



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

**DESENLACES RENALES EN PACIENTES CON TUMORES SOLIDOS**  
**TRATADOS CON TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA**

**TESIS**  
**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**  
**DRA. LIZBETH ENRIQUEZ ROMAN**

**TUTOR**  
**DR. DANIEL MOTOLA KUBA**

**CIUDAD DE MEXICO, NOVIEMBRE DEL 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

Resumen.....	3
Antecedentes.....	4
Planteamiento del problema.....	20
Material y métodos.....	22
Resultados.....	24
Discusión.....	30
Conclusiones.....	32
Bibliografía.....	33

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Determinar la prevalencia de TFG  $<90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y TFG  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogenica en el centro oncológico de Médica Sur.

**METODOS:** Se realizó un estudio exploratorio, observacional, descriptivo, transversal, no aleatorizado, abierto, retroelectivo. La población de estudio fueron pacientes con tumores sólidos tratados con agentes anti-angiogenicos en el Centro Oncológico del Hospital Médica Sur. Se recabaran datos demográficos, comorbilidades, diagnostico oncológico y tratamiento, así como función renal basal. Posteriormente se analizó su evolución según los registros del expediente clínico, documentando el desarrollo de enfermedad renal crónica, lesión renal aguda, deterioro de la tasa de filtración glomerular, desarrollo de hipertensión arterial de novo y desequilibrio hidroelectrolítico.

**RESULTADOS:** Se analizaron 60 pacientes tratados con terapia antiangiogenica, la mayoría 95% recibió Bevacizumab, en un promedio de 12 ciclos. Después del inicio de terapia antiangiogenica con una media de seguimiento de 19 meses la prevalencia de insuficiencia renal con TFG  $<90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> previo al fue del 53% y de TFG  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> fue del 22%. La incidencia de lesión renal aguda fue del 33%, hipertensión arterial de novo del 48% y proteinuria del 48%. Los trastornos hidroelectrolíticos más frecuentes fueron la hiponatremia, hipomagnesemia e hipocalcemia que se desarrollaron en el 63%, 62% y 48%.

**CONCLUSIONES:** En los pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogenica en el Centro Oncológico de Medica Sur la prevalencia de TFG  $< 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y TFG  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> fue de 53% y 22% respectivamente.

## ANTECEDENTES

### MALIGNIDAD Y ENFERMEDAD RENAL

La enfermedad renal frecuentemente complica el cáncer y su tratamiento. El espectro de enfermedad renal incluye lesión renal aguda, enfermedad renal crónica y trastornos tubulares.

La falla renal en pacientes con cáncer muchas veces es multifactorial, sin embargo aún sigue siendo útil clasificarla en pre-renal, intrínseca y postrenal. No es de sorprender que etiología pre-renal sea la más común<sup>1</sup>. El espectro de enfermedad renal intrínseca en estos pacientes es amplio e incluye nefropatía por cilindros, amiloidosis y nefropatía por cadenas ligeras. Las causas post-renales en pacientes con cáncer son más comunes que en la población general y debe considerarse siempre. La obstrucción puede ocurrir a nivel del tracto genitourinario, y los tumores comúnmente obstructivos son los de próstata, vejiga, útero y cérvix. La uropatía obstructiva es una posibilidad aun en ausencia de hidronefrosis debido a que la infiltración del sistema colector por un tumor retroperitoneal o la fibrosis retroperitoneal pueden evitar la dilatación pélvico-ureteral. La fibrosis retroperitoneal es poco frecuente e idiopática, pero puede asociarse a radiación pélvica, linfomas y otros tumores sólidos.

#### *Invasión del parénquima renal*

Aunque muchas neoplasias sólidas y hematológicas pueden involucrar el parénquima renal, las secuelas clínicas habitualmente no son importantes. Las leucemias y linfomas son las malignidades más frecuentemente involucradas con un 6 a 60% de incidencia por autopsia<sup>2</sup>. La invasión linfomatosa de los riñones puede presentarse con lesión renal aguda, proteinuria o hematuria, pero el diagnóstico es usualmente incidental. El reconocimiento oportuno de este síndrome es importante debido a que la lesión renal asociada con infiltración linfomatosa responde adecuadamente al tratamiento antineoplásico del cáncer subyacente. La resolución de la lesión renal con tratamiento antineoplásico es la evidencia más fuerte de que la infiltración linfomatosa es la causa de la lesión renal.

Los tumores sólidos extrarenales metastásicos rara vez son causa de lesión renal aguda. Los carcinomas pulmonares seguidos por los carcinomas gástrico y de mama, son los tumores sólidos que con mayor frecuencia metastatizan al riñón<sup>3</sup>.

### *Síndrome de lisis tumoral*

El síndrome de lisis tumoral describe una complicación metabólica originada de las células de rápido crecimiento o de la lisis de las células tumorales inducida por quimioterapia. El síndrome se caracteriza por hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipercalemia y lesión renal aguda<sup>4</sup>. Dos formas de lesión aguda pueden ocurrir, aunque pueden coexistir: lesión renal aguda asociada a un incremento importante del ácido úrico o asociada a un incremento del fosfato plasmático. La patofisiología de la nefropatía por ácido úrico incluye precipitación intratubular del ácido úrico causando obstrucción mecánica, toxicidad directa de las células epiteliales y endoteliales y potencialmente activación del sistema inmune innato. La fisiopatología de la lesión renal aguda asociada a hiperfosfatemia se piensa que involucra la precipitación intrarenal del fosfato de calcio y toxicidad tubular directa por el fosfato.

El síndrome de lisis tumoral puede originarse de una amplia variedad de tumores pero los más comúnmente asociados son los linfomas de pobre diferenciación como los Burkitts o las leucemias, particularmente la leucemia linfoblástica aguda<sup>5</sup>. Ocasionalmente, los pacientes desarrollan el síndrome espontáneamente, pero en la mayoría de los casos se asocia con quimioterapia. La adopción generalizada de las medidas de profilaxis para síndrome de lisis tumoral secundario a quimioterapia con alopurinol oral o intravenoso para evitar la formación de ácido úrico e hidratación intravenosa con o sin alcalinización de la orina, han reducido la incidencia de síndrome de lisis tumoral.

### *Enfermedad glomerular*

Aunque la frecuencia de enfermedad glomerular en cáncer es baja, la enfermedad glomerular paraneoplásica está bien descrita<sup>6</sup>. Los reportes publicados citan a la nefropatía membranosa como la causa más común de glomerulopatía asociada con malignidad, la cual ocurre con muchos carcinomas y ocasionalmente con leucemia y linfoma, sin embargo, esta asociación ha sido cuestionada y los datos registrados no siempre la respaldan<sup>7</sup>. Los mecanismos por los cuales la malignidad induce enfermedad son poco claros pero pueden involucrar depósito de tumor antigénico en el espacio subepitelial con formación de complejos inmunes in situ y subsecuente activación del complemento. El tratamiento de la malignidad subyacente puede favorecer la resolución del síndrome nefrótico, respaldando de forma indirecta esta teoría.

La asociación entre enfermedad de cambios mínimos y enfermedad de Hodgkin está bien establecida pero es poco frecuente, con una incidencia de 0-4% en 1700 pacientes<sup>8</sup>. También existen reportes de glomerulonefritis rápidamente progresiva y membronoproliferativa. Con respecto a la asociación de vasculitis por ANCA y malignidad, Pankhurst et al encontró un incremento de riesgo de malignidad en pacientes con esta vasculitis (RR 6.02), un tercio de estos pacientes recibieron diagnóstico de malignidad además de su diagnóstico renal. Concluyeron que debe considerarse malignidad en el diagnóstico diferencial de pacientes que se presenten con vasculitis asociada a ANCA<sup>9</sup>.

### *Microangiopatía trombótica*

El término microangiopatía trombótica describe un grupo de cambios patológicos observados en una variedad de síndromes clínicos, incluyendo purpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico, escleroderma, preeclampsia, síndrome antifosfolípido y nefropatía por radiación. Estas características patológicas incluyen trombosis microvascular intrarenal o sistémica con edema endotelial y obstrucción microvascular. No existe un consenso sobre los criterios diagnósticos requeridos para diagnosticar microangiopatía trombótica, pero los hallazgos por laboratorio incluyen anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. La falla renal, anomalías neurológicas y síntomas gastrointestinales son comunes<sup>10</sup>.

Los síndromes de microangiopatía trombótica se sabe que son complicaciones tanto del estado tumoral en sí y de ciertos regímenes de tratamiento. La microangiopatías trombóticas comúnmente se asocian a carcinomas. En un estudio prospectivo con pacientes con carcinoma metastásico se encontró que 5.7% tuvieron anemia hemolítica microangiopática<sup>11</sup>. Los carcinomas gástrico cuentan con más de la mitad de los casos, seguido por carcinomas de pulmón y mama<sup>12</sup>. La falla renal es un hallazgo poco común en microangiopatía trombótica asociada a cáncer en ausencia de quimioterapia.

Los fármacos quimioterapéuticos tienen una fuerte asociación con síndromes de microangiopatía trombótica. La mitomicina C es el agente prototipo, con un incremento del riesgo de 2 a 10% que se incrementa significativamente después de una dosis acumulada de 40 mg/m<sup>2</sup><sup>13</sup>. La bleomicina, cisplatino, 5-fluorouracilo y actualmente la gemcitabina también se han sido asociados al desarrollo de microangiopatía trombótica<sup>14</sup>. La hipertensión arterial se ha asociado con los síndromes de microangiopatía y la severidad de la hipertensión se correlaciona con un pobre pronóstico. Los mecanismos por los cuales

la microangiopatía trombotica inducen hipertensión son isquemia glomerular inducida por obstrucción microvascular capilar.

#### *Enfermedad renal inducida por bifosfonatos*

Los bifosfonatos son agentes antiresortivos ampliamente prescritos en el tratamiento de metástasis óseas y en la hipercalcemia maligna. Las nuevas indicaciones para el uso de estos medicamentos en pacientes con cáncer requieren una cuidadosa revisión de las toxicidades renales asociadas a esta clase de medicamentos. Entre las toxicidades renales se ha incluido desarrollo de síndrome nefrótico; los cambios histopatológicos características de esta entidad incluyen glomeruloesclerosis focal con marcada retracción de la membrana basal glomerular. Se presenta una pérdida difusa de la arquitectura de los podocitos. También se ha reportado daño tubular proximal y necrosis tubular aguda<sup>15</sup>.

#### *Enfermedad renal después de trasplante de células hematopoyéticas*

En términos generales el trasplante de células hematopoyéticas permite la administración de dosis de quimioterapia, que de otra manera serían letales, seguida del trasplante de células progenitoras para recuperar la médula ósea. La incidencia y causas de lesión renal aguda ha sido ampliamente estudiada después de trasplante mieloablativos alogénicos. Originalmente se reportó que 53% de los pacientes desarrollaban lesión renal aguda después de un trasplante alogénico y la mitad de estos requería diálisis<sup>16</sup>. La incidencia de lesión renal aguda después de trasplante autólogo es menor que después del trasplante alogénico, aproximadamente un 21%<sup>17</sup>. Las causas de lesión renal aguda asociada a trasplante de células hematopoyéticas pueden categorizarse de acuerdo al periodo de tiempo después del trasplante. En los primeros días del trasplante, los pacientes están en riesgo de síndrome de lisis tumoral y toxicidad por la infusión de médula.

Dentro de las primeras semanas del trasplante, los receptores tienen riesgo de desarrollar lesión renal pre-renal por vómito y diarrea usualmente resultado de los tratamientos de acondicionamiento, enfermedad injerto contra huésped o toxicidad de los inhibidores de calcineurina. La exposición a variedad de agentes nefrotóxicos, incluyendo anfotericina B, aminoglucósidos, contraste intravenoso e inhibidores de la calcineurina, pueden predisponer a desarrollar necrosis tubular aguda. La nefropatía obstructiva es rara pero puede desarrollarse en el contexto de una cistitis hemorrágica severa (resultado de



ciclofosfamida, adenovirus o infección por virus VK) o infecciones fúngicas del sistema colector.

A pesar de la amplia variedad de complicaciones renales en el periodo post-trasplante temprano, la causa más común de lesión renal aguda severa después del trasplante mieloablativos es el síndrome hepatorenal. Más del 90% de los casos de síndrome hepatorenal son causados por enfermedad venooclusiva, con casos raros de enfermedad aguda de injerto contra huésped hepática o hepatitis viral o secundaria a fármacos<sup>18</sup>.

### PREVALENCIA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA E

#### INCIDENCIA DE LESION RENAL AGUDA EN PACIENTES CON CÁNCER

Existe una alta prevalencia de enfermedad renal crónica en los pacientes con cáncer, de ahí que los efectos tóxicos renales son particularmente problemáticos. En Francia, el estudio "IRMA" reportó una prevalencia de tasa de filtración glomerular (TFG) < 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en 52.9% y 50.2% en IRMA-1<sup>19</sup> e IRMA-2<sup>20</sup> respectivamente, en una cohorte de 5000 pacientes con diferentes tipos de tumores sólidos. La prevalencia de enfermedad renal crónica estadio 3 a 5, excluyendo diálisis es tan alta como 12 a 11.8%<sup>19,20</sup>. En el estudio IRMA-1, la prevalencia de enfermedad renal crónica fue consistentemente mayor dependiendo del tipo de tumor, alrededor del 50% en cáncer de mama, colorectal, pulmón, ovario y próstata. El estudio BIRMA, una cohorte multicéntrica retrospectiva belga que incluyó 1218 pacientes con tumores sólidos, encontró un 64% de pacientes con TFG <90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup><sup>21</sup>.

La lesión renal aguda es común en los pacientes con cáncer; la incidencia y severidad varía dependiendo del tipo y estadio de cáncer, el régimen de tratamiento y las condiciones coexistentes<sup>22</sup>. Un estudio Danes<sup>23</sup> de 7 años con 37,267 casos de cáncer, el riesgo a 1 año de lesión renal aguda definido por la clasificación de RIFLE fue de 17.5%. El riesgo individual a 5 años fue de 27%. Además 5.1% de los pacientes que desarrollo lesión renal aguda requirieron terapia de reemplazo renal en 1 año. Los pacientes con cáncer críticamente enfermos tienen el riesgo más alto de lesión renal aguda (incidencia 54%)

## TERAPIAS BLANCO

El tratamiento del médico del cáncer por quimioterapia tradicional fue aprobado hace más de 60 años. Los fármacos quimioterapéuticos atacan las células en división rápida, como las células del cáncer; sin embargo, estos medicamentos también atacan células normales, como las células del intestino epitelial.

En las últimas décadas, el tratamiento para el cáncer ha cambiado dramáticamente debido al mayor conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en el crecimiento del cáncer, progresión y metástasis, y el desarrollo de medicamentos nuevos específicamente dirigidos a este mecanismo. Como la quimioterapia convencional, los agentes de terapia blanco inhiben el crecimiento y metástasis.

El National Cancer Institute define terapias blanco como “drogas u otras sustancias que bloquean el crecimiento y la propagación del cáncer interfiriendo con moléculas específicas involucradas en el crecimiento del tumor y progresión”. Sin embargo, como su nombre lo sugiere estos agentes interfieren con proteínas específicamente involucradas en la tumorigenesis. En lugar de utilizar tratamientos antineoplásicos de amplio espectro al enfocarse en los cambios moleculares específicos que son únicos para un cáncer en particular, los agentes blanco pueden ser teóricamente más benéficos para ciertos tipos de cáncer, incluyendo cáncer colorectal, mama, linfoma y leucemia. Muchas terapias blanco aún se encuentran en ensayos clínicos y pre-clínicos, sin embargo desde el 2000 la FDA ha aprobado cerca de 15 terapias blanco<sup>24</sup> (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Agentes blanco en el tratamiento del cáncer</b>				
<b>Anti-VEGF/ VEGFR</b>	<b>Otros inhibidores multikinasa</b>	<b>Inhibidores de mTOR</b>	<b>Anti-EGFR</b>	<b>Inhibidores B-Raf ± MEK</b>
Bevacizumab Aflibercept Sunitinib Pazopanib Axitinib Ramucirumab	Sorafenib Regorafenib Vandetanib Imatinib	Everolimus Temozolomida	Gefitinib Erlotinib Afatinib Cetuximab Panitumumab	Vemurafenib Dabrafenib Trametinib
<b>Anti-ERBB2</b>	<b>Anti-CTLA4</b>	<b>PD-1/PD-L1</b>	<b>Otros</b>	
Trastuzumab Pertuzumab Lapatinib Trastuzumab emtasina	Ipilimumab	Nivolumab Pembrolizumab	Crizotinib Cantumazomab	

Existen tres tipos principales de terapias blanco para el tratamiento del cáncer:

- 1) Anticuerpos monoclonales.
- 2) Pequeñas moléculas inhibitoras.
- 3) Inmunotoxinas.

Las pequeñas moléculas actúan bloqueando enzimas específicas y receptores de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epitelial, que está involucrado en la proliferación de las células cancerosas. Una pequeña molécula aprobada para el tratamiento de leucemia mieloide crónica es el imatinib<sup>25</sup>; también está aprobada para el tratamiento de tumores gastrointestinales del estroma. Otra molécula pequeña inhibitora es el gefitinib aprobada para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas y su blanco es el EGFR. Además de estos fármacos, otras moléculas pequeñas inhibitoras se encuentran actualmente en varias etapas de ensayos clínicos. Otra clase de terapias blanco son los anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales pueden actuar por múltiples mecanismos para ejercer su efecto anti-canceroso, como reclutar o activar el sistema inmunológico, inhibir la interacción entre ligando-receptor que es esencial para la supervivencia de la célula o transportando una toxina letal (inmunotoxinas) a la célula del cáncer<sup>23</sup>.

### MECANISMOS DE NEFROTOXICIDAD EN TERAPIAS BLANCO

Las vías de señalización molecular a las cuales se dirigen las agentes de terapia blanco generalmente incluyen aquellas involucradas en la regulación de la división celular y/o aquellas que inhiben la apoptosis<sup>26</sup>. El efecto farmacológico de las terapias blanco es inhibir estas vías. Sin embargo, estas vías de señalización también están activas en organismos sanos. De modo que el aumento de su actividad puede conducir a tumorigenesis; pero también su inhibición puede acompañarse de efectos secundarios. Por lo tanto los perfiles de seguridad de estos agentes siguen siendo poco claros y pueden conducir a efectos adversos previamente desconocidos o poco reconocidos. Conforme estos agentes se vuelven más comunes en la práctica oncológica, es vital reconocer e investigar las toxicidades asociadas a estos agentes.

Las toxicidades renales y los mecanismos asociados a estos son complejos. Además de filtrar toxinas del organismo, el riñón desempeña múltiples funciones incluyendo mantener

el balance acido-base, la regulación de electrolitos y la presión arterial<sup>27</sup>. Por lo tanto la nefrotoxicidad resultante de esta terapia blanco puede resultar en un amplio rango de anormalidades. Estos agentes pueden generar daño en los glomérulos, túbulos, intersticio o microvasculatura, provocado diversos desenlaces. Clínicamente, las manifestaciones reportadas pueden ir desde un amplio rango de proteinuria asintomática a falla renal. Otros factores, además de la toxicidad directa de las terapias blanco en los riñones, también provocan nefrotoxicidad y deben tomarse en consideración cuando se evalúa la causa de desenlaces renales adversos en pacientes con terapia blanco. Muchos pacientes oncológicos tienen disminución de la función renal, ya sea por enfermedad renal intrínseca o el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, haciendo a esta población de pacientes más susceptibles a nefrotoxicidad inducida por medicamentos.

Los efectos renales tóxicos más comúnmente reportados con las terapias blanco son las siguientes<sup>28</sup>:

- *Proteinuria*. Puede ocurrir relacionado a los efectos tóxicos relacionados con el medicamento o por causas concomitantes no relacionadas con el cáncer. Los agentes más comúnmente relacionados con los agentes anti VEGF y VEGFR.
- *Hipertensión arterial*. Las causas más comunes son los agentes anti VEGF y VEGFR. Así como es considerado en efecto tóxico, también se considera un marcador de eficiencia del tratamiento. Debe reducirse la morbilidad a corto plazo para mantener la dosis efectiva del tratamiento antineoplásico. Las fluctuaciones de la presión arterial debido a los esquemas intermitentes de agentes antineoplásicos pueden ser un problema.
- *Trastornos hidroelectrolíticos*. Puede ocurrir hiponatremia, hipercalcemia y otros trastornos hidroelectrolíticos en pacientes que reciben terapia antineoplásica. Previamente no se reconocía como un efecto adverso. La severidad puede variar sustancialmente.
- *Lesión renal aguda*. La lesión renal aguda puede empeorar la morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer. Existen múltiples causas concomitantes que pueden contribuir a la patogénesis de la lesión renal aguda. La lesión renal puede ocurrir por efectos indirectos del tratamiento antineoplásico (por ejemplo deshidratación por diarrea, malnutrición por disgeusia o estomatitis).

- *Empeoramiento de la enfermedad renal pre-existente.* La enfermedad renal (y diálisis) puede ser un factor de riesgo de cáncer. La enfermedad renal crónica y el cáncer comparten factores de riesgo comunes, y el cáncer puede provocar enfermedad renal crónica, de forma directa o indirecta.
- *Microangiopatías tromboticas.* Complicaciones raras pero severas en pacientes con cáncer recibiendo tratamiento antineoplásico. Los agentes más comúnmente implicados son los anti-VEGF y VEGFR. La presentación clínica no es uniforme.

En la siguiente tabla se enumeran las toxicidades renales más frecuentemente asociada a cada grupo de agentes de terapia blanco<sup>28</sup> (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Toxicidad renal de las terapias blanco</b>	
<b>Grupo</b>	<b>Toxicidad renal</b>
Anti-VEGF/ VEGFR	Hipertensión, proteinuria
Otros inhibidores multikinasa	Hipertensión, proteinuria, lesión renal aguda, hipofosfatemia y otros trastornos hidroelectrolíticos.
Inhibidores de mTOR	Proteinuria, trastornos hidroelectrolíticos, lesión renal aguda.
Anti-EGFR	Hipomagnesemia, hipocalcemia y otros trastornos hidroelectrolíticos.
Inhibidores B-Raf ± MEK	Hipertensión, lesión renal aguda, hiponatremia, hipofosfatemia y otros trastornos hidroelectrolíticos.
Anti-ERBB2	Hipertensión, lesión renal aguda e hipocalcemia.
Anti-CTLA4	Nefritis autoinmune

### TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA ((ANTI-VEGF)

El concepto de tratar el cáncer inhibiendo los nuevos vasos sanguíneos en formación en los tumores fue establecido por Judah Folkman en 1971<sup>29</sup>. La neovasculatura, además de proveer oxígeno y nutrientes, puede secretar factores de crecimiento que pueden estimular directamente el crecimiento de las células tumorales adyacentes, por lo cual esta neovasculatura se identificó como un blanco terapéutico potencial.

La familia del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores tienen un papel crucial en la angiogénesis del tumor. La familia incluye VGFA, VGFB, VGFC, VGFD

y factor de crecimiento placentario<sup>30</sup>. El principal mediador de la angiogénesis del tumor es la isoforma de VGFA: VGF121, la cual es soluble; y VGF165, la cual se une a la matriz extracelular de heparan sulfato. El principal receptor de tirosina cinasa es el receptor 2 de VEGF (VEGFR2). Otros dos receptores de tirosina cinasa incluyen VEGFR1 y VGFR3. VGFR1 puede funcionar como un receptor tirosina cinasa típico o como un receptor señuelo debido a su alta afinidad por VEGF; sin embargo, su actividad cinasa es débil. VGFR actúa principalmente en la linfangiogenesis pero tiene un rol menor en la angiogénesis vascular. Todas las fármacos anti-angiogénicos afectan la unión del ligando VEGF, la unión de VEGF con VEGFR o la activación intracelular de VEGFR2.

Además de la vía de VEGF, otras vías importantes contribuyen a la angiogénesis del tumor, por ejemplo la familia de ligandos de angiopoietina (ANGPT) y el sistema de Notch-Notch ligando. El bloqueo concomitante o secuencial de otras vías implicadas en la angiogénesis es de particular interés como una estrategia para mejorar la efectividad de los agentes anti VEGF sin aumentar la toxicidad<sup>31</sup>.

Actualmente, múltiples agentes blanco dirigidos a la vía de VEGF se utilizan para el control de varios tipos de cáncer. Las mayores clases incluyen<sup>32</sup>:

- Anticuerpos monoclonales que se unen a VEGF circulante y bloquean su interacción con los receptores de VEGF, o se unen directamente al receptor VEGF, inhibiendo su efecto angiogenico, ejemplos de estos son el bevacizumab y ramuricumab.
- Pequeñas moléculas inhibitoras de tirosina cinasa del receptor de VEGF, por ejemplo el sorafenib, sunitinib, axitinib y pazopanib.
- Receptores solubles recombinantes compuestos por los dominios de unión extracelular de VEGF-1 y VEGF-2 y la porción Fc de la inmunoglobulina G que se une al VEGF circulante, por ejemplo aflibercept.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF circulante, que es responsable de la formación de nuevos vasos sanguíneos típicos en la tumorigenesis. El bevacizumab unido directamente a VEGF forma un complejo de proteína que no puede unirse con los receptores de VEGF (VEGFR), por lo tanto inhibe el crecimiento de los vasos. El complejo bevacizumab-VEGF se metaboliza y excreta directamente.

El aflibercept es una proteína recombinante de fusión que consiste en el sitio de unión a VEGF de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 de VEGF que se unen a la porción Fc de la inmunoglobulina humana G1. El aflibercept se une al VEGF circulante e inhibe la tumorigenesis mediada por VEGF-A, VEGF-B y factores de crecimiento plaquetario.

El sunitinib inhibe la angiogénesis y la proliferación celular uniéndose a múltiples receptores de tirocina cinasas, incluyendo los receptores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), receptor del actor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRs), receptor del factor de célula madre (SCFR) (c-kit) y otros (por ejemplo, el receptor de tirosina-proteína quinasa proto-oncogen Ret, el receptor del factor de crecimiento tipo 1 y el receptor tipo tirosinquinasa FLT3. La actividad de este medicamento contra VEGFRs y PDGFRs lo hace un potente inhibidor de la angiogénesis, y su actividad contra SCFR, el principal promotor de patogénesis tumoral en tumores estromales gastrointestinales, lo cual ha conducido a su desarrollo con agente específico para estas neoplasias.

El pazopanib tiene un espectro de actividad similar que el sunitinib, inhibiendo VEGFRs, PDGFRs y otros receptores de tirosina cinasa. Su perfil de seguridad difiere de otros inhibidores multiquinasa, debido a que no se dirige contra el receptor tipo tirosina- proteína quinasa FLT3.

Finalmente, axitinib es un inhibidor de tirosinaquinasa VEGFR de tercera generación<sup>33</sup>. Tiene un espectro de actividad similar en término de inhibición de receptores que la primer y segunda generación, pero una mayor potencia.

### EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS CON LA TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA

Debido a que los compuestos antiangiogenicos fueron pensados específicamente contra los vasos nuevos, más que contra los vasos existentes u otras células normales, se esperaba toxicidad mínima o nula<sup>34</sup>. Sin embargo, el aumento en el uso de fármacos dirigidos contra la vía de señalización de VEGF para el tratamiento del cáncer ha mostrado asociación con un amplio espectro de toxicidades<sup>35</sup>. Un meta análisis demostró un riesgo pequeño aumentado 1.5-2.5% de efectos adversos fatales con inhibidores de tirocina cinasa y bevacizumab<sup>36</sup>. Algunos efectos adversos son compartidos por agentes

quimioterapéuticos convencionales otras son únicos y no se observan típicamente con los fármacos cito tóxicos. Las toxicidades específicas asociadas con el eje inhibitorio de VEGF usando ligandos de VEGF o inhibidores de VEGF incluyen efectos cardiovasculares (hipertensión, tromboembolismo, disfunción ventricular izquierda, efectos cerebro vasculares), así como efectos no cardiovasculares (proteinuria, sangrado/hemorragia, retraso en la curación de heridas, perforación gastrointestinal, fatiga y disfonía). Otro efecto raro es la encefalopatía posterior reversible, osteonecrosis de la mandíbula y hemolisis microangiopática. Un estudio asoció bevacizumab con un riesgo incrementado de muerte en combinación con taxanos o platinos pero no con la combinación de otros agentes. Los inhibidores de tirosina cinasa antiangiogénicos (nintedanib, sunitinib) cuentan con toxicidades adicionales incluyendo eventos gastrointestinales (diarrea, náusea), distiroidismo, fatiga, estomatitis, mielosupresión y efectos cutáneos<sup>37, 38</sup>. Algunos de estos efectos adversos reflejan la promiscuidad de los inhibidores de cinasa, que inhiben múltiples receptores además de VEGFRs.

#### MECANISMOS DE NEFROTOXICIDAD EN TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA

El VEGF y sus receptores son expresados abundantemente en el riñón. VEGF-A se expresa en los podocitos y en las células glomerulares y tubulares, y los receptores de VEGF están presentes en las células endoteliales y capilares peritubulares. Además, los capilares glomerulares y peritubulares expresan fuertemente VEGFR-2 y VEGFR-1.

VEGF-A está involucrado en la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células endoteliales y mesangiales, y tiene un rol vital en mantener la estructura y función de la barrera glomerular. Si está ausente, los podocitos y células endoteliales son incapaces de madurar y proliferar, lo cual evita la formación de capilares y venas. La reducción de la producción de VEGF-A por los podocitos induce pérdida de células glomerulares y mesangiales<sup>39</sup>.

Los estudios de las biopsias renales de los daños renales inducidos por inhibidores de VEGF han mostrado gran variedad de hallazgos patológicos, pero el más común parece ser microangiopatía trombótica<sup>40</sup>. El efecto pleiotrófico de VEGF-A en los riñones explica los diferentes efectos histológicos de este medicamento: endoteliosis, glomeruloesclerosis, hialinosis, glomerulonefritis mesangioproliferativa, glomerulonefritis



crioglobulinemica, glomerulonefritis proliferativa extracapilar<sup>41</sup>, glomerulonefritis medidas por inmunocomplejos y microangioatias tromboticas.

Como clase la toxicidad renal de los inhibidores de la vía de VEGF es principalmente de naturaleza renovascular, incluyendo hipertensión arterial, proteinuria, síndrome nefrótico y lesión renal aguda.

### Hipertensión arterial

*Incidencia.* La incidencia de hipertensión arterial en varios ensayos clínicos de tratamiento con anti-VEGF varía de 11 a 43%<sup>42, 43, 44</sup>. Parece ser que la hipertensión pre-existente es un factor de riesgo importante para el desarrollo de hipertensión arterial con terapia dirigida a VEGF.

*Mecanismo.* Los mecanismos postulados por los cuales los agentes anti-VEGF causan hipertensión son múltiples. La unión de VEGF y su receptor incrementa la permeabilidad vascular, induce división y diferenciación celular, y bloquea la apoptosis y envejecimiento celular. Como consecuencia, la inhibición de VEGF disminuye la habilidad renal de regenerarse, incrementa la apoptosis en las células endoteliales vasculares, promueve la rarefacción de los capilares y arteriolas, e interfiere con la producción celular de vasodilatadores, como el óxido nítrico y prostaciclina, favoreciendo la vasoconstricción, incrementando la resistencia periférica y disminuyendo la excreción renal de sodio.

VEGF promueve la transcripción de la sintetasa de óxido nítrico endotelial, que incrementa la producción de óxido nítrico, que es un potente vasodilatador. Por lo tanto disminuir la transcripción de sintetasa de óxido nítrico provoca vasoconstricción y un incremento en la presión arterial. Además, el óxido nítrico regula el tono vascular de las arteriolas glomerulares, natriuresis por presión y la retroalimentación túbulo-glomerular y está involucrada en la homeostasis del sodio. Como consecuencia, una disminución en el óxido nítrico resulta en retención de sodio y por lo tanto en elevación de la presión arterial. Otro mecanismo de hipertensión asociado con el bloqueo de VEGF incluye un proceso llamado rarefacción en el cual hay una reducción de la densidad de los lechos microvasculares. Esta reducción de la densidad de los lechos microvasculares es común en los órganos de los pacientes con hipertensión arterial y se piensa que resulta en hipertensión a través de un mecanismo de incremento de la resistencia vascular. La inhibición de la vía VEGF disminuye la formación de microvasos y puede provocar hipertensión. VEGF además

parece proteger contra el daño endotelial secundario a estrés oxidativo. El estrés oxidativo provocado por el peróxido de hidrogeno se ha implicado en hipertensión renovascular y sistémica en modelos humanos y animales. Por lo tanto, es comprensible que una disminución de VEGF secundaria a la administración de terapia anti-angiogenesis pueda provocar hipertensión.

### Proteinuria

*Incidencia.* La proteinuria, definida como una excreción urinaria >300 mg/día de proteínas, es un efecto adverso común visto en los inhibidores de la angiotensina. La incidencia de proteinuria en varios ensayos clínicos de inhibidores de la angiogenesis varia de 7-49%, pero la incidencia de proteinuria grado 3-4 se ve en 0.8-15% de los pacientes tratados con estos agentes<sup>45</sup>. La incidencia de la proteinuria parece estar directamente relacionada con la dosis de estos agentes y además el desarrollo de hipertensión<sup>46</sup>.

*Mecanismos.* Se han visto implicados múltiples mecanismo en la patogénesis de la proteinuria secundaria al uso de inhibidores de la angiogenesis. Primero, la pérdida del control normal de la expresión de VEGF-A, que es inducido particularmente por bevacizumab, provoca cambios funcionales y estructurales en las células glomerulares. Segundo, el antagonismo de VEGF altera el proceso de reparación renal en las etapas tempranas del daño renal, incrementando el riesgo de glomérulo esclerosis. Finalmente, la inhibición de VEGF provoca eventualmente perdida de la permeabilidad selectiva glomerular.

Los podocitos son los responsables de la producción de VEGF que se une a su receptor VEGFR-2 localizado en las células endoteliales, induciendo fenestración endotelial en los capilares glomerulares que ayudan a mantener la permeabilidad vascular glomerular. La inhibición de VEGF en los podocitos resulta en la perdida de las fenestraciones en los capilares glomerulares, proliferación de las células endoteliales glomerulares (endotelosis), perdida de los podocitos y proteinuria<sup>47</sup>. La inhibición de VEGF además provoca una disminución en la transcripción de una proteína endotelina, la nefrina, que ayuda a mantener la barrera de filtración. El resultado neto es un desprendimiento rápido de las células endoteliales glomerulares e hipertrofia que provoca disrupción de la barrera de filtración glomerular culminando en proteinuria.

La proteinuria también puede ser causada por el incremento de la presión intraglomerular secundaria a hipertensión. Aunque proteinuria e hipertensión se encuentran en asociación una con otra, aún no está claro si una entidad ocurre secundaria a otra, o si ambas entidades son causadas de forma independiente por el bloqueo de VEGF.

En pacientes con carcinoma de células renales, quienes se han sometido a nefrectomía, la hiperfiltración adaptativa puede ser responsable de la alta incidencia de proteinuria vista en pacientes tratados con bevacizumab.

Rara vez, los medicamentos dirigidos contra VEGF o VEGFRs causan alteraciones electrolíticas, como hipofosfatemia, hipocalcemia e hiponatremia.

#### *Pacientes con enfermedad renal crónica o en diálisis tratados con terapia antiangiogénica*

Aunque los estudios clínicos indican que los pacientes con cáncer y enfermedad renal crónica concomitante o que están en diálisis tienen un riesgo incrementado de desarrollar proteinuria o hipertensión, este riesgo puede ser aumentado aún más con las terapias dirigidas a VEGF o VEGFRs. En los análisis farmacocinéticos poblacionales, la depuración de los agentes dirigidos a VEGF y sus receptores, no se altera por la depuración de creatinina. Por lo que no es necesario modificar la dosis inicial en pacientes con enfermedad renal crónica leve o moderada. En pacientes con enfermedad renal severa, la exposición al medicamento es similar a la observada en pacientes con función renal normal. Debe tenerse cuidado si la depuración de creatinina es  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> aunque no se requiera ajuste de dosis. La enfermedad renal crónica no parece tener efecto clínico relevante en la farmacocinética de estos agentes debido a su baja excreción renal, por lo tanto la función renal basal no debe ser un impedimento para iniciar terapia antiangiogénica<sup>48</sup>. La frecuencia de los efectos tóxicos en pacientes con enfermedad renal crónica parecen ser similares los pacientes sin enfermedad renal crónica, salvo por el incremento de incidencia de hipertensión arterial inducida por el tratamiento en los primeros<sup>49</sup>.

Existen pocos datos disponibles sobre pacientes en diálisis tratados con terapia antiangiogénica. Los parámetros farmacocinéticos del bevacizumab en pacientes que reciben diálisis son los mismos que en pacientes con función renal normal; además, al igual que otros agentes contra el VEGFR, el bevacizumab no se dializa, por lo tanto puede administrarse antes o después de la hemodiálisis. Varios reportes de caso y estudios

retrospectivos demuestran la eficacia y tolerabilidad del sunitinib (y sorafenib) en pacientes en diálisis<sup>50</sup>. Pazopanib también parece ser seguro, bien tolerado y mantiene su actividad<sup>51</sup>. No existen datos disponibles sobre el aflibercept o axitinib. En general, pareciera que no se requiere ajuste de dosis de los agentes anti VEGFR en pacientes que reciben diálisis. Más importante, la diálisis no es una contraindicación para este tipo de tratamiento.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### *Pregunta de investigación*

Los agentes anti-angiogenicos se asocian a desarrollo de proteinuria, hipertensión arterial y lesión renal aguda. Todos estos son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de insuficiencia renal crónica, por lo cual nos planteamos la siguiente pregunta ¿cuál es la prevalencia de insuficiencia renal definida como TFG  $<90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en pacientes con tumores sólidos antes y después del uso de terapia anti-angiogenica?

### *Justificación*

El uso de terapia anti-angiogenica ha representado un importante avance en el tratamiento del cáncer, particularmente del carcinoma de células renales, carcinoma de ovario y cervical, carcinoma hepatocelular, cáncer tiroideo y cáncer neuroendocrino. Sin embargo, conforme estos agentes se vuelven más comunes en la práctica oncológica, es vital reconocer e investigar las toxicidades asociadas a estos agentes, de las cuales las más conocidas son el desarrollo de hipertensión arterial, proteinuria, tromboembolismos y hemorragia. Los efectos tóxicos renales son particularmente problemáticos, debido a que muchos pacientes oncológicos tienen disminución de la función renal, ya sea por enfermedad renal intrínseca o el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, haciendo a esta población de pacientes más susceptibles a nefrotoxicidad inducida por medicamentos. Los efectos adversos renales pueden tener manifestaciones clínicas serias, y el reconocimiento de estos eventos es importante para el óptimo cuidado de estos pacientes.

La asociación entre agentes anti-angiogenicos y desarrollo de enfermedad crónica ha sido poco estudiada. En 2009 un estudio retrospectivo en 73 pacientes recibiendo terapia anti-angiogenica después de nefrectomía unilateral por cáncer renal, reportó la evolución de la TFG<sup>52</sup> y mostró que todos los pacientes presentaron deterioro de la función renal  $-2.51$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> con un mayor deterioro en pacientes con hipertensión arterial antes del inicio del tratamiento  $-13.28$  a ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

En 2014 un reporte de los hallazgos clinicopatológicos renales en 5 pacientes tratados con agentes anti-VEGF<sup>40</sup>, 4 de los cuales recibieron bevacizumab y 1 sorafenib, encontrando lesión endotelial crónica y aguda de severidad variable, así como esclerosis vascular, incluyendo 2 casos de microangiopatía trombotica. La suspensión de la terapia anti-VEGF revirtió la hipertensión y proteinuria en 4 de 5 casos. Sin embargo, un caso de microangiopatía trombotica progresó a enfermedad renal terminal.

## *Objetivos*

### Principales

- Determinar la prevalencia de TFG  $<90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogenica en el centro oncológico de Médica Sur.
- Determinar la prevalencia de TFG  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogenica en el centro oncológico de Médica Sur.

### Secundarios:

- Determinar la incidencia de hipertensión arterial de novo en pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogenica en el centro oncológico de Médica Sur.
- Determinar la incidencia de proteinuria en pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogenica en el centro oncológico de Médica Sur.
- Determinar la incidencia de lesión renal aguda en pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogenica en el centro oncológico de Médica Sur.

## *Hipótesis*

La prevalencia de TFG  $<90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogenica en el centro oncológico de Médica Sur será mayor al 50% descrito en la literatura para diferentes tumores sólidos. Así mismo la prevalencia de TFG  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> con terapia antiangiogenica será mayor al 12% descrito en la literatura para diferentes tumores sólidos.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio exploratorio, observacional, descriptivo, transversal, no aleatorizado, abierto, retroelectivo. La población de estudio fueron pacientes oncológicos tratados con agentes anti-angiogénicos en el Centro Oncológico del Hospital Médica Sur. El muestreo se realizó de forma consecutiva, no probabilística.

### *Criterios de Inclusión*

- Pacientes con tumores sólidos.
- Tratados con agentes anti-angiogénicos
- Seguimiento por más de 3 meses.

### *Criterios de exclusión.*

- Pacientes menores de 18 años
- Diagnóstico de malignidad hematológica.

### *Criterios de eliminación.*

- Pacientes de quienes no se cuente con valor de creatinina sérica basal.
- Pacientes de quienes no se cuente con valores de creatinina de seguimiento.
- Seguimiento por menos de 3 meses.

### *Descripción de procedimientos*

Se realizó un análisis de expedientes de pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogénica que reciban tratamiento en el Centro Oncológico del Hospital Médica Sur. Se recabaran datos demográficos, comorbilidades, diagnóstico oncológico y tratamiento, así como función renal basal. Posteriormente se analizó su evolución según los registros del expediente clínico, documentando el desarrollo de enfermedad renal crónica, lesión renal aguda, deterioro de la tasa de filtración glomerular, desarrollo de hipertensión arterial de novo y desequilibrio hidroelectrolítico.

### *Definiciones operacionales*

- Insuficiencia renal: Tasa de filtración glomerular por CKD-EPI  $<90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- Enfermedad renal crónica KDIGO 3-5: Tasa de filtración glomerular por CKD-EPI  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> por tres meses.

- Enfermedad renal crónica KDIGO 3-5 de novo: Tasa de filtración glomerular por CKD-EPI  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> por tres meses que se desarrolla en el transcurso del tratamiento con terapia anti-angiogenica en pacientes sin enfermedad renal crónica pre-existente.
- Proteinuria: Examen general de orina con 2+ proteínas.
- Hipertensión arterial: Presión arterial mayor a 140/90 mmHg
- Hipertensión arterial de novo: Presión arterial mayor a 140/90 mmHg que se desarrolla en el transcurso del tratamiento con terapia anti-angiogenica y requiere inicio de tratamiento antihipertensivo en pacientes sin hipertensión arterial pre-existente.
- Lesión renal aguda: Aumento de creatinina 0.3 con respecto a la basal en 48 horas
- Hiponatremia: Sodio sérico menor a 135 mg/dl
- Hipernatremia: Sodio sérico menor a 145 mg/dL
- Hipocalemia: Potasio sérico menor a 3.5 mg/dL
- Hipercalemia: Potasio sérico mayor a 5 mg/dL
- Hipocalcemia: Calcio corregido sérico menor a 8.5 mg/dL
- Hipercalcemia: Calcio corregido sérico mayor a 10 mg/dL
- Hipomagnesemia: Magnesio sérico menor a 1.8 mg/dL
- Hipermagnesemia: Magnesio sérico mayor a 2.5 mg/dL
- Hipofosfatemia: Fosfato sérico menor a 2 mg/dL
- Hiperfosfatemia: Fosfato sérico mayor 5 mg/dL

### *Análisis de datos*

Para la descripción de las características de los pacientes se utilizó estadística descriptiva. Se obtuvo la prevalencia promedio tasa de filtración glomerular  $<90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> al inicio de terapia anti-angiogenica. La tasa de filtración glomerular se calculó utilizando CKD-EPI. Posteriormente se registraron los eventos de lesión renal aguda, descontrol hipertensivo, hiponatremia, hipernatremia, hipocalemia, hipercalemia, hipomagnesemia, hipermagnesemia, hipofosfatemia e hiperfosfatemia presentados por los pacientes durante el uso de terapia antiangiogenica. Al termino del seguimiento se calculó la prevalencia de tasa de filtración glomerular  $<90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>,  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y la incidencia de hipertensión arterial de novo y proteinuria.



## RESULTADOS

### *Características demográficas*

Se identificaron 79 pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogenica de los cuales se descartaron se excluyeron 19 pacientes por tener seguimientos muy cortos o no contar en el expediente con creatinina basal antes del inicio de la terapia anti-angiogenica, se analizaron 60 pacientes. De la población el 60% fue de género femenino. Los tumores más comúnmente tratados con terapia anti-angiogenica fueron de pulmón, colorectal y ovario. El 80% tenía enfermedad metastasica al diagnóstico. En cuanto a las comorbilidades descritas el 30% de la población padecía hipertensión arterial, 12% diabetes mellitus y sólo 2% enfermedad renal crónica (Tabla 3).

<b>Tabla 3. Características de los pacientes previo al inicio de terapia anti-angiogenica (n=60)</b>		
<b>Característica</b>		<b>No. (%)</b>
Genero	Femenino	36 (60)
	Masculino	24 (40)
Edad		59.5 años
Tipo de tumor	Cáncer de pulmón	21 (35)
	Cáncer colorectal	11 (18)
	Cáncer de ovario	9 (15)
	Cáncer de páncreas	3 (5)
	Astrocitoma	3 (5)
	Otros	6 (22)
Metástasis		48 (80)
Comorbilidades	Hipertensión arterial	18 (30)
	Diabetes mellitus	7 (12)
	Enfermedad renal crónica	1 (2)
Promedio de creatinina sérica basal		0.745 mg/dL
Promedio de tasa de filtración glomerular por CKD-EPI		94 ml/min/1.73 m2

### Características del tratamiento

En nuestra población de paciente tratados con agentes anti-angiogenicos, el 95% recibió Bevacizumab, con un promedio de 12 ciclos. El 43% de los pacientes fue tratada de con otro grupo de agentes de terapia blanco siendo los más comunes los anti-PD-1/PD-L1 (Nivolumab y pembrolizumab) en un 25% de los casos y anti-EGFR (Afatinib, erlotinib, panitumumab) en un 20% de los casos. Los agentes citotóxicos más comúnmente asociados a los agentes antiangiogenicos fueron los alquilantes (platinos) en un 88%, antimetabolitos en un 77% y antimitoticos (taxanos) en un 47% de los casos (Tabla 4).

Tabla 4. Características del tratamiento		
Característica		No. (%)
Agente anti-VEGF	Bevacizumab	57 (95)
	Ramucirumab	4 (7)
	Pazopanib	3 (5)
	Sunitinib	2 (3)
Combinación con otras terapias blanco	Anti PD-1/PD-L1	15 (25)
	Anti EGFR	12 (20)
	Inhibidores multikinasa	5 (8)
	Inhibidores de mTOR	3 (5)
	Otros	1 (2)
Combinación con agentes citotóxicos	Alquilantes (platinos)	53 (88)
	Antimetabolitos	46 (77)
	Antimitoticos (taxanos)	28 (47)
	Inhibidores de la topoisomerasa	15 (25)
	Antraciclinas	7 (12)
	Antimicrotubulo	1 (2)

### *Insuficiencia renal*

La prevalencia de insuficiencia renal con TFG <90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> previo al inicio de la terapia anti-angiogenica fue del 40% y de TFG <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> fue del 2%, clasificados en estadio de KDIGO 1, 2 y 3 en un 60%, 38% y 2% respectivamente. Después del inicio de terapia anti-angiogenica con una media de seguimiento de 19 meses la prevalencia de insuficiencia renal con TFG <90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> previo al fue del 53% y de TFG <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> fue del 22%, fue necesario reclasificar el KDIGO en 33% de los pacientes, quedando distribuidos de la siguiente manera: estadio 1, 2, 3, 4 y 5 con 47%, 32%, 17%, 3% y 2% respectivamente (Tabla 5 y 6). La pérdida de TFG fue de -12 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en 19 meses. Cuando comparamos a los pacientes que recibieron 6 o más ciclos de Bevacizumab con quienes recibieron menos de 6 ciclos observamos que los primeros tuvieron una prevalencia mayor de insuficiencia renal 60% vs 40% para una TFG <90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Así mismo fue necesario reclasificar en la clasificación de KDIGO a un mayor porcentaje de pacientes que recibieron 6 o más ciclos de Bevacizumab 35% vs 30% (Tabla 7).

<b>Tabla 5. Depuración de creatinina por CKD-EPI en pacientes antes y después del inicio de la terapia anti-angiogenica</b>		
	<b>Antes de inicio de terapia anti-angiogenica (%)</b>	<b>Después del inicio de terapia anti-angiogenica (%)</b>
Creatinina Cr	0.745 mg/dL	0.97 mg/dL
TFG	94 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	82 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
TFG >90	36 (60)	28 (47)
TFG 89-60	23 (38)	19 (32)
TFG 59-30	1 (2)	10 (17)
TFG 29-15	0	2 (3)
TFG < 15	0	1 (2)
TFG <90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	24 (40)	32 (53)
TFG <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	1 (2)	13 (22)

**Tabla 6. Desenlaces renales en pacientes tratados con terapia anti-angiogenica**

Desenlace		No. (%)
Enfermedad renal crónica	TFG <90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	32 (53)
	TFG <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	13 (22)
	Reclasificación KDIGO	20 (33)
	Disminución TFG	-12 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>
Lesión renal aguda	Lesión renal aguda	20 (33)
	No. episodios	40
	Pre-renal	31 (77.5)
	Renal	7 (17.5)
	Post-renal	2 (5)
	AKIN 1	23 (57.5)
	AKIN 2	7 (17.5)
	AKIN 3	4 (10)
Hipertensión arterial	Descontrol hipertensivo	29 (48)
	Hipertensión arterial de novo	12 (28.5)
Proteinuria		11 (48)
Trastornos hidroelectrolíticos	Hiponatremia	38 (63)
	Hipernatremia	8 (13)
	Hipocalcemia	29 (48)
	Hipercalemia	14 (23)
	Hipocalcemia	8 (13)
	Hipercalemia	2 (3)
	Hipofosfatemia	19 (32)
	Hiperfosfatemia	26 (43)
	Hipomagnesemia	37 (62)
	Hipermagnesemia	11 (18)

### *Lesión renal aguda*

La incidencia de lesión renal aguda en esta población fue del 33%, la causa más común fue pre-renal en el 77.5% de los casos. En la mayoría de los casos la lesión renal fue AKIN 1, sin embargo un 10% desarrolló lesión renal aguda AKIN 3 (Tabla 6). Los pacientes que recibieron 6 o más ciclos de quimioterapia presentaron mayor incidencia de lesión renal aguda en comparación con quienes recibieron menos de 6 ciclos 35% vs 30% (Tabla 7).

### *Hipertensión arterial sistémica*

Un 48% de los pacientes tratados con terapia anti-angiogenica presentó descontrol hipertensivo. Mientras que de los 42 pacientes, no previamente hipertensos, el 28.5% de desarrolló hipertensión arterial de novo que requirió manejo con antihipertensivos (Tabla 6). Los pacientes que recibieron 6 o más ciclos de quimioterapia presentaron mayor incidencia de descontrol hipertensivo 60% vs 25%. En cuanto al desarrollo de hipertensión arterial de novo la incidencia fue mayor en los pacientes que recibieron 6 ciclos o más 22% vs 12.5%. (Tabla 7).

### *Proteinuria*

De los 60 pacientes revisados únicamente 30 de ellos tenían realizados exámenes generales de orina. En estos se observó desarrollo de proteinuria en un 37%. (Tabla 6). Cuando se compararon los pacientes con 6 ciclos o más vs menos de 6 ciclos se observó mayor incidencia de proteinuria los primeros 42% vs 27% (Tabla 7)

### *Trastornos hidroelectrolíticos*

Los trastornos hidroelectrolíticos más frecuentes fueron la hiponatremia, hipomagnesemia e hipocalcemia que se desarrollaron en el 63%, 62% y 48% respectivamente (Tabla 6). Los pacientes que recibieron 6 o más ciclos de quimioterapia presentaron mayor incidencia hipocalcemia (52.5 vs 40%) e hiperfosfatemia (45% vs 40%) en comparación con quienes recibieron menos de 6 ciclos (Tabla 7).

<b>Tabla 7. Desenlaces renales en pacientes tratados con terapia anti-angiogenica según número de ciclos</b>			
<b>Desenlace</b>		<b>&lt; 6 ciclos</b>	<b>&gt; 6 ciclos</b>
Enfermedad renal crónica	Insuficiencia renal (TFG <90 ml/min/1.73 m2)	8 (40%)	24 (60%)
	Insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1.73 m2)	5 (25%)	8 (20%)
	Reclasificación KDIGO	4 (30%)	12 (35%)
	Disminución TFG	-14 ml/min/1.73 m2	-11 ml/min/1.73 m2
Lesión renal aguda		6 (30%)	14 (35%)
Hipertensión arteria	Descontrol hipertensivo	5 (25%)	24 (60%)
	Hipertensión arterial de novo	2 (12.5%)	10 (22%)
Proteinuria		11 (27%)	8 (42%)
Trastornos hidro-electrolíticos	Hiponatremia	14 (70%)	24 (60%)
	Hipernatremia	4 (20%)	4 (10%)
	Hipocalcemia	8 (40%)	21 (52.5%)
	Hipercalemia	6 (30%)	8 (20%)
	Hipocalcemia	5 (25%)	3 (7.5%)
	Hipercalemia	0 (0%)	2 (5%)
	Hipofosfatemia	9 (45%)	10 (25%)
	Hiperfosfatemia	8 (40%)	18 (45%)
	Hipomagnesemia	14 (70%)	23 (57.5%)
	Hipermagnesemia	4 (20%)	7 (17.5%)

## DISCUSIÓN

En la población de pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogenica en el Centro Oncológico de Medica Sur, la prevalencia de TFG  $< 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> fue 53% similar a lo reportado en el estudio francés "IRMA" con una prevalencia de 52.9% y 50.2% en IRMA-1<sup>19</sup> e IRMA-2<sup>20</sup> respectivamente; así mismo fue menor a la reportada en el estudio estudio BIRMA<sup>21</sup> de un 64%. La prevalencia de TFG  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> fue 22% considerablemente mayor que la prevalencia de 12% y 11.8% reportada en IRMA-1 e IRMA-2 respectivamente. Cabe destacar que la prevalencia de TFG  $< 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> fue mayor en los pacientes que recibieron más ciclos de quimioterapia. Cuando comparamos la prevalencia de TFG TFG  $< 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> antes del inicio de la terapia anti-angiogenica y al final del seguimiento observamos un importante aumento en la prevalencia de TFG  $< 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> del 40% al 53% respectivamente. Lo mismo sucede con la prevalencia de TFG  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> que aumentó de 2% previo al tratamiento a 22% posterior al tratamiento. El deterioro de la función renal fue de  $-12$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en un promedio de 19 meses, similar a la pérdida anual de  $-13$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en pacientes con terapia anti-angiogenica e hipertensión arterial reportada por Launay-Vacher<sup>52</sup>.

El 33% de la población estudiada presentó lesión renal aguda en un seguimiento promedio de 19 meses; lo cual fue mayor al riesgo de 27% a 5 años reportado por el estudio Danes de Rosner<sup>22</sup>. La causa más común fue pre-renal (77.5%) lo cual concuerda con lo descrito con la literatura.

En cuanto a otros desenlaces renales la incidencia de hipertensión arterial sistémica fue de 28.5%, lo cual es similar a lo descrito por la literatura de 11 a 43%<sup>42, 43, 44</sup>. Se observó de la misma forma que a más ciclos de Bevacizumab más incidencia de hipertensión arterial de novo. Así mismo, el desarrollo de proteinuria fue de 48% prácticamente igual al 49% descrito por Izzedine<sup>45</sup>.

Los trastornos hidroelectrolíticos más frecuentes fueron la hiponatremia, hipomagnesemia e hipocalcemia que se desarrollaron en el 63%, 62% y 48% respectivamente. La hiponatremia en el paciente con cáncer en ocasiones es causada por síndrome inapropiado de secreción de hormona antidiurética (SIADH), que puede resultar de la producción ectópica de vasopresina (AVP) por el tejido tumoral. Causas adicionales incluyen medicamentos, trastornos del sistema nervioso central, cirugía mayor,

enfermedad pulmonar, administración hormonal, SIADH idiopático o hereditario. Factores de riesgo adicionales para hiponatremia incluyen la quimioterapia, náusea y vómito inducida por el tratamiento, sobre hidratación, dolor, medicamentos narcóticos, así como estrés físico y emocional<sup>53</sup>.

El 88% de los pacientes con terapia anti-angiogénica recibieron de forma concomitante platino lo cual puede explicar la alta incidencia de hipomagnesemia e hipocalemia<sup>54</sup>. La hipomagnesemia inducida por platino se atribuye principalmente a pérdida renal de magnesio y/o absorción intestinal reducida<sup>55</sup>. La hipocalemia tiende a coexistir con la hipomagnesemia debido a que el magnesio es un cofactor del ATP. De esta forma cuando la concentración de magnesio ionizado disminuye debido a la administración de platino, la Na-K-ATPasa se inhibe; como resultado la célula pierde potasio, que es excretado en la orina debido a la liberación de la inhibición dependiente de Mg de los canales de potasio en las células del túbulo distal y colector<sup>55</sup>.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentran su carácter retrospectivo por lo cual no se puede establecer causalidad entre el deterioro de la tasa de filtración glomerular y el uso de terapias anti-angiogénicas. El promedio de seguimiento de los pacientes fue corto, estudios como el Danes de Rosner<sup>22</sup> sugieren que a más años de seguimiento aumenta de forma importante la incidencia de lesión renal. Cabe mencionar que como marcador de la función renal se utilizó la tasa de filtración glomerular estimada por creatinina sérica la cual puede no ser precisa en situaciones que afectan la generación de creatinina como los extremos de masa muscular<sup>56</sup>, este es el caso de los pacientes con cáncer que pierden masa muscular y pueden desarrollar caquexia.

Sin embargo, este es un estudio exploratorio que nos muestra una alta prevalencia de insuficiencia renal TFG < 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y TFG < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en los pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogénica por lo que es necesario mantener un monitoreo estrecho de la función renal en estos pacientes a fin de prevenir toxicidades renales que aporten morbilidad a este grupo de pacientes.



## **CONCLUSIONES**

En los pacientes con tumores sólidos tratados con terapia anti-angiogenica (anti-VEGF) en el Centro Oncológico de Medica Sur la prevalencia de tasa de filtración glomerular estimada por CKD-EPI menor a 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> fue de 53% y 22% respectivamente.

La incidencia de lesión renal aguda fue del 33%, hipertensión arterial de novo del 48% y proteinuria del 48%. Los trastornos hidroelectrolíticos más frecuentes fueron la hiponatremia, hipomagnesemia e hipocalcemia que se desarrollaron en el 63%, 62% y 48%.

## BIBLIOGRAFIA

1. Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:151.
2. Xiao JC, Walz-Mattmuller R, Ruck P, Horny HP, Kaiserling E: Renal involvement in myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. A study of autopsy cases. *Gen Diagn Pathol* 142: 147–153, 1997.
3. Wagle DG, Moore RH, Murphy GP: Secondary carcinomas of the kidney. *J Urol* 114: 30–32, 1975.
4. 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: 546–554.
5. Altman A: Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 28[Suppl 5]: 3–8, 2001.
6. Maesaka JK, Mittal SK, Fishbane S: Paraneoplastic syndromes of the kidney. *Semin Oncol* 24: 373–381, 1997
7. Ziakas PD, Giannouli S, Psimenou E, Nakopoulou L, Voulgarelis M: Membranous glomerulonephritis in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 76: 271–274, 2004.
8. Eagen JW: Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 11: 297–303, 1977.
9. Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L: Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 43: 1532–1535, 2004
10. Moake JL: Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347: 589–600, 2002
11. Lohrmann HP, Adam W, Heymer B, Kubanek B: Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma. Report of eight cases. *Ann Intern Med* 79: 368–375, 1973
12. Antman KH, Skarin AT, Mayer RJ, Hargreaves HK, Canellos GP: Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. *Medicine (Baltimore)* 58: 377–384, 1979
13. Medina PJ, Sipols JM, George JN: Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 8: 286–293, 2001
14. Humphreys BD, Sharman JP, Henderson JM, Clark JW, Marks PW, Rennke HG, Zhu AX, Magee CC: Gemcitabine-associated thrombotic microangiopathy. *Cancer* 100: 2664–2670, 2004
15. Smetana S, Michlin A, Rosenman E, Biro A, Boaz M, Katzir Z: Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis—A case report. *Clin Nephrol* 61: 63–67, 200

16. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gamelin LM, Stewart P, Thomas ED: Acute renal failure following bone marrow transplantation: A retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 13: 210–216, 1989
17. Merouani A, Shpall EJ, Jones RB, Archer PG, Schrier RW: Renal function in high dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell support treatment for breast cancer. *Kidney Int* 50: 1026–1031, 1996
18. Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gamelin LM, Stewart P, Thomas ED: Acute renal failure following bone marrow transplantation: A retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 13: 210–216, 1989
19. Launay-Vacher V et al. Prevalence of Renal Insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1376-84
20. Launay-Vacher V. Epidemiology of chronic kidney disease in cancer patients: lessons from the IRMA study group. *Semin Nephrol* 2010; 30: 548–556
21. Janus N et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer*. 2010 Dec 7;103(12):1815-21
22. Rosner et al. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:1770-81
23. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 399-406.
24. Baudino. Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment. *Current Drug Discovery Technologies*, 2015, 12, 3-20
25. Christansson L et al. The Tyrosine Kinase Inhibitors Imatinib and Dasatinib Reduce Myeloid Suppressor Cells and Release Effector Lymphocyte Responses. *Mol Cancer Ther* 2015; pii: molcanther.0849.2014.
26. Launay-Vacher et al. Renal effects of molecular targeted therapies in oncology: a review by the Cancer and the Kidney International Network (C-KIN). *Annals of Oncology* 26:1677–1684, 2015.
27. Abbas et al. Renal Toxicities of Targeted Therapies. *Abbas et al. Target Oncol* 2010; (4), 487-499.
28. Porta, C. et al. Renal effects of targeted anticancer therapies. *Nat. Rev. Nephrol.* 2015; 11(6): 354-70

29. Folkman J (1971) Tumorangiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 285(21):1182.
30. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. Jayson et al. *Lancet*. 2016. Jul 30; 388(10043): 518-29.
31. Monk BJ, Poveda A, Vergote I, et al. Anti-angiopoietin therapy with trebananib for recurrent ovarian cancer (TRINOVA-1): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 799–808.
32. Al-Husein. Antiangiogenic Therapy for Cancer: An Update. *Pharmacotherapy* 2012; 32(12):1095–1111.
33. Bukowski, R. M. Third generation tyrosine kinase inhibitors and their development in advanced renal cell carcinoma. *Front. Oncol* 2012. 2, 13.
34. Ronca et al. Tumor angiogenesis revisited: Regulators and clinical implications. *Med Res Rev* 2017;1–44.
35. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis. *JAMA* 2011;305(5):487–494.
36. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30(8):871–877.
37. Van Erp NP, Mathijssen RH, van der Veldt AA, et al. Myelosuppression by sunitinib is flt-3 genotype dependent. *Br J Cancer* 2010;103(5):757–758. 348.
38. Feldt S, Schussel K, Quinzler R, et al. Incidence of thyroid hormone therapy in patients treated with sunitinib or sorafenib: A cohort study. *Eur J Cancer* 2012;48(7):974–981
39. Syrigos, K. N., et al. Bevacizumab-induced hypertension: pathogenesis and management. *Biodrugs* 2011. 25, 159–169.
40. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. Usui J. et al. *Hum Pathol*. 2014 Sep;45(9):1918-27.
41. Stylianou, K. et al. Crescentic glomerulonephritis associated with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor and bisphosphonate administration. *Nephrol. Dial. Transplant* 2011. 26, 1742–1745.

42. Zhu X et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2007. 49(2):186–93.
43. Zhu X et al. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009. 48(1):9–17.
44. Wu S et al. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008. 9(2):117–23.
45. Izzedine H et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010. 46(2):439–48.
46. Izzedine H et al. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2007. 50(2):203–18.
47. Kamba T et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006. 290(2):H560–76.
48. MacFarlane, R. et al. The impact of kidney function on the outcome of metastatic renal cell carcinoma patients treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer* 2012. 118, 365–370.
49. Gupta, S. et al. Safety and efficacy of targeted agents in metastatic kidney cancer patients with renal dysfunction. *Anticancer Drugs* 22, 794–800 (2011).
50. Masini, C. et al. Use of tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic kidney cancer receiving haemodialysis: a retrospective Italian survey. *BJU Int* 2012. 110, 692–698.
51. Shetty, A. V. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma and end-stage renal disease receiving dialysis and targeted therapies: a single institution experience. *Clin. Genitourin. Cancer* 2014. 12, 348–353.
52. Evolution of renal function in patients treated with antiangiogenics after nephrectomy for renal cell carcinoma. Launay-Vacher V, et al. *Urol Oncol*. 2011 Sep-Oct;29(5):492-4.
53. Lameire et al. Acute renal problems in the critically ill cancer patient. *Curr Opin Crit Care*. 2008 Dec;14(6):635-46.
54. Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev*. 1999 Feb;25(1):47-58.

55. Oronsky et al. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017 Jul 20.
56. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150