Efectos Renales Adversos de la Inmunoterapia

Angel Martin de Francisco Hospital Universitario Valdecilla, Santander, España

Fabiola Alonso Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Patricia García Hospital Universitario Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

Manuel Macia Hospital Universitario Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

Eduardo Gutiérrez Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Luis Fernando Quintana Hospital Clínic Universitario, Barcelona, España

Borja Quiroga Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

Isidro Torregrosa Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

Grupo de Onconefrología de la Sociedad Española de Nefrología

Este articulo se ha complementado y actualizado con el articulo del Grupo español de Onconefrología: Alonso F, Martín de Francisco ÁLM, Auñón P, García-Carro C, García P, Gutiérrez E, Mcía M, Quintana LF, Quiroga B, Soler MJ, Torregrosa I; Onconephrology Group of the Spanish Society of Nephrology. Adverse renal effects of check-point inhibitors (ICI) in cancer patients: Recommendations of the Onco-nephrology Working Group of the Spanish Society of Nephrology. Nefrologia (Engl Ed). 2023 Sep-Oct;43(5):622-635

INDICE

Introducción

Mecanismo de acción de los inhibidores del checkpoint (ICP)

Inhibidores del checkpoint aprobados por la FDA y EMA

Eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (EAri) causados por ICP

Mecanismos responsables

• ICP en pacientes de riesgo (enfermedad autoinmune previa)

• ICP en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC)

• Tratamiento de los EAri de los ICP

Efectos renales adversos causados por los ICP

1.- Insuficiencia renal aguda (IRA)

• Definición

• Incidencia

• Factores de riesgo

• Clases de ICP

• Nefritis intersticial aguda (NTIA)

• Necrosis tubular

2.- Alteraciones glomerulares

3.- Trastornos hidroelectrolíticos

• Hiponatremia

• Acidosis tubular

Biomarcadores de ICP-IRA

Cuando indicar una biopsia renal a pacientes tratados con ICP con daño renal

• A favor

• En contra

Manejo del paciente con IRA recibiendo tratamiento con ICP

Reanudación del tratamiento después de ICP-IRA (rechallenge)

Reanudación después de efectos inmunológicos adversos (EAri) no renales. ICP: recurrencia de los efectos

Reanudación después de IRA-ICP: recurrencia de IRA

Consideraciones para retratar o no a un paciente después de un ICP-IRA

Manejo del paciente trasplantado renal con cáncer recibiendo tratamiento con ICP

• Factores para considerar cuando se indican inhibidores inmunológicos del check-point en pacientes con trasplante renal

• Estudio multicéntrico sobre seguridad y eficacia de los ICP en pacientes trasplantados con cáncer

• Mecanismo del rechazo del injerto asociado a tratamiento con ICP

• Estrategias preventivas para control del rechazo en pacientes trasplantados con cáncer bajo tratamiento con ICP

Conclusiones

INTRODUCCIÓN

Se define inmunoterapia o terapia biológica al conjunto de estrategias de tratamiento para estimular o reponer el sistema inmunitario frente al cáncer, infecciones u otras enfermedades. Dentro de los tratamientos biológicos están los anticuerpos monoclonales, las vacunas y los denominados factores de crecimiento.

Tras la aprobación de las citoquinas antitumorales y tratamiento con BCG (Bacillus Calmette-Guérin), la investigación del cáncer continuó buscando nuevas formas de inmunoterapia, utilizando el sistema inmunitario para combatir la proliferación. Actualmente, el enfoque más utilizado en inmunoterapia es la administración de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra moléculas reguladoras del control inmunitario que actúan inhibiendo la activación de las células T, los llamados inhibidores del check point (ICP) también referidos como inhibidores de puntos de control inmunitarios o simplemente como inhibidores de puestos de control [1]. Se ha demostrado que los ICP prolongan la supervivencia general en diferentes tipos de cáncer como melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer urotelial, cáncer de células renales y muchos otros. Pero estos ICP pueden producir efectos adversos que con el aumento de pacientes tratados van definiéndose con más precisión, entre ellos los efectos producidos sobre el riñón.

Existen aún áreas de controversia sobre el daño renal inducido por los ICP especialmente sobre su prevención, indicación de confirmación histológica, actitud de continuación o suspensión, reanudación del tratamiento (“rechallenge”) y especialmente su indicación en el tratamiento del cáncer en el paciente trasplantado renal. En el presente artículo actualizamos el conocimiento actual sobre los efectos renales del tratamiento inmunoterápico.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DEL CHECKPOINT (ICP)

Cuando los receptores de los linfocitos T reconocen los antígenos de superficie que identifican a una célula como cancerosa, se activan para eliminarla. Pero cuando una célula T es activada, también es necesaria una señal de stop que asegure que no se producirá una sobreactivación que pudiera conducir a un proceso de autoagresión inmunitaria. Una de las vías por las que se regula esta activación de los linfocitos T es mediante receptores de inhibición como el PD 1 (receptor de muerte programada) y el CTLA 4 (cytotoxic T lymphocyte–associated antigen) presentes en la superficie de las células T y que son como "frenos de mano" que impiden la activación en exceso de la célula T (Figura 1). Tras la activación, los linfocitos T aumentan la expresión del receptor PD 1 y CTLA 4 que les permitirá estar en situación de recibir la señal para desactivarse. Esta señal se producirá tras la unión de este receptor a su ligando PD L1 o PD L2, o B7 1/B7-2 que normalmente se expresan en la superficie de células dendríticas y macrófagos, y que provocará su desactivación con reducción de la producción de citocinas y la supresión de la proliferación de las células T. Y es precisamente este mecanismo el que han integrado multitud de tumores mediante la expresión en su superficie de los ligandos PD L1 y PD L2 o B7-1/B7-2, logrando escapar así de la acción del sistema inmunitario. Es decir, la célula tumoral aprende a activar el "freno de mano". La ruta PD 1/PD L1 y CTLA 4 representa, por lo tanto, un mecanismo de resistencia inmunitario adaptativo que desarrollan las células tumorales en respuesta a la actividad antitumoral endógena.

Los IPC son agentes contra PD 1, PD L1 y CTLA 4. Bloquean el receptor del linfocito o bloquean el ligando del tumor, de manera que estos dos no se encuentren y si no lo hacen el linfocito va a continuar activado para destruir el tumor [2]. Por eso es tan importante la inhibición de esta interacción. Gracias a la tecnología, ahora existen más de siete anticuerpos de diferentes casas farmacéuticas que inhiben el PD 1 o CTLA-4 del linfocito o inhiben el PD L1 del tumor y de esa forma el linfocito puede destruir el tumor y causar una regresión del cáncer. Veremos no obstante que estos fármacos ICP al mantener la sobreactivación del linfocito T pueden producir efectos

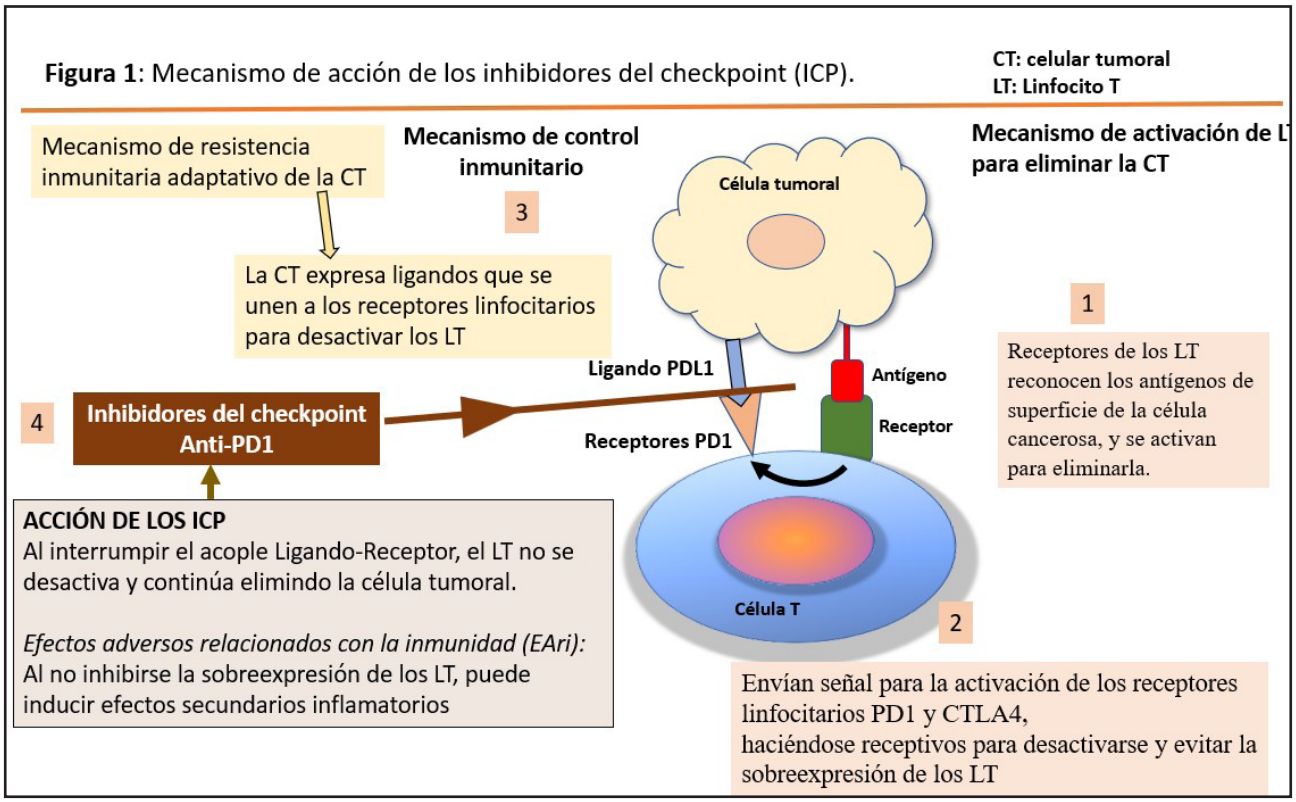


Figura 1: Mecanismo de acción de los inhibidores del checkpoint (ICP).

adversos relacionados con la respuesta inmune.

ICP APROBADOS POR LA FDA Y EMA

La inhibición de las vías de «checkpoint» inmunitario ha llevado a la aprobación de varios medicamentos nuevos para más de 50 indicaciones, entre otros: ipilimumab (anti CTLA 4), pembrolizumab (anti PD 1) y nivolumab (anti PD 1). En la actualidad los ICP ya se estiman que están indicados en cerca del 40% de los pacientes con cáncer [3]. En la (Tabla 1) se presentan un inhibidor CTLA-4, 3 antiPD-1 y 3 antiPD-L1 para varios tipos de tumores malignos aprobados. Actualmente se están realizando ensayos clínicos adicionales para ampliar la indicación de los ICP [4].

Los ICP tienen vidas medias largas (6-27 días). Se eliminan principalmente por degradación proteolítica dentro del hígado así que la disminución de la función renal no afecta a la eliminación [5].

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL SISTEMA INMUNITARIO (EARI) CAUSADOS POR LOS ICP

Es evidente que los ICP están revolucionando el tratamiento del cáncer con resultados muy positivos en las indicaciones aprobadas. No obstante, su uso está asociado con efectos adversos relacionados con un mecanismo de acción que es diferente de otros tratamientos sistémicos como la quimioterapia. Al aumentar la actividad del sistema inmunitario, los ICP pueden tener efectos secundarios inflamatorios. La incidencia puede ser tan alta como 59% a 85%, dependiendo del uso de un agente único o un tratamiento combinado con varios ICP [6].

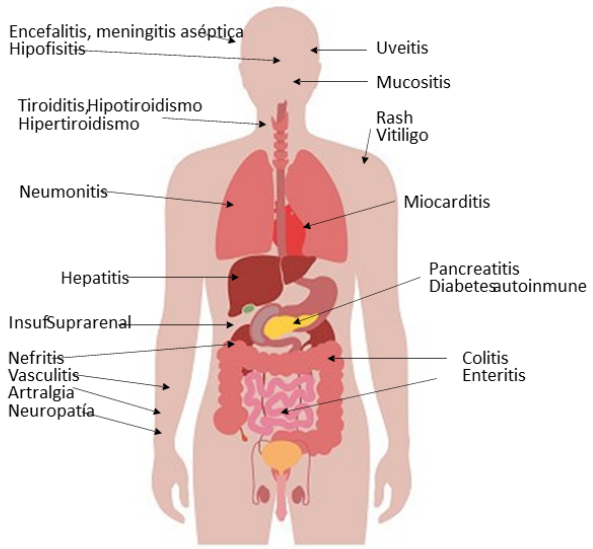
Se pueden afectar múltiples órganos y los más comunes son la piel, tracto gastrointestinal y pulmones, aunque también tiroides, suprarrenales, hipófisis, riñón, sistema musculoesquelético, nervioso, hematológico, cardiovascular y ojos (Figura 2).

Los anticuerpos anti-CTLA-4 inducen con mayor frecuencia colitis, hepatitis, hipofisi-

Tabla 1. Inhibidores del Checkpoint Inmunitario Aprobados

Fármaco	Objetivo Molecular	Año de Aprobación	Indicación Principal
Nivolumab	PD-1	2014	Melanoma, CCR, NSCLC
Pembrolizumab	PD-1	2015	Melanoma, NSCLC, CCR
Atezolizumab	PD-L1	2016	Cáncer urotelial, NSCLC
Avelumab	PD-L1	2017	Cáncer urotelial, Merkel Cell
Durvalumab	PD-L1	2017	NSCLC, Cáncer de vejiga
Ipilimumab	CTLA-4	2011	Melanoma, CCR
Dostarlimab	PD-1	**2023**	Cáncer endometrial, CCR
Retifanlimab	PD-1	**2024**	Cáncer anal, en evaluación en CCR
Cadonilimab	PD-1 + CTLA-4	**2024**	Terapia combinada en ensayos

Figura 2: Efectos inmunes adversos producidos por los inhibidores del check point (IPC).



tis, tiroiditis y dermatitis, con efectos graves en aproximadamente un tercio de los pacientes. Los agentes anti-PD1 tienen toxicidades similares, aunque menos frecuentes, y también pueden causar neumonitis, artritis inflamatoria y otros efectos adversos. Estudios recientes también han demostrado que estos agentes pueden causar ocasionalmente síndromes sistémicos que son aparentemente idénticos a los trastornos reumatológicos conocidos (p ej, síndrome de Sjögren, sarcoidosis). Aunque estos efectos secundarios generalmente se pueden controlar con corticosteroides y otros inmunosupresores, pueden ocurrir complicaciones secundarias importantes e incluso fatales en una pequeña proporción de pacientes [7].

Estos EAri generalmente se desarrollan dentro de las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento, pero pueden presentarse en cualquier momento, incluso después del cese del tratamiento con ICP y disminuir con el tiempo. Por su eventual gravedad requieren una detección temprana y un manejo adecuado. Además, el uso de ICP en pacientes con enfermedad autoinmune preexistente o antecedentes de trasplante de órgano, como veremos luego, requiere una discusión muy detallada de los beneficios y riesgos potenciales. Hay una guía de práctica clínica de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) actualizada recientemente que aborda el manejo de estas complicaciones en pacientes adultos con cáncer tratados con ICP [8] [9].

Mecanismos responsables de EAri causados por los ICP

No se conocen muy bien, pero con seguridad están en relación con la función de los checkpoints en la regulación inmunitaria que es diferente si es PD-1 o CTLA-4. El CTLA-4 parece atenuar la activación de la célula T más precozmente en los linfáticos, mientras que el PD-1 lo hace más tardío en tejidos más periféricos. Las distintas funciones de CTLA-4 y PD-1 se reflejan en la diferente toxicidad observada en modelos de ratones knockout. Los ratones que carecen del gen CTLA-4 mueren por linfoproliferación mientras que los ratones que carecen de PD-1 tienen una autoinmunidad dependiente del modelo más limitada y variable, que incluye artritis y cardiomiopatía [10]. Así, los efectos adversos son diferentes: si es inhibidor CTLA-4 es más frecuente la colitis e hipofisitis mientras que la neumonitis y tiroiditis aparecen más en anti-PD-1.

Entre los mecanismos que pueden influir en la aparición de EAri, Postow [10] describe los siguientes:

- Aumento la actividad de las células T contra los antígenos que están presentes en los tumores y el tejido sano.

- Aumento de los autoanticuerpos preexistentes (anticuerpos antitiroideos por ejemplo) o a fármacos (haptenos) que habían sido tolerados previamente.

- Aumento de citocinas inflamatorias.

- Un efecto concreto en la hipófisis: aumento de la inflamación mediada por el complemento debida a la unión directa del anticuerpo anti-CLA-4 con CTLA-4.

ICP en pacientes en riesgo (enfermedad autoinmune previa)

El tratamiento con ICP a pacientes con enfermedades autoinmunes o trasplantados o simplemente de avanzada edad es muy discutido pues ninguno de ellos se ha incluido en los ensayos clínicos. Para algunos autores los pacientes con un trastorno autoinmune subyacente deben ser considerados para el tratamiento con ICP si tienen un cáncer potencialmente mortal de manera que se sopesen los riesgos y los beneficios de dicho tratamiento.

Johnson y cols. publicaron un estudio retrospectivo de 30 pacientes con enfermedad autoinmune de 9 centros tratados con ipilimumab. Tenían una amplia gama de enfermedades, más comúnmente enfermedad inflamatoria intestinal (n = 6), artritis reumatoide (n=6) y psoriasis (n=5). El 27% experimentaron exacerbaciones autoinmunes y el 33% tuvieron un efecto adverso inmunológico. Todos estos eventos fueron manejables con corticosteroides, infliximab y/o suspensión de ipilimumab, excepto en un paciente. Varios pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tuvieron brotes. La mitad de los pacientes no experimentaron toxicidad y el 20% respondió al tratamiento [11]. Una serie adicional de 8 pacientes con artritis reumatoide demostró brotes de artritis frecuentes pero manejables (25% con grado 3), colitis frecuente (50%, todas se resolvieron con tratamiento) y altas tasas de respuesta (50%) [12].

Respecto a tratamientos con anti-PD1/ PD-L1 un estudio en fase III en pacientes con melanoma tratados nivolumab, que habían experimentado previamente efectos inmunológicos adversos con ipilimumab y cuya enfermedad había progresado previamente demostró que no hubo la reactivación de las toxicidades de ipilimumab en la gran mayoría de los casos [13]. En otro estudio en 52 pacientes con melanoma con varias enfermedades autoinmunes tratados con agentes anti-PD1/ PD-L1, el 38% tuvo exacerbaciones autoinmunes (2 interrumpieron el tratamiento) y el 29% tuvo otros EAri [14]. Curiosamente, las enfermedades de tipo “reumatoide” (artritis reumatoide, psoriasis, polimialgia reumática) demostraron una alta probabilidad de brotes, mientras que ningún paciente con trastornos autoinmunitarios gastrointestinales o neurológicos experimentó exacerbaciones.

En lo que respecta a pacientes trasplantados renales, como comentaremos más adelante, las complicaciones de rechazo y pérdida de injerto son muy altas.

ICP en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC)

Es importante considerar que los pacientes con cáncer tienen una edad media de 65 años y que un 20-25% presentan una función renal disminuida con GFR < 60 ml/min/ 1.73m^2 [15].

No obstante, ya que los ICP son anticuerpos que no son eliminados por los riñones o el hígado, su eficacia y seguridad en pacientes con insuficiencia renal o hepática deben ser similares a aquellos pacientes sin tal deterioro.

Hay algunos estudios que han sido incluidos pacientes en diálisis en los que no se observan

más efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario [16] [17].

Tratamiento de los EAri causados por los ICP

Se basan en retrasar la administración del ICP o añadir corticoides orales u otros inmunosupresores, que lógicamente pueden añadir efectos secundarios. En casos de colitis se recomienda infliximab [18] que ya en casos de nefritis intersticial refractaria a corticoides se ha usado con resultados prometedores [19]. No se ha visto por el momento una respuesta peor del tratamiento del cáncer en los pacientes que por los efectos adversos se han tratado con inmunosupresores, aunque son necesarios estudios más sólidos [20].

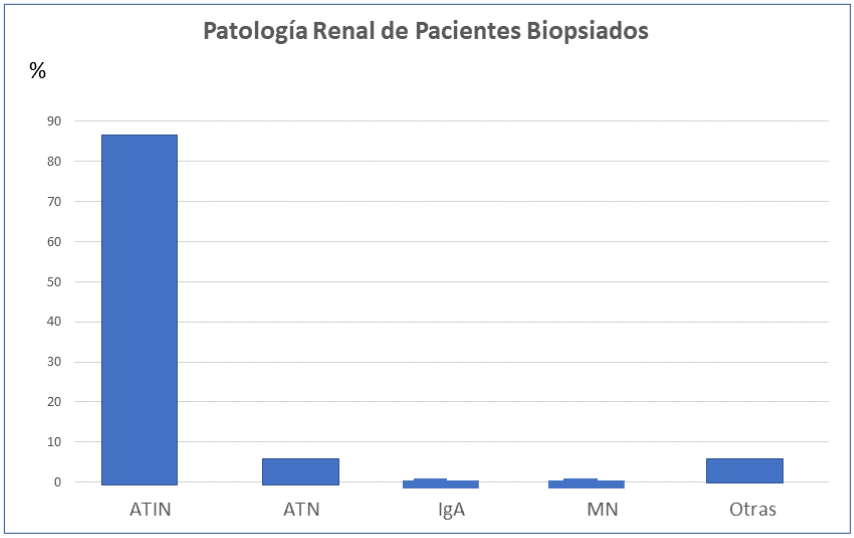
EFECTOS RENALES ADVERSOS CAUSADOS POR LOS ICP

Las complicaciones renales asociadas a los inhibidores del check-point pueden observarse en la (Tabla 2) [21] [22]. De ellas la predominante es la nefritis intersticial aguda (NTIA) con más del 80-90% de los casos. Necrosis tubular y diferentes nefropatías glomerulares se presentan claramente en menor proporción (Figura 3).

Tabla 2. Alteraciones renales asociadas a tratamiento con ICP

1.	**Insuficiencia renal aguda (IRA)**
-	Nefritis intersticial aguda (>90%)
-	Necrosis tubular aguda
2.	**Lesiones glomerulares**
-	GN pauci-inmune/ vasculitis
-	Lesiones glomerulares mínimas
-	GN C3
-	GN IgA
-	Amiloidosis AA
-	Anti GBM
-	Glomeruloesclerosis segmentaria focal
-	GN inmunocomplejos (MP)
-	MAT
-	GN membranosa
-	Lupus-like nefritis
3.	**Alteraciones hidroelectrolíticas**
-	Hipokalemia
-	Hiponatremia
-	Hipomagnesemia
-	Hiperkalemia
-	Hipofosfatemia
-	Hipernatremia
-	Acidosis tubular

Figura 3 : Patologia renal en pacientes en tratamiento con ICP biopsiados[21][22]



1.- Insuficiencia renal aguda (IRA)

Definición

Un aspecto muy importante para graduar la frecuencia y gravedad de la IRA es clarificar su definición. Los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE) se basan en valores de creatinina que pueden "esconder" insuficiencia renal debido al deterioro de la masa muscular en pacientes con cáncer [23]. Es preferible la definición de KDIGO que incluye los cambios relativos al aumento en la creatinina sérica (Tabla 3) [24].

Incidencia

Cuando un paciente en tratamiento con ICP desarrolla IRA, a menudo existe incertidumbre sobre su etiología, ya que comúnmente puede deberse a una gran variedad de otras causas: infecciones, hipovolemia, contraste yodado, AINES, antibióticos... Por tanto, antes de asociar la IRA a ICP es necesario descartar muy minuciosamente otras causas ya que la decisión o no de suspender el ICP y administrar inmunosupresores puede tener serias consecuencias para la evolución del

Tabla 3. Clasificación KDIGO de la insuficiencia renal aguda [24]

Estadio	Creatinina Sérica
0	Sin cambios, o aumento <0.3 mg/dl
1	Aumento ≥0.3 mg/dl en 48 horas o Aumento 1.5-1.9 veces el valor basal en 7 días
2	Aumento ≥2-2.9 veces el valor basal en 7 días
3	Aumento ≥3 veces el valor basal en 7 días o CrS ≥2.5 mg/dl (FG: <10 ml/min/1.73)

cáncer. Esto es importante en casos en los que se asocia la inmunoterapia a quimioterapia con fármacos que también pueden producir IRA como el cisplatino o carboplatino.

Hay varias publicaciones que estudian la incidencia. Manohar y cols. revisaron 48 ensayos clínicos con un total de 11.482 pacientes y encontraron un riesgo 4 veces más alto de IRA después del tratamiento con un inhibidor de PD-1 en comparación con agentes no nefrotóxicos. La incidencia estimada de ICP-IRA fue del 2% [25]. Seethapathy y cols [26] estudiaron 1.016 pacientes que recibieron ICP para una amplia gama de tipos de cáncer, desde mayo de 2011 a diciembre de 2016 en el Massachusetts General Hospital, y encontraron, dentro de los 12 meses tras iniciar tratamiento, un 17% de IRA y un 8% de eventos sostenidos de IRA, pero solo un 3% tuvieron IRA potencial relacionada con ICP con una media de aparición de 15 semanas después de iniciar tratamiento. Otras series estudiadas han reafirmado este porcentaje de incidencia de IRA estimado del 14.2-16.1% [27][28][29].

Factores de riesgo

Cortázar y cols. [22] en un estudio multicéntrico de 138 pacientes encontraron que son factores de riesgo independientes para ICP-IRA: un filtrado glomerular bajo, el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la combinación de ICP.

El uso de IBP también ha sido encontrado en otros estudios [26]. Una posible explicación es que las células T pueden estar sensibilizadas por la exposición previa a fármacos como los IBP, y los ICP reactivan estas células T latentes específicas de fármacos (haptenos), lo que conduce a la pérdida de tolerancia. Los IBP, junto a otros medicamentos que se sabe que causan nefropatía tubulo intersticial aguda (NTIA), como antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o cierto tipo de antibióticos, deben usarse con precaución en pacientes que reciben ICP y deben suspenderse en aquellos que desarrollan ICP-IRA [6]. Se ha visto que en aquellos pacientes en los que se produce ICP-IRA y que estaban recibiendo medicación que se ha asociado a NTIA, la interrupción de estos tratamientos facilita la recuperación completa de la función renal [22]. La existencia de un efecto inmune adverso (miocarditis, tiroiditis, colitis…) apoya la posibilidad de ICP-IRA pero solo hay un 43% de pacientes con ICP-IRA que tengan asociados estas complicaciones, así que su ausencia no descarta su asociación a ICP [22].

Clases de ICP

Con los diferentes estudios no se apreciaban diferencias en cuanto a la lesión renal producida en relación con los diferentes ICP con una incidencia estimada variable (3-5%). En general la asociación de inhibidores CTLA-4 y PD-1 parece condicionar esa cifra alta (5%) [26]. Seethapathy y cols. en un estudio retrospectivo de 599 pacientes que recibieron inhibidores PD-L1, 12 meses después del inicio del ICP, 104 pacientes (17 %) experimentaron IRA y 36 (6 %) experimentaron IRA sostenida; sin embargo, solo 5 (<1 %) experimentaron sospecha de IRA relacionada con PD-L1. La IRA relacionada con PD-L1 ocurrió una mediana de 99 días después de comenzar la terapia. Todos los pacientes recibieron simultáneamente otro medicamento que se sabe que causa NTIA (IBP, AINES, o antibióticos) en el momento de la IRA relacionada con PDL1 [30].

Nefritis tubulo intersticial aguda (NTIA)

La NTIA es con mucho (85-90%) el hallazgo histopatológico más frecuente encontrado en las biopsias renales de pacientes con ICP-IRA. Las primeras biopsias de pacientes con IRA asociado a tratamiento con ICP revelaron NTIA granulomatosa en tres casos y nefritis lúpica en uno [31]. Cortázar y cols. describen 13 pacientes de los que 12 presentaron NTIA y solo uno con granulomas por lo que no parece ser específica su presencia. De los 13 pacientes, 7 presentaron previamente manifestaciones extrarrenales de efectos adversos de los ICP [32]. Mamlouk y cols estudiaron

16 pacientes y encontraron NTIA en 14 presentado en casi todos los casos, bien como el hallazgo principal microscópico o como una forma leve, inflamación intersticial en asociación con otras patologías glomerulares (glomerulonefritis pauci-inmune, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis C3, nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) o amiloidosis AA) [33]. Cortázar y cols., en un estudio multicéntrico posterior con 138 pacientes encontró NTIA como lesión dominante en el 93% [22].

En la (Tabla 4) resumimos los aspectos más característicos de la NTIA asociada a ICP. La NTIA explica más de un 85% de los casos de IRA identificados por causa ICP. Coincide con otros procesos adversos extrarrenales en un 40-80%, aparece entre 12 y 14 semanas desde el inicio del tratamiento o antes si hay tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. De hecho, puede aparecer a los pocos días de inicio del ICP o más de 10 semanas después de la última dosis. Se presenta con piuria estéril y proteinuria subnefrótica, si bien puede encontrarse una orina anodina.

Los mecanismos de desarrollo de la NTIA asociada al tratamiento con ICP son los mismos que en los efectos adversos del sistema inmunitario. Draibe et al estudiaron las posibles diferencias de la NTIA inmunomediada y la NTIA clásica asociada a otros fármacos. Encontraron un mayor período de latencia desde la introducción del fármaco al desarrollo de la IRA así como una mayor lentitud en la recuperación de la misma en el grupo de pacientes que presentaron NTIA mediada por inmunoterapia [34]. Con respecto a los IBP ya hemos comentado que una exposición previa pudiera actuar como un antígeno exógeno y desencadenar una respuesta inmune por sí misma o tras su unión a antígenos tubulares actuando como haptenos [6].

Necrosis tubular

No es la lesión predominante en la IRA asociada a ICP, pero hay algunas publicaciones que han observado esta lesión con más frecuencia de la habitual. Izzedine y cols estudiaron 12 pacientes tratados con pembrolizumab presentaron toxicidad renal (incidencia 1,77 %, con una mediana de edad 70 años). Los pacientes fueron remitidos por IRA (n=10) y/o proteinuria (n=2). Se realizó una biopsia renal a todos los pacientes, con una mediana de duración de uso de 9 meses (rango 1-24 meses) tras el inicio del tratamiento. La biopsia mostró que cuatro pacientes tenían NTIA, mientras que cinco tenían lesión tubular aguda (NTA) sola, uno tenía enfermedad de cambios mínimos (LGM) y NTIA, y uno sólo LGM [35]. Es posible que haya alguna explicación relacionada con la existencia de lesiones vasculares sugiriendo predisposición al desarrollo de necrosis tubular tras tratamiento con pembrolizumab. Pero lo importante es que en estos casos de necrosis

Tabla 4. Aspectos más característicos de la NTIA (nefropatía tubulointersticial aguda) asociada a ICP

La IRA directamente relacionado con ICP es poco común y varía del 2,2 al 5%
La NTIA explica cerca del 90% de los casos de ICP-IRA
La NTIA coexiste con antecedentes o eventos adversos concomitantes relacionados con la inmunidad extrarrenal 40-87% (dermatitis, colitis, tiroiditis...)
Generalmente ocurre entre 12 a 14 semanas después del inicio de ICP
Puede aparecer más tarde (hasta un año) después de la suspensión de ICP
Aparece antes con combinaciones de ICP
Clínicamente se presenta con piuria estéril o proteinuria en rango subnefrótico concurrente con enfermedad glomerular

tubular el tratamiento con esteroides no estaría indicado, lo cual enmarca la discusión que veremos más adelante sobre la necesidad de biopsia renal o no antes de tratamiento con corticoides en pacientes con IRA y tratamiento con ICP.

2. Alteraciones glomerulares

Como hemos visto la mayoría de las lesiones renales asociadas a ICP son NTIA. Por ello las guías ASCO desaconsejan la biopsia renal (salvo en casos graves) hasta no haber intentado un tratamiento con corticoides, aunque esa opinión no es universalmente aceptada [8].

Se han descrito diferentes enfermedades glomerulares asociadas al tratamiento con ICP [36]. Kitchlu y cols. en una revisión sistemática y metaanálisis de 27 artículos con 45 casos biopsiados de enfermedad glomerular encuentran unos resultados que clarifican esta patología. Los pacientes habían recibido diversos tratamientos ICP: PD1/PDL1 (81%) nivolumab o pembrolizumab (35,7%) y agentes CTLA-4 (21,4%) entre otros. En la (Tabla 5) pueden observarse los diferentes tipos histológicos de nefropatías glomerulares encontrados destacando: 12 glomerulonefritis paucinmune y vasculitis renal (27%), 11 podocitopatías (lesiones glomerulares mínimas (n=9) y hialinosis segmentaria y focal (n=2)) (24%) y 5 glomerulopatía C3(11%). Es importante observar que en un 41% de los casos había una NTIA. Tan solo 2 de los pacientes con vasculitis fueron ANCA positivos. La mortalidad fue alta en este grupo a pesar del tratamiento con corticoides. Más del 60% de pacientes con podocitopatías remitieron total o parcialmente con la suspensión del fármaco y corticoides, y la mayoría de los pacientes C3 remitieron con esteroides únicamente. Ello hace posible que en algunos pacientes con daño glomerular pudiera reanudarse el tratamiento con ICP, particularmente en aquellos con podocitopatías aunque no tenemos datos sólidos para afirmarlo. Pero la evolución de los pacientes con enfermedad glomerular inducida "de novo" por ICP es mala. A la mayoría de los pacientes se les interrumpió el ICP (88%) y casi todos recibieron tratamiento con corticoides (98%). Se requirió dialisis en el 25%. La mayoría de los pa-

Tabla 5: Revisión sistemática de las nefropatías glomerulares asociadas a ICP (n,%) [36].

GN pauci-inmune/ vasculitis	12[26,7%]
Lesiones glomerulares mínimas	9[20%]
GN C3	5[11%]
IgA	4 [8,9%]
Amiloidosis amiloide A	4 [8,9%]
Anti GBM	3[6,7%]
Hialinosis segmentaria focal	2[4,4%]
GN inmunocomplejos (MP)	2[4,4%]
MAT	2[4,4%]
GN Membranosa	1[2,2%]
GN lupus-like	1[2,2%]
Nefritis túbulo intersticial asociada	17[40,5%]

cientes se recuperaron total (31 %) o parcialmente (42 %) de la IRA, aunque el 19 % permaneció dependiente de diálisis, y aproximadamente un tercio murió. La remisión completa o parcial de la proteinuria se logró en el 45% y 38%, respectivamente [36].

Tampoco conocemos los mecanismos por los cuales los ICP inducen enfermedad glomerular. Se han elaborado diferentes explicaciones todas ellas ya discutidas con anterioridad en los eventos adversos relacionados con los ICP: un aumento de los procesos inflamatorios por hiperactividad de las células T, producción de autoanticuerpos o inflamación relacionada con la producción de C5a que se ha visto aumentada cuando se bloquea el PDL-1 [37].

3.- Trastornos hidroelectrolíticos

La afectación de órganos endocrinos relacionados con el tratamiento con ICP se ha descrito en algunas publicaciones. Se cree se debe a los efectos secundarios de la hiperactivación de las células T, que ya hemos descrito como efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario, y se han citado: hipotiroidismo, adrenalitis e hipofisitis, todos ellos con posible asociación a trastornos electrolíticos (Tabla 6) [38][39][40].

Hiponatremia

Entre estos trastornos se ha comunicado la hiponatremia sin precisar claramente su relación con los ICP, pues en el paciente con cáncer las causas de hiponatremia son muy variadas: SIADH, diarrea, vómitos, etc. [41]. En un estudio de un solo centro, en el Massachusetts General Hospital Cancer Center, con 2458 pacientes que recibieron diferentes ICP (inhibidores CTLA-4, PD-1, PDL-1 y combinación CTLA-4/PD-1) por diferentes tipos de cáncer encontraron diferentes alteraciones electrolíticas (Tabla 6). La hiponatremia fue la anomalía electrolítica más observada, ocurriendo en el 62%, con un 6% de hiponatremia muy grave (grado 3 o 4, sodio sérico < 124 mEq/l). La hiponatremia grave se relacionó con la presencia de SIADH y paciente terminal,

Tabla 6: Alteraciones electrolíticas posible inducidas por tratamiento con ICP

HIPONATREMIA
• SIADH • Hipofisitis- deficiencia aislada de ACTH • Insuficiencia suprarrenal • Hipo-hipertiroidismo • Síndrome de liberación de citoquinas (fuga capilar)
HIPERCALCEMIA
• Hipofisitis • Adrenalitis • Granulomas “like” sarcoideos • Producción de PTHrp
HIPOCALCEMIA
• Hipoparatiroidismo • Síndrome de lisis tumoral
HIPOKALIEMIA
• Acidosis tubular (proximal, distal) • Síndrome de liberación de citoquinas (fuga capilar) • Colitis
HIPERKALIEMIA
• Síndrome de lisis tumoral
HIPOFOSFATEMIA
• Acidosis tubular (proximal, distal) • Síndrome de liberación de citoquinas (fuga capilar)

que significaron dos tercios de los casos. La insuficiencia suprarrenal por adrenalitis autoinmune solo fue responsable de un 7% de esos casos graves, por lo que resulta excepcional. La incidencia total de endocrinopatías fue muy baja (0,3%) y el riesgo de hiponatremia muy grave incluyó el tratamiento con ipilipumab (anti CTLA4) uso de diuréticos y raza negra. Salvo la hipofosfatemia severa que ocurrió en el 17% de los casos, el resto de las alteraciones electrolíticas incluidas en la (Tabla 7) fueron escasas [42]. El hallazgo de la relación del ipilipumab con hiponatremia e hipofisitis es conocido y muy superior a los anti PD1 y PDL 1 [43].

Por tanto, aunque la hiponatremia es muy común en pacientes que reciben ICP, las causas de hiponatremia relacionada con efectos inmunes adversos son infrecuentes.

Acidosis tubular

La forma más frecuente de acidosis asociada al uso de ICP es la acidosis tubular distal que, en la mayoría de los casos, aún sin IRA, está relacionada con incipiente o moderada NTIA. Así que parece de origen autoinmune como sucede en el síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, lupus o artritis reumatoide. Se produce como consecuencia de la alteración de la bomba H+/ATPasa o Cl- /CO3H- en las células del tipo A del túbulo colector [44]. Cursa con hipokalemia y en todos los casos precisa tratamiento con esteroides y bicarbonato.

Herrman y cols. encontraron que en algunos casos, la acidosis tubular distal puede persistir a pesar de la mejora de la función renal mientras se reducen los corticoides. En estos casos, el análisis de inmunofluorescencia con anticuerpos específicos de biopsias renales muestra pérdida de células intercaladas que expresan intercambiador de aniones tipo 1 y subunidades beta 1 y alfa 4 de H¿-ATPasa de tipo vacuolar en comparación con los controles, aclarando en parte el mecanismo de

Tabla 7. Hiponatremia y otras alteraciones electrolíticas por ICP [Resultados ref 42]

Hiponatremia (sodio < 134 meq/L)	62%
Hiponatremia grave (sodio < 124 meq/L)	6%
· Endocrinopatías	0.3%
· Ipilipumab	
· Diureticos	
· Raza no blancos	
Hipokalemia (potasio < 3meq/L)	6%
Hiperkalemia grave (potasio >6.1 meq/L)	0.6%
Hipofosfatemia grave (fósforo<2mg/dL)	17%
Hipocalcemia grave (Ca corregido < 7mg/dL))	0.2%

autoinmunidad [45].

También se han evidenciado casos de acidosis tubular proximal con reducción del cotransporte electrogénico sodio bicarbonato en el túbulo proximal [45]. PD-L1 se expresa en el epitelio tubular y los agentes antiPD-L1 pueden inducir daño inmunológico resultando en acidosis tubular renal pero no se conoce bien el grado de respuesta autoinmune que puede originar su bloqueo.

BIOMARCADORES DE ICP-IRA

La posibilidad de encontrar marcadores de daño renal que den información sobre el diagnóstico de la lesión renal aguda inducida por ICP está cada vez más cerca pero aún están en fases tempranas de desarrollo.[46] Isik y cols. estudiaron en la clínica Mayo 37 pacientes con ICP-IRA y 13 sin ICP-IRA. En el momento de la IRA, la proteína C reactiva (PCR) y el cociente en orina proteína ligada al retinol/creatinina (uRBP/Cr) fueron significativamente más altos en los pacientes con ICP-IRA en comparación con los pacientes sin ICP-IRA: PCR 54,0 frente a 3,5 mg/l y uRBP/Cr 1927 frente a 233 µg/g respectivamente, ($p < 0,05$ para todos). Este estudio es el primero en identificar 2 biomarcadores proteicos, PCR sérica y uRBP/Cr, como marcadores de ICP-AKI, con NTIA como lesión dominante en la biopsia renal [47].

Los autores de este estudio explican que las concentraciones séricas elevadas de PCR, particularmente junto con una uRBP/Cr elevada, pueden indicar la presencia de efectos renales adversos por el tratamiento con ICP. La RBP es una proteína de bajo peso molecular que es reabsorbida por las células del túbulo proximal renal donde se cataboliza y, en condiciones normales, muy poca de la RBP filtrada se excreta en la orina [48]. Por lo tanto, la RBP es un biomarcador de disfunción tubular proximal y se está utilizando como herramienta diagnóstica en algunas tubulopatías proximales y enfermedades renales intersticiales como la NTIA y es probable que refleje efectos inespecíficos de la inflamación intersticial. Consideran los autores que en circunstancias en las que se hayan descartado otras razones infecciosas e inflamatorias pueden servir para indicar la presencia de ICP-IRA. Y por el contrario cuando los dos marcadores (PCR y uRBP/Cr) son normales la posibilidad de ICP-IRA es muy baja [47].

Aunque las investigaciones de TNF-α, IFN-γ, IL-6, IL-8, TGF-β y otras citoquinas como predictores de las respuestas y eventos adversos del tratamiento con ICP produjeron resultados alentadores, es poco probable que una sola citoquina sea suficiente para predecir la respuesta a la inmunoterapia y los efectos inmunológicos adversos por la complejidad de las interacciones [49].

Lo cierto es que se requieren biomarcadores para predecir la respuesta tumoral y la aparición de efectos inmunológicos adversos por el tratamiento con ICP con la finalidad de evitar el sobretratamiento y minimizar el desarrollo de efectos adversos. Nakamura Y [46] revisa los avances recientes en la comprensión de los biomarcadores en pacientes con cáncer tratados con ICP, pero no hay todavía biomarcadores predictivos absolutos.

CUANDO INDICAR UNA BIOPSIA RENAL A PACIENTES CON DAÑO RENAL TRATADOS CON ICP

La discusión se basa en que como la mayoría de las lesiones renales producidas por los ICP son NTIA, se pueden evitar los riesgos de la biopsia renal si han sido descartadas otras causas y no se sospecha enfermedad glomerular, tratando inicialmente con esteroides y según la respuesta decidir más adelante. Muchos médicos creen que la sospecha clínica junto con datos de laboratorio que lo apoyen (por ejemplo, eosinofilia, piuria estéril, etc.) son suficientes para hacer un diagnóstico. De hecho las guías de la ASCO y National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

recomiendan que si no se identifica una causa alternativa de IRA, los médicos deben proceder directamente con tratamiento inmunosupresor con corticoides sin una biopsia renal a menos que se trate de una IRA renal moderada/grave potencialmente mortal [8][50]. En cambio, otros creen que, en la mayoría de los pacientes, la NTIA sólo se puede diagnosticar con una biopsia renal ya que muchos de esos datos clínicos están ausentes en pacientes biopsiados y solo un 50% presentan manifestaciones extrarrenales [5].

Oleas et al [28] demostraron en una serie de 826 pacientes con cáncer, que tan sólo 23 (18.4% de los que habían presentado IRA), fueron valorados por nefrología y tan sólo 8 fueron biopsiados. Esto es un reflejo del posible infradiagnóstico que puede existir en la etiología del daño renal.

Los razonamientos en favor o en contra de una biopsia renal en pacientes con IRA tratados con ICP son alguno de los siguientes [51]:

A favor de la biopsia renal

- Se debe obtener una biopsia renal porque los pacientes con cáncer tratados con ICP que desarrollan IRA pueden tener NTA y otras lesiones renales en lugar de NTIA.

- Asumir que los pacientes tienen NTIA puede exponerlos a corticosteroides innecesarios (con sus complicaciones asociadas) y dar lugar a una interrupción desacertada del tratamiento con ICP. En última instancia, este enfoque puede conducir a resultados inferiores en el tratamiento del cáncer.

- La confirmación histológica del tipo de lesión renal es fundamental de cara a poder reintroducir la inmunoterapia en caso necesario.

En contra de la biopsia renal

- La mayoría de los pacientes que reciben ICP presentan NTIA por lo que puede asumirse un tratamiento con corticoides.

- La biopsia renal es un método con eventuales complicaciones serias.

- Con el tratamiento con corticoides logra una remisión completa o incompleta en un 87%.

MANEJO DEL PACIENTE CON IRA RECIBIENDO TRATAMIENTO CON ICP

En los pacientes con cáncer que desarrollan IRA de entrada deben descartarse otras causas de IRA diferentes al tratamiento con ICP tales como uropatía obstructiva, uremia prerrenal o nefrotoxicidad inducida por fármaco, quimioterápicos u otros fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, medios de contraste, bisfosfonatos). Si diagnosticamos una NTIA hay que evaluar la suspensión del tratamiento con ICP y tratar con corticosteroides, si no existe contraindicación. Se trata de encontrar un equilibrio entre la prevención del fallo renal y mantener controlada la evolución del cáncer.

Los corticoides son la base del tratamiento de NTIA en pacientes que reciben ICP. Es cierto que no hay estudios aleatorizados pero los datos de estudios observacionales lo apoyan. En el estudio de Cortázar y cols [22] la mayoría de los pacientes se trataron con corticoides (86%) y un 40-45% tuvieron recuperación completa o parcial, respectivamente. Gupta y cols. [52] en un estudio multicéntrico sobre 429 pacientes con IRA asociada a tratamiento con ICP encontraron que la recuperación renal ocurría en aproximadamente 2/3 de los pacientes, y que el inicio temprano de corticosteroides se asociaba con una mayor probabilidad de recuperación renal. Otros estudios coinciden con un 85% de recuperación parcial o completa de la función renal [26][27][53]. Considerada la larga vida media de los ICP (por ejemplo 27 días el pembrolizumab) el tratamiento con corticoides puede ser preciso durante 8-12 semanas dependiendo de la respuesta. El tratamiento temprano con corticoides es esencial. En el estudio multicéntrico de Gupta y cols. [21] el inicio temprano de corticosteroides (dentro de los 3 días de ICP-

IRA) se asoció con una mayor probabilidad de recuperación renal en comparación con el inicio tardío (más de 3 días después de ICP-IRA).

También se han investigado otros agentes inmunosupresores en el contexto de ICP-IRA. Cortázar y cols. [22] administraron micofenolato de mofetilo en 7 pacientes logrando una recuperación renal completa en un paciente y parcial en los 6 restantes. Otros agentes que se han estudiado incluyen rituximab, ciclofosfamida e infliximab.

En la (Tabla 8) pueden observarse las recomendaciones ASCO [8] con alguna modificación.

REANUDACION DEL TRATAMIENTO DESPUES ICP-IRA ("RECHALLENGE")

Dado que la mayoría de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (EAri) se resuelven en semanas o meses después del tratamiento con inmunosupresores (corticoides generalmente), uno de los temas más importantes en la práctica clínica es la seguridad de reanudar el tratamiento después de que se haya resuelto el evento adverso.

Reanudación después de efectos adversos inmunológicos (EAri) no renales. ICP: recurrencia de los efectos

Tenemos estudios observacionales retrospectivos que analizan la incidencia de efectos inmunes adversos generales al reanudar el tratamiento (Tabla 9). Menzies y cols. estudiaron 119 pacientes con melanoma avanzado y trastornos autoinmunes previos o toxicidad con ipilimumab (anti CLA-4). El tratamiento posterior con anti-PD-1 se asoció con una baja tasa de eventos adversos recurrentes relacionados con el sistema inmunitario (3 %). Estos hallazgos sugieren que la toxicidad puede ser específica del tratamiento en lugar de generalizable entre los diversos tipos de ICP [14]. Santini y cols. describieron pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) tratados con terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1 que tuvieron EAri que requirieron un retraso en el tratamiento, el tratamiento con glucocorticoides, o ambos, y que luego fueron tratados de nuevo con fármacos anti-PD-1 o anti-PD-L1. Entre 38 pacientes que se retrataron, el 50% no tuvo más eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico, el 24 % tuvo recurrencia del evento inicial y el 26% tuvo un nuevo evento. Por lo tanto, el tratamiento con

Tabla 8. Recomendaciones ASCO de manejo en pacientes con ICP-IRA, según creatinina plasmática [8]

Cr >1.5-1.9 x sobre la basal
• Mantener temporalmente ICP • Consideración de otras causas (contraste IV reciente, medicamentos, estado de volumen, infección urinaria….)
Cr > 2-2.9 x sobre la basal
• Mantener temporalmente ICP • Evaluar otras causas. Si se descartan otras etiologías, administrar 0,5-1 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Si empeora o no mejora después de 1 semana, aumentar a 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente y suspender • Si mejora a G1, disminuir los esteroides durante al menos 4 semanas.
Cr > 3 x basal o > 4.0 mg/dl
• Ingreso hospitalario y consulta de nefrología • Suspender permanentemente ICP si está directamente implicado en la toxicidad renal • Evaluar otras causas • Administrar corticoides (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) • Si las elevaciones persisten de 3 a 5 días o empeoran, considerar inmunosupresión adicional (p. ej., infliximab, azatioprina, ciclofosfamida [mensual], ciclosporina y micofenolato)

Tabla 9. Reanudación ICP después de efectos inmunológicos adversos NO renales- ICP: recurrencia de los efectos adversos

	n	TUMOR	DIANA	RECURRENCIA
Menzies et al [14]	199	Melanoma avanzado	CTLA4 cambiado por antiPD-1	3%
Santini et al [54]	38	NSCLC	Anti PD1, anti PDL-1	50%
Allouchery et al [55]	180	Melanoma avanzado	Anti PD1	39%
Simonaggio et al [56]	40	Diversos	Anti PD1, anti PDL-1	55%
Dolladille et al [58]	452	Diversos	Diversos	28%

ICP después de la resolución de los EAri puede desencadenar eventos adversos recurrentes o nuevos [54]. Otro autor evaluó a los pacientes tratados con ICP con al menos un efecto inmune adverso de grado 2 que dio como resultado la interrupción de ICP, con una exposición posterior. Los autores demostraron que el 61,1 % de los pacientes que interrumpieron el tratamiento con ICP por EAri de grado 2 no experimentaron estos efectos recurrentes después del retratamiento con ICP [55]. Simonaggio y cols. describieron, en su cohorte francesa de 93 pacientes que se habían recuperado recientemente de un EAri grado 2 o superior, que un nuevo retratamiento condujo a la recurrencia de un segundo evento adverso en el 55% de los pacientes dentro de una mediana de tiempo de seguimiento de 14 meses. De ese 55 % de los pacientes, el 13 % tuvo un efecto adverso diferente al evento inicial. Los autores refieren que la gravedad del segundo evento no era mayor que la del primero [56]. Un estudio similar de Abu-Sbeih y cols. observaron la recurrencia de diarrea y colitis relacionadas con el sistema inmunitario después de la reexposición de ICP y encontraron que esto era menos grave en los medicamentos PD-1 en comparación con los inhibidores de CTLA-4 [57].

Un gran estudio de cohorte de farmacovigilancia de casos individuales de la base de datos de la OMS muestra la tasa de recurrencia de efectos inmunes adversos en pacientes tras intentar de nuevo el tratamiento con ICP que fue un 29% con mayor frecuencia colitis, hepatitis y neumonitis [58].

Una reciente revisión analiza desde un punto de vista crítico la evidencia disponible [59].

Reanudación después de IRA -ICP: recurrencia de IRA

La IRA asociada a ICP (ICP-IRA) ocurre como hemos visto en el 2-5 % de los pacientes que reciben inmunoterapia, pero la incidencia difiere según el agente administrado y la dosis del agente, con las incidencias más altas reportadas para tratamiento combinado anti-CTLA-4/anti-PD-1/PD-L1.[60] Entre las ICP-IRA, la NTIA es el hallazgo patológico más común y tiende a responder rápidamente en la mayoría de los casos al suspender la terapia ICP y con la administración oportuna de corticosteroides Cuando un paciente ha tenido un episodio de ICP-IRA, especialmente de grado 2-3, y es necesario ese tratamiento para la remisión del cáncer es compleja la decisión de reanudar el ICP pues podría conducir a nuevos episodios de IRA y empeorar gravemente el pronóstico. De acuerdo con las guías de la ASCO, el tratamiento con ICP debe interrumpirse de forma permanente en todos los pacientes que desarrollen IRA de grado 2 si no mejora tras unos días con esteroides y en grado 3 (es decir, un aumento en la creatinina sérica de más de tres veces el valor inicial o necesidad de tratamiento renal sustitutivo) [8]. El problema de esta opinión es que este enfoque puede privar a los pacientes de una terapia que podría salvarles la vida.

La recurrencia del ICP-IRA después de retratamiento se encuentra en varias publicaciones (Tabla 10). Cortázar y cols. en un estudio multicéntrico con un total de 138 pacientes con ICP-IRA, 31 (22%) se trataron nuevamente, aproximadamente 1,8 meses después del diagnóstico de ICP-IRA estadio 2 o 3. Se observó recurrencia de ICP-IRA en 7 pacientes (23%). La mayoría (85%) tuvieron una respuesta parcial (RP) o completa (RC) después del retratamiento?. Al igual que otros estudios, la mayoría (87%) recibieron el mismo tratamiento ICP recibido en el episodio inicial de IRA, y alrededor del 40% seguían con corticosteroides en el momento de recibirlo [32]. Isik en 16 pacientes con ICP-IRA intentó un retratamiento con ICP y encontró recurrencia en 3 (19 %) [47]. Otros estudios revelan asimismo recurrencias dependientes del tratamiento inmunosupresor aplicado [61][62].

Gupta y cols. en 121 pacientes que se trataron de nuevo, 16,5% desarrollaron ICP-IRA recurrente. No detectaron una diferencia de supervivencia en estos pacientes frente a los no re-tratados; sin embargo, pudiera ser que los pacientes con neoplasias malignas más agresivas se hubieran seleccionado de manera preferencial para un retratamiento con ICP, lo que podría haber ocultado un beneficio de supervivencia. Según los autores dada la baja incidencia de ICP-IRA recurrente, parece razonable considerar la reexposición en pacientes para quienes los ICP son el tratamiento óptimo [21].

Consideraciones para retratar o no a un paciente después de un ICP-IRA

Como hemos visto en los estudios anteriores la posibilidad de reaparición de un nuevo episodio de ICP-IRA es cercano al 20%, lo que no se considera muy elevado. Aunque los eventos adversos recurrentes suelen ser menos graves que los eventos iniciales (probablemente debido a una mayor vigilancia), la decisión de reiniciar el tratamiento con ICP depende de la gravedad del evento anterior, la disponibilidad de opciones de tratamiento alternativas y del estado general del cáncer.

Ahora bien, hemos de considerar tres aspectos importantes. En primer lugar, la gravedad del evento adverso. Si hay toxicidad potencialmente mortal, en particular la toxicidad cardíaca, pulmonar o neurológica, miocarditis o liberación masiva de citoquinas no debemos considerarlo. Luego, la presencia de fármacos que puedan producir NTIA-IRA y que puedan ser retirados (IBP, AINES…), y finalmente, la combinación de tratamientos ICP. Con estas consideraciones y tras tratamiento inmunosupresor (corticoides preferentemente) y una vez alcanzada la remisión completa o parcial Hermmann [63] propone varias posibilidades:

1.- Cambiar la clase de ICP siempre y cuando sea aceptado por el oncólogo. Algunos producen diferentes efectos adversos que otros y por ejem-

Tabla 10. Reanudación ICP después de IRA -ICP: recurrencia de IRA

	n ICP-IRA	n retratados	% con IS en el momento de la reanudación	Recurrencia ICP-IRA
Isik et al [47]	37	16	81%	3 (19%)
Cortazar et al [22]	138	31	39%	7 (23%)
Dolladille et al [58]	276	78	NA	4 (5%)
Hultin et al [62]	23	5	NA	0%
Espi et al [61]	13	5	20%	20%
Gupta et al [21]	429	121	49%	17%

plo la incidencia de ICP-IRA es menor del 1% con bloqueo de PDL1 en comparación con una incidencia del 2-5% con otras clases [30].

2.- Seguir con el mismo ICP o en caso de doble tratamiento suprimir CTLA-4 y continuar con monoterapia anti PD-1.

3.- Escenario de prevención secundaria en el que se reanuda la ICP concomitantemente con la terapia inmunosupresora. Tras resolución del episodio inicial de ICP-IRA la inmunoterapia se reanuda manteniendo dosis bajas de esteroides (generalmente 10-20 mg diarios) dependiendo de otros factores como la gravedad de la IRA y efectos adversos concomitantes. Esta prevención secundaria se puede mantener durante el primer mes o 1-2 ciclos.

Por tanto, oncólogo, médicos y equipos multidisciplinares hemos de equilibrar el beneficio clínico y el peligro de las toxicidades relacionadas con el tratamiento para cada paciente pues el tratamiento puede salvar vidas en varias ocasiones [64].

MANEJO DEL PACIENTE TRASPLANTADO RENAL CON CANCER RECIBIENDO TRATAMIENTO CON ICP

El cáncer es una de las mayores causas de mortalidad en la población general y trasplantada de órgano sólido. La incidencia de tumores en la población trasplantada renal es aproximadamente 10 veces superior a la de la población general [65] [66]. La inmunosupresión puede predisponer al cáncer al inhibir la vigilancia inmunológica, suprimir la reparación del ADN y predisponer a infecciones virales oncogénicas. El número de pacientes viviendo con un riñón trasplantado es creciente por lo que la indicación de nuevos tratamientos inmunoterápicos también es progresiva.

Factores para considerar cuando se indican ICP en pacientes con trasplante renal

Hay varios factores a considerar cuando se usan ICP en receptores de trasplante de riñón [67] :

1.- La elección de ICP: existen diferentes estudios observacionales de casos aislados que marcaban diferencias en la inducción de rechazo agudo con los diferentes ICPs. Inicialmente, se notificó que los pacientes trasplantados toleraban ipilimumab (anti CTLA-4) [68]. Más tarde se vio que los anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) aceleraban el rechazo agudo del aloinjerto [69] al igual que la asociación de ipilimumab (anti CTLA-4) + pembrolizumab (anti-PD-1) [70].

Gupta y cols [6] en una revisión de casos y series de casos publicados encontró que la tasa de rechazo con monoterapia con ipilimumab fue del 33% en comparación con el 52% en pacientes que recibieron monoterapia con anti-PD-1. El uso secuencial de ipilimumab seguido de anti-PD-1 se asoció con rechazo en el 55% de los casos. Es difícil sacar una conclusión definitiva porque los pacientes habían sufrido diferentes reducciones o cambios en la inmunosupresión en el momento del diagnóstico de cáncer metastásico, lo que podría influir fuertemente en las tasas de rechazo. Se precisan pues más estudios.

2.- Tipo de inmunosupresión: diferentes asociaciones de diversos inmunosupresores pueden influir en la respuesta del injerto al tratamiento con ICP: esteroides, antimetabolitos, anticalcineurinicos, inhibidores de mTOR. Se ha visto que un aumento de la inmunosupresión en el momento del inicio del ICP o el uso de inhibidores de mTOR se asoció con un menor riesgo de rechazo [71].

3.- Tipo de cáncer: aunque hay muchas indicaciones para el uso de ICP la eficacia en el carcinoma de células escamosas de la piel y el melanoma avanzado, los dos cánceres más comunes en pacientes trasplantados, fue similar a la de los pacientes no trasplantados [72].

4.- Rechazo del órgano trasplantado: los nuevos tratamientos como los ICP producen rechazo

celular y humoral del injerto en un 30-40%, de los que hasta un 60% motiva la pérdida del riñón [71].

5.- Otros: factores como la duración del trasplante, historia de anticuerpos donante específicos o una historia previa de rechazo son también importantes para considerar los riesgos.

Estudio multicéntrico sobre seguridad y eficacia de los ICP en pacientes trasplantados con cáncer

El estudio de Murakami es un estudio observacional multicéntrico reciente que examinó la seguridad y eficacia de los ICP en 69 pacientes con trasplantes de riñón de 23 instituciones [71]. El estudio mostró que el 42 % de los pacientes experimentaron un rechazo agudo del aloinjerto con una mediana de aparición de 24 días desde el inicio de la ICP hasta el rechazo. Una vez que se produjo el rechazo, el 65 % experimentaron fracaso del aloinjerto y requirieron diálisis. Los factores asociados con un menor riesgo de rechazo fueron el uso de inhibidores de mTOR y la inmunosupresión con tres fármacos. La proporción de respuesta objetiva fue del 36,4 % y del 40 % en los subgrupos de carcinoma de células escamosas y melanoma, respectivamente. En el subgrupo de carcinoma de células escamosas, la supervivencia general fue significativamente mayor en los pacientes tratados con ICP (mediana de supervivencia general de 19,8 meses frente a 10,6 meses), mientras que, en el subgrupo de melanoma, la supervivencia general no difirió entre los grupos.

En la (Tabla 11) podemos ver las características diferenciales del IRA entre los pacientes no trasplantados (NTIA generalmente) y los trasplantados (rechazo celular y humoral). En estos es mucho más frecuente, aparece más precozmente, es resistente a esteroides y con alto porcentaje de pérdida del injerto [71][72][73].

Mecanismo del rechazo del injerto asociado a tratamiento con ICP

El bloqueo de CTLA-4 y PD-1 aumenta la activación de las células T, no sólo contra las células malignas, sino también contra otras células que expresan antígenos extraños, como los antígenos de donantes de aloinjertos renales. PD-1 y PD-L1 se pueden encontrar en el aloinjerto y sus células T reactivas [69]. Esta activación de las células T podría conducir a un rechazo celular agudo y las células T CD4 activadas podrían conducir a la proliferación y activación de las células B a través de ligandos coestimuladores (p. ej., CD40L) y citocinas (p. ej., IL-4, IL-21 e interferón-γ) que conducen a rechazo mediado por anticuerpos, especialmente si se reduce la inmunosupresión [74]. Las células B también pueden activarse como un efecto directo sobre las células B de memoria que

Tabla 11: Características clínicas de IRA asociada a tratamiento con ICP comparando pacientes trasplantados vs. no trasplantados [67]

	Pacientes no- Tx	Pacientes con Tx renal
Frecuencia	2-3%	30-40%
Tiempo de ICP a IRA	14 semanas	24 días
Histología biopsia renal	Infiltración celular (T,B,Eosinófilo) NTIA	Infiltración celular T y B Rechazo celular y humoral
Respuesta a esteroides	Buena (85%) recuperación	Refractaria
Diálisis	5-10%	60-70%
Factores de riesgo	Función renal disminuida, IBP	imTOR y 3 inmunosup (menor riesgo)

IBP:inhibidores bomba de protones. imTOR: inhibidores del mTOR

expresan PD1 si hubo una sensibilización previa del órgano trasplantado o una disminución de los medicamentos inmunosupresores [75].

Estrategias preventivas para control del rechazo en pacientes trasplantados con cáncer bajo tratamiento con ICP

Hasta el momento hay muy pocos casos publicados, pero parece que los inhibidores de PD-1 podrían ser más propensos que los antagonistas de CTLA-4 a causar rechazo en el riñón trasplantado. Esto es especialmente cierto cuando los pacientes reciben agentes anti-CTLA-4 antes del tratamiento con inhibidores de PD-1 [76].

Hay contradicción en el efecto que los corticoides pueden tener sobre la respuesta antitumoral de los ICP en estos casos En algunos ensayos, podría haber disminuido la respuesta antitumoral de los ICP [77] mientras que en otros la supervivencia general y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento no se vieron afectados por el uso de glucocorticoides sistémicos [78].

Barnett y cols. [76] publicaron el caso de un paciente trasplantado de riñón con previa binefrectomía por cáncer renal y con diagnóstico de adenocarcinoma metastásico en tratamiento con nivolumab. Recibió prednisona y el tacrolimus fue sustituido por sirolimus con buena evolución del cáncer y función renal estable. El uso de inhibidores de mTOR (everolimus, temsirolimus y sirolimus) ha sido bien estudiado en muchos tipos de cáncer y en este paciente, sirolimus pudo haber jugado un papel antitumoral sinérgico además de ser un agente inmunosupresor. Jhaveri ha publicado una decena de pacientes con este enfoque terapéutico con buena evolución [73].

Sin embargo, los inhibidores de mTOR están asociados con un mayor riesgo de rechazo que los anticalcineurínicos. Dependiendo del riesgo inmunológico individual entre el órgano donante y el receptor, la decisión de reducir o interrumpir la inmunosupresión debe equilibrarse con el mayor riesgo de rechazo con ICP. Se necesitan más estudios para evaluar el efecto potencial de los mini pulsos de esteroides profilácticos con ciclos ICP y la conversión de inhibidores de la calcineurina a inhibidores de mTOR, tanto en la tasa de rechazo como en la respuesta del cáncer.

CONCLUSIONES

- Generales

1. Los EAri relacionados con ICP pueden deberse a la hiperactivación inmunitaria.

2. La incidencia de IRA con ICP es del 2,2% pero aumenta con la terapia dual hasta el 5%. Hay datos de incidencia superior no obstante.

3. El espectro de eventos adversos renales en la biopsia nativa incluye sobre todo NTIA (>80%), la NTA y la patología glomerular son menores al 10%.

4. El diagnóstico temprano, mediante biopsia renal y el tratamiento rápido con esteroides de ICP-AKI son de vital importancia. Suspender IBP, AINES y antibióticos inductores de NTIA.

5. En muchos casos, es factible repetir el tratamiento con ICP después del tratamiento de la IRA.

- Trasplante renal

6. Los pacientes trasplantados de riñón tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer después del trasplante.

7. El tratamiento con ICP se asocia con un alto riesgo de rechazo celular agudo (42 %) con una alta tasa de pérdida del injerto (65 %).

8. La biopsia renal patología puede mostrar rechazo y también otras patologías, lo que puede orientar la terapia.

9. Un mayor número de fármacos inmunosupresores y el uso de anti mTOR se asociaron con un menor riesgo de rechazo.

10. Es necesario realizar tratamiento concomi-

tante con esteroides no solo para preservar la función del injerto, sino incluso para evitar sangrado o ruptura del injerto renal que requerirán reiniciar diálisis

11. Los ICP pueden mejorar el resultado del cáncer en algunos tumores malignos (carcinoma cutáneo escamoso de células pequeñas metastásico no resecable) y siempre debe prevalecer la vida del paciente sobre la función del injerto renal .

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO DE ONCONEFROLOGÍA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA (S.E.N)

Se trata de un documento destinado a concretar unas recomendaciones consensuadas por el grupo de expertos de Onconefrología de la S.E.N en aquellas áreas relacionadas con la nefrotoxicidad por los ICP, con la finalidad de ayudar en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria de las consultas de Onconefrología [79]. El resumen de este documento puede sintetizarse así:

1. Definición y Mecanismo de Acción

- Los ICI son anticuerpos monoclonales que bloquean receptores inmunitarios (PD-1, PD-L1, CTLA-4), promoviendo la activación de linfocitos T.

- Aunque mejoran la supervivencia en varios tipos de cáncer, pueden desencadenar efectos adversos inmunomediados, incluidos los renales.

2. Efectos Adversos Renales (IRAEs Renales)

- La complicación renal más frecuente es la insuficiencia renal aguda (AKI), especialmente la Nefritis Tubulointersticial Aguda (ATIN).

- La ATIN representa más del 90% de los casos.

- Otros efectos: necrosis tubular aguda, vasculitis, glomerulopatías como podocitopatías y glomerulonefritis C3.

3. Diagnóstico y Manejo

- Se recomienda la biopsia renal para confirmar la causa de la AKI, aunque en casos leves puede iniciarse tratamiento empírico con esteroides.

- Factores de riesgo: función renal basal reducida, uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), uso de múltiples ICI, edad avanzada.

- Tratamiento inicial: suspensión del ICI, administración de corticoides (prednisona 1 mg/kg/día, con pautas de descenso a lo largo de 4-6 semanas).

4. Reintroducción del Tratamiento (Rechallenge)

- La reintroducción de ICI tras AKI es controvertida, recomendándose en pacientes con buena recuperación renal y alto beneficio oncológico.

- La recurrencia de AKI tras reiniciar ICI es del 20% aproximadamente.

- Se puede considerar la reintroducción bajo cobertura de corticoides a bajas dosis.

5. Consideraciones en Pacientes Trasplantados

- Riesgo elevado de rechazo del injerto (30-40%) al usar ICI.

- Rechazo más frecuente y grave con inhibidores PD-1 y PD-L1 que con CTLA-4.

- Se recomienda una valoración cuidadosa y multidisciplinar antes de iniciar tratamiento en pacientes trasplantados.

6. Recomendaciones del Grupo de Onconefrología de la SEN

- Priorizar la biopsia renal en AKI grave o de etiología no clara.

- Uso precoz de corticoides para mejorar la re-

cuperación renal.

- Evaluar siempre el balance riesgo/beneficio en la reintroducción de ICI.

- En pacientes trasplantados, valorar inmunosupresión adicional (como inhibidores de mTOR) para reducir el riesgo de rechazo.

7. Conclusión

- La nefrotoxicidad asociada a los ICI es un problema clínico relevante que requiere un enfoque individualizado.

- La colaboración entre oncólogos y nefrólogos es fundamental para la optimización del tratamiento y la preservación de la función renal.

REFERENCIAS

Hoos A. Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(4):235–47

Eno J. Immunotherapy Through the Years. J Adv Pract Oncol. 2017 Nov-Dec;8(7):747-753. Epub 2017 Nov 1

Haslam A, Gill J, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients with Cancer Who Are Eligible for Immune Checkpoint Inhibitor Drugs. JAMA Netw Open. 2020 Mar 2;3(3)

Haslam A, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs. JAMA Netw Open. 2019 May 3;2(5)

Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? Kidney Int. 2020 Jan;97(1):62-74.

Gupta S, Cortázar FB, Riella LV, Leaf DE. Immune Checkpoint Inhibitor Nephrotoxicity: Update 2020. Kidney360. 2020 Jan 14;1(2):130-140

Johnson DB, Beckermann KE, Wang DY. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Autoimmune Disease. Oncology (Williston Park). 2018 Apr 15;32(4):190-4

Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, et al National Comprehensive Cancer Network. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17):1714-1768

Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, et al . Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Dec 20;39(36):4073-4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440. Epub 2021 Nov 1. Erratum in: J Clin Oncol. 2022 Jan 20;40(3):315

Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):158-168.

Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. JAMA Oncol. 2016;2:234-40

Lee B, Wong A, Kee D, et al. The use of ipilimumab in patients with rheumatoid arthritis and metastatic melanoma. Ann Oncol. 2016;27:1174-7

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16:375-84.

Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. Ann Oncol.

2016;28:368-76

Janus N, Oudard S, Beuzeboc P et al. . Prevalence of renal insufficiency in cancer patients: data from the IRMA-2 study. *J Clin Oncol* 2009;27:15s

[Kanz BA, Pollack MH, Johnpulle R, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 in patients with baseline cardiac, renal, or hepatic dysfunction. J Immunother Cancer 2016;4:60

[Kitchlu A, Jhaveri K, Sprangers B et al. Immune checkpoint inhibitor use in patients with end-stage kidney disease: an analysis of reported cases and literature review. Clin Kidney J 2021; 14 (9): 2012–2022

Yanai S, Nakamura S, Matsumoto T. Nivolumab-induced colitis treated by infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15(4): e80-e81.,

Lin JS, Mamlouk O, Selamet U, et al. Infliximab for the treatment of patients with checkpoint inhibitor-associated acute tubular interstitial nephritis. Oncoimmunology. 2021 10(1):1877415

Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. J Clin Oncol 2015;33:3193-8

Gupta S, Short SAP, Sise ME, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2021;9(10):e003467.

Cortázar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, et al . Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol. 2020 Feb;31(2):435-446

US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 5.0. 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Accessed November 10, 2019.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2: 1–138, 2012

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 34: 108–117, 2019

Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, Zubiri L, Oppong Y, Strohbehn I, Cortázar FB, Leaf DE, Mooradian MJ, Villani AC, Sullivan RJ, Reynolds K, Sise ME: The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol 14: 1692–1700, 2019

[Meraz-Muñoz A, Amir E, Ng P, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020;8:e000467]

[Oleas D, Bolufer M, Agraz I, et al. Acute interstitial nephritis associated with immune checkpoint inhibitors: a single-centre experience. Clin Kidn J. 2021 14(5):1364-1370

[Koks MS, Ocak G, Suelmann BBM, Hulsbergen-Veelken CAR, Haitjema S, Vianen ME, et al. Immune checkpoint inhibitor associated acute kidney injury and mortality: An observational study. PLoS ONE 2021 16(6): e0252978

Seethapathy H, Zhao S, Strohbehn IA, Lee M, Chute DF, Bates H, Molina GE, Zubiri L, Gupta S, Motwani S, Leaf DE, Sullivan RJ, Rahma O, Blumenthal KG, Villani AC, Reynolds KL, Sise ME. Incidence and Clinical Features of Immune-Related Acute Kidney Injury in Patients

Receiving Programmed Cell Death Ligand-1 Inhibitors. Kidney Int Rep. 2020 Jul 21;5(10):1700-1705.

Izzedine H, Gueutin V, Gharbi C, et al. Kidney injuries related to ipilimumab. Invest New Drugs. 2014; 32:769–773. [PubMed: 24687600] ; Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B. Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. N Engl J Med. 2009; 361:211–212. Thajudeen B, Madhrira M, Bracamonte E, et al. Ipilimumab granulomatous interstitial nephritis. Am J Ther. 2015; 22:e84–87.

Cortázar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, Le DT, Lipson EJ, Glezerman IG, Wolchok J, Cornell LD, Feldman P, Stokes MB, Zapata SA, Hodi FS, Ott PA, Yamashita M, Leaf DE. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. Kidney Int. 2016 Sep;90(3):638-47.

Mamlouk O, Selamet U, Machado S, Abdelrahim M, Glass WF, Tchakarov A, Gaber L, Lahoti A, Workeneh B, Chen S, Lin J, Abdel-Wahab N, Tayar J, Lu H, Suarez-Almazor M, Tannir N, Yee C, Diab A, Abudayyeh A: Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: Single-center experience. J Immunother Cancer 7: 2, 2019

Draibe JB, García-Carro C, Martinez-Valenzuela L, el al. Acute tubulointerstitial nephritis induced by checkpoint inhibitors versus classical acute tubulointerstitial nephritis: are they the same disease? Clin Kidney J. 2020;14(3):884-890

Izzedine H, Mathian A, Champiat S, Picard C, Mateus C,. Renal toxicities associated with pembrolizumab. Clin Kidney J. 2019 Feb;12(1):81-88.

Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhwani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, Henriksen K, Wanchoo R. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. Kidney Int Rep. 2020 Oct 16;6(1):66-77.

Zha H, Han X, Zhu Y, Yang F, Li Y, Li Q, Guo B, Zhu B. Blocking C5aR signaling promotes the anti-tumor efficacy of PD-1/PD-L1 blockade. Oncoimmunology. 2017 Jul 13;6(10):

Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. Clin Diabetes Endocrinol 2019; 5: 1

Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2018; 4: 173–182 13.

Zhai Y, Ye X, Hu F et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US food and drug administration adverse events reporting system. J Immunother Cancer 2019; 7: 286

Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Oncologist*. 2012;17(6):756-765. doi:10.1634/theoncologist.2011-0400

Seethapathy H, Rusibamayila N, Chute DF, Lee M, Strohbehn I, Zubiri L, Faje AT, Reynolds KL, Jhaveri KD, Sise ME. Hyponatremia and other electrolyte abnormalities in patients receiving immune checkpoint inhibitors. Nephrol Dial Transplant. 2021 Dec 2;36(12):2241-2247

Wanchoo R, Karam S, Uppal NN et al. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. Am J Nephrol 2017; 45: 160–169

Uppal NN, Workeneh BT, Rondon-Berrios H, Jhaveri KD. Electrolyte and Acid-Base Disorders Associated with Cancer Immunotherapy. Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Jan 21

Herrmann SM, Alexander MP, Romero MF,

Zand L. Renal Tubular Acidosis and Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: An Immune-Related Adverse Event of PD-1 Inhibitor-A Report of 3 Cases. Kidney Med. 2020 Aug 11;2(5):657-662

Nakamura Y. Biomarkers for Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Tumor Response and Adverse Events. Front Med (Lausanne). 2019 May 29;6:119

Isik B, Alexander MP, Manohar S, Vaughan L, Kottschade L, Markovic S, Lieske J, Kukla A, Leung N, Herrmann SM. Biomarkers, Clinical Features, and Rechallenge for Immune Checkpoint Inhibitor Renal Immune-Related Adverse Events. Kidney Int Rep. 2021 Feb 2;6(4):1022-1031

Kirsztajn GM, Nishida SK, Silva MS, Ajzen H, Moura LA, Pereira AB. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in glomerulopathies. Nephron. 2002 Apr;90(4):424-31

Wang M, Zhai X, Li J, et al. The Role of Cytokines in Predicting the Response and Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol*. 2021;12:670391. Published 2021 Jul 22. doi:10.3389/fimmu.2021.67039

Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2019. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17: 255–289

Pezarella MA Kidney Biopsy Should Be Performed to Document the Cause of Immune Checkpoint Inhibitor–Associated Acute Kidney Injury: Commentary KIDNEY360 1: 166–168, 2020

Gupta S, Gudsoorkar P, Jhaveri KD. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Cancer. Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Mar 25:CJN.15681221

Manohar S, Ghamrawi R, Chengappa M, Goksu BNB, Kottschade L, Finnes H, Dronca R, Leventakos K, Herrmann J, Herrmann SM. Acute Interstitial Nephritis and Checkpoint Inhibitor Therapy: Single Center Experience of Management and Drug Rechallenge. Kidney360. 2020 Jan 7;1(1):16-24.

Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Gambarin-Gelwan M, Wilkins O, Panora E, Halpenny DF, Long NM, Kris MG, Rudin CM, Chaft JE, Hellmann MD. Safety and Efficacy of Re-treating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. Cancer Immunol Res. 2018 Sep;6(9):1093-1099

Allouchery M, Lombard T, Martin M et al. Safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for grade >2 immune-related adverse events in patients with cancer. J Immunother Cancer 2020; 8: e001622

Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, Cengizalp G, Vozy A, Laparra A, Varga A, Hollebecque A, Champiat S, Marabelle A, Massard C, Lambotte O. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. JAMA Oncol. 2019 Sep 1;5(9):1310-1317

Abu-Sbeih H, Faleck DM, Ricciuti B, Mendelsohn RB, Naqash AR, Cohen JV, Sellers MC, et al Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Preexisting Inflammatory Bowel Disease. J Clin Oncol. 2020 Feb 20;38(6):576-583

Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, et al: Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. JAMA Oncol 6: 865-871, 2020]

[Allouchery M, Beuvon C, Pérault-Pochat MC, et al. Safety of Immune Checkpoint Inhibitor Resumption after Interruption for Immune-Related Adverse Events, a Narrative Review. Cancers 2022, 14,955

Herrmann SM, Perazella MA. Immune Check-

point Inhibitors and Immune-Related Adverse Renal Events. Kidney Int Rep 2020;5:1139-48. 3. Cortázar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. Kidney Int 2016;90:638-47

Espi M, Teuma C, Novel-Catin E, et al. Renal adverse effects of immune checkpoints inhibitors in clinical practice: ImmuNoTox study. European Journal of Cancer 2021;147:29-39.

Hultin S, Nahar K, Menzies AM, et al. Histological diagnosis of immune checkpoint inhibitor induced acute renal injury in patients with metastatic melanoma: a retrospective case series report. BMC nephrology 2020;21:391

Herrmann SM. Is Rechallenge Appropriate in Patients that Develop Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI?: PRO Kidney360 May 2022, 3 (5) 799-802

Haanen J, Ernstoff M, Wang Y, Menzies A, Puzanov I, Grivas P, Larkin J, Peters S, Thompson J, Obeid M. Rechallenge patients with immune checkpoint inhibitors following severe immune-related adverse events: review of the literature and suggested prophylactic strategy. J Immunother Cancer. 2020 Jun;8(1):e000604

Campistol Planas JM, Revuelta Vicente I. Nefrología al día. Neoplasias en el Trasplante Renal. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/211

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67(1): 7-30. ; Webster A, Wong G, McDonald S. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. The 39th Annual Report. Chapter 10, Cancer. Available at: http://www.anzdata.org.au/. Accessed June 15th, 2017

Murakami Immunotherapy and novel cancer target therapies in kidney transplant recipients with cancer ASN Kidney News May 2021 . Ver en: http://onlinedigeditions.com/publication/?m=15191&i=705493&p=18&ver=html5

Lipson EJ, et al. Successful administration of ipilimumab to two kidney transplantation patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 2014; 32:e69−e71.

Lipson EJ, et al. Tumor regression and allograft rejection after administration of anti-PD-1. N Engl J Med 2016; 374:896−898. doi: 10.1056/NEJMc1509268

Alhamad T, Venkatachalam K, Linette GP, Brennan DC. Checkpoint Inhibitors in Kidney Transplant Recipients and the Potential Risk of Rejection. Am J Transplant. 2016 Apr;16(4):1332-3

Murakami N, Mulvaney P, Danesh M, Abudayyeh A, Diab A, et al ; Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Organ Transplant Consortium. A multi-center study on safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients with kidney transplant. Kidney Int. 2021 Jul;100(1):196-205

Abdel-Wahab N, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: An institutional experience and a systematic review of the literature. J Immunother Cancer 2019; 7:106. doi: 10.1186/s40425-019-0585-1]

Jhaveri Congreso Sociedad Española de Nefrología Granada 2021

Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B Cells, Antibodies, and More. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jan 7;11(1):137-54

Alhamad T, Venkatachalam K, Linette GP, Brennan DC. Checkpoint Inhibitors in Kidney Transplant Recipients and the Potential Risk of Rejection. Am J Transplant. 2016 Apr;16(4):1332-3

Barnett R, Barta VS, Jhaveri KD. Preserved renal-allograft function and the PD-1 pathway inhibitor nivolumab. N Engl J Med 2017; 376: 191–192

Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:459-465

Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. J Clin Oncol 2015;33:3193-3198