

CAPÍTULO

5

NEFROTOXICIDAD

Dr. Agustín Noboa¹

1- Ex Asistente de la Unidad Académica de Nefrología y Nefrólogo del Centro de Enfermedad renal avanzada Udelar.

Resumen | Abstract

El uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en oncología ha mejorado la sobrevida en un grupo de pacientes, pero puede asociarse con efectos adversos inmunomediados, entre ellos complicaciones renales potencialmente graves. La manifestación más frecuente es la nefritis túbulointersticial aguda (NIA), aunque también pueden observarse necrosis tubular aguda y afectación glomerular. La incidencia de injuria renal aguda (IRA) varía entre 1% y 5%, siendo más frecuente en terapias combinadas o con el uso concomitante de determinados fármacos. El diagnóstico requiere excluir otras causas de injuria renal aguda (IRA), pudiendo requerir de una biopsia renal. Ante deterioro de la función renal o hallazgos urinarios patológicos, se recomienda una consulta nefrológica precoz. La sospecha de NIA se beneficia de la intervención diagnóstica y terapéutica temprana.

La reintroducción del ICI debe evaluarse de forma individual por un equipo multidisciplinario, con el objetivo de que el paciente reciba el mejor tratamiento oncológico.

Treatment with immune checkpoint inhibitors (ICI) in oncology has improved patient survival but can lead to immune-related adverse events, including renal complications. The most frequent presentation is acute interstitial nephritis (AIN), although acute tubular necrosis and glomerular involvement may also occur. The incidence of ICI-related acute kidney injury (AKI) ranges from 1% to 5%, increasing with combination therapies or the concurrent use of nephrotoxic drugs, proton pump inhibitors, and certain antibiotics. Diagnosis requires a high index of suspicion, exclusion of alternative causes, and it may require confirmation through kidney biopsy. In cases of AKI or abnormal urinary findings, early referral to nephrology is strongly recommended. If AIN is suspected, ICI should be discontinued.

Reintroduction of ICI should be assessed by a multidisciplinary team, ideally once baseline renal function has been restored. With appropriate management, it is possible to maintain oncologic treatment options without compromising renal function.



Introducción

La incorporación de los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI, por su acrónimo en inglés) para el tratamiento de algunas neoplasias se vio acompañada de la aparición de efectos adversos, asociados o no a la liberación de la respuesta inmune, que pueden presentarse tanto al inicio de la terapia como en su evolución.

La célula tumoral es capaz de inhibir ciertos puntos de las células T, lo que impide la respuesta inmune frente a los neoantígenos de la célula tumoral. Los ICI liberan esta inhibición, generando una respuesta inmune que permite destruir la célula tumoral, pero que, a su vez, puede dar lugar a fenómenos de autoinmunidad en el individuo.

Entre los efectos adversos inmunorrelacionados (irAEs) asociados al uso de ICI, pueden presentarse diversas complicaciones renales, potencialmente graves, que en algunos casos obligan a suspender el tratamiento o a implementar estrategias específicas que permitan continuar el tratamiento de forma segura. Dentro de las complicaciones renales, la presentación más frecuente es la nefritis túbulo-intersticial aguda inmunoalérgica (NIA). También puede presentarse como necrosis tubular aguda o como compromiso glomerular, con proteinuria y sedimento urinario activo.

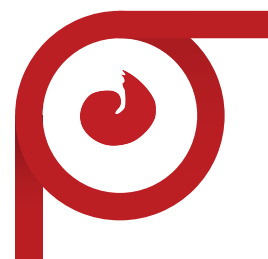
A continuación se describen las estrategias diagnósticas, preventivas y terapéuticas ante la sospecha de una complicación renal asociada al tratamiento con ICI. El objetivo principal desde el punto de vista nefrológico es preservar la función renal, de modo que el paciente pueda continuar recibiendo el mejor tratamiento oncológico disponible. La conservación de la función renal resulta fundamental, ya que se asocia directamente con una mejor sobrevida global.

Si bien existen reportes de casos nacionales publicados, no existe un registro nacional de la incidencia de las complicaciones renales asociadas a los ICI. ¹

La incidencia de las complicaciones inmunomediadas de los ICI varía entre el 60% y el 85% de los pacientes en las diferentes series, incluyendo complicaciones dermatológicas y gastroenterológicas, entre otras. ²

En la serie publicada por Seethapaty et al en 2019, de 1016 pacientes que recibieron ICI el 17% presentó una injuria renal aguda (IRA) en la evolución, de ellas, el 8 % fue una IRA sostenida por más de 3 días. Consiguieron atribuir la IRA al efecto de los ICI únicamente en el 3% de los casos. La asociación con inhibidores de bomba de protones (IBP) (p. ej., omeprazol) aumenta el riesgo de IRA asociada a los ICI en 2,85 veces, con un intervalo de confianza de 1,34 a 6,08. ³ Cuando los ICI se reciben en monoterapia, la incidencia de IRA es del 1 al 3%, y puede llegar hasta el 5% en aquellos que reciben terapia dual. ^{3,4,5}

Con respecto a la clase de ICI utilizados, los más comunes fueron anti-PD-1; el 69% recibía nivolumab o pembrolizumab, el 24% recibía un CTLA-4 (ipilimumab) y el 3% recibía terapia combinada.³ Otros trabajos han mostrado un aumento de la IRA cuando los fármacos se combinan con AINES e IPP.



Diagnóstico

Frente al diagnóstico de IRA, se deben evaluar otras causas probables que determinen la disminución del filtrado glomerular (FG), como la hipovolemia, otros tóxicos renales y la obstrucción de la vía urinaria, especialmente en hombres mayores de 50 años.

El diagnóstico definitivo de NIA requiere una punción biópsica renal (PBR) para estudio histológico. Dicha maniobra no está exenta de complicaciones, por lo que no se practica en todos los casos y debe realizarse un balance adecuado del riesgo/beneficio.

Se debe establecer siempre la función renal basal, conociendo la creatininemia y el filtrado glomerular estimado por CKD-EPI previo al inicio de los ICI: Es de suma importancia establecer el FG basal en los pacientes oncológicos.

La creatinina se produce diariamente a partir del metabolismo de las proteínas musculares y, en menor medida, de las proteínas ingeridas en la dieta. Su concentración plasmática depende de la tasa de producción y de la cantidad de sangre filtrada por los riñones por unidad de tiempo, lo que la elimina. En menor medida, también influye la secreción tubular de creatinina. En individuos con desnutrición proteica o baja ingesta de proteínas, la creatininemia puede sobreestimar la función renal, por lo cual aumentos de la misma, aun en el rango normal, pueden indicar un compromiso renal asociado al uso de ICI.

La creatininemia es un marcador poco fiable del FG en este grupo de pacientes. En los pacientes oncológicos, su interpretación debe realizarse con precaución, considerando los múltiples factores que pueden modificar los niveles séricos de creatinina sin reflejar necesariamente una alteración real del FG:

- FG no estable
- Embarazo
- Menores de 18 años
- Variaciones importantes del peso corporal y/o de la masa muscular
- Dietas especiales (restricción proteica, por ejemplo)
- Enfermedad hepática avanzada
- Hipotiroidismo (que puede aumentar la creatininemia per se)
- Terapias de sustitución renal
- Malnutrición asociada a neoplasias o a la institucionalización

Existen otros marcadores de FG, como la cystatina C, cuya determinación ha sido propuesta por diversos autores por reflejar con mayor precisión la función renal, especialmente cuando se utiliza en combinación con la creatininemia. No obstante, la medición exacta del FG requiere el empleo de marcadores exógenos administrados por vía intravenosa, como la inulina, el iohexol o el iotalamato, métodos que, aunque más precisos, resultan poco prácticos para el uso rutinario.

En Uruguay la mayoría de los laboratorios informan la creatininemia con rangos de referencia que tienen las limitaciones recién mencionadas, y el filtrado glomerular estimado, tomando en cuenta edad y sexo con la fórmula de regresión de CKD-EPI.⁶



Paraclínica complementaria recomendada en los pacientes previo al inicio de tratamiento oncológico

La importancia de determinar niveles basales previo al tratamiento nos obligan a solicitar:

- Examen de orina simple
- Orina con índice proteinuria/creatininuria y albuminuria/proteinuria

Estos exámenes son muy útiles para la valoración inicial y para la evolución.

Factores de riesgo para toxicidad renal por ICI:

Se han descrito factores que aumentan el riesgo de toxicidad renal.

- Enfermedad renal crónica (ERC) previa.⁷
- Otra complicación inmunomediada concomitante.^{8,9}
- Combinación de anti-CTLA-4 y anti-PD-1, o de agentes anti-PD-L1.^{7,10}
- Episodio de NIA previa con antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), IBP u otros fármacos.
- Uso concomitante de fármacos que puedan producir NIA (AINES, IBP, antibióticos como trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas, etc.).^{3,7,9,11}

Las alteraciones renales vinculadas a los ICI suelen presentarse alrededor de la semana 14 y 16 del inicio del tratamiento, pudiendo variar desde la semana 1 o hasta un año después de iniciados.^{9,10} Debe sospecharse NIA ante el deterioro del filtrado glomerular con o sin alteraciones en el examen de orina. Un 57% de los casos agregan compromiso cutáneo o gastrointestinal.^{8,9}

EL diagnóstico o sospecha diagnóstica se realiza una vez descartadas otras causas de IRA, pudiendo presentar a nivel paraclínico hematuria y/o piuria (40, 60%), índice de proteinuria/creatininuria mayor o igual a 0,3 g/g (60%), eosinofilia en sangre (60%), piuria estéril y acidosis metabólica.⁹ La ausencia de estos factores no descarta el diagnóstico de NIA por IPCI.

Paraclínica adicional a solicitar:

Dada la dificultad diagnóstica en situaciones en las que la biopsia renal (PBR) está contraindicada o los riesgos asociados resultan elevados, puede optarse por iniciar el tratamiento sin confirmación histológica. En estos casos, existen estudios paraclínicos complementarios que pueden respaldar el diagnóstico presuntivo, aunque algunos de ellos no se emplean de forma rutinaria en la práctica clínica.

Biomarcadores:

- Proteína C reactiva
- Retinol binding protein urinaria/creatininuria
- Receptor soluble de IL2

Imagen:

- PET: aumento de captación cortical F18-fluorodeoxyglucose (FDG).^{12,13}



Manejo y recomendaciones:

La valoración frente al descenso del FG (ascensos de creatininemia mayores a 0,3 mg/dl), elementos de lesión urinarios (proteinuria, microhematuria y/o cilindros patológicos) debe ser realizada en conjunto con el nefrólogo, destacando que la interconsulta precoz tiene implicancias diagnósticas, terapéuticas y pronósticas.

El diagnóstico de NIA es de sospecha clínica y paraclínica, pero se requiere de punción biopsica renal (PBR) para confirmación histológica. Se debe tomar en cuenta la necesidad diagnóstica con certeza frente al tratamiento empírico. Cuando la PBR es razonable y no presenta contraindicaciones, debe considerarse, ya que el tratamiento implica corticoides durante períodos prolongados y permite evaluar la reintroducción del ICI.

Recomendaciones:

- Paraclínica recomendada previo al tratamiento
- Suspensión de drogas asociadas a NIA previo al inicio de IPCI (AINEs, IBP y TMP-SMX)
- Consulta precoz con Nefrología frente aumento de creatinemia
- IRA KDIGO II cesación inmediata de ICI
- Inicio precoz de corticoides (72 hs desde instalada la NIA)
- Definir tipo, dosis y duración de corticoides en conjunto con Nefrología
- Metilprednisolona 0,25-1 gr/día por 3 días continuado de corticoides vía oral
- Prednisona 0,8 mg/kg /día máximo 60mg
- Duración de corticoides de 6 a 10 semanas
- Considerar el tapering rápido en 4 semanas en situaciones especiales
- Terapias alternativas en resistencia o contraindicación a corticoides (Infliximab)

Rechallenge (reintroducción del fármaco)

Frente a la reintroducción del fármaco, se recomienda su valoración en equipo multidisciplinario, idealmente con el paciente habiendo retornado a su creatininemia basal. En dicho equipo multidisciplinario se discutirá si se realizará en conjunto con glucocorticoides concomitantes. En caso de haber presentado la complicación en biterapia de ICI, se recomienda reintroducir un único fármaco, considerando las necesidades terapéuticas, sabiendo que la recurrencia de la complicación es variable. Existen estudios con un 23% de reincidencia de NIA vinculada al rechallenge.¹⁰



Bibliografía

1. Silvariño R, Guerrina M, San Román S, Baccino C, Coitiño R, Noboa Ó. Lesión renal por cisplatino, pemetrexed y pembrolizumab: un modelo de daño tubular. Nefrología. 2022;14(01):75-79. <https://www.revistanefrologia.com/es-lesion-renal-por-cisplatino-pemetrexed-articulo-X1888970022034370>
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015;373(1):23-34. doi:10.1056/nejmoa1504030
3. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(12):1692-1700. doi:10.2215/CJN.00990119
4. Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Herrmann J, Herrmann SM. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2019;34(1):108-117. doi:10.1093/ndt/gfy105
5. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. Kidney Int. 2016;90(3):638-647. doi:10.1016/j.kint.2016.04.008
6. Kitchlu A, Silva VTCE, Anand S, et al. Assessment of GFR in Patients with Cancer: A Statement from the American Society of Onco-Nephrology. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19(8):1061-1072. doi:10.2215/CJN.0000000000000508
7. Gupta S, Cortazar FB, Riella L V., Leaf DE. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. Kidney360. 2020;1(2):130-140. doi:10.34067/KID.0000852019
8. Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: Incidence, risk factors and outcomes. J Immunother Cancer. 2020;8(1):1-9. doi:10.1136/jitc-2019-000467
9. Gupta S, Short SAP, Sise ME, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2021;9(10):1-12. doi:10.1136/jitc-2021-003467
10. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: A multicenter study. J Am Soc Nephrol. 2020;31(2):435-446. doi:10.1681/ASN.2019070676
11. Mohan A, Krisanapan P, Tangpanithandee S, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use and Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis and a Review of Related Outcomes. Am J Nephrol. 2024;55(4):439-449. doi:10.1159/000538274
12. Manohar S, Albright RC. Interstitial nephritis in immune checkpoint inhibitor therapy. Kidney Int. 2019;96(1):252. doi:10.1016/j.kint.2018.11.009
13. Qualls D, Seethapathy H, Bates H, et al. Positron emission tomography as an adjuvant diagnostic test in the evaluation of checkpoint inhibitor-associated acute interstitial nephritis. J Immunother Cancer. 2019;7(1):1-7. doi:10.1186/s40425-019-0820-9

