

Lesión renal por cisplatino, pemetrexed y pembrolizumab: un modelo de daño tubular

Ricardo Silvariño^{1,2}, María Guerrina³, Sofía San Román², Cecilia Baccino², Rubén Coitiño⁴, Óscar Noboa¹

¹Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay

²Nefrólogo. Sanatorio Americano. Montevideo. Uruguay

³Oncóloga. Sanatorio Americano. Montevideo. Uruguay

⁴Nefrólogo y nefropatólogo. Sanatorio Americano. Montevideo. Uruguay

NefroPlus 2022;14(1):75-79

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El tratamiento con cisplatino asociado a pemetrexed (quimioterapia) y pembrolizumab (inmunoterapia) constituye la primera línea terapéutica del cáncer de pulmón no escamoso metastásico. Se ha reportado lesión renal vinculada a estos fármacos, con incidencias y manifestaciones clínicas variables, lo que ha determinado en muchos casos la suspensión del tratamiento o el inicio de tratamiento corticoideo. La suspensión del tratamiento oncológico o el inicio de corticoterapia deben ser decisiones fundamentadas, por lo que la biopsia renal ocupa un lugar relevante en el proceso diagnóstico en este contexto. Se describe un caso de lesión renal en una paciente con cáncer de pulmón no escamoso metastásico y se profundiza en los hallazgos histopatológicos, su correlación clínica y los resultados terapéuticos.

Palabras clave: Cisplatino. Pemetrexed. Pembrolizumab. Lesión renal aguda. Nefropatía tubulointersticial.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con cisplatino asociado a pemetrexed (quimioterapia) y pembrolizumab (inmunoterapia) constituye la primera línea terapéutica del cáncer de pulmón no escamoso metastásico¹. Se ha reportado lesión renal vinculada a estos fármacos, con incidencias variables, manifestada como lesión renal aguda (principalmente, aunque no de forma exclusiva, por daño tubulointersticial) o desarrollo de enfermedad renal crónica. La incidencia de lesión renal es mayor con la combinación de fármacos que cuando se administran de forma aislada¹. Si bien los patrones de lesión renal están bien descritos, el desarrollo de estos implica habitualmente la suspensión del tratamiento oncoespecífico y el inicio de tratamiento corticoideo en un alto número de casos. La suspensión de un tratamiento eficaz para una enfermedad oncológica avanzada o el inicio de corticoterapia a

riesgo de generar efectos adversos (secundarios a los corticoides o a la disminución de la eficacia de la inmunoterapia) debe ser una decisión fundamentada², por lo que la biopsia renal tiene un lugar relevante en el diagnóstico. Se describe un caso de lesión renal en una paciente con cáncer de pulmón no escamoso metastásico y se profundiza en los hallazgos histopatológicos, su correlación clínica y los resultados terapéuticos. La afectación tubulointersticial casi exclusiva de esta combinación de fármacos otorga una peculiaridad al daño renal vinculado al tratamiento de este grupo de pacientes.

CASO CLÍNICO

Mujer de 71 años, con antecedente de tabaquismo (40 paquetes-año), diagnosticada de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En seguimiento radiológico anual de micronódulos pulmonares, se identificaron adenomegalias cervicales que fueron puncionadas y se estableció diagnóstico histopatológico de carcinoma pulmonar no escamoso metastásico. Se definió tratamiento inicial con cisplatino (120 mg x 4 ciclos cada 21 días) asociado a pemetrexed (800 mg x 30 ciclos cada 21 días) y pembrolizumab (200 mg x 30 ciclos cada 21 días), recibiendo este plan durante 102 semanas de tiempo total. Presentó buena respuesta clínica y radiológica, objetivándose una reducción significativa en el tamaño de los micronódulos pulmonares (con desaparición radiológica de alguno de ellos) y

Correspondencia: Ricardo Silvariño

Centro de Nefrología. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. Universidad de la República.
Av. Italia s/n, Piso 14, CP 11600.
Montevideo, Uruguay.
rsilvarino@gmail.com

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

Tabla 1. Analítica en el momento de la primera consulta nefrológica

Parámetro	Resultado
Creatininemia (mg/dl)	2,75
Azoemia (mg/dl)	96
K sérico (mEq/l)	4,1
Cl sérico (mg/dl)	110
Na sérico (mEq/l)	142
HCO3- plasmático (mEq/l)	21,3
Proteinuria/creatininuria (g/g)*	0,24
Albuminuria/creatininuria (mg/g)*	10
Hematuria (GR/campo × 100 A)*	3

*Datos en muestra de orina aislada (spot).

regresión en el tamaño de adenomegalias cervicales y mediastinales. Fue derivada a nefrólogo (24 meses después del diagnóstico) por elevación progresiva de creatininemia. En la tabla 1 se muestra el resultado de la analítica en el momento de la primera consulta. Destacaba la presencia de insuficiencia renal grave, acidosis metabólica hiperclorémica (desequilibrio aniónico conservado) y proteinuria de bajo tenor no albuminuria. Con el antecedente de la administración de pemetrexed y pembrolizumab, y la presentación de insuficiencia renal con acidosis tubular renal y proteinuria no glomerular, se planteó la presencia de lesión tubular secundaria a estos fármacos como causa de la lesión renal. Se inició tratamiento con corticoides con prednisona 1 mg/kg/día (60 mg/día).

zumab, y la presentación de insuficiencia renal con acidosis tubular renal y proteinuria no glomerular, se planteó la presencia de lesión tubular secundaria a estos fármacos como causa de la lesión renal. Se inició tratamiento con corticoides con prednisona 1 mg/kg/día (60 mg/día).

Evolución y pruebas complementarias

La respuesta inicial al tratamiento fue buena, con mejora progresiva de valores de creatininemia (fig. 1). Luego de 4 semanas con corticoides a dosis plenas (1 mg/kg/día de prednisona), presentó como complicación la reactivación de un herpes zóster multimetamérico, por lo que, junto con el tratamiento antiviral, se inició el descenso de la dosis de corticoides a 0,6 mg/kg/día, aunque tuvo que suspenderse su administración dada la persistencia de actividad infecciosa. Dos semanas después de la suspensión presentó nuevo ascenso en valores de creatininemia (v. fig. 1). Dada la evolución y el desarrollo de complicaciones vinculadas a la corticoterapia, se realizó biopsia renal para establecer un tratamiento dirigido a las lesiones halladas (fig. 2). Dado hallazgo histopatológico de extenso infiltrado mononuclear, con imágenes de tubulitis severa (fig. 2E) se reinició tratamiento corticoideo con prednisona 1 mg/kg/día con descenso progresivo de creatininemia (fig. 1). Se asoció profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (para *Pneumocystis jirovecii*) y con valaciclovir (para herpes zóster). Luego de 5 semanas de dosis plena se inició disminución progresiva lenta de prednisona (v. fig. 1).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Presentamos el caso de una paciente con lesión renal por cisplatino, pemetrexed y pembrolizumab, con extenso daño tubular agudo y crónico en la biopsia renal. El cisplatino es ampliamente

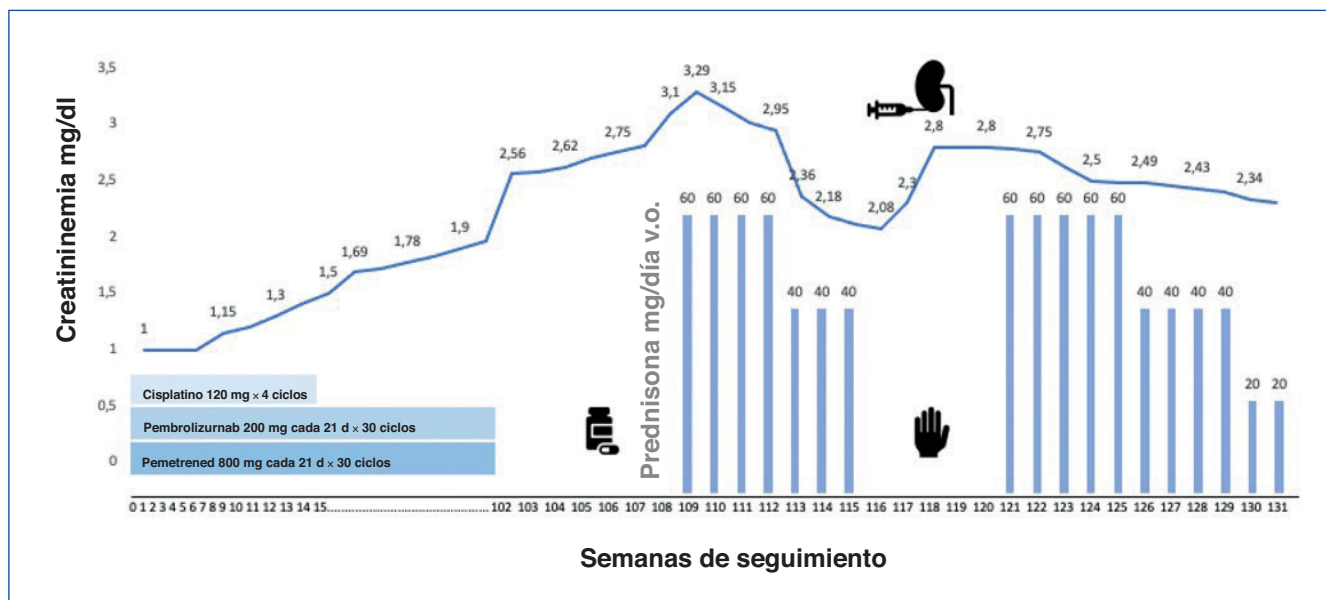


Figura 1. Variación de la creatininemia y tratamientos administrados durante el seguimiento. El primer pulso de tratamiento corticoideo se administró entre la semana 109 y la semana 115, suspendiéndose (🖐️) por la complicación infecciosa. En la semana 118 se realizó la biopsia renal (📄), reinstalándose tratamiento corticoideo en la semana 121.

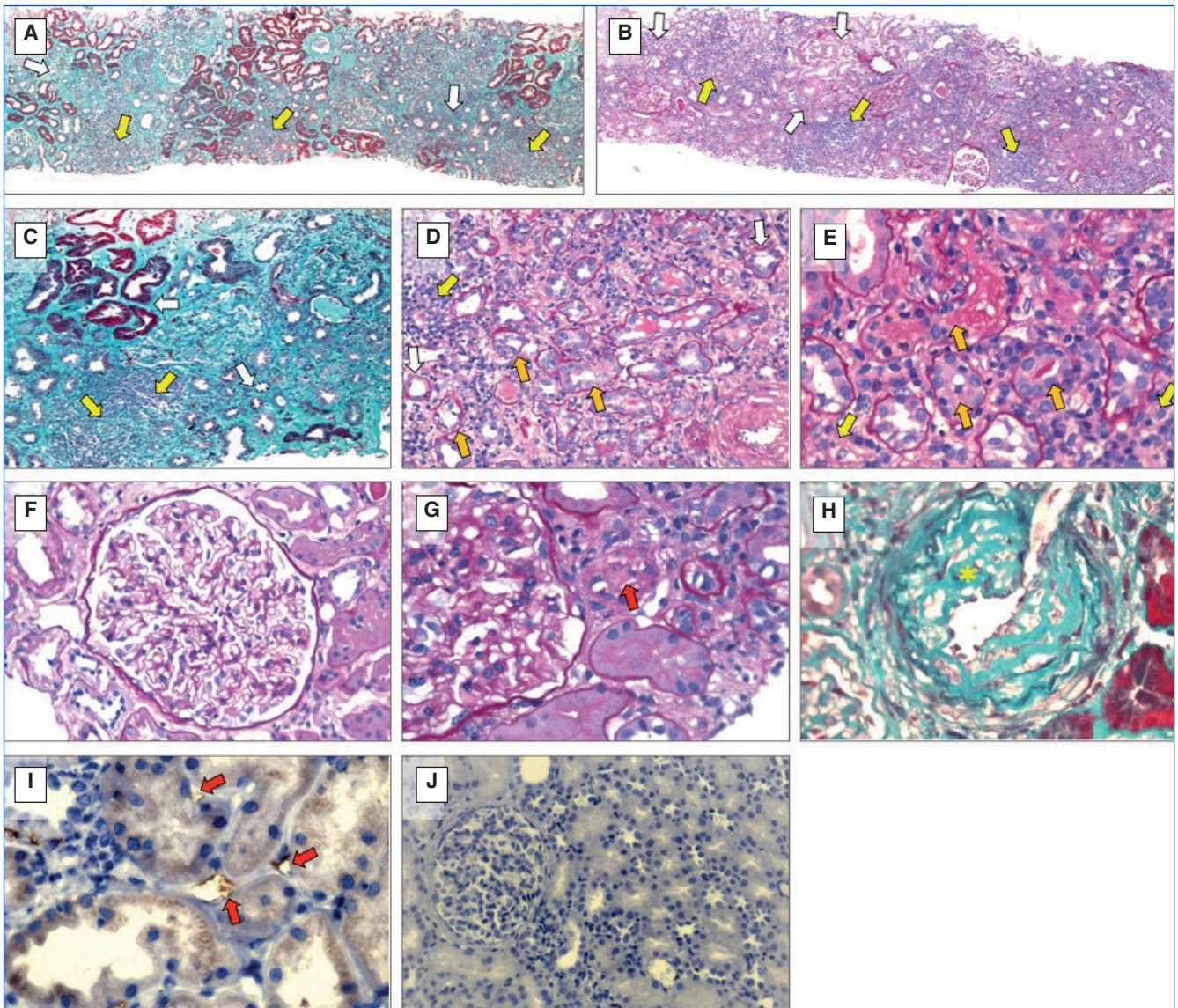


Figura 2. Histopatología renal. Fragmento cortical en el que se visualizaron 15 glomérulos, 5 obsoletos. A y B) Panorámicas (tricrómico de Masson y ácido peryódico de Schiff [PAS]) donde se visualizan áreas de intensa fibrosis intersticial y atrofia tubular (flechas blancas), con infiltrado inflamatorio mononuclear difuso (flechas amarillas). **C y D)** En imágenes a mayor aumento (tricrómico de Masson y PAS) se objetivan las áreas de intensa fibrosis intersticial y atrofia tubular (flechas blancas), con infiltrado inflamatorio mononuclear difuso (flechas amarillas) e imágenes de tubulitis (flechas naranja). **E)** Imagen (PAS) donde se visualiza infiltrado inflamatorio mononuclear (flechas amarillas) y áreas de tubulitis (flechas naranja). **F)** Imagen (hematoxilina-eosina) con glomérulo ópticamente normal. **G)** Imagen (PAS) con trombosis arteriolar aislada (flecha roja). **H)** Imagen (tricrómico de Masson) con marcada fibrosis intimal arterial con multiplicación de la limitante elástica interna (*). Para inmunohistoquímica se procesó un fragmento con 4 glomérulos, no se observaron depósitos glomerulares ni extraglomerulares de IgG, IgA, IgM, C3 ni C1q. El C4d fue positivo focal en el 20% de los capilares peritubulares (imagen I, flechas rojas) y negativo en glomérulos e intersticio (imagen J).

te utilizado como quimioterapia de tratamiento de carcinomas, sarcomas y linfomas. La nefrotoxicidad es uno de sus principales efectos adversos, a menudo reversible, pero en ocasiones permanente. Es excretado por el riñón y las concentraciones del fármaco en la corteza son muy altas comparadas con las plasmáticas¹. Ingresa a la célula tubular proximal por transportadores específicos (transportador tipo 2 de cationes orgánicos/

transportador tipo 1 de aniones orgánicos) de la membrana basolateral, concentrándose a nivel intracelular. Genera lesión celular por múltiples vías que incluyen inflamación, estrés oxidativo, apoptosis, disfunción de organelos citoplasmáticos y daño del ADN¹. La principal manifestación es la hipomagnesemia (40-100% de los pacientes), seguida de síndrome de Fanconi y con menor frecuencia acidosis tubular distal y defectos

de la concentración tubular¹. La toxicidad renal depende de la dosis y se incrementa con la administración sucesiva. La lesión renal aguda está presente hasta en el 21% de los pacientes tratados, con una frecuencia acumulada del 20% en el ciclo 1 que alcanza el 50% en el ciclo 4, en tratamientos en que se asocia pemetrexed¹. Pemetrexed es un agente antifolato que inhibe las enzimas implicadas en el metabolismo de las purinas/pirimidinas alterando la síntesis de ARN/ADN de las células tumorales. Se excreta sin cambios por los riñones (70-90% en 24 h)³. Se sugiere que el fármaco ingresa a las células tubulares proximales a través de dos vías: membrana basolateral a través de un transportador de folato reducido y membrana apical a través de la vía de transporte de folato. Dentro de la célula tubular es poliglutamado, lo que determina que no pueda transportarse fuera de la célula aumentando la concentración intracelular³. La nefrotoxicidad determina necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda, diabetes insípida nefrogénica y acidosis tubular renal entre las manifestaciones más reportadas⁴. La mayor parte de los pacientes presentan lesión renal aguda y proteinuria de bajo tenor que regularmente se estabilizan suspendido el fármaco, pero puede determinar enfermedad renal crónica (ERC) permanente⁴. En un reporte de Visser et al.⁵ en el que evalúan el compromiso renal durante el tratamiento de mantenimiento con pemetrexed en 40 pacientes con cáncer pulmonar no escamoso, describen que el 30% de los pacientes desarrollan lesión renal aguda y de estos, el 62% desarrollan ERC. En el mismo estudio, describen que el descenso del filtrado glomerular (FG) en el periodo de inducción se asocia al desarrollo de lesión renal aguda durante la fase de mantenimiento (*odds ratio* [OR]: 2,54; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,36-4,74 cada 10% de descenso del FG)⁵. Rombolà et al.⁶ eva-

luaron retrospectivamente la incidencia de lesión renal inducida por pemetrexed en 38 pacientes con cáncer de pulmón no escamoso y reportaron que el 21% desarrollaron lesión renal aguda y dentro de este grupo de pacientes una tercera parte desarrolló en la evolución ERC⁶. En la mayor parte de los reportes, el desarrollo de lesión renal vinculado a pemetrexed ocurre luego del ciclo 2, 4 o 6⁵⁻⁹. Dada la eliminación predominantemente renal del fármaco, su administración en pacientes con FG < 45 ml/min está desaconsejada. El desarrollo de lesión renal en el curso de los ciclos de tratamiento es un factor adicional que contribuye a la toxicidad renal del fármaco¹⁰. Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo IgG4 dirigido contra el receptor PD-1 (receptor de muerte celular programada tipo 1) presente en los linfocitos T. Este receptor es considerado como un punto de control inmunológico. La unión de PD-L1 (ligando del PD-1) presente en las células tumorales con su receptor linfocitario (PD-1) determina una señal inhibitoria que impide la acción citotóxica del linfocito T hacia la célula tumoral. El pembrolizumab se une al receptor PD-1, interfiere en la unión de este con PD-L1 y determina una acción antitumoral de los propios linfocitos T del individuo¹¹. Se ha reportado el desarrollo de lesión renal aguda AKIN-1 en el 24,5% y AKIN-2 en el 10% de los pacientes tratados con inhibidores PD-1¹², lo que se considera una incidencia global de lesión renal aguda del 9,9-29% en pacientes tratados con inhibidores de punto de control inmunológico (considerándose todos los fármacos del grupo en conjunto)¹¹. A diferencia de la toxicidad generada por pemetrexed, el desarrollo de lesión renal vinculada a inhibidores PD-1 se observa después de 3-12 meses de iniciada su administración¹¹. Es posible que, en esta paciente, en la que el compromiso renal, evaluado por la creatinemia, fue tardío, uno de los

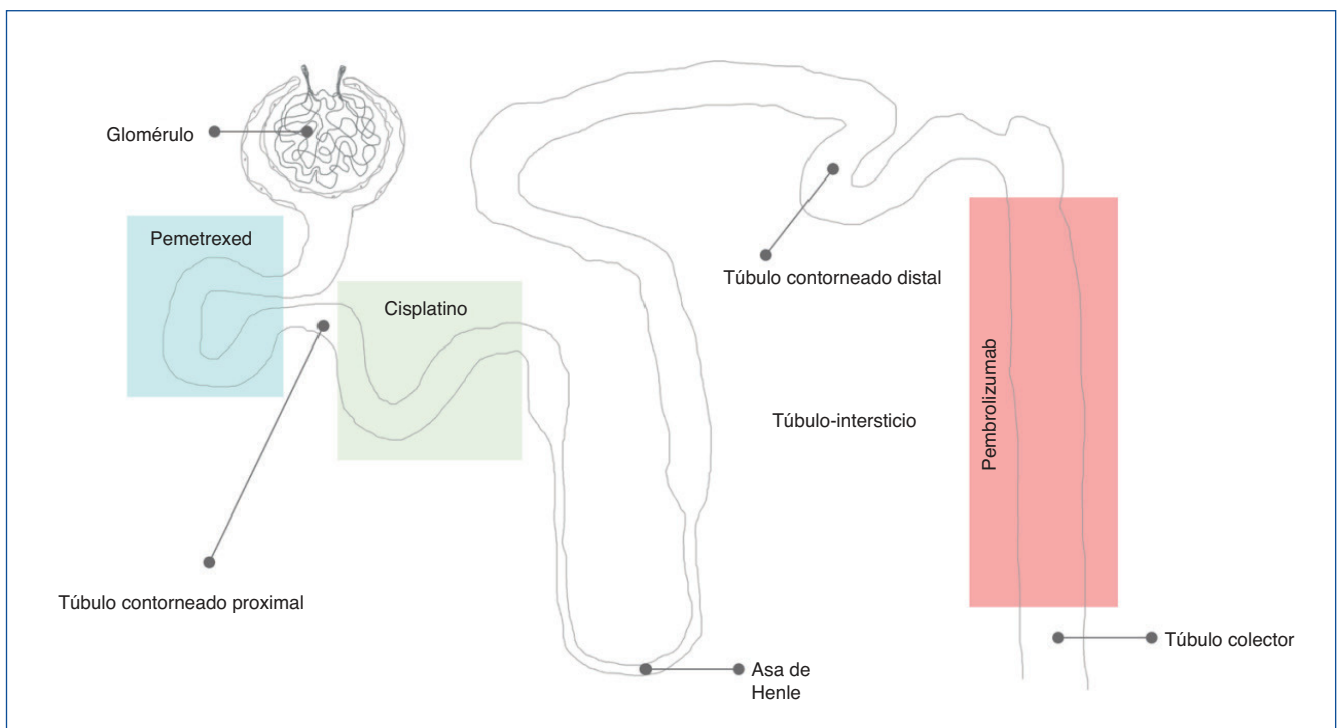


Figura 3. Lugar donde ocurre el principal daño tubular vinculado a los fármacos antineoplásicos.

principales mecanismos lesionales esté vinculado a este fármaco. La vía PD-1/PD-L1 es un punto de control tardío que regula a la baja la actividad de los linfocitos T activados. En el riñón, durante un estado inflamatorio, las células epiteliales tubulares aumentan la expresión de PD-L1 como mecanismo protector¹³. Dado que PD-1/PD-L1 no es específico de actividad antitumoral, los inhibidores del punto de control inmunitario permiten una respuesta citotóxica dirigida contra los propios tejidos del receptor. La mayor afectación tubular distal observada con este grupo de fármacos sugiere que las células tubulares distales y proximales puedan contar con un arsenal diferente de ligandos de receptores linfocíticos determinando un «privilegio inmunológico» a las células tubulares proximales en este escenario¹⁴. Dado que la incidencia de lesión renal no es baja y que las potenciales complicaciones asociadas al tratamiento corticoideo tampoco lo son, parece que el papel de la biopsia renal es clave en la toma de decisiones². A los conocidos efectos adversos del tratamiento corticoideo (infecciosos, metabólicos), se suman en pacientes tratados con anti-PD1 una menor efectividad del tratamiento antineoplásico con peores resultados oncológicos¹⁵. En función

de estas consideraciones, se recomienda frente al desarrollo de lesión renal aguda la suspensión transitoria de los fármacos, la búsqueda y corrección de todas las causas potencialmente involucradas (hipovolemia, uso de antiinflamatorios no esteroideos, obstrucción de la vía urinaria alta o baja), en caso de hallar manifestaciones de nefritis intersticial aguda (proteinuria tubular, microhematuria, piuria estéril) indicar un pulso corto de corticoides y, siempre que no haya respuesta al tratamiento inicial o se sospeche la presencia de causas alternativas de lesión renal, indicar la biopsia renal¹. En la figura 3 se señalan los sectores del túbulo donde se genera la mayor toxicidad vinculada a los fármacos descritos.

Financiación

Este trabajo no recibió ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dumoulin DW, Visser S, Cornelissen R, et al. Renal Toxicity From Pemetrexed and Pembrolizumab in the Era of Combination Therapy in Patients With Metastatic Nonsquamous Cell NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2020;15:1472-83.
- Sprangers B. Pembrolizumab-related renal toxicities: Diagnosis first, treatment later. *Clin Kidney J.* 2019;12:78-80.
- Glezerman IG, Pietanza MC, Miller V, et al. Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:817-20.
- Perazella MA. Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1713-21.
- Visser S, Huisbrink J, van't Veer NE, et al. Renal impairment during pemetrexed maintenance in patients with advanced nonsmall cell lung cancer: a cohort study. *Eur Respir J.* 2018;52:1800884.
- Rombolà G, Vaira F, Trezzi M, et al. Pemetrexed induced acute kidney injury in patients with non-small cell lung cancer: reversible and chronic renal damage. *J Nephrol.* 2015;28:187-91.
- Peña Porta JM, Vicente de Vera Floristán C, Bueso Inglan P, et al. Acute renal failure associated with Pemetrexed (Alimta®). *Nefrol (English Ed).* 2009;29:610-1.
- Chauvet S, Courbebaisse M, Ronco P, et al. Pemetrexed-induced acute kidney injury leading to chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2014;82:402-6.
- Michels J, Spano JP, Brocheriou I, et al. Acute tubular necrosis and interstitial nephritis during pemetrexed therapy. *Case Rep Oncol.* 2009;34:53-6.
- de Rouw N, Boosman RJ, Huitema ADR, et al. Rethinking the Application of Pemetrexed for Patients with Renal Impairment: A Pharmacokinetic Analysis. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60:649-54.
- Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol.* 2017;45:160-9.
- 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.
- Starke A, Lindenmeyer MT, Segerer S, et al. Renal tubular PD-L1 (CD274) suppresses alloreactive human T-cell responses. *Kidney Int.* 2010;78:38-47.
- Charmetant X, Teuma C, Lake J, et al. A new expression of immune checkpoint inhibitors' renal toxicity: When distal tubular acidosis precedes creatinine elevation. *Clin Kidney J.* 2019;13:42-5.
- Pan EY, Merl MY, Lin K. The impact of corticosteroid use during anti-PD1 treatment. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26:814-22.