

Importancia del seguimiento a la función renal en la inmunoterapia.

Importance of monitoring renal function in immunotherapy.

Mateo Uribe-Ramírez ¹

¹ Estudiante de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Contacto: mateo.uribe@upb.edu.co

RESUMEN

La elevada mortalidad en pacientes con cáncer ha impulsado el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas entre las que toma especial relevancia la inmunoterapia, un tipo de tratamiento en el que se emplean sustancias con el fin de estimular la respuesta inmune del organismo para combatir de manera más eficiente algunas patologías. Esta opción de tratamiento ha demostrado resultados más favorables que otras terapias, sin embargo, su implementación se ha asociado con lesiones renales agudas y nefrotoxicidad, ocasionada principalmente por una desmesurada respuesta inmune que puede provocar disminución del flujo sanguíneo renal, lesiones del intersticio por infiltrados inflamatorios o fenómenos obstructivos predominantes en la nefrona distal favorecidos por los restos de células tumorales resultantes de la acción de la inmunoterapia y la cantidad anormal de ácido úrico. Si bien estos efectos adversos no se presentan con una alta frecuencia, se cree que los elementos utilizados en este tipo de terapia pueden ser la causa de un importante porcentaje de patologías renales en los pacientes que reciben el tratamiento.

Palabras Clave: Nefrotoxicidad, Inmunotoxicidad, Cáncer, Inmunoterapia..

ABSTRACT

High mortality in cancer patients has stimulated the development of new therapeutic alternatives. Immunotherapy has special relevance, a kind of treatment that stimulates the body's immune response to have a better deployment and act more efficiently against some pathologies. This treatment in particular has shown better results in comparison to other therapies, although, it has been associated with acute kidney injury (AKI) and nephrotoxicity that is mostly caused by an excessive immune response that can cause reduced renal blood flow, interstitial injury secondary to infiltrates, as well as inflammatory or obstructive phenomena. Although these adverse effects are rare, it is believed that the elements used in this type of therapy may be the cause of a significant percentage of kidney pathologies in patients receiving said treatment

Keywords: Nephrotoxicity, Immunotoxicity, Cancer, Immunotherapy.

Cómo citar:

Uribe-Ramírez, M.
Importancia del
seguimiento a la
función renal en la
inmunoterapia. Revista
Ciencia Y Salud, 6(3),
Pág. 51-64. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.406>

Recibido: 01/Dic/2021

Aceptado: 29/Abr/2022

Publicado: 17/Jun/2022



INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de muerte más frecuente a nivel mundial, solo en 2020 se estima que ocurrieron cerca de 606.520 fallecimientos a causa de esta afección en Estados Unidos, un valor que sobrepasa las muertes reportadas en el mismo año provocadas por el SARS-CoV 2 en dicho país (1,2,3).

La elevada tasa de mortalidad del cáncer ha impulsado la investigación y el desarrollo de tratamientos más eficaces y que reduzcan los efectos adversos de las terapias actuales, lo que ha puesto en el objetivo de la investigación médica el desarrollo de inmunoterapia dirigida a esta patología, que debido a su impacto en la supervivencia de los pacientes tratados en comparación con las cifras anteriores a su implementación se ha posicionado como un tratamiento de elección para los principales tipos de cáncer, sin embargo, de manera similar a lo que ocurre en la quimioterapia, los fármacos utilizados en este tratamiento se asocian a nefrotoxicidad y lesiones renales agudas (4).

Se han descrito diferentes mecanismos mediante los cuales los fármacos implementados en inmunoterapia pueden ocasionar lesión renal aguda, sin embargo, son efectos poco frecuentes y en la mayoría de los casos pueden revertirse al detener la administración del fármaco (5,6,7,8). Entre los mecanismos de daño renal propuestos destacan el síndrome de tormenta de citocinas, la proliferación y respuesta inmunológica exacerbada de células T que ocasiona la aparición de infiltrados inflamatorios en el intersticio renal, pérdida de la tolerancia inmunitaria, cambios en la estructura de las células epiteliales viscerales (podocitopatías) y síndrome de lisis tumoral (6,7,9,10).

Los interferones, los inhibidores del punto de control y la infusión de células CAR-T (Chimeric antigen receptor T cells) han demostrado una alta eficacia en el tratamiento contra el cáncer y han sido algunos de los desarrollos más importantes de la inmunoterapia (7).

La implementación de los inhibidores de puntos de control inmunológico se hace cada vez más frecuente y su uso ha sido aprobado con rapidez en el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Sin embargo, la respuesta que estos desencadenan en las células T está asociada con toxicidad autoinmune en varios tejidos, entre los que se encuentra el tejido renal, en el cual el uso de inhibidores del punto de control inmunológico puede ocasionar daño renal agudo, generalmente secundario a inflamación del espacio intertubular, fenómeno denominado nefritis intersticial (5,11,12,13).

El uso de interferones en el tratamiento contra el cáncer fue uno de los tipos de inmunoterapia más implementados en el tratamiento de melanoma y otros tumores hace un poco más de 10 años, su uso se ha asociado a lesión renal aguda, los mecanismos por los que pueden ocasionar afectaciones renales no están aún bien descritos, pero una fuerte hipótesis es que inducen cambios en los procesos podales de las células epiteliales viscerales, afectando la funcionalidad del filtro renal (7).

Por su parte, la terapia celular adoptiva mediada por la infusión de células CAR-T se relaciona activamente con dos mecanismos de lesión renal, el primero involucra una tormenta de factores pro-inflamatorios como las citocinas, lo que finalmente conlleva a una reducción del flujo sanguíneo renal por una acumulación del líquido corporal en el intersticio (14). El segundo mecanismo involucra lesión renal secundaria a fenómenos obstructivos principalmente dados en el túbulo colector, esta obstrucción es favorecida por restos de células tumorales que se liberan al torrente sanguíneo luego de la acción de las células CAR-T lo que ocasiona desequilibrios hidroelectrolíticos por un aumento en la concentración plasmática de algunos iones; además se genera un aumento en la producción de ácido úrico, el cual se sedimenta en la nefrona distal e induce la formación de cristales (14).

Materiales y métodos

Para esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos que estuvieran publicados en libros o revistas científicas de manera regresiva iniciando con la información publicada en el último año, avanzando hasta las publicaciones realizadas en los últimos 5 años para el caso de los estudios clínicos y de los últimos 10 años para las definiciones que no hubiesen tenido cambios significativos en la literatura actual.

Para encontrar la información se recurrió a bases de datos como PubMed, Scielo, Elsevier y Clinical Key. Además, se implementaron en la búsqueda las palabras clave Inmunoterapia, terapia biológica, cáncer, tratamiento, falla renal, nefrotoxicidad, compromiso renal, riñón, interferones, Células CAR-T y daño renal; dichas palabras fueron combinadas mediante la utilización de operadores booleanos con el fin de reducir los resultados a la literatura que contuviera información de interés.

Inmunoterapia

La inmunoterapia es un tipo de terapia biológica con la cual se pretende mejorar o reestablecer la función del sistema inmunológico y combatir de manera más eficiente enfermedades como el cáncer (15,16,17,18).

Las terapias biológicas se pueden clasificar en dos grandes grupos según su mecanismo de acción:

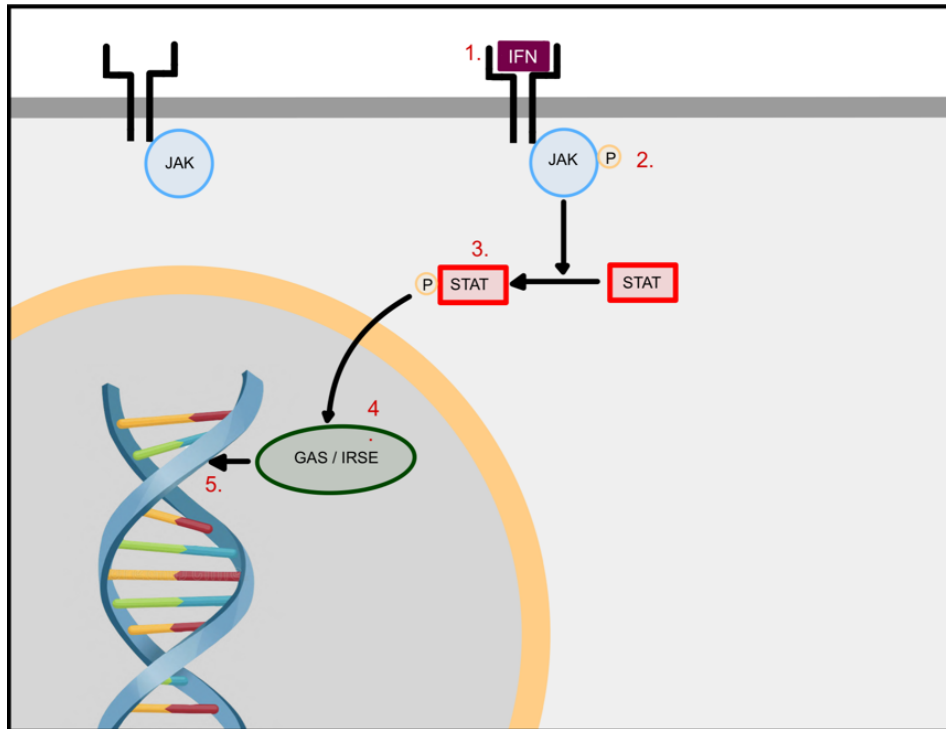
Estimuladores del sistema inmune: En esta se incluyen vacunas, terapia celular adoptiva (CAR T cell), factores estimulantes y anticuerpos (15,16,17,18).

Inhibidores del entorno inmunosupresor de los tumores: En esta categoría se incluyen estrategias que implementan anticuerpos para neutralizar las defensas de las células tumorales frente al sistema inmune e inhibidores del punto de control (15).

Interferones

Los interferones son un tipo de glucoproteínas que se producen de manera natural en el organismo y que en la actualidad se sintetizan de manera artificial en laboratorios para ser implementados en el tratamiento antineoplásico, este tipo de inmunoterapia ha sido implementado ampliamente en el tratamiento de cáncer de piel y en menor medida en otros tipos de cáncer (19,20). Su acción terapéutica anticancerígena se basa principalmente en la propiedad de estas moléculas de inhibir el crecimiento de células tumorales induciendo la diferenciación de este tipo de células o afectando genes como el pRB o el c-myc que intervienen en el ciclo celular, mediante procesos de fosforilación y desfosforilación iniciados por proteínas activadoras de cinasas o Janus cinasas (JAK) de unión a los interferones que envían señales al núcleo mediante traductores de señales como los STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) (19). Este grupo de glucoproteínas también pueden activar procesos de muerte celular programada (fenómeno conocido como apoptosis) en las células tumorales (19) (Ver figura 1).

Figura 1. Mecanismo de acción general para los interferones (19)



Mecanismo de acción general para los interferones. 1 El interferón (IFN) se une a su receptor de membrana, 2 La unión del interferón favorece la fosforilación de la proteína Janus Cinasa (JAK), 3 la fosforilación de la JAK favorece a su vez la fosforilación de transductores STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription), 4 los STAT se unen a secuencias activadas gamma (GAS) y a elementos reguladores estimulados por interferón (ISRE), 5 Todo el proceso termina con la inhibición o activación de la expresión de algunos genes como el pRB o el c-myc (Elaboración propia).

Inhibidores del punto de control

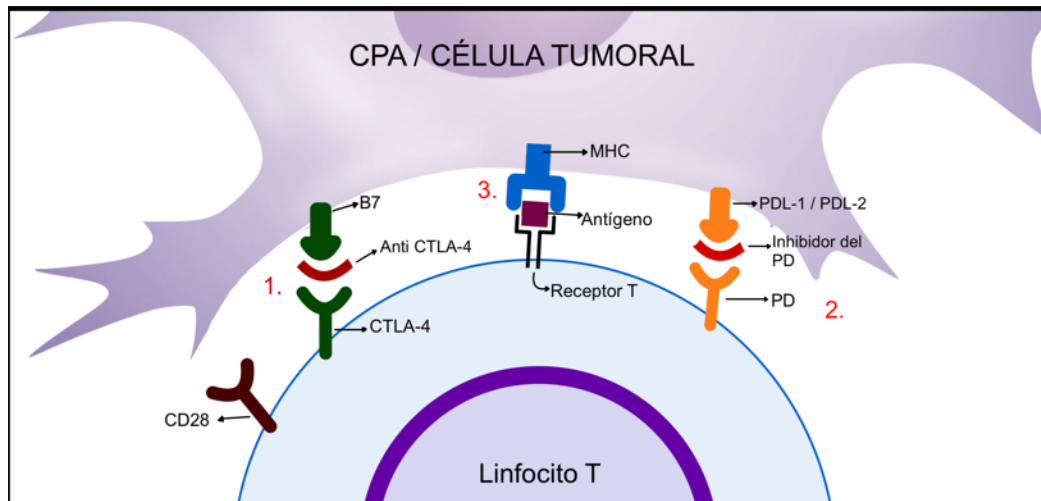
Este tipo de inmunoterapia pasiva tiene como función potencializar la respuesta inmunológica natural del organismo, inactivando moléculas moduladoras de la actividad inmunológica como lo son el CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) y el receptor PD (Receptor de muerte celular programada) con el fin de permitir una respuesta más agresiva del sistema inmune frente a las células tumorales (21,22).

Los anti CTLA-4 son un grupo de fármacos dirigidos a bloquear la señal moduladora del sistema inmune generada por el CTLA-4 al impedir su unión a la molécula B7 que expresan las células presentadoras de antígenos (21,22). El receptor CTLA-4, también llamado receptor CD152, es una molécula presente en los linfocitos T durante su activación y cuyo objetivo es interactuar con el receptor B7 de la célula presentadora de antígenos para inhibir la activación del linfocito T, por lo que es responsable de modular la respuesta y tolerancia del sistema inmune (21,22); se han propuesto dos mecanismos de acción de este receptor, el primero contempla la regulación negativa del linfocito mediada por señales inhibitorias, el segundo se trata de un proceso de antagonismo competitivo de las señales activadores del linfocito T proveniente del receptor CD28 (23,24,25,26,27,28,29).

Los inhibidores del PD son un grupo de fármacos cuyo mecanismo de acción consiste en impedir la unión del receptor PD expresado por los linfocitos activados, a las proteínas PDL-1 o PDL-2 presentes en la célula

presentadora de antígenos (21,22). El receptor PD o también conocido como receptor de muerte programada es una molécula moduladora de la respuesta inmune que produce señales inhibitorias o de inactivación de los linfocitos T posterior a la unión con las proteínas PDL-1 o PDL2 que están presentes en las células presentadoras de antígenos y en muchas ocasiones también en células tumorales, con lo que el tumor se protege de la respuesta inmune al desactivar las células T (30) (Ver figura 2).

Figura 2. Mecanismo de acción de los inhibidores del punto de control (21,22,30). Mecanismo de acción de los inhibidores de punto de control.

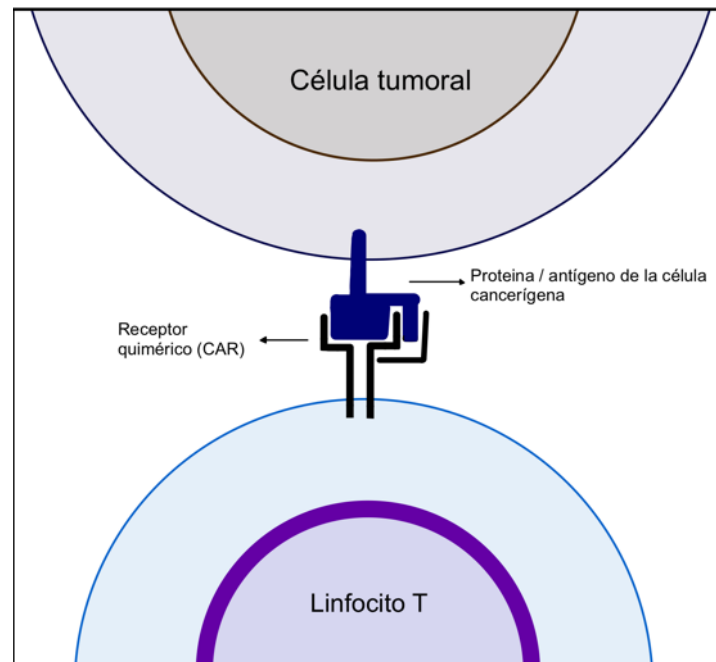


El punto 1 muestra como el Anti CTLA-4 (Anti Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) impide la unión entre el receptor CTLA-4 (Anti Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4) del linfocito T con la molécula B7 de la célula presentadora de antígenos (CPA) evitando que se inhiba la acción de respuesta del linfocito T. El punto 2 muestra como el inhibidor del receptor de muerte celular programada (PD) impide la unión de este receptor con los ligando de muerte celular programada 1 y 2 (PDL -1/ PDL - 2). El punto 3 muestra la presentación antigénica que realiza la CPA al linfocito mediante el Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (Elaboración propia).

Células CAR-T

Las células CAR-T o células con receptor de antígeno quimérico son un tipo de terapia adoptiva en la que se extraen linfocitos T del paciente para modificarlos genéticamente transfiriéndole a estas células mediante un vector viral el gen que codifica para la síntesis del receptor quimérico, el cual es un tipo especial de receptor capaz unirse a proteínas presentes en ciertos tejidos cancerígenos y desencadenar reacciones de señalización celular con el fin de activar y estimular las células T e inducir la erradicación del tumor (14,31,32,33). Además, esta terapia tiene la capacidad de incrementar la producción de citocinas proinflamatorias y reducir la cantidad de linfocitos T reguladores, lo que potencia la respuesta inmune y el posible éxito frente al tejido cancerígeno (14,31,32,33,34) (Ver figura 3).

Figura 3. Elementos que participan en la terapia celular adoptiva o de células CAR - T (Chimeric antigen receptor T cells) (15).



Mecanismos de daño renal inducido por inmunoterapia

Daño renal ocasionado por inhibidores del punto de control

Los inhibidores del punto de control corresponden a uno de los elementos de inmunoterapia más utilizados en la actualidad y se ha demostrado su efectividad en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, sin embargo, se han vinculado con nefrotoxicidad, representando una causa de insuficiencia renal aguda medida por el sistema inmunológico en pacientes tratados con inmunoterapia (9,10). El principal daño identificado en el uso de inhibidores del punto de control compromete el intersticio renal, ocasionando una nefritis intersticial; se ha visto que también se relacionan con necrosis tubular (9,10).

La nefritis intersticial es un tipo de patología renal definida por la presencia de infiltrados inflamatorios en el intersticio renal y que puede ocasionar la pérdida progresiva de la función renal (35,36). Esta es la patología más común en pacientes tratados con inhibidores del punto de control demostrada mediante biopsia, sin embargo, el mecanismo por el que estos fármacos pueden ocasionar daño renal no está bien esclarecido, se cree que está dada por una proliferación y respuesta excesiva de células T, acompañado de una pérdida de tolerancia inmunitaria y la activación exacerbada de células T, memorias preparadas de manera previa, generando inflamación y lesión tubulointersticial (5, 12, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45).

Algunos estudios han concluido que esta complicación puede afectar entre el 1 y el 5% de los pacientes y han coincidido en la importancia de monitorear la función renal debido a que se puede presentar como una complicación silenciosa que puede o no estar acompañada de algunos signos como proteinuria (5,12,37,38). Además, se resalta en estos estudios la contribución del uso de otros fármacos como AINES o IBP (Inhibidores de bomba de protones) de manera combinada o inmediatamente anterior a la inmunoterapia con inhibidores del punto de control, para desarrollar un riesgo mayor de patologías renales (5,7,12,37,38,39,40,41,42,43,44,45).

Nefropatía por cambios mínimos ocasionada por interferones

La nefropatía por cambios mínimos se caracteriza por la presencia de un síndrome nefrótico con proteinuria elevada y acompañado generalmente de edema (7). En esta patología no se evidencian lesiones morfológicas en el examen patológico mediante el uso de microscopio óptico, sin embargo, al realizar un análisis en microscopía electrónica se pueden apreciar lesiones en los pedicelos de las células epiteliales viscerales, los cuales pueden llegar a desaparecer (7). Esta patología se ha definido como una de las principales causas de síndrome nefrótico y se asocia aproximadamente el 20% de los casos de síndrome nefrótico idiopático en adultos (6,46,47,48,49,50,51,52,53,54).

El uso de algunos fármacos de inmunoterapias como los interferones se ha asociado a modificaciones irreversibles en la estructura del podocitos en la que se ven involucrados los pedicelos, modificando así la función de la célula epitelial visceral y ocasionando una nefropatía por cambios mínimos de tipo secundaria que suele detener su progresión con la interrupción del fármaco y en ocasiones con la administración de glucocorticoides (7,55).

Nefrotoxicidad secundaria a terapia con células CAR-T

La toxicidad renal inducida por terapia con células CAR-T está determinada en la mayoría de los casos reportados por el síndrome de liberación de citocinas que da como resultado una disminución sostenida del flujo sanguíneo renal y fenómenos inflamatorios que finalmente llevan a lesiones renales agudas (7,8,56,57). Además, en una menor proporción se puede presentar un síndrome de lisis tumoral que puede evolucionar hasta lesiones renales agudas (7,8,56,57,58,59,60,61).

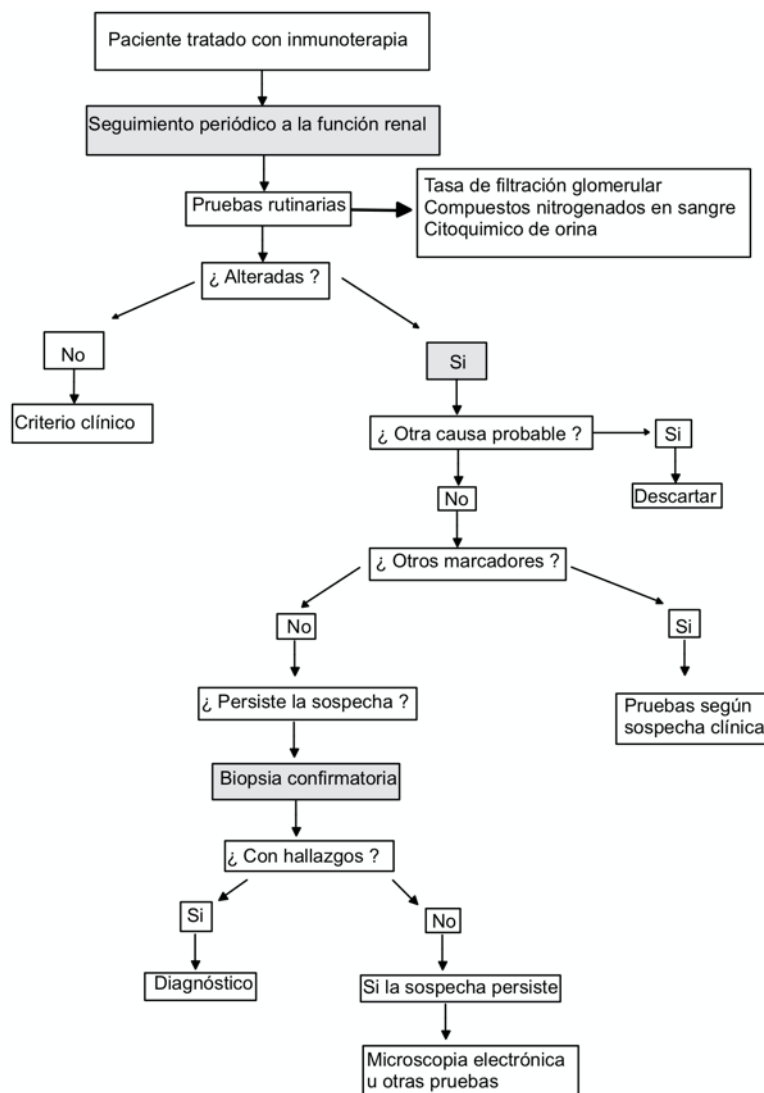
El síndrome de liberación de citocinas se presenta con un cuadro febril sostenido durante aproximadamente 7 días acompañado o no de signos de shock, disfunción cardíaca, elevación de la proteína C reactiva y creatinina sérica, además de signos de toxicidad como pueden ser cambios en el estado neurológico (15). Este síndrome puede ocasionar una falla orgánica sistémica o en un órgano específico como es el caso de los riñones, los cuales debido a los elevados niveles de citocinas proinflamatorias, en especial de la IL-6, que pueden ser producidas directamente por las células CAR-T implantadas o por otras células del sistema inmune estimuladas a su vez por las células CAR-T provocando disminución del gasto cardíaco e hipovolemia secundaria a una vasodilatación sistémica que aumenta la permeabilidad de los capilares sanguíneos, aumentando la filtración de líquido plasmático hacia el intersticio o también llamado tercer espacio del líquido corporal, esta marcada disminución del volumen plasmático induce a una disminución del flujo sanguíneo renal para preservar un flujo adecuado a órganos como corazón y cerebro, si bien el riñón recibe en condiciones normales un flujo sanguíneo mucho mayor a sus exigencias metabólicas, es un órgano extremadamente dependiente de la perfusión sanguínea para mantener su funcionalidad, lo que indica que no puede sobrevivir con un flujo sanguíneo restringido durante un largo período y bajo condiciones de hipoperfusión puede generar una lesión renal aguda pre-renal o una lesión tubular aguda en caso de que la hipotensión se presente durante un tiempo suficiente para ocasionar daños en las células tubulares (8,16,58,59).

También se ha asociado la toxicidad renal al síndrome de linfocitosis hemofagocítica o también conocido como síndrome de activación macrófaga, el cual es provocado por la respuesta inmune inapropiada y generalmente exacerbada frente a un estímulo, provocando una respuesta inflamatoria desmedida que involucra una tormenta de citocinas, las cuales llevan finalmente a desarrollar una lesión renal como fue explicado en el síndrome de liberación de citocinas. Se cree que en el caso de los pacientes tratados con células CAR-T, estas son el desencadenante de la desmesurada respuesta inmune, provocando una lesión renal aguda de tipo pre-renal que puede evolucionar a una lesión tubular aguda si no se interviene rápidamente (16,62,63,64).

El síndrome de lisis tumoral se produce como consecuencia de la liberación de restos o componentes celulares al torrente sanguíneo luego de la destrucción de células malignas, inicialmente estaba contemplado en la

quimioterapia citotóxica, pero en la actualidad se sabe que también puede ser una consecuencia de la inmunoterapia mediada por células CAR-T (65,66,67). El resultado de la presencia de estos componentes celulares en sangre desencadena una elevada concentración plasmática de algunos iones como fosfato y potasio, una reducción de la concentración plasmática de calcio y una elevada producción, y por consiguiente concentración plasmática de ácido úrico; este exceso de iones y ácido úrico excede la capacidad de los riñones de limpiar el plasma de dichas sustancias y provoca alteraciones hidroeléctricas graves que pueden desencadenar una lesión renal aguda (65,66,67,68,69). Por su parte, el exceso de ácido úrico, llamado hiperuricemia, por sí solo puede exacerbar y acelerar la obstrucción de la nefrona distal favoreciendo la formación de cristales por precipitación del ácido úrico y finalmente desencadenando una lesión renal obstructiva (65,66,67,68,69). Además, en este síndrome se producen factores pro-inflamatorios que inducen vasoconstricción renal y pueden llevar a una lesión renal aguda por disminución en el flujo sanguíneo y/o la exacerbada respuesta inflamatoria (70).

Figura 4. Seguimiento a la función renal en pacientes sometidos a tratamiento con inmunoterapia (74,75).



Si bien estos son los principales mecanismos de lesión renal asociados a inmunoterapia, es importante destacar que el uso de estas opciones de tratamiento en combinación con quimioterapia es una posibilidad que se

está desarrollando en la actualidad, diversos estudios muestran su eficacia en el tratamiento de algunos tipos de cáncer agresivos como cáncer de mama triple negativo, adenocarcinoma de páncreas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma metastásico progresivo o cáncer de próstata (70,71). Sin duda, esta terapia combinada se implementará cada vez con mayor frecuencia, lo que puede generar lesión renal aguda por mecanismos no contemplados en esta revisión que pueden cobrar especial relevancia, teniendo en cuenta la capacidad nefrotóxica de cada una de estas terapias de manera aislada, por lo que al combinarlas se puede potenciar su efecto nocivo en el riñón (71,72).

El seguimiento a la función renal en los pacientes tratados con inmunoterapia es imperativo para detectar de manera oportuna la lesión renal aguda ocasionada por este tipo de tratamiento y se hace de vital importancia no solo para evitar el fracaso terapéutico, sino también para evitar complicaciones de la LRA potencialmente riesgosas como insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones, complicaciones neurológicas, entre otras (73).

Las pruebas para el seguimiento a la función renal en pacientes que reciben inmunoterapia contemplan las pruebas tradicionales como determinación de compuestos nitrogenados en suero o plasma, determinación de la tasa de filtración glomerular (TFG) y citoquímico de orina en el que toman especial relevancia la proteinuria, piuria, hematuria y la presencia de cristales en el sedimento (74). Además de esto, un estudio realizado recientemente planteó la utilidad de otros biomarcadores como la elevación Proteína C reactiva acompañada de un aumento en la proteína fijadora de retinol en orina o en la creatinina en orina (uRBP/Cr), los cuales pueden diferenciar la LRA ocasionada por el uso de inhibidores del punto de control de otras causas de LRA (75) (Ver figura 4).

Seguimiento a la función renal en pacientes sometidos a tratamiento con inmunoterapia. Se propone un algoritmo con la idea de orientar al lector en una posible secuencia de pruebas para detectar lesión renal aguda (LRA) (Elaboración propia).

CONCLUSIÓN

Si bien la inmunoterapia es uno de los más grandes y recientes avances de la medicina en cuanto a tratamiento para el cáncer y sus resultados han impactado de manera muy positiva en la mortalidad de los pacientes que padecen de este tipo de enfermedad, se observa que tras su uso puede haber efectos adversos que comprometen la funcionalidad renal de manera aguda. Aunque aún no está claramente definida la epidemiología de estas complicaciones, se evidencia que no es un fenómeno poco probable y que en conjunto la inmunoterapia puede asociarse a un importante porcentaje del compromiso renal en pacientes que reciben este tratamiento. Además, es importante enfatizar en la ausencia de signos que indican lesiones renales en estos pacientes, por lo que la complicación puede ser inadvertida por el personal médico, por lo que se invita a los profesionales tratantes a hacer una evaluación periódica de la funcionalidad renal con pruebas de rutina para hacer una pronta detección de compromiso renal, que además puede empeorar el pronóstico del paciente y así analizar un plan de acción para minimizar los daños y favorecer la correcta recuperación de los pacientes, aumentando así las cifras de éxito de este tipo de terapias.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

Declaración de financiamiento

Este proyecto de revisión no recibió fondos de financiación de ninguna organización o persona.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(1):7-33.
2. Rizzo S, Chawla D, Zalocusky K, Keebler D, Chia J, Lindsay L, et al. Descriptive epidemiology of 16,780 hospitalized COVID-19 patients in the United States. 2020; 29.
3. Centers for Disease Control and Prevention – Daily Updates of Totals by Week and State.
4. Redondo B, Moliz C, Alonso M, Paz-Ares L, Praga M, Morales E. Inmunoterapia en el cáncer: grandes expectativas en el mundo de la oncología, pero un motivo de preocupación renal. *Nefrología*. 2019;39(1):94-6
5. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, et al. Clinical features and outcomes of immune checkpoint inhibitor-associated AKI: a multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(2):435e46
6. Ballarin J, Arce Y, Marco H, Da Silva I, Díaz M. Nefrología al día. Nefropatía por Cambios mínimos
7. M. de Francisco ÁL, Macía M, Alonso F, García P, Gutiérrez E, Quintana LF, et al. Efectos renales adversos del actual tratamiento del cáncer. *Nefroplus [Internet]*. 2019 Jun 1 [cited 2021 Nov 30];11(01):1-12.
8. Canter D, Kutikov A, Sirohi M et al. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients with solid renal tumors. *Urology* 2011; 77[4]:781-785
9. Perazella MA, Sprangers B. AKI in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 1077-1079
10. Steinel NC, Lee EM, Viggiano D et al. The renal adverse effects of cancer immunotherapy. *J Nephrol* 2020; 33: 467-481
11. Seethapathy H, Street S, Strohbahn I, Lee M, Zhao SH, Rusibamayila N, et al. Immune-related adverse events and kidney function decline in patients with genitourinary cancers treated with immune checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer*. 2021;157:50-8
12. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, et al. The incidence, causes, and risk factors of acute kidney injury in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(12): 1692e700
13. Seethapathy H, Zhao S, Strohbahn IA, et al. Incidence and clinical features of immune-related acute kidney injury in patients receiving programmed cell death ligand-1 inhibitors. *Kidney Int Rep* 2020;5(10):1700e5
14. Brudno JN, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.128
15. de Francisco ALM, Macía M, Alonso F, García P, Gutierrez E, Quintana LF, et al. Onco-Nefrología: cáncer, quimioterapia y riñón. *Nefrología*. 2019 Sep;39(5):473-81.
16. Jhaveri KD, Rosner MH. Chimeric antigen receptor T cell therapy and the kidney: What the nephrologist needs to know. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:796

17. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12:278-87.
18. Hasan M, Alam S, Poddar SK. Antibody-drug conjugates: A review on the epitome of targeted anti-cancer therapy. *Curr Clin Pharmacol*. 2018; 13:236-51.
19. González Sánchez Namirys, Armada Esmores Zoila, Llopiz Casanova Linnet. Propiedades de los interferones y su acción antitumoral. *Medicentro Electrónica* 2017 ; 21(3): 192-198
20. Bello-Alvarez C. Quantification of mRNA in malignant glioma (U-87 cell line) in vitro model treated with the combination of interferon alpha2b and gamma IFNs [tesis]. Havana University: CIGB; 2011.
21. Molinero Muñoz M, Zamora Barrios MD, Martínez Sesmero JM. Efectividad y seguridad de inhibidores de puntos de control inmunitario en pacientes excluidos de ensayos clínicos. *Rev. OFIL·ILAPHAR* . 2020; 30(4): 325-328
22. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(4):119-142
23. Fernández-Ponce C, Hernández-Martínez J, Silvera-Redondo C. Ctl4-4, una molécula que inhibe la activación de los linfocitos T. *salud uninorte*. 2006;2(2011-7531).
24. Frauwirth, K.; Thompson, CB. Activation and inhibition of lymphocytes by costimulation. *J. Clin. Invest*. 2002; 109(3): 295-9.
25. Janeway, C.; Travers, P.; Walport, M.; Capra, D. *Inmunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*, 4ª ed., pp. 163-190. Barcelona: Masson, 2000.
26. Teft, W.A.; Kirchhof, MG.; Madrenas J. A Molecular Perspective of CTLA-4 Function. *Annu. Rev. Immunol*. 2006; 24:65-97.
27. Carreño, BM.; Bennett, F.; Chau, T. et al. CTLA-4 (CD152) Can Inhibit T Cell Activation by Two Different Mechanisms Depending on Its Level of Cell Surface Expression. *J. Immunol*. 2000; 165(3):1352-6.
28. Cinek, T.; Sadra, A.; Imboden, J. Cutting Edge: Tyrosine-Independent Transmission of Inhibitory Signals by CTLA-4. *J. Immunol*. 2000; 164(1):5-8.
29. Baroja, M.; Vijaykrishnan, L.; Bettelli, E. et al. Inhibition of CTLA-4 Function by the Regulatory Subunit of Serine/Threonine Phosphatase 2A. *J. Immunol*. 2002; 168(10):5070-78.
30. Wong K, Shen J, D'Ambruso S, Stefanoudakis D, Drakaki A. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Metastatic Cancer Post Solid Organ Transplantation: A Case Report and Review of the Literature. *Transplant Proc*. 2019 Nov;51(9):3053-3058
31. Martínez-Sánchez L, Álvarez-Hernández L, Isaza M. Células T CAR: Proeza que traspasa los avances en el tratamiento de las malignidades hematológicas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2018, 34 (4)
32. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*. 2015;348(6230):62-8. doi: 10.1126/science.aaa4967.

33. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011; 365(8):725-33. doi: 10.1056/NEJMoa1103849
34. Schubert ML, Hoffmann JM, Dreger P, Müller-Tidow C, Schmitt M. Chimeric antigen receptor transduced T cells: Tuning up for the next generation. *Int J Cancer*. 2017 Nov 9. doi: 10.1002/ijc.31147
35. Gonzalez Monte E, Caravaca Fontan F, Fernández Juárez G. Nefrología al día. Nefropatías Intersticiales.
36. Caravaca-Fontán F, Fernández-Juárez G, Praga M. Acute kidney injury in interstitial nephritis. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Dec;25(6):558
37. Sury K, Perazella MA, Shirali AC: Cardiorenal complications of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Nephrol* 14: 571-588, 2018
38. Cortazar 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* 90: 638-647, 2016.
39. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S: Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis* 68: 287-291, 2016
40. 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.
41. Izzedine H, Mathian A, Champiat S, Picard C, Mateus C, Routier E, Varga A, Malka D, Leary A, Michels J, Michot JM, Marabelle A, Lambotte O, Amoura Z, Soria JC, Kaaki S, Quellard N, Goujon JM, Brocheriou I: Renal toxicities associated with pembrolizumab. *Clin Kidney J* 12: 81-88, 2019
42. Murakami N, Motwani S, Riella LV: Renal complications of immune checkpoint blockade. *Curr Probl Cancer* 41: 100-110, 2017
43. Fadel F, El Karoui K, Knebelmann B: Anti-CTLA4 antibody-induced lupus nephritis. *N Engl J Med* 361: 211-212, 2009
44. van den Brom RR, Abdulahad WH, Rutgers A, Kroesen BJ, Roozendaal C, de Groot DJ, Schroeder CP, Hospers GA, Brouwer E: Rapid granulomatosis with polyangiitis induced by immune checkpoint inhibition. *Rheumatology (Oxford)* 55: 1143-1145, 2016
45. Gao B, Lin N, Wang S, Wang Y: Minimal change disease associated with anti-PD1 immunotherapy: A case report. *BMC Nephrol* 19: 156, 2018
46. Habib R, Lévy M, Gubler MC: Clinicopathological correlations in the nephrotic syndrome. *Paediatrician* 1979; 8: 325-348
47. Cameron JS: The nephrotic syndrome and its complications. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 157-171.
48. Filler G, Young E, Geier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J: Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis*. 2003; 42:1107-1113.

49. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH: Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 621- 631.
50. Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz MM: The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 647-651.
51. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, Verani R: Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1999; 55:1885-1890.
52. Srivastava T, Simon SD, Alon US: High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:13-18.
53. McGrogan A, Franssen FMC, de Vries CS: The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 414- 430.
54. Sharples PM, Poulton J, White RH: Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1014-1017.
55. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. Treatment with IFN-alpha, -beta, or -gamma is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 607-615
56. patients: clinical significance for 1-year mortality *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 2011;53[1]:38-45.
57. Königsbrügge O, Lötsch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Chronic kidney disease in patients with cancer and its association with occurrence of venous thromboembolism and mortality. *Thromb Res.* 2014 ;134[1]:44-9.
58. de Francisco ALM, Fernandez E, Cruz JJ, Casas MT, et al. Under-recognized renal insufficiency in hospitalized patients: implications for care. *Eur J Intern Med.*2010; 21[4]: 327-32.
59. Launay-Vacher V, Spano JP, Janus N et al. Renal insufficiency and anticancer drugs in elderly cancer patients: a subgroup analysis of the IRMA study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70:124-133.
60. Jhaveri KD, Shah HH, Patel Ch, et al. Glomerular Diseases Associated With Cancer, Chemotherapy, and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21:48-55.
61. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014;371:1847-1848.
62. Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *Anales de Pediatría.* 2018 Aug;89(2):124.e1-8.
63. E. Janka. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med.*, 63 (2012), pp. 233-246
64. When T cells and macrophages do not talk: the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Hematol.*, 15 (2008), pp. 359-367
65. Rovelo-Lima JE, García-Rodríguez FM, Alvarado-Silva C, Jiménez-Villanueva X, Aboharp-Hassan Z, Sosa-Duran EE. Síndrome de lisis tumoral. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2010

66. Cheson BD, Heitner Enschede S, Cerri E, Desai M, Potluri J, Lamanna N et al. Tumor lysis syndrome in chronic lymphocytic leukemia with novel targeted agents. *Oncologist*. 2017; 22 (11):1283-1291.
67. Calvo-Villas JM. Síndrome de lisis tumoral. *Med Clin*. 2019; 152 (10): 397-304.
68. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med*. 2004; 116 (8): 546-554.
69. Hochberg J, Cairo M. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica*. 2008; 93 (1): 9-13.
70. Soares M, Feres GA, Salluh JIF. Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in patients with acute tumor lysis syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009; 64 (5): 479-481
71. Mechanisms and therapeutic potentials of cancer immunotherapy in combination with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cancer Letters*. 2019 [;452:66-70.
72. Wu J, Waxman DJ. Immunogenic chemotherapy: Dose and schedule dependence and combination with immunotherapy. *Cancer Letters*. 2018; 419:210-21.
73. Miyahira Arakaki Juan Manuel. Insuficiencia renal aguda. *Rev Med Hered*. 2003; 14 (1): 36-43
74. Gaínza F. Insuficiencia Renal Aguda. *Nefrología al día, Sociedad española de Nefrología*. 2020.
75. Isik B, Alexander MP, Manohar S, Vaughan L, Kottschade L, Markovic S, et al. Biomarkers, Clinical Features, and Rechallenge for Immune Checkpoint Inhibitor Renal Immune-Related Adverse Events. *Kidney International Reports*. 2021 Apr;6(4):1022-31.