



Riñón y cáncer: Nefropatías asociadas a leucemias, linfomas, tumores sólidos y producidas por agentes antineoplásicos

S. García Marcos

Introducción

Las complicaciones renales asociadas con cáncer son uno de los determinantes pronósticos más importantes en los pacientes con neoplasia de

cualquier naturaleza. Las enfermedades malignas pueden afectar al riñón, el tracto urinario y la homeostasis hidroelectrolítica en una gran variedad de formas, así como lesionar el riñón reversible o irreversiblemente por el uso de agentes citostáticos o en el seno del denominado síndrome de lisis tumoral (1). Debido a la gran variabilidad lesional los diferentes tratados de nefrología, oncología o medicina interna no tratan el tema de forma aislada, existiendo una importante dispersión en la información. Caben las siguientes posibilidades patológicas:

1. *Enfermedades parenquimatosas renales*: pueden surgir por invasión del parénquima renal desde un proceso maligno distante o extensión de una neoplasia renal primaria, o bien ser expresión de la lesión que ocasiona el depósito en el glomérulo de complejos inmunes asociados al tumor o elaboración de factores que alteran la per-

Las posibilidades de agresión al riñón en el curso de neoplasias malignas son múltiples, de naturaleza varia, unas veces ligadas al propio tumor pero otras derivadas del tratamiento antitumoral en curso.

En este trabajo se analizan, en base a la experiencia personal y literatura al respecto, las nefropatías asociadas a tumores sólidos y hemoblastosis (leucemias y linfomas), haciendo abstracción del plasmocitoma, objeto de otro estudio.

meabilidad procedentes de células cancerosas necrosadas, hecho muy frecuente en los linfomas, productores de síndrome nefrótico.

2. Obstrucción del

tracto urinario: por compresión extrínseca desde tumores pélvicos o retroperitoneales, metástasis a distancia, tumor intrínseco del tracto urinario u obstrucción intranefronal por depósito de cristales o agregados de paraproteínas.

3. *Alteraciones hidroelectrolíticas*: debido al exceso de producción de factores hormonales o al defecto en su secreción por destrucción de glándulas endocrinas.

4. *Otras alteraciones renales*: que pueden deberse a neoplasias del tracto digestivo que producen diarreas, vómitos o malabsorción ocasionando grandes pérdidas de fluidos afectando al funcionalismo renal, así como trastornos hidroelectrolíticos. También pueden observarse nefropatías específicas producidas por agentes antineoplásicos empleados en el tratamiento, o al concurso de múltiples fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos y analgésicos no

Palabras clave: Glomerulopatía membranosa secundaria. Linfomas y riñón. Inmunocomplejos. Nefrotoxicidad de citostáticos.

Fecha de recepción: Junio 1997.

esteroideos (AINE), muy empleados en estos pacientes. En este trabajo se revisan las glomerulopatías asociadas con neoplasia más frecuentes y la afectación renal debida a los citostáticos más comúnmente empleados en la clínica. Se excluye la descripción de la asociación patológica entre riñón y mieloma múltiple al ser tratada en otro lugar. Una clasificación pormenorizada de las alteraciones renales que pueden acontecer en el paciente oncológico se muestra en la tabla 1.

Glomerulopatías en el cáncer

La asociación entre neoplasia maligna o benigna y enfermedad glomerular se descri-

bió por primera vez hace más de 30 años, comunicándose desde entonces varios cientos de casos y series que confirman esta asociación. Aunque la relación causa-efecto se ha establecido para alguna de estas enfermedades malignas, muchos datos simplemente marcan la asociación sin definir el mecanismo subyacente. La evidencia más fuerte de relación causal es la aparición de lesión glomerular concomitantemente con neoplasia y la resolución de la enfermedad glomerular con la erradicación o control sustancial del tumor. La recidiva de la glomerulopatía con la recurrencia del proceso neoplásico proporciona la prueba de la íntima relación entre el crecimiento del tumor y la lesión glomerular (2). Los mecanismos

Tabla 1. Alteraciones renales asociadas con neoplasia

1. <i>Glomerulopatías</i>	Nefropatía membranosa Enfermedad por cambios mínimos Amiloidosis Otras: Coagulopatía de consumo, Glomerulonefritis membranoproliferativa, etc.
2. <i>Enfermedades tubulointersticiales</i>	Por afectación metastásica o infiltrativa Síndromes de precipitación tubular Nefropatía por paraproteínas Nefropatía por ácido úrico Nefropatía hipercalcémica Uropatía obstructiva extrarrenal
3. <i>Trastornos hidroelectrolíticos</i>	Relacionados con el tumor Hipercalcemia Hipofosfatemia Hipopotasemia Hiponatremia (Síndrome de secreción inadecuada de ADH) Relacionados con el tratamiento Síndrome de lisis tumoral
4. <i>Nefropatías relacionadas con el tratamiento</i>	Nefritis por radiación Nefrotoxicidad inducida por drogas Agentes antineoplásicos Antibióticos y analgésicos no esteroideos Nefropatía por agentes de contraste

subyacentes que originan la lesión glomerular en estos pacientes varían, y se abordarán más adelante.

La proteinuria glomerular es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer, pudiendo ser modesta o masiva, produciendo síndrome nefrótico. LEE demostró por primera vez en su serie la asociación del cáncer con el síndrome nefrótico (SN). Encontró en 101 pacientes con SN una incidencia de neoplasia de 10,9% como proceso subyacente. Todas las enfermedades malignas fueron carcinomas y la lesión renal glomerular más frecuente fue la glomerulopatía membranosa (72,8%) (3). Posteriormente, otros autores continuaron demostrando esta relación con la publicación de diferentes series más o menos numerosas.

Así, ROW describió 7 casos de neoplasia entre 66 pacientes con nefropatía membranosa (10,6%) (4), coincidiendo con la incidencia de LEE. Otros trabajos más recientes han encontrado frecuencias similares. En el estudio de LUND y col. con 88 pacientes consecutivos con SN y un seguimiento de 13 años, aparecieron 8 casos de enfermedad maligna (9,1%). Cuatro pacientes presen-

taban un carcinoma y otros 4 un proceso linfomatoso (4).

Por tanto, los datos disponibles indican que una enfermedad neoplásica puede ser la etiología del SN en un 4-10% de los pacientes adultos, aunque en una revisión posterior a estos trabajos, ALPERS y COTRAN concluyen que la incidencia de lesiones glomerulares asociadas con carcinoma se ha sobreestimado y no se justifica la búsqueda extensa de una neoplasia oculta en todos los casos de SN del adulto (6). Las neoplasias que han demostrado su relación con enfermedad glomerular son: linfomas y leucemias, carcinomas y sarcomas, discrasias de células plasmáticas y algunos tumores benignos en muy escasa frecuencia (2).

Síndrome nefrótico: mecanismos de producción en el paciente oncológico

El SN se define como la presencia de proteinuria $>3,5 \text{ gr}/1,73 \text{ m}^2/24 \text{ horas}$, a menudo acompañada por hipoalbuminemia, hiperlipidemia, lipiduria y edema. Existen múltiples causas de SN así como múltiples tipos de neoplasias que lo pueden producir. En la tabla 2 puede verse un relación ex-

Tabla 2. Etiología del síndrome nefrótico relacionado con cáncer

1. <i>Carcinomas</i>	
Colon	Tiroides
Pulmón	Ovario
Estómago	Cérvix
Mama	Próstata
Riñón	Páncreas
2. <i>Leucemias y linfomas</i>	
Leucemia linfocítica crónica	
Enfermedad de Hodgkin	
Linfomas no hodgkinianos	
3. <i>Discrasias de células plasmáticas</i>	
Mieloma múltiple (por amiloidosis)	
Macroglobulinemia de Waldenström	
Gammapatía monoclonal de significado incierto	
4. <i>Otras neoplasias</i>	
Tumor de Wilms	
Melanoma maligno	
Mesotelioma	

tensa de las enfermedades malignas que se han asociado con producción de SN.

En cuanto a los mecanismos que pueden producir lesión glomerular asociada con neoplasia son de naturaleza inmunológica, con hallazgos análogos a los encontrados en la enfermedad por inmunocomplejos experimental, confirmada por el trabajo de DINH y BRASSARD empleando un modelo en rata con adenocarcinoma. Trasplantaron el tumor a ratas sanas y desarrollaron proteinuria e hipoalbuminemia entre 7-10 días después. Detectaron anticuerpos (Ac) circulantes contra componentes del tumor coincidiendo con la aparición de la proteinuria y el análisis inmunobioquímico del tejido renal y de la orina demostraba la existencia de componentes proteicos nuevos en las ratas con tumor trasplantado. La lesión glomerular que encontraron asemejó una glomerulopatía membranosa (7).

La incidencia de inmunocomplejos circulantes (ICC) en pacientes con cáncer se ha establecido entre un 60-80% empleando la técnica del C_{1q} (8). Por ello, se ha estimado que los inmunocomplejos juegan un papel fundamental en el desarrollo de la glomerulopatía del paciente oncológico. Los antígenos (Ag) implicados en la producción de ICC son: Ag asociados con el tumor, Ag fetales reexpresados, Ag virales y Ag autólogos no tumorales (1). Los más frecuentes y sobre los que existen más evidencias de su implicación en la lesión glomerular son los dos primeros y a ellos nos referimos.

1. *Ag asociados con el tumor*: dos estudios demuestran la responsabilidad de un Ag tumoral en la producción de ICC y síndrome nefrótico mediado por depósitos. LEWIS encontró en un paciente con carcinoma bronquial y glomerulonefritis membranosa (GNM) una inmunoglobulina (Ig) depositada en el glomérulo que reaccionaba específicamente con las membranas plasmáticas de las células del tumor bronquial (9). GONSER comprobó la existencia de un Ac en el suero de un paciente con carcinoma de colon y GNM que reaccionaba con Ag «plantados» en la membrana basal glomerular (MBC) (9).

2. *Ag fetales reexpresados*: el estudio de COSTANZA dio soporte a la implicación de los Ag fetales en el desarrollo de ICC y producción de glomerulopatía en pacientes con cáncer. Demostró la presencia de Ig, fracciones del complemento y CEA en la biopsia renal de un paciente con GNM y carcinoma de colon (11). BOROCHOVITZ también comunicó la presencia de CEA en la biopsia renal de un paciente con carcinoma de paladar y GNM (12).

Carcinomas y sarcomas

El SN puede ser la expresión de la lesión glomerular producida por un buen número de enfermedades neoplásicas. Entre las más frecuentemente comunicadas están el carcinoma de pulmón, colon, riñón, mama, estómago y ovario (2). Con frecuencias menores o simplemente casuales existe una amplia relación que ya vimos anteriormente (tabla 2). Los carcinomas de pulmón y del tracto gastrointestinal explican más del 50% de todos los carcinomas asociados con SN (1). Los tumores benignos sólidos rara vez son responsables de un SN y, cuando esta asociación está presente, la mayoría son de origen mesenquimal.

En el 60-70% de los casos de SN asociado con carcinoma la lesión glomerular subyacente es una glomerulopatía membranosa, cuya expresión clínica no difiere sustancialmente de las formas primarias. Con mucha menor frecuencia se observan otras lesiones glomerulares: nefropatía por cambios mínimos (NCM), en general asociada con carcinoma pancreático y mesotelioma maligno, glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), glomerulonefritis extracapilar o amiloidosis (1, 2).

Aproximadamente en 2/3 de los casos de lesión glomerular asociada a neoplasia, la enfermedad maligna fue diagnosticada antes o simultáneamente al comienzo de la sintomatología renal, y en el tercio restante, la neoplasia subyacente no fue evidente en el momento de la presentación clínica de afectación glomerular (1). Esta asociación se in-



Tabla 3. Enfermedades neoplásicas asociadas con la producción de glomerulopatía membranosa

1. <i>Carcinomas</i>	
Pulmón	Colon
Estómago	Mama
Cérvix	Riñón
Recto	Ovario
Vejiga	Próstata
Orofaringe	Ampolla de Vater
2. <i>Leucemias y linfomas</i>	
Leucemia linfocítica crónica	
Linfoma de Hodgkin	
Linfoma no Hodgkin	
3. <i>Otras neoplasias</i>	
Sarcomas	Mesotelioma
Feocromocitoma	Melanoma maligno
Tumor de Wilms	Adenoma de células hepáticas
Schwannoma	

crementa con la edad y la gran mayoría de los casos son encontrados en pacientes mayores de 55 años. En niños solamente se ha comunicado la asociación entre tumor de Wilms o gonadoblastoma y GNMP (2). Como vimos anteriormente, entre el 4 y el 19% de los pacientes con una GNM pueden presentar una neoplasia subyacente, siendo la prevalencia mucho mayor (19%) en los pacientes mayores de 60 años.

Nefropatía membranosa

Teniendo en cuenta todos los pacientes afectados de GNM, presentarán una enfermedad subyacente entre el 20-40%, siendo las patologías más prevalentes la hepatopatía por virus B (en la que se implica el HBeAg), lupus eritematoso sistémico (la GNM es una de las formas histológicas de la nefropatía lúpica), y carcinomas. Estos tres procesos, en series amplias y bien documentadas, representan un 90% de todas las causas de glomerulopatía membranosa (1, 2).

Las enfermedades relacionadas con la producción de GNM son muy numerosas, así

como las enfermedades neoplásicas involucradas, como puede verse en la tabla 3.

La histología de las formas de glomerulopatía membranosa secundaria a malignidad no difiere de los hallazgos de las formas idiopáticas. La apariencia típica de los glomérulos, con microscopio de luz, es el engrosamiento uniforme de la MBG, normalmente en ausencia de hiper celularidad significativa del ovillo glomerular. Este engrosamiento es fácilmente demostrable con el PAS (engrosamientos PAS positivos). Con plata-metenamina se ponen de manifiesto las extensiones argirófilas de la MBG, que se denominan «spikes» en la terminología anglosajona. Se observan negras y rellenas, en contraposición a los depósitos inmunológicos que se muestran como áreas «lucientes» o vacíos con microscopía óptica. Finalmente, con tricrómico de Masson, los depósitos se observan como glóbulos subepiteliales que tiñen de color rojo. Existen grados variables de esclerosis glomerular, atrofia tubular y vacuolización lipídica de las células tubulares.

Mediante técnicas de inmunofluorescencia se ponen de manifiesto depósitos granula-

res de IgG (en raras ocasiones IgA o IgM) a lo largo de la MBG, con apariencia de «cuentas de rosario», completamente diferentes a los depósitos lineales que aparecen en la enfermedad con Ac anti-MBG. Es característico encontrar la fracción C₃ del complemento con una distribución similar en la MBG.

El marcador real de la glomerulopatía membranosa es la aparición de depósitos electro-densos a lo largo del borde subepitelial de la MBG mediante microscopía electrónica. Estos depósitos pueden verse en diferentes estadios dependiendo de la anchura que van adquiriendo en el espesor de la MBG. 1. *Estadio I*: agregados subepiteliales de material inmunorreactivo con un diámetro similar a la anchura normal de la MBG; 2. *Estadio II*: corresponde al engrosamiento mayor de la MBG que se observa con la apariencia de espículas; 3. *Estadio III*: avanza el engrosamiento de la MBG y los spikes tienden a englobar los depósitos inmunológicos; 4. *Estadio IV*: aparecen áreas electro-lucientes con disposición alternante en lugar de depósitos densos, produciendo una imagen denominada por algunos autores en «queso suizo», y 5. *Estadio V*: algunos reconocen este estadio cuando existen > 10% de glomérulos yuxtamedulares esclerosados.

Linfomas y leucemias

1. *Enfermedad de Hodgkin*

La causa linfomatosa más frecuentemente asociada con glomerulopatía es la enfermedad de Hodgkin (EH). La manifestación clínica más común es el SN y la lesión glomerular subyacente más frecuente es la Nefropatía por cambios mínimos (13). Esta asociación se ha comunicado con gran frecuencia, aunque en la actualidad es más rara, reflejo de un diagnóstico más temprano del linfoma y la instauración de regímenes de tratamiento más eficaces. La aparición de lesiones glomerulares parece

relacionarse con la masa tumoral, si bien se han comunicado casos de NCM con linfoma de Hodgkin en estadio IA hasta IVB (2). El tratamiento que tiene éxito en reducir la masa tumoral generalmente controla el SN y la recidiva del SN suele anunciar la recurrencia del linfoma.

El SN que se produce en la EH se considera como un síndrome paraneoplásico, apareciendo simultáneamente con el linfoma en el 45% de los casos. En el 10-15% de los pacientes la proteinuria precede a las manifestaciones clínicas del linfoma y en el 40-45% restante el SN aparece después del diagnóstico del tumor (3).

La histología de la lesión glomerular más frecuentemente encontrada en la EH es la NCM que acontece en el 70% de los casos (13). Hace algunas décadas la lesión más común era la amiloidosis. Existen otras lesiones glomerulares menos frecuentes o son casos aislados: GNM, GNMP y Nefropatía mesangial. Se han comunicado 6 casos de nefropatía con semilunas. La variedad histológica de EH que con más frecuencia se asocia a SN es la de celularidad mixta, observada en el 75% de los casos. Independientemente de la lesión renal existe un paralelismo entre la proteinuria y la actividad del linfoma; así, el tratamiento curativo del linfoma de Hodgkin con quimioterapia, radioterapia o ambas se sigue de remisión del SN (13).

El mecanismo inmunológico por el que se produce afectación renal y lesión glomerular en este tipo de linfoma no se conoce totalmente. Existen múltiples observaciones que relacionan varias alteraciones de origen inmunológico, sobre todo con el trastorno de la función de la células T. GIANGIACOMO ha postulado que el defecto primario en la NCM consiste en una deficiencia en la función de los linfocitos T que media la conversión de la síntesis de IgM hacia IgG (14, 15). Para otros autores es una linfoquina (IL) tóxica circulante producida contra células epiteliales glomerulares la causa de la lesión renal en estos pacientes con SN. SHERMAN demostró la hiporres-

puesta de las células T aisladas de glomérulos a la fitohemaglutinina cuando se incubaban en suero procedente de pacientes con linfoma Hodgkin y SN. Las alteraciones de las células T parecen ser secundarias a la incapacidad para generar IL-2 y factor de crecimiento de linfocitos T. Aunque hipotético, este mismo defecto puede estar presente en la NCM o contribuir a la nefropatía en pacientes con EH (16).

2. Linformas no Hodgkin

La asociación de SN y linfomas no Hodgkinianos (LNH) es menos frecuente que en la EH. La lesión glomerular más frecuente es la NCM (20%) y la GNM (20%) (1, 2, 4). Otras lesiones glomerulares que pueden encontrarse en los LNH son: GNMP y glomerulopatía con semilunas asociada con Ac anti-MBG circulantes. TSOKOS presentó una serie con 33 pacientes con LNH pobremente diferenciados durante 2 años, en los que el 38,4% de los casos desarrollaron insuficiencia renal durante el estudio. De ellos, 8 pacientes (61,5 %) presentaron azotemia antes de comenzar la quimioterapia (17). La mayoría presentaba enfermedad abdominal con masas linfomatosas que producían alteraciones en la urografía intravenosa (desviación ureteral, obstrucción y lesión atrófica crónica) (17).

3. Leucemias

La enfermedad glomerular con proteinuria nefrótica en pacientes con leucemia es infrecuente, a pesar de que los depósitos de inmunocomplejos son más frecuentes en este grupo de pacientes. La leucemia linfocítica crónica con características de células B es la más frecuente de las leucemias crónicas asociadas con SN. SUTHERLAND estudió la incidencia de los depósitos de inmunocomplejos en pacientes sin SN y observó que era mayor en pacientes con leucemia aguda o crónica (18). Se ha sugerido que existe un defecto de función de los linfocitos T citotóxicos/supresores en muchos de

estos casos. Las lesiones glomerulares que se encuentran en pacientes con SN asociado con leucemia son similares a las encontradas en los casos de LNH.

Si bien la afectación renal, con lesión glomerular, secundaria a linfomas y leucemias es relativamente rara, es mucho más frecuente la infiltración renal por la propia neoplasia hematológica. Existen numerosos trabajos que evalúan postmortem la afectación parenquimatosa renal en pacientes con enfermedad leucémica o linfomatosa (19). RICHMOND presentó una serie de 696 casos de linfoma maligno en la que la invasión renal se documentó en el 13% de los pacientes con EH y en el 63% de los casos con LNH. La invasión de la médula ósea o la enfermedad en fase leucémica hizo mayor la incidencia de invasión renal (20). Sobre los datos de 175 autopsias de pacientes afectados de leucemia recogidas por GEFKEN y col., se demostró invasión renal en más del 60% de los mismos (21). El trabajo de NIES sobre 15 pacientes con leucemia demostraba que a pesar de la remisión medular de la enfermedad, la infiltración histológica renal persistió y se llegó a pensar que los riñones actuaban como santuarios leucémicos. Posteriormente se ha comprobado que la mayoría de los pacientes con invasión renal leucémica representan casos de resistencia a las drogas antineoplásicas utilizadas (22). El patrón de invasión renal difiere en linfomas y leucemias. La afectación del parénquima renal en los linfomas aparece en forma de nódulos tumorales múltiples bilaterales en el 75 % de los casos. Los nódulos simples y la enfermedad unilateral se encuentran con más frecuencia en la EH. La infiltración parenquimatosa difusa es el patrón de invasión más frecuente en las leucemias agudas (18, 20, 23).

4. Discrasias de células plasmáticas

4.1. Macroglobulinemia de Waldenström

Representa una transformación neoplásica diferente al mieloma múltiple, probablemente de un tipo de célula B más inmadura.

La enfermedad se comporta más como un linfoma y muchas de sus manifestaciones pueden atribuirse a la infiltración de órganos y la hiperviscosidad sanguínea que produce (2, 24). Las células neoplásicas son linfocitos plasmocitoides grandes que pueden producir y secretar IgM monoclonal (macroglobulina). Algunas de las Ig se comportan como crioglobulinas y producen síntomas criopáticos. La afectación renal se observa en >30% de los pacientes como consecuencia de infiltración del riñón por células linfocitoides, síndrome de hiperviscosidad, amiloidosis, glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos y depósitos glomerulares de IgM no específicos (2). La invasión neoplásica de los riñones en la macroglobulinemia se sitúa en torno al 50-60% y la aparición de IgM en orina así como la visualización de células plasmocitoides en el sedimento puede establecer el diagnóstico. La enfermedad glomerular es frecuente en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström (MW), cuya expresión histológica puede ser: 1. nefritis por inmunocomplejos asociada a crioglobulina, 2. depósitos subendoteliales masivos de IgM que aparecen en >40% de los pacientes y deben diferenciarse de amiloide por tinción de Rojo Congo (1, 2). MOREL y col. describieron 16 casos de MW sobre la base de los hallazgos de la biopsia renal y/o autopsia. Realizaron 5 biopsias y 13 autopsias encontrando 3 casos de amiloidosis y 6 con depósitos subendoteliales y trombos en las luces capilares. No encontraron lesiones glomerulares en 7 pacientes con MW, si bien, todos los pacientes tuvieron proteinuria en cualquier momento de su evolución (24).

4.2. Gammapatía monoclonal de significado incierto

Aproximadamente el 3% de los pacientes mayores de 70 años pueden tener en suero un pico monoclonal (componente M) determinado mediante electroforesis, sin ninguna evidencia de neoplasia de células plasmáticas u otra enfermedad maligna. Durante el seguimiento de estos pacientes, al

menos el 25%, manifiestan un incremento en la concentración del componente M o la aparición de una neoplasia de células plasmáticas o amiloidosis. Se ha descrito la enfermedad renal asociada con gammapatía monoclonal incierta; suele tratarse de una glomerulonefritis proliferativa mesangial y el microscopio electrónico demuestra depósitos electro-densos subepiteliales, endoteliales y también intramembranosos (2).

Nefropatía por cambios mínimos

Esta lesión glomerular se caracteriza por presentar al microscopio óptico glomérulos normales o prácticamente normales. El problema radica en la definición de normalidad, particularmente cuando se permiten pequeños grados de proliferación mesangial o glomerulosclerosis dentro de la categoría de SN por cambios mínimos. Empleando técnicas de inmunohistoquímica convencionales no pueden demostrarse IgG ni componentes del complemento en los glomérulos de estos pacientes. Ocasionalmente pueden encontrarse depósitos de IgM en regiones del mesangio, sobre todo en casos córtico-dependientes, con proliferación mesangial border-line. Esto puede sugerir que la nefropatía mesangial IgM es una variante del síndrome nefrótico por mínimos cambios.

Con microscopio electrónico se observa invariablemente retracción de los procesos de los podocitos, que algunas veces se ha denominado erróneamente «fusión de los procesos de los podocitos». Esto resulta de la alteración de la estructura de la célula epitelial, con pérdida de los procesos dendríticos y formación de una masa globular a lo largo de la MBC.

Nefropatía producida por agentes antineoplásicos

Un gran número de agentes antineoplásicos pueden producir nefrotoxicidad por se o

por mecanismos de concentración tubular a los que pueden verse sometidos en la nefrona. Además, en el paciente oncológico, esta toxicidad renal puede ser agravada por la utilización de otros fármacos con potencial acción tóxica renal como antibióticos y AINE.

En general, ante cualquier grado de insuficiencia renal se deben modificar las dosis de estas drogas y emplear asociaciones evitando fármacos con potencial nefrotóxico sinérgico (2, 25). En la tabla 4 se muestra una clasificación de los agentes antineoplásicos incluidos en este trabajo y la reducción de dosis según el filtrado glomerular.

1. Agentes alquilantes

1.1. Cisplatino

El cisplatino (cis-diaminodicloroplatino) (CPT) es un metal pesado con una actividad antineoplásica de amplio espectro, introducido en la clínica en la década de los 70. Desde el comienzo sus efectos nefrotóxicos fueron reconocidos, ya que el riñón acumula y excreta cisplatino en mayor grado que cualquier otro órgano (26). En los ensayos clínicos realizados la nefrotoxicidad se mostró severa, dosis dependiente y ocasionalmente irreversible. El cisplatino se excreta por el riñón a través de filtrado glomerular

Tabla 4. Agentes antineoplásicos nefrotóxicos. Toxicidad renal, eliminación y modificación de dosis recomendada en diferentes grados de filtrado glomerular (dosis expresada en porcentaje)

Droga	Toxicidad	Eliminación	ClCr (ml/min) (*)		
			30-60	10-30	<10
Ciclofosfamida	Cistitis, retención agua	Hepática	100	100	50
Ifosfamida	Cistitis, retención agua	Hepática	100	100	100
CCNU	Fracaso renal (FR)	Hepática	75	No	No
Plicamicina	FR	Hepática	75	75	50
Estreptozotocina	FR	Renal	75	75	50
Cisplatino	FR, alts. electrolíticas	Renal/hepática	75	50	No
Carboplatino	—	Hepática/renal	100	100	100
Metrotexate	FR	Renal/hepática	50	No	No
Citarabina	—	Hepática/renal	100	75	50
5-Azadidina	Tubular proximal	Hepática	100	75	50
Hidroxiurea	—	Renal/hepática	50	20	No
Deoxicofomicina	FR	Renal	100	100	100
Vincristina	SIADH (**)	Hepática	100	100	100
Etopósido	—	Hepática/renal	75	50	50
Bleomicina	—	Renal	75	75	50
Mitomicina-C	FR	Hepática	100	75	50

(*) ClCr (ml/min) = Aclaramiento de creatinina, en mililitros por minuto.

(**) SIADH = Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

del 10% de la droga circulante no unida a proteínas y se acumula en las células tubulares renales (sobre todo túbulo proximal) unas 5 veces su concentración extracelular. Los cambios histológicos que pueden observarse inducidos por CPT son: edema intersticial, dilatación tubular y necrosis. Con microscopio electrónico existe destrucción y vacuolización mitocondrial y rotura de microvilli del epitelio tubular (2).

La pérdida renal de magnesio se produce virtualmente en todos los pacientes tratados con CPT aunque la hipomagnesemia se desarrolla en menos del 50% y suele ser leve, asintomática y rara vez requiere tratamiento. La pérdida renal de sodio también se observa y puede haber signos y síntomas de depleción del líquido extracelular, por lo que para minimizar la nefrotoxicidad de la droga y emplear dosis eficaces se precisa realizar una expansión de volumen adecuada y evitar el uso de otros fármacos nefrotóxicos. Si no se hidrata adecuadamente puede producirse nefrotoxicidad hasta en el 30% de los pacientes con dosis de CPT estándar (50-75 mg/m²) (27). La toxicidad irreversible puede desarrollarse con dosis de 100 mg/m² en ausencia de hidratación. En este punto la diálisis no es eficaz para alterar el curso del fracaso renal agudo (25).

El mecanismo por el que la hidratación previa a la administración de CPT actúa como protección frente a la nefrotoxicidad aún no es conocido. Puede deberse a la diuresis y natriuresis inducidas por hiperhidratación que disminuyen la exposición a cisplatino, o a la infusión de cloro contenido en la solución salina hidratante que reduce la concentración intracelular del complejo de CPT hidratado tóxico (28).

1.2. Carboplatino

Es un análogo del CPT con un espectro de actividad similar y un perfil de toxicidad hematológica más favorable. Es claramente menos nefrotóxico que CPT y la mielosupresión limita la dosis a utilizar. La hipomagnesemia también es menos frecuente.

Su eliminación es renal, por lo que los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 60 ml/min tienen mayor riesgo de presentar supresión de médula ósea (29). No es preciso hiperhidratar al paciente con este agente.

1.3. Ciclofosfamida

No es un agente alquilante activo *per se*, ya que precisa de la conversión en metabolitos activos mediante activación hepática. Se emplea sólo o en combinación con otros agentes antineoplásicos en el tratamiento de gran variedad de tumores sólidos y hematológicos. El efecto nefrotóxico directo se relaciona con el deterioro de la excreción de agua, sobre todo cuando se usa a dosis de más de 50 mg/kg (25). El efecto tóxico renal aparece a las 12 horas de la infusión y normalmente remite 24 horas después de retirar la droga, cuando los metabolitos activos se han excretado por orina (30).

La mecanismo de nefrotoxicidad de la ciclofosfamida (CF) parece ser la potenciación de la acción de la ADH sobre la nefrona distal y el túbulo colector. La presentación clínica es la producción de hiponatremia dilucional y elevación urinaria de sodio sin aumento sérico de los niveles de vasopresina. Otra complicación potencial es la producción de cistitis hemorrágica que se debe a irritación de la superficie vesical por acroleína, un metabolito excretado intacto por orina. La cistitis también puede ocurrir con tratamiento oral crónico a bajas dosis. Las complicaciones nefrotóxicas se previenen con la adecuada hidratación del paciente previa a la infusión de CF, y la cistitis puede evitarse con el empleo del agente uroprotector MESNA (2, 25).

1.4. Ifosfamida

Es un agente alquilante similar a CF menos mielodepresor que ésta. Puede producir cistitis hemorrágica por el mismo mecanismo que CF y disfunción tubular renal con producción de insuficiencia renal. Aunque

la nefrototoxicidad severa es rara, se ha observado en pacientes que reciben altas dosis en forma de bolus. Las dosis fraccionadas minimizan sus efectos nefrotóxicos. Se han comunicado varios casos de síndrome de Fanconi (SF) inducido por ifosfamida (IFM), especialmente en niños (31). Estos pacientes desarrollan una constelación de alteraciones atribuibles a la disfunción tubular proximal, como pérdida de potasio, magnesio, sodio, fosfato, aminoácidos, bicarbonato, ácido úrico y proteinuria. Los pacientes que han recibido previamente tratamiento con CPT o carboplatino tienen más riesgo de desarrollar síndrome de Fanconi con IFM (2).

1.5. Nitrosoureas

Las nitrosoureas son un grupo de agentes alquilantes liposolubles activos frente a carcinomas del tracto gastrointestinal, linfomas, tumores cerebrales y melanoma. Existen 4 nitrosoureas diferentes: estreptozotocina (EZC), lomustine (CCNU), carmustine (BCNU) y metil-CCNU (no disponible comercialmente).

La nitrosourea más nefrotóxica es la EZC, un agente que se emplea en el tratamiento del carcinoma de islotes pancreáticos. Su nefrototoxicidad limita la dosis a emplear de esta droga; entre el 65-75 % de los pacientes desarrollan algún tipo o grado de disfunción renal con la administración prolongada (25). Los cambios histológicos afectan al glomérulo y las células tubulares. El túbulo proximal es el primero en afectarse y en la biopsia renal aparece atrofia tubular e infiltrado inflamatorio intersticial. La presentación clínica varía desde disfunción tubular con pérdida de fosfato o una acidosis tubular proximal, hasta un SN completo asociado a disfunción glomerular e insuficiencia renal. La nefrototoxicidad puede ser irreversible con la administración prolongada y puede minimizarse con el espaciado de las dosis y no sobrepasando una dosis acumulada de 1 a 1,5 g/m²/semana.

La clorozotocina es un análogo de la EZC que se encuentra en experimentación. La toxicidad renal se produce en el 30% de los pacientes y parece estar relacionada con la dosis acumulada (no > 1.500 mg) (32). En el animal de experimentación se ha comprobado que la nefrototoxicidad es secundaria a necrosis papilar y necrosis de los túbulos proximales (32). Se han documentado pocos casos de toxicidad renal debida a BCNU. En una serie de 89 pacientes tratados con BCNU sólo 4 (4,5%) desarrolló algún tipo de disfunción renal y la mayoría había recibido la droga durante un largo período de tiempo. La nefrototoxicidad con CCNU se ha comunicado ocasionalmente y en los escasos casos bien documentados, la dosis acumulada fue mayor de 2.300 mg durante un tratamiento muy largo (33). La biopsia renal de estos pacientes puede contener *esclerosis glomerular, atrofia tubular focal, fibrosis intersticial y algún grado de infiltración linfocitaria* (33).

2. Antimetabolitos

2.1. Metotrexate

Metotrexate (MTX) es un antimetabolito que produce citotoxicidad a través de la inhibición de la dihidrofolato reductasa interrumpiendo la síntesis de nucleótidos. Se emplea en combinación para el tratamiento de gran variedad de neoplasias. La droga es filtrada en el glomérulo, reabsorbida en el túbulo proximal y secretada por el túbulo distal. A dosis estándar más del 90% es excretada sin cambios por orina (25). Se observa nefrototoxicidad cuando se emplea a altas dosis. El mecanismo más aceptado para explicar la toxicidad renal de MTX es la precipitación de cristales de la droga o metabolitos en la nefrona distal, produciendo un cuadro de obstrucción intrarrenal. Otros efectos son la toxicidad directa sobre el túbulo proximal o la disminución del filtrado glomerular por constricción de la arteriola aferente (2, 34). Debido a que la mayoría de la droga es excretada por el riñón, cual-

quier dosis de metotrexate en el seno de disfunción renal puede producir mielosupresión y mucositis. Siempre habrá que ajustar la dosis de MTX en estos casos.

Los pacientes que reciben altas dosis de MTX ($>1.000 \text{ mg/m}^2$) precisan de hidratación adecuada, alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad de la droga, monitorización de los niveles plasmáticos y rescate con leucovorin para evitar la mielosupresión severa y la mucositis (25).

2.2. 5-Fluoruracilo

Es un antimetabolito que se emplea en el tratamiento de tumores sólidos especialmente carcinoma de mama y del tracto gastrointestinal. La nefrototoxicidad se observa cuando se usa con mitomicina C o con altas dosis de ácido folínico. No existe toxicidad renal con 5-fluoruracilo en monoterapia, lo que sugiere que la nefrototoxicidad con las combinaciones anteriores pueden deberse a una variante de la toxicidad renal por mitomicina C o el daño tubular inducido por folatos observada en el animal de experimentación (35). Se ha descrito una variante de síndrome hemolítico urémico con insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombopenia y otra lentamente progresiva del mismo sin anemia hemolítica. Ambos síndromes son fatales, el primero en 3-4 semanas y el segundo en 3-8 meses (2, 25).

2.3. 5-Azaticidina

Es un análogo pirimidínico empleado ocasionalmente como tratamiento de segunda línea de las leucemias no linfocíticas. Se han observado casos de disfunción tubular con producción de síndrome de Fanconi completo (25).

3. Antibióticos antitumorales

3.1. Mitomicina C

La mitomicina C (MMC) es un antibiótico antitumoral que se usa en el tratamiento de

tumores gastrointestinales. La mielotoxicidad limita la dosis de esta droga, aunque se han comunicado casos de anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal. El fármaco tiene metabolismo hepático y una excreción renal mínima, por lo que no está claro cómo se produce el daño renal. Los estudios morfológicos muestran cambios mesangiolíticos en el glomérulo, atipias nucleares en las células tubulares y glomerulares y necrosis cortical. No obstante, la nefrototoxicidad es un fenómeno retrasado que aparece después de varios ciclos de tratamiento y que se expresa clínicamente con la aparición de proteinuria, hematuria o azotemia con o sin anemia hemolítica microangiopática (36). La toxicidad parece ser dosis dependiente: la dosis acumulada de 50 mg/m^2 se tolera bien si se administran entre $10\text{-}15 \text{ mg/m}^2$ cada 6-8 semanas. El síndrome hemolítico urémico inducido por MMC puede responder a plasmaféresis (37).

3.2. Plicamicina (Mitramicina)

Rara vez se emplea como agente antineoplásico aunque todavía se usa, a bajas dosis, para el manejo de la hipercalcemia relacionada con neoplasia. La nefrototoxicidad se manifiesta por proteinuria y descenso del aclaramiento de creatinina en el 40% de los pacientes que reciben entre $125\text{-}250 \mu\text{g/kg}$ (dosis citostática). Con dosis aislada de $25 \mu\text{g/kg}$ para el tratamiento de la hipercalcemia, la toxicidad renal no es frecuente ni severa. La biopsia renal revela vacuolización tubular con necrosis proximal y distal. Se ha documentado el síndrome hemolítico urémico en algún caso (25).

3.3. Bleomicina

El principal efecto tóxico de la bleomicina es la producción de pneumonitis subaguda o crónica que puede conducir a la fibrosis pulmonar severa. Esta droga se secreta principalmente por el riñón. En los pacientes con disfunción renal se deben ajustar las dosis al menos al 50% para prevenir la toxicidad pulmonar (33).

4. Agentes biológicos

4.1. Interferón

Los interferones se están empleando en el tratamiento de varias entidades hematológicas como la leucemia de células peludas, mieloma múltiple y tumores sólidos como el carcinoma de células renales. En estudios sobre animales, el interferón puede producir glomerulonefritis severa. En los ensayos clínicos se han observado proteinuria, nefritis intersticial y síndrome nefrótico con desarrollo de IRA reversible, sobre todo con interferón alfa. La histología en muchos de los casos corresponde a la combinación de un cuadro de nefritis intersticial y nefropatía por cambios mínimos (2, 25, 39).

4.2. Interleuquina-2

También puede producir una disfunción renal aguda como resultado de una disfunción tubular intrínseca. La toxicidad renal de la droga limita la dosis. La IRA se produce por contracción del volumen intravascular secundaria al aumento de la permeabilidad capilar. Se asocia con hipotensión, oligoanuria y notable reducción de la fracción de excreción de sodio urinario, con una relación BUN/creatinina muy elevada (25, 40). ◀

S. García Marcos, *Servicio de Nefrología.*
Hospital General «Ciudad de Jaén», Jaén.

Bibliografía

1. MARTÍNEZ MALDONADO and BENABE, JE.: «Non-renal neoplasms and the kidney». In: Schrier RW and Gottschalk CW (eds.). *Diseases of the Kidney*. 5th ed. MV, N.Y.: Little Brown and Company. 1993, 3:2265-2271.
2. GLASSOCK RJ and MASSRY, SG.: «Tumors of the Kidney and Urinary Tracts». Part 3: *Neoplasia*. In: Massry & Glassock's (eds): *Textbook of Nephrology*. 3rd ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins. 1995, 2: 1117-1120.
3. LEE, JC., YAMAUCHI, H.; HOPPER, J. JR.: «The association of cancer and the nephrotic syndrome». *Ann. Intern. Med.*, 1966, 64:41-46.
4. ROW, PC.; CAMERON, JS.; TURNER, DR., et al.: «Membranous nephropathy: long-term follow-up and association with neoplasia». *Q. J. Med.*, 1975, 44:207-210.
5. LUND, L.; JACOBSEN, BA.; SCHMIDT, EB.: «The occurrence of malignant disease in adult nephrotic syndrome». *J. Intern. Med.*, 1989, 226:201-204.
6. ALPERS, CE. and COTRAN, RS.: «Neoplasia and glomerular injury». *Kidney Int.*, 1986, 30:465-469.
7. DINH, BL. and BRASSARD, A.: «Renal lesion associated with the Walker 256 adenocarcinoma in the rat». *Br. J. Exp. Pathol.*, 1968, 49:145-152.
8. ROSSEN, RD.; REISBERG, MA.; HERSH, EM., et al.: «The C_{1q} binding test for soluble immune complexes: clinical correlation obtained in patients with cancer». *J. Natl. Cancer Inst.*, 1977, 58: 1205-1211.
9. LEWIS, MG.; LAGHRIDG, LW.; PHILLIPS, TM.: «Immunological studies in nephrotic syndrome associated with extrarenal malignant disease». *Lancet*, 1971, 2:134-137.
10. GONSER, WG.; WAGONFELD, JB.; SPARGO, BH., et al.: «Glomerular deposition of a tumor antigen in membranous nephropathy associated with colonic carcinoma». *Am. J. Med.*, 1974, 47:962-966.
11. COSTANZA, ME.; PINN, V.; SCHWARTZ, RS., et al.: «Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome». *N. Engl. J. Med.*; 1973, 289:520-525.
12. BOROHOVITZ, D.; KANN, WK.; NOLTE, M, et al.: «Adenocarcinoma of the palate associated with nephrotic syndrome and epimembranous carcionembryonic antigen deposition». *Cancer*, 1982, 49:2097-3001.
13. EAGEN, JW., and LEWIS, EJ.: «Glomerulopathies of neoplasia». *Kidney Int.*, 1977, 11:297-299.
14. ROUTLEGE, RC.; HANN, IM.; MORRIS, PH.: «Hodgkin's disease complicated by the nephrotic syndrome». *Cancer*, 1976, 38:1735-1738.
15. SHALHOUB, RJ.: «Pathogenesis of lipid nephrosis. A disorder of T-cell function». *Lancet*, 1974, 2:556-562.
16. SHERMAN, RL.; SUSIN, M.; WEKSLER, ME., et al.: «Lipoid nephrosis in Hodgkin disease». *Am. J. Med.*, 1972, 52:699-705.
17. TSOKOS, GC.; BALOW, JE.; SPIEGEL, RJ., et al.: «Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas». *Medicine*, 1981, 60:218-229.
18. SUTHERLAND, JC.; MARKHAM, RV. Jr.; MARDINEY, MR, Jr.: «Subclinical immune complexes in the glomeruli of kidneys postmortem». *Am. J. Med.*, 1974, 57:536-544.
19. SHAPIRO, CM.; RAMSAY, CC.; JACOBSON, HG., et al.: «Renal involvement in lymphomas and leukemias in adults». *Am. J. Roentgenol.*, 1962, 88:928-937.
20. RICHMOND, J.; SHERMAN, RS.; DIAMOND, HD., et al.: «Renal lesions associated with malignant lymphoma». *Am. J. Med.*, 1962, 32: 184-193.
21. GEFFEN, DB.; FISHER, RI.; LONGO, DL., et al.: «Renal involvement in diffuse aggressive lymphomas: Results of treatment with combination chemotherapy». *J. Clin. Oncol.*, 1985, 3:646-654.
22. NIES, BA.; BODEY, GP.; THOMAS, LB., et al.: «The persistence of extramedullary leukemic infiltrates during bone marrow remission of acute leukemia». *Blood*, 1965, 26:133-142.
23. MARTÍNEZ-MALDONADO, M. and RAMÍREZ DE ARELLANO, GA.: «Renal involvement in malignant lymphomas: A survey of 49 cases». *J. Urol.*, 1966, 95:485-497.
24. MOREL-MAROGER, L.; BASCH, A.; DANON, F, et al.: «Pathology of the kidney in Waldenström's Macroglobulinemia. Study of sixteen cases». *N. Engl. J. Med.*, 1972, 3:123-128.
25. COBOS, E. and HALL, RR.: «Effects of chemotherapy on the kidney». *Sem. Nephrol.* 1993, 13:297-305.
26. TALLEY, RW.; O'BRYAN, RM.; GUTTERMAN, JU.: «Clinical evaluation of toxic effects of cis diaminedichloroplatinum (NSC-49875): Phase I clinical study». *Cancer Chemother. Rep.*, 1973, 57:465.
27. MADIAS, NE.; HARRINGTON, JT.: «Platinum nephrotoxicity». *Am. J. Med.*, 1978, 65:307-314.
28. OZOLS, RE.; CORDEN, BJ.; JACOB, J., et al.: «High-dose cisplatin in hypertonic saline». *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100:19.



29. EGORIN, Mj.; VA ECHO, DA.; TIPPING, SJ., et al.: «Pharmacokinetics and dosage reduction of cis-diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylate) platinum in patients with impaired renal function». *Cancer Res.*, 1984, 44:5432-5438.
30. GREEN, TP. and MIRKEN, BL.: «Prevention of cyclophosphamide induced antidiuresis by furosemide infusion». *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981, 29:634.
31. MONCREIFF, M. and FOOT, A.: «Fanconi's syndrome after ifosfamide». *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1989, 9:1495-1499.
32. DEES, JH. and KRAMER, RA.: «Sequential morphologic analysis of the nephrotoxicity produced in rats by single doses of chlorozotocin». *Toxicol. Pathol.*, 1986, 14:213-231.
33. SCHACHT, RC.; FEINER, HD.; GALLO, GR. et al.: «Nephrotoxicity of nitrosoureas». *Cancer*, 1981, 48: 1328-1334.
34. HOWELL, SB. and CARMODY, J.: «Changes in glomerular filtration rate associated with high dose methotrexate therapy in adults». *Cancer Treat.*, 1977, 61:1389.
35. METZ-KURSCHER, V.; KURSCHER, E.; WAGNER, K., et al.: «Folate nephropathy occurring during cytotoxic chemotherapy with high-dose folic acid and 5-fluorouracil». *Renal Failure*, 1990, 12:93-97.
36. PRICE, TM.; MURGO, AJ.; KEVENEY, JJ.: «Renal failure and hemolytic anemia associated with mitomycin-C». *Cancer*, 1985, 55:51.
37. GARIBOTTO, G.; ACQUARONE, N.; SAFFIOTI, S., et al.: «Successful treatment of mitomycin-C associated hemolytic uremic syndrome by plasmapheresis». *Nephron*, 1989, 51:409-412.
38. ALBERTS, DS.; CHEN, HSG.; LIU, R., et al.: «Bleomycin pharmacokinetics in man: I. Intravenous administration». *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1978, 1:177-181.
39. SELBY, P.; KOHN, J.; RAYMOND, J., et al.: «Nephrotic syndrome during treatment with interferon». *BMJ*, 1985, 290:1180.
40. AULT, BH.; STAPLETON, FB.; GABER, et al.: «Acute renal failure during therapy with recombinant human gamma interferon». *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319:1397.

