electrolíticos.
25. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28:2845-55.
- * Son las guías recomendadas por la European Society of Urogenital Radiology para la prevención de la lesión renal poscontraste yodado. Reducen los factores de riesgo sin criterios prospectivos y suponen, en nuestra opinión, un retroceso en los avances conseguidos hasta el momento con la finalidad de reducir la carga de trabajo de los departamentos de radiología.
26. De Francisco ALM, Arias M, Perez Valderrama B, Sebastia C. Lesión renal aguda poscontraste yodado en pacientes con cáncer. *Nefrología.* 2019. pii: S0211-6995(19)30057-8. [Epub ahead of print].
27. Hsieh MS, Chiu CS, How CK. Contrast medium exposure during computed tomography and risk of development of end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3388.
28. Muriithi AK, Leung N, Valeri M, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: A case series. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:558-66.
29. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, Robert C, Rouvier P, Amoura Z, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:936-42.
- *** Interesante revisión de los efectos renales de los inhibidores de *check point*, incluida la nefritis tubulointerstitial aguda y la glomerulonefritis por inmunocomplejos. El daño renal agudo observado puede revertirse después de la interrupción del tratamiento y la función renal normalizarse con corticosteroides. Cualquier retraso en el tratamiento de esta complicación podría resultar en una lesión renal definitiva e irreversible.
30. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al; Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Nephrol.* 2017;45:160-9.
31. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:461-70.
32. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM.* 2014;107:261-9.
33. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:292-309.
34. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:144-5.
35. Berardi R, Santoni M, Rinaldi S, Nunzi E, Smerilli A, Caramanti M, et al. Risk of hyponatremia in cancer patients treated with targeted therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS One.* 2016;11:e0152079.
- *** Metaanálisis en el que se incluyeron 13 estudios aleatorizados en fase III. Se incluyeron 6.670 pacientes tratados con 8 agentes diri-

- gidos: el RR de la hiponatremia de alto grado con inhibidores de la angiogénesis fue de 2,69 en comparación con los anti-EGFR.
36. Gu JW, Manning RD Jr, Young E, Shparago M, Sartin B, Bailey AP. Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor enhances dietary salt-induced hypertension in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297:R142-8.
 37. Escobar Y, Henao F, De las Peñas R, Rodríguez C. Algoritmo de tratamiento de la Hiponatremia Asociada al SIADH en el paciente oncológico. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/imagenes/stories/recursos/Algoritmo_SEOM_DE_HIPONATREMIA_OT-SUKA.pdf
 38. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. Algoritmo de Tratamiento de la Hiponatremia. SEN, SEEN, SEMI; 2012. Disponible en: http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/algoritmo_hiponatremia_2012.pdf
 39. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al; Hyponatraemia Guideline Development Group. Hyponatraemia diagnosis and treatment clinical practice guidelines. *Nefrologia.* 2017;37:370-80.
 40. Perazella MA. Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1713-21.
 41. Latha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-term renal outcomes after cisplatin treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1173-9.
 42. Zazuli Z, Vijverberg S, Slob E, Liu G, Carleton B, Veltman J, et al. Genetic variations and cisplatin nephrotoxicity: A systematic review. *Front Pharmacol.* 2018;9:1111.
 43. Oronsky B, Caroën S, Oronsky A, Dobalian VE, Oronsky N, Lybeck M, et al. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80:895-907.
 44. Maliakal P, Ledford A. Electrolyte and protein imbalance following anti-EGFR therapy in cancer patients: a comparative study. *Exp Ther Med.* 2010;1:307-11.
 45. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM.* 2014;107:261-9.
 46. Francois H, Coppo P, Hayman JP, Fouqueray B, Mougenot B, Ronco P. Partial Fanconi syndrome induced by imatinib therapy: a novel cause of urinary phosphate loss. *Am J Kidney.* 2008;51:298-301.
 47. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:R53-77.
 48. Yarlagadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:147-58.
 49. Knauf F, Asplin JR, Granja I. NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. *Kidney Int.* 2013;84:895-901.
 50. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G, et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer.* 2005;92:480-7.
 51. Jhaveri KD, Rosner MH. Chimeric Antigen Receptor Cell Therapy and the kidney. What the Nephrologist Needs to Know. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:796-8.
- *** Resalta la necesidad de un buen conocimiento del síndrome de liberación de citocinas asociado con la terapia con células CAR-T para todos los nefrólogos que atienden a pacientes con cáncer.