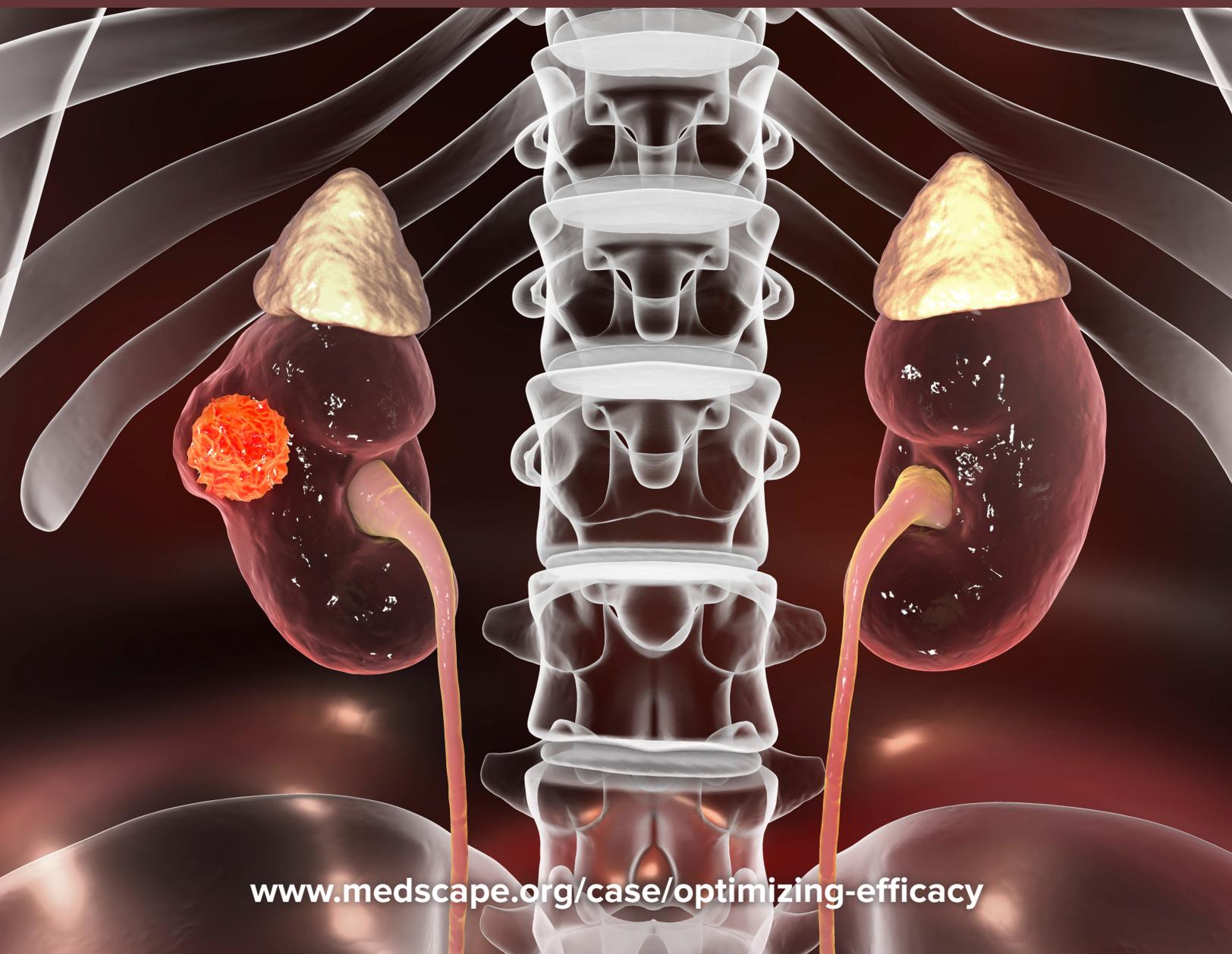


# Minimizar la repercusión de los EA inmunomediados y maximizar la eficacia: toxicidad renal CME

Esta actividad educativa cuenta con la financiación de una beca educativa independiente de AstraZeneca Pharmaceuticals LP.



## **Público al que va dirigido**

Esta actividad va dirigida a nefrólogos, hematólogos, oncólogos y personal de enfermería.

## **Objetivo**

El objetivo de esta actividad es mejorar la capacidad de los médicos para identificar y abordar las toxicidades renales asociadas con los inhibidores del punto de control inmunológico (IPCI).

## **Objetivos de aprendizaje**

Tras completar esta actividad, los participantes:

- Conocerán mejor:
  - Los datos de los ensayos clínicos sobre los eventos adversos inmunomediados (EAim) resultantes del tratamiento con IPCI.
  - Los datos del mundo real sobre la repercusión de los corticoesteroides en la eficacia de los IPCI en pacientes oncológicos.
- Sabrán más sobre:
  - La identificación de las estrategias de detección, diseñadas para mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes que usan IPCI.
  - El abordaje de los EAim renales relacionados con los IPCI en función de su gravedad.
- Serán más capaces de:
  - Orientar y formar a los pacientes con EAim renales.

## **Cláusula de exención de responsabilidad**

Este documento es solo para fines educativos. No se otorgará ningún crédito de Formación Médica Continuada (CME) por leer los contenidos de este documento. Para participar en esta actividad, acceda a: [www.medscape.org/case/optimizing-efficacy](http://www.medscape.org/case/optimizing-efficacy)

Para cualquier consulta relacionada con el contenido de esta actividad, póngase en contacto con el proveedor de esta actividad educativa en [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net)

La actividad educativa presentada más arriba puede incluir situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que se describen en esas situaciones son ficticios y no se pretende establecer ni se debe inferir ninguna relación con pacientes reales.

El material aquí presentado no refleja necesariamente las opiniones de Medscape, LLC, o de las empresas que patrocinan los programas educativos en [medscape.org](http://medscape.org). Estos materiales pueden incluir productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. y para usos no recogidos en la ficha técnica de productos aprobados. Antes de utilizar cualquiera de los productos terapéuticos que aquí se comentan, se debe consultar a un profesional sanitario cualificado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de tratar a pacientes o aplicar cualquiera de los tratamientos que se describen en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2019 Medscape, LLC

## Instructores y declaraciones de conflicto de intereses

### Instructores



**Dra. Anushree C. Shirali**

Profesora adjunta

Médica especialista, Smilow-YNHH VHL Center of Excellence

Directora médica, Hamden Dialysis

New Haven (Connecticut)

Declaración de conflicto de intereses: la Dra. Anushree C. Shirali ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

### Información sobre el director científico, editor o autor y declaraciones de conflicto de intereses

**Davecia R. Cameron, MS**

Directora de formación médica, Medscape, LLC

Declaración de conflicto de intereses: Davecia R. Cameron, MS ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

**Tristin Abair, PhD**

Redactora médica, Medscape, LLC

Declaración de conflicto de intereses: Tristin Abair, PhD ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

### Revisora de CME/CE

**Hazel Dennison, DNP, RN, FNP, CPHQ, CNE**

Directora adjunta de Acreditación y Cumplimiento, Medscape, LLC

Declaración de conflicto de intereses: Hazel Dennison, DNP, RN, FNP, CPHQ, CNE ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

### Revisor homólogo

Esta actividad ha pasado por las manos de un revisor homólogo, que ha declarado que no tiene ninguna relación económica relevante.

### Inmunoterapia y repercusión de los eventos adversos inmunomediados renales

Los inhibidores del punto de control inmunológico (IPCI) dirigidos al receptor de la apoptosis 1 (PD-1), al ligando de la apoptosis 1 (PD-L1) o al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) se utilizan para tratar un creciente número de neoplasias malignas, como el melanoma, el carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) y el carcinoma de células renales (CCR). En la actualidad, se calcula que, en los Estados Unidos, unos 600 000 pacientes reúnen las condiciones necesarias para usar los IPCI. Además, se espera que el uso de dichos medicamentos aumente una vez que se apruebe la indicación de uso contra otros tipos de neoplasias malignas y puedan usarse en pacientes con distintas enfermedades concomitantes e incluso en receptores de trasplantes de órganos. Por lo tanto, en los consultorios clínicos y los hospitales, veremos un número cada vez mayor de pacientes con eventos adversos inmunomediados (EAim), entre los que se incluyen las toxicidades renales. Anteriormente, se pensaba que los EAim renales eran poco frecuentes; de hecho, los informes iniciales indicaban que aparecían en <5 % de los pacientes. No obstante, los estudios más recientes indican que podrían afectar a entre un 9,9 % y un 29 % de los pacientes<sup>[1-4]</sup>. Es posible que los EAim renales sean infravalorados por ser difíciles de reconocer y por atribuirse a otras causas. A pesar de que las toxicidades renales no suelen ser mortales, elaborar el diagnóstico con rapidez es fundamental para preservar la actividad renal del paciente y garantizar el máximo beneficio posible del tratamiento con IPCI.

#### Caso 1: Antecedentes del paciente y cuadro clínico inicial

Martin es un hombre de 65 años con antecedentes médicos de hipertensión, diabetes de tipo 2, hiperplasia prostática benigna y carcinoma basocelular, por el que ha debido hacer frente a numerosas resecciones. El paciente toma 25 mg de hidroclorotiazida al día, 10 mg de lisinopril al día, 0,4 mg de tamsulosina por la noche, 1000 mg de metformina dos veces al día, 40 mg de pantoprazol al día y 81 mg de ácido acetilsalicílico al día. El paciente acude al dermatólogo para el control semestral de la piel, que revela un nevo atípico de 2,0 mm con bordes irregulares en la porción superior derecha de la espalda. El dermatólogo realiza una biopsia por excisión del nevo, así como una biopsia del ganglio centinela. El análisis histopatológico indica que se trata de un melanoma con diseminación por vía linfática. La tomografía computarizada (TC) del tórax, el abdomen y la pelvis muestra varios nódulos pulmonares bilaterales. El análisis mutacional indica que se trata de un tumor sin mutaciones del gen *BRAF*. Martin acepta que se trate el melanoma metastásico con una politerapia de ipilimumab (1 mg/kg) y nivolumab (3 mg/kg), que se administrará cada tres semanas.

**Pregunta 1:** Cuando el oncólogo converse con Martin sobre los EAim renales, ¿cuál de las siguientes aseveraciones deberá utilizar?

#### Posibles respuestas:

- El riesgo de aparición de toxicidades renales es mayor durante las cuatro semanas inmediatamente posteriores al inicio del tratamiento.
- El riesgo de aparición de toxicidades renales es mayor en pacientes con nefropatías subyacentes.
- La actividad renal debe evaluarse en cada ciclo para garantizar el diagnóstico rápido de los EAim renales.
- Los EAim renales pocas veces están precedidos de EAim no renales.

**Respuesta correcta:** La actividad renal debe evaluarse en cada ciclo para garantizar el diagnóstico rápido de los EAim renales. Antes de iniciar el tratamiento con IPCI, debe determinarse el valor inicial de la creatinina, que debe controlarse en cada ciclo para garantizar el diagnóstico rápido de los EAim renales. Pueden aparecer toxicidades renales en cualquier momento tras el inicio de la inmunoterapia. De acuerdo con distintos informes de casos, el momento de la aparición varía entre tres semanas y ocho meses; la mayor parte de dichos informes indica una mediana del tiempo de aparición de unos tres meses. Los datos actuales no indican que los pacientes con nefropatías subyacentes corran un mayor riesgo de aparición de toxicidades renales, pero sí que les podría resultar más complejo recuperarse de dichas toxicidades y correrían un mayor riesgo de evolución hacia una nefropatía terminal. Los EAim renales pueden aparecer de forma aislada, pero se ha observado que suelen estar precedidos de un EAim no renal.

**Pregunta 2:** ¿Hasta qué punto confía en usted mismo para orientar y formar a los pacientes sobre cómo podrían afectar los EAim a los riñones? Seleccione una cifra en una escala del 1 [Para nada confiado] al 5 [Muy confiado].

**Posibles respuestas:**

- 1 - Para nada confiado
- 2 - Ligeramente confiado
- 3 - Moderadamente confiado
- 4 - Bastante confiado
- 5 - Muy confiado

**Descripción general de las toxicidades renales y orientación del paciente**

Se han notificado numerosos tipos de toxicidades renales relacionadas con los IPCI. No obstante, la más habitual es la nefritis tubulointersticial aguda (NIA)<sup>[2,3]</sup>. Dicha afección se notificó por primera vez durante un estudio monocéntrico en el que seis pacientes presentaron NIA confirmada mediante biopsia mientras usaban ipilimumab, nivolumab o pembrolizumab<sup>[5]</sup>. En un estudio multicéntrico, 12 de los 13 casos de lesión renal aguda (LRA) se atribuyeron a una NIA tras la evaluación anatomopatológica<sup>[6]</sup>. Se observaron resultados similares en otro estudio monocéntrico, en el que 14 de los 16 casos de LRA se atribuyeron a una NIA<sup>[2]</sup>. Los pacientes de varios de estos casos de NIA usaban otros medicamentos asociados con la NIA, como inhibidores de la bomba de protones o antiinflamatorios no esteroides (AINE). En algunos casos, las LRA se asociaron con glomerulopatías, como la glomerulonefritis paucinmunitaria (n = 3), la nefropatía por inmunoglobulina A (n = 2), la glomerulonefritis membranosa (n = 1), la glomerulopatía C3 (n = 1), la glomerulosclerosis focal y segmentaria (n = 1), y la amiloidosis por amiloide A (n = 1)<sup>[2]</sup>. El momento de la aparición de los EAim renales tras el inicio del tratamiento con IPCI parece ser de entre seis y doce semanas aproximadamente para el ipilimumab, y de entre tres y doce meses para los inhibidores del PD-1, aunque estos eventos pueden producirse en cualquier momento tras el inicio de la inmunoterapia (intervalo: de tres semanas a más de ocho meses)<sup>[3,7]</sup>.

Los EAim renales pueden aparecer de forma aislada, pero suelen estar precedidos de un EAim no renal<sup>[5,6]</sup>. El riesgo de aparición de EAim renales no parece aumentar entre los pacientes con nefropatías crónicas (NC), probablemente porque estos eventos adversos son inmunomediados y porque el tratamiento con IPCI no se considera nefrotóxico<sup>[1]</sup>. Además, estos medicamentos no se eliminan a través de los riñones, por lo que las NC preexistentes no repercuten en la semivida<sup>[8]</sup>. Como ocurre con la mayoría de los EAim, el riesgo de aparición de EAim renales es mayor con la politerapia que con la monoterapia (4,9 % frente al 2,0 %, respectivamente)<sup>[3]</sup>. Las toxicidades renales graves parecen ser poco frecuentes; en un análisis combinado de 3695 pacientes tratados con IPCI, se observaron toxicidades de grados 3 o 4 en <1,0 % de los pacientes<sup>[6]</sup>. A pesar de que los eventos graves parecen ser poco frecuentes y de que se han notificado muy pocas muertes, es importante identificar los EAim renales con rapidez para garantizar una intervención correcta y evitar una insuficiencia renal permanente.

Los profesionales sanitarios pueden tomar ciertas medidas antes de que el paciente comience con la inmunoterapia para reducir el riesgo de aparición de EAim y garantizar que, si aparecen, se detecten con rapidez. Estas consisten en tener la historia clínica actualizada y completa, registrar los antecedentes del paciente y realizar una exploración física integral antes de comenzar el tratamiento con IPCI, y formar a los pacientes y a sus familias sobre los EAim (tabla 1)<sup>[3,9]</sup>. En cuanto a los pacientes con EAim renales, deben evaluarse minuciosamente las listas de medicamentos para detectar medicamentos posiblemente nefrotóxicos y suspenderlos, siempre que sea posible. Cuando hable con sus pacientes sobre los EAim, tanto los pacientes como sus familiares deben comprender que su participación en el tratamiento es clave —incluido el diagnóstico de los EAim— y que nunca deben dudar en comunicarse con el Servicio de Oncología si tienen alguna pregunta o creen que podrían tener un EAim. Algunos pacientes pueden dudar sobre si notificar los EAim por temor a tener que suspender el tratamiento; esto puede ser particularmente importante en las líneas de tratamiento posteriores, cuando se han agotado todos los recursos terapéuticos o quedan pocos. Explicarles que, en muchos casos, pueden dejar el tratamiento sin poner en riesgo los resultados puede tranquilizarlos.

**Tabla 1. Medidas que se pueden tomar antes de iniciar el tratamiento con IPCI para reducir el riesgo de aparición de EAim renales y de otra naturaleza<sup>[3,9]</sup>**

<p><b>Historia clínica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Llevar a cabo una revisión completa de los antecedentes médicos, sociales y familiares del paciente y registrar los resultados de la revisión en la historia clínica del paciente.             <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Prestar especial atención a lo siguiente:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Enfermedades o síntomas: enfermedades autoinmunitarias, enfermedades concomitantes y antecedentes de enfermedades infecciosas, trastornos del sueño, signos y síntomas preexistentes de nefropatías (p. ej., astenia, náuseas, disgeusia y debilidad generalizada).</li> <li>▶ Uso de medicamentos o suplementos: medicamentos de venta con receta, medicamentos de venta libre, vitaminas, minerales y productos de fitoterapia.</li> <li>▶ Hábitos: antecedentes de tabaquismo, consumo de alcohol y uso de drogas ilegales.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Pruebas para el paciente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar una batería completa de pruebas de acuerdo con las pautas oncológicas (p. ej., NCCN, ASCO®, SITC y ESMO), incluida la determinación de la creatinina con filtración glomerular estimada y la proteinuria.</li> </ul>
<p><b>Formación del paciente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entregar a los pacientes una tarjeta en la que se indique el IPCI que estén usando, los posibles EAim y los números de contacto del equipo oncológico.             <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Se les puede sugerir que tengan una fotografía de la tarjeta en su teléfono.</li> </ul> </li> <li>• Informar a los pacientes sobre los EAim y asegurarse de que comprendan lo siguiente:             <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Los EAim pueden afectar cualquier órgano o tejido, incluidos los riñones.</li> <li><input type="checkbox"/> Los EAim pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento y hasta <math>\geq 1</math> año después de este, por lo que se los debe controlar incluso después de haber terminado el tratamiento.</li> <li><input type="checkbox"/> Los EAim pueden ser desde asintomáticos hasta potencialmente mortales, e incluso los signos o síntomas que puedan parecer leves (p. ej., cefaleas o mialgias) pueden ser importantes y no deben pasarse por alto.</li> <li><input type="checkbox"/> Deben notificar inmediatamente lo siguiente:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Distensión abdominal, alteración del patrón de defecación, adelgazamiento u otros síntomas digestivos.</li> <li>▶ Paresia o mialgia, artralgia u otros síntomas neuromusculares.</li> <li>▶ Cefaleas, fiebre, alteraciones visuales, dolor ocular, astenia intensa, alteraciones del estado de ánimo u otros síntomas oculares o neurológicos.</li> <li>▶ Disnea, tos, dolor torácico, palpitaciones u otros síntomas respiratorios o cardiovasculares.</li> <li>▶ Exantema u otros cambios en la piel.</li> </ul> </li> <li><input type="checkbox"/> Si el paciente tiene antecedentes de enfermedades autoinmunitarias y enfermedades concomitantes, se debe prestar especial atención a los EAim.</li> <li><input type="checkbox"/> Se deben notificar al Servicio de Oncología lo antes posible todas las hospitalizaciones, los tratamientos indicados por otros médicos y los cambios de medicamentos o suplementos.</li> <li><input type="checkbox"/> El Servicio de Oncología debe dar el visto bueno antes de que el paciente se vacune.</li> </ul> </li> </ul>

**ASCO®: Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica; ESMO: Sociedad Europea de Oncología Clínica; GI: gastrointestinal; NCCN: Red Oncológica Nacional Integral de los EE. UU.; VL: venta libre; SITC: Sociedad de Inmunoterapia frente al Cáncer.**

### Caso 1 (cont.)

Las pruebas iniciales de Martin no dan lugar a inquietudes, pues revelan que la actividad renal es normal, con una concentración de creatinina de 0,9 mg/dl. Se autoriza el tratamiento, y el paciente tolera correctamente los dos primeros ciclos. Cuando acude al consultorio para el tercer ciclo, el oncólogo se percató de que la concentración de creatinina ha aumentado a 1,3 mg/dl.

**Pregunta 3:** ¿De qué grado es la LRA de Martin?

**Posibles respuestas:**

- Ninguno, pues la concentración de creatinina es normal.
- LRA de grado 1.
- LRA de grado 2.
- LRA de grado 3.

**Respuesta correcta:** LRA de grado 1. A pesar de que la concentración de creatinina de Martin está cerca del límite superior de la normalidad (1,2 mg/dl), la concentración en suero ha aumentado  $\geq 0,3$  mg/dl con respecto al valor inicial, lo que indica que se trata de una LRA de grado 1.

### Clasificación de las LRA

La concentración de creatinina en suero tanto elevada como al alza puede ser indicativa de la presencia de un EAim renal (tabla 2)<sup>[3,9]</sup>. No obstante, los médicos deben recordar que pueden producirse lesiones renales considerables incluso antes de que se observe un aumento significativo de la concentración inicial de creatinina en suero; un aumento  $< 1,5$  veces el límite superior de la normalidad es importante<sup>[1,9]</sup>. Por otro lado, que la concentración de creatinina esté dentro del intervalo normal (0,6-1,2 mg/dl) no implica que deba descartarse la toxicidad renal. Por ejemplo, de un paciente con poca masa muscular y una concentración de creatinina inicial de 0,6 mg/dl que se duplica hasta alcanzar los 1,2 mg/dl, se puede decir que presenta una concentración de creatinina normal, a pesar de que reúne los criterios necesarios para indicar que tiene una LRA de grado 1 o 2<sup>[1]</sup>. Por lo tanto, los médicos deben asegurarse de que se determine la concentración de creatinina de los pacientes al inicio de cada ciclo y compararla con la de los ciclos previos y con los valores iniciales.

**Tabla 2. Clasificación de las LRA<sup>[3,9]</sup>**

Grado y gravedad	Manifestaciones
Grado 1 (leve)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de la concentración de creatinina de <math>\geq 0,3</math> mg/dl</li> <li>• La concentración de creatinina es de 1,5 a 2 veces superior al valor inicial</li> </ul>
Grado 2 (moderada)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La concentración de creatinina es de 2 a 3 veces superior al valor inicial</li> </ul>
Grado 3 (grave)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La concentración de creatinina es <math>&gt; 3</math> veces superior al valor inicial</li> <li>• La concentración de creatinina es <math>&gt; 4,0</math> mg/dl</li> </ul>
Grado 4 (potencialmente mortal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La concentración de creatinina es <math>&gt; 6</math> veces superior al valor inicial</li> </ul>

**Caso 1 (cont.)**

El único síntoma que refiere Martin es la reducción del consumo oral, que se debe a una infección respiratoria de vías altas. El paciente tiene la tensión arterial en 110/72 mmHg y el pulso en 100 latidos por minuto; la exploración física es aparentemente normal. Se interrumpe la toma de la hidroclorotiazida y la administración de la inmunoterapia, y se le administran 500 ml de una solución salina isotónica. Dos días después, tiene la tensión arterial en 124/80 mmHg. Además, las pruebas analíticas indican que la concentración de creatinina es de 1,0 mg/dl, por lo que es similar al valor inicial. Se reanuda la inmunoterapia. Transcurrido un mes, Martin se somete a una TC de reestadificación, que indica una respuesta casi completa de los nódulos pulmonares, por lo que continúa con la inmunoterapia. No obstante, cuando acude al consultorio para el décimo ciclo de la inmunoterapia, las pruebas analíticas indican que la concentración de creatinina ha aumentado hasta alcanzar los 2,0 mg/dl. La revisión de los resultados de las pruebas analíticas relativas a los últimos ciclos indica que la concentración de creatinina ha aumentado aproximadamente 0,3 mg/dl por ciclo. Se interrumpe la inmunoterapia, y se le administra 1 l de una solución salina isotónica. Las nuevas pruebas analíticas, que se realizan dos días después, no indican cambios en la concentración de creatinina.

**Pregunta 4:** Una vez interrumpida la inmunoterapia, ¿cuál es el siguiente paso en el abordaje de la LRA de grado 2 de Martin?

**Posibles respuestas:**

- Medir la concentración de creatinina y la proteinuria cada 3 a 7 días.
- Iniciar la administración de 1-2 mg/kg de prednisona al día.
- Derivar al paciente al nefrólogo para que se le pueda realizar una biopsia renal.
- Iniciar la administración de algún fármaco inmunomodulador, como el infliximab.

**Respuesta correcta:** Derivar al paciente al nefrólogo para que se le pueda realizar una biopsia renal. A pesar de que se debe medir la concentración de creatinina y la proteinuria de forma periódica, es importante derivar a Martin al nefrólogo para que se le pueda realizar una biopsia renal, pues usa un tipo de medicamentos que puede afectar la actividad renal. Por todo esto, no resulta fácil determinar si la causa de la LRA es la inmunoterapia u otros fármacos; la derivación al nefrólogo podría aclarar la cuestión. La administración de corticoesteroides solo debe iniciarse cuando se descarten otras causas; la dosis inicial debe ser de entre 0,5 mg/kg y 1,0 mg/kg, y debe aumentarse a entre 1,0 mg/kg y 2,0 mg/kg si la LRA de grado 2 persiste durante más de una semana. Puede contemplarse la posibilidad de incorporar otros medicamentos inmunomoduladores, como el micofenolato de mofetilo (MMF) o el infliximab, cuando la LRA por NIA es resistente al tratamiento con corticoesteroides. De cualquier modo, a la hora de tomar cualquier decisión terapéutica, debe tenerse en cuenta la opinión del nefrólogo.

**Función de la biopsia renal y abordaje general de las LRA de grados 1 y 2**

El abordaje satisfactorio de los pacientes con LRA depende de la determinación de la causa subyacente de la complicación renal. Los médicos deben llevar a cabo una revisión exhaustiva de los medicamentos —suplementos incluidos— y contemplar la posibilidad de limitar o retirar cualquier medicamento potencialmente nefrotóxico (p. ej., los AINE y la hidroclorotiazida), algo que debe realizarse en consulta con el nefrólogo, en especial si los pacientes tienen varias enfermedades concomitantes y toman distintos medicamentos. Las pautas de la NCCN y la ASCO® recomiendan concertar una consulta con el nefrólogo para todos los pacientes con LRA de grado  $\geq 2$ <sup>[3,9]</sup>. Si el nefrólogo tiene experiencia en el uso de la inmunoterapia, podrá determinar si debe realizarse una biopsia renal, que podría resultar especialmente útil para el diagnóstico de pacientes con distintas causas posibles para el EA renal<sup>[1]</sup>.

La biopsia renal percutánea es una herramienta de suma utilidad para la evaluación de LRA y otras afecciones renales, y suele ser un procedimiento seguro<sup>[10]</sup>. La complicación más habitual es la hemorragia, que suele ser leve<sup>[10]</sup>. De acuerdo con un metanálisis y una revisión sistemática que abarcaron 34 estudios y 9474 biopsias de riñón realizadas con un dispositivo automático de biopsia con orientación ecográfica en tiempo real, el índice de hematuria macroscópica fue del 3,5 %, y el índice de hemorragia intensa con necesidad de transfusión de eritrocitos fue del 0,9 %<sup>[11]</sup>. El riesgo de transfusión de eritrocitos aumentó cuando se usó una aguja de calibre 14 frente a una más pequeña (2,1 % frente al 0,5 %;  $p = 0,009$ ),

entre los pacientes con una concentración media de creatinina en suero  $\geq 2,0$  mg/dl (2,1 % frente al 0,4 %;  $p = 0,02$ ), entre las mujeres (1,9 % frente al 0,6 %;  $p = 0,03$ ) y entre quienes se sometieron a una biopsia por LRA (1,1 % frente al 0,04 %;  $p < 0,001$ ). Además, se observaron índices de transfusión mayores entre los pacientes de más de 40 años y entre quienes tenían una tensión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg; estos datos no tuvieron significación estadística<sup>[11]</sup>. Aunque estos datos no son específicos para la población oncológica, al menos dos de estos factores de riesgo son aplicables a la mayoría de los pacientes con sospecha de EAim renales: biopsia por LRA y aumento de la creatinina en suero a  $\geq 2,0$  mg/dl. Es probable que el riesgo de hemorragia aumente entre los pacientes oncológicos, por lo que será necesario evaluar minuciosamente los riesgos y beneficios de la biopsia renal. Entre los pacientes con una concentración elevada de creatinina en suero, el uso de la desmopresina podría contrarrestar la coagulación disfuncional de las plaquetas de la uremia. Por último, es posible que la biopsia renal esté contraindicada para algunos pacientes, como quienes solo tienen un riñón sano, quienes tienen obesidad patológica y quienes usan anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios y cuyo tratamiento no puede interrumpirse<sup>[1]</sup>.

Es fundamental intervenir con rapidez a los pacientes que presenten un aumento rápido de la concentración de la creatinina en suero para evitar un daño renal irreversible. Por lo tanto, si el paciente tiene una LRA progresiva y no puede realizarse una biopsia en el momento oportuno (p. ej., para evitar el riesgo de hemorragia, no puede retrasarse el uso del anticoagulante más de 7-10 días), debe contemplarse la posibilidad de administrar un tratamiento empírico con prednisona<sup>[1]</sup>. Para los pacientes con LRA de grado 2, está recomendada la administración de entre 0,5 mg/kg y 1,0 mg/kg de prednisona al día, preferiblemente tras descartar otras causas. Si la LRA de grado 2 dura  $>7$  días, debe comenzar a administrarse 1 mg/kg de prednisona/metilprednisolona. Debe administrarse el tratamiento con corticoesteroides hasta que los síntomas alcancen un grado  $\leq 1$ ; a continuación, debe disminuirse la dosis de forma progresiva durante 4-6 semanas. Durante este tiempo, debe interrumpirse la administración de la inmunoterapia, y debe evaluarse la creatinina y la proteinuria cada 3 a 7 días<sup>[3]</sup>. Los médicos pueden contemplar la posibilidad de interrumpir la inmunoterapia de los pacientes con LRA de grado 1 mientras que investigan otras causas. Además, deben seguir controlando la creatinina y la proteinuria cada 3 a 7 días para garantizar la detección rápida de una tendencia al alza<sup>[3]</sup>. Podría ser significativo incluso un aumento que dé lugar a una concentración de creatinina  $<1,5$  veces el límite superior de la normalidad<sup>[9]</sup>.

### Caso 1 (cont.)

Martin acude a la consulta con el nefrólogo; los resultados de los análisis de orina y de las pruebas de sedimentos en la orina no son esclarecedores. Por lo tanto, se realiza una biopsia, que revela la presencia de una NIA. Se aborda con Martin la posibilidad de usar corticoesteroides para tratar la NIA relacionada con la inmunoterapia. La hija de Martin, que acompaña al paciente a la cita con el oncólogo y que está a punto de obtener un Doctorado en Farmacia, pregunta si es posible que los corticoesteroides repercutan en la eficacia de la inmunoterapia por ser fármacos inmunodepresores.

**Pregunta 5:** De acuerdo con los datos disponibles en la actualidad, ¿cómo podría repercutir en este momento el tratamiento con corticoesteroides en la eficacia del tratamiento con IPCI de Martin?

#### Posibles respuestas:

- Podría reducir significativamente la respuesta tumoral, pero no la supervivencia.
- Podría reducir significativamente la respuesta tumoral y la supervivencia.
- Podría reducir levemente la respuesta tumoral.
- Los datos no son concluyentes.

**Respuesta correcta:** Los datos no son concluyentes. Los datos relativos a la repercusión de los corticoesteroides en la eficacia de los IPCI no son concluyentes. Ningún estudio prospectivo ha analizado esta relación, y los datos disponibles indican que el momento de administración de los corticoesteroides podría ser fundamental. Los análisis retrospectivos y las revisiones sistemáticas indican que no existe ninguna relación entre el beneficio del tratamiento con IPCI y el uso de un tratamiento inmunodepresor (TID) para el abordaje de los EAim en las etapas tardías del tratamiento. No obstante, ciertos estudios retrospectivos indican que usar corticoesteroides justo antes o poco después de la primera dosis del tratamiento con IPCI podría tener un efecto adverso en el desenlace de los pacientes.

### **Efecto de los corticoesteroides y los antibióticos en la respuesta a los IPCI**

A los pacientes con EAim, se los trata con corticoesteroides para contrarrestar la activación de los linfocitos que comporta el uso de los IPCI, por lo que a algunos les inquieta la posibilidad de que el uso de los corticoesteroides ponga en riesgo la eficacia de la inmunoterapia. Algunos datos indican que podría ser relevante el momento de uso de los corticoesteroides frente al momento de inicio de los IPCI<sup>[12]</sup>. Algunos estudios sugieren que usar los corticoesteroides justo antes o poco después de la primera dosis de los IPCI podría inhibir la respuesta a la inmunoterapia, mientras que otros estudios indican que usar los corticoesteroides más tarde —normalmente, para tratar un EAim— no debería afectar la respuesta (tabla 3)<sup>[12-17]</sup>. Las conclusiones de estos estudios de uso simultáneo de corticoesteroides e IPCI son escasas debido a la falta de información sobre los tipos y las dosis de los corticoesteroides empleados. Además, los pacientes de dichos estudios tenían CPNM o melanoma, por lo que no se deberían extrapolar los resultados a todos los tipos de neoplasias malignas ni a todos los IPCI usados contra un tipo de neoplasia maligna en particular. No obstante, hasta que se disponga de más datos, sería prudente evitar el uso de corticoesteroides durante el inicio de la inhibición del PD-1 o del PD-L1.

**Tabla 3. Estudios retrospectivos de análisis de la relación entre el uso de los corticoesteroides y la eficacia de los IPCI<sup>[12-17]</sup>**

Estudio (datos)	Cáncer	IPCI	Momento de uso del TID frente al inicio del IPCI	Conclusiones
Arbour, 2018 (datos del mundo real)	CPNM	PD-1/PD-L1	TID al inicio (n = 90) Ausencia de dosis o dosis baja del TID (n = 550)	Peor SLP ( $p = 0,03$ ) y SG ( $p < 0,001$ ) con TID en inicio frente a la ausencia de dosis o la dosis baja
Fucà, 2019 (datos del mundo real)	CPNM	Principalmente PD-1/PD-L1	TID de inicio rápido (n = 35)* Testigos (n = 116) <sup>†</sup>	Peor TCE ( $p = 0,006$ ), SLP ( $p = 0,003$ ) y SG ( $p < 0,001$ ) en la cohorte de inicio rápido
Horvat, 2015 (datos del mundo real)	Melanoma	Ipilimumab (CTLA-4)	TID contra un EAim (n = 103) Sin TID (n = 195)	El TID no afectó a la TRO ni al TFT
Leighl, 2015 (ensayo clínico)	CPNM	Pembrolizumab (PD-1)	TID frente al EAir (n = 30)	El TID no afectó a la TRO, TCE, SLP ni SG
Scott, 2018 (datos del mundo real)	CPNM	Nivolumab (PD-1)	TID de inicio rápido ( $\leq 30$ días; n = 25) Sin TID (n = 144)	Peor SG ( $p = 0,006$ ) y menos ciclos de IPCI ( $p = 0,002$ ) en la cohorte de inicio rápido frente a la de ausencia del TID
Weber, 2017 (ensayo clínico)	Melanoma	Nivolumab (PD-1)	TID frente al EAim (n = 114) Sin TID (n = 462)	El TID no afectó la TRO

TCE: tasa de control de la enfermedad; EAir: evento adverso inmunorrelacionado; TRO: tasa de respuesta objetiva; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TFT: tiempo hasta el fracaso del tratamiento.

\*La cohorte de exposición rápida al TID estuvo compuesta por 19 pacientes expuestos a un TID al inicio y por 16 pacientes que comenzaron a usar el TID en un plazo de 28 días desde que comenzaron a usar los IPCI (4/16 para tratar un EAim)<sup>[12]</sup>.

<sup>†</sup>La cohorte de referencia estuvo compuesta por 48 pacientes que comenzaron a usar los corticoesteroides >28 días tras comenzar a usar los IPCI y por 68 pacientes que no usaron corticoesteroides<sup>[12]</sup>.

Ciertos datos indican que la administración de dosis elevadas de glucocorticoides podría tener un efecto negativo en la SG y en el TFT de los pacientes con EAim<sup>[1,18]</sup>. En un estudio de 98 pacientes con melanoma que presentaron hipofisitis inducida por el ipilimumab, quienes usaron dosis bajas de glucocorticoides presentaron una SG y un TFT mayores que quienes usaron dosis elevadas de glucocorticoides (CRI: 0,24)<sup>[18]</sup>. El grupo de dosis bajas no alcanzó la mediana de la SG y del TFT; para el grupo de dosis elevadas, esta fue de 23,3 y 14,5 meses, respectivamente<sup>[18]</sup>. No se sabe con certeza si se observarían resultados similares en presencia de otros EAim, entre los que se incluyen las toxicidades renales, pero los datos señalan la importancia de usar los corticoesteroides con cautela y de sopesar los beneficios y los riesgos para cada paciente y para cada EAim.

Los antibióticos son otro tipo de fármaco posiblemente inquietante para los pacientes tratados con IPCI, ya que suelen alterar el microbioma intestinal, que guarda relación con la respuesta a la inmunoterapia<sup>[19]</sup>. Como ocurre con los corticoesteroides y los IPCI, no se han realizado estudios prospectivos de análisis de la repercusión de los antibióticos en la eficacia de los IPCI. No obstante, varios estudios retrospectivos recientes sugieren que los antibióticos afectan de forma adversa el desenlace clínico si se utilizan poco antes o al inicio del tratamiento con IPCI (tabla 4)<sup>[19-22]</sup>. Ciertos datos indican que el aumento de uso de los antibióticos, incluidos los tratamientos de larga duración y los ciclos terapéuticos repetidos, podría afectar de manera aún más adversa al desenlace clínico<sup>[19]</sup>. Los estudios de uso concomitante de antibióticos e IPCI presentan muchas de las limitaciones de los estudios de uso de corticoesteroides, incluida la restricción a ciertos tipos de neoplasias malignas e IPCI. No queda claro si el uso de ciertos tipos de antibióticos podría afectar al desenlace clínico más que el de otros.

Se debería informar a los pacientes de los beneficios y los riesgos de los corticoesteroides y los antibióticos. No obstante, es poco probable que el uso de estos fármacos para tratar EAim ponga en riesgo la respuesta al tratamiento con IPCI. Además, el tratamiento antibiótico debe reservarse para las infecciones graves y potencialmente mortales, y no debe retenerse por miedo a que disminuya la eficacia del IPCI. Por otro lado, es necesario seguir investigando para comprender mejor los riesgos asociados con los corticoesteroides, los antibióticos y otros fármacos que podrían afectar el sistema inmunitario y para determinar cómo pueden mejorarse los desenlaces de los pacientes que requieren dichos fármacos.

**Tabla 4. Estudios retrospectivos de análisis de la relación entre el uso de los antibióticos y la eficacia de los IPCI<sup>[19-22]</sup>**

Estudio	Cáncer	IPCI y ATB	Momento de uso del ATB frente al momento de inicio del IPCI y cohortes	Conclusiones y resultados
Pinato, 2019	CBPNM, melanoma y otros histotipos	Inhibidores del PD-1/PD-L1 principalmente  Penicilinas	ATB ≤30 días antes del IPCI frente a ATB junto con el IPCI durante ≤7 días  CPNM (n = 119) Melanoma (n = 38) Otros histotipos (n = 39)  Pacientes tratados con ATB antes que con IPCI (n = 28) Pacientes tratados con ATB de forma simultánea (n = 68)	Peor SG con los ATB antes que los IPCI, pero no con los ATB de forma simultánea  ATB antes que los IPCI frente a ausencia de ATB CPNM: SG de 2,5 meses frente a 26 meses ( $p < 0,001$ ) Melanoma: SG de 3,9 meses frente a 14 meses ( $p < 0,001$ ) Otros histotipos: SG de 1,1 meses frente a 11 meses ( $p < 0,001$ )
Derosa, 2018	CPNM y CCR	Inhibidor del PD-1/PD-L1 en monoterapia frente a politerapia  Betalactámicos o quinolonas principalmente	ATB ≤30 días del inicio del IPCI  Total de pacientes (n = 360) APacientes con CCR tratados con ATB (n = 16) Pacientes con CCR no tratados previamente con ATB (n = 105) Pacientes con CPNM tratados con ATB (n = 48) Pacientes con CPNM no tratados previamente con ATB (n = 191)	Peor SG con ATB que sin ATB  CPNM: SG de 7,9 meses frente a 24,6 meses (CRI: 4,4; IC del 95 %: 2,6-7,7; $p < 0,01$ )  CCR: SG de 17,3 meses frente a 30,6 meses (CRI: 3,5; IC del 95 %: 1,1-10,8; $p = 0,03$ ).
Huemer, 2018	CPNM	Inhibidor del PD-1/PD-L1 (nivolumab o pembrolizumab)  Penicilinas, fluoroquinolonas y carbapenémicos principalmente	ATB ≤1 mes desde el inicio del IPCI o 1 mes tras el inicio del ATB  Total de pacientes con CPNM (N = 30) Pacientes tratados con ATB (n = 11)	Peor SG con ATB que sin ATB  SG de 7,5 meses en el grupo de los ATB frente a 15,1 meses en el grupo que no usó ATB (CRI: 0,31; IC del 95 %: 0,02-0,78; $p = 0,026$ )
Tinsley, 2018	CPNM, CCR y melanoma	IPCI no indicado  Betalactámicos y macrólidos principalmente	ATB ≤2 semanas antes del inicio de los IPCI o 6 semanas después del inicio de los IPCI  Total de pacientes (n = 303) Melanoma (n = 201) CPNM (n = 56) CCR (n = 46) Pacientes tratados con ATB con cualquier tipo de tumor (n = 94)	El uso de ATB es un factor pronóstico independiente de una SLP y una SG más cortas  El uso acumulado de ATB (uso durante >10 días de tratamientos simultáneos o sucesivos) se asoció con una SLP y una SG general aún peores, con independencia de los factores clínicos  Tratamiento previo con ATB frente a ausencia de tratamiento previo con ATB SLP de 97 días frente a 178 días ( $p = 0,049$ ) SG de 317 días frente a 651 días ( $p = 0,001$ )  Uso acumulado de ATB SLP de 87 días (IC del 95 %: 83-122; $p = 0,0093$ ) SG de 193 días (IC del 95 %: 96-355; $p = 0,00021$ )

ATB: antibiótico.

**Caso 1 (cont.)**

Martin comienza a usar 100 mg de prednisona al día, y la concentración de creatinina mejora hasta alcanzar 1,2 mg/dl en siete días; a partir de entonces, se disminuye progresivamente la dosis del corticoesteroide durante un mes. Durante este tiempo, la concentración de creatinina permanece inalterada. A pesar de que los estudios por la imagen indican que la respuesta sigue siendo buena, a Martin le preocupa que no se esté tratando el cáncer de forma activa y pregunta si puede retomar la administración del nivolumab-ipilimumab.

**Pregunta 6:** De acuerdo con las pautas actuales y vistos los antecedentes de la concentración de creatinina de Martin, ¿recomendaría reanudar la inmunoterapia en este momento?

**Posibles respuestas:**

- Solo si la concentración de creatinina vuelve al valor inicial (0,9 mg/l).
- Si, la concentración de creatinina es normal y <1,5 veces el valor inicial.
- Si, pero solo si se usa el nivolumab en monoterapia.
- No, el riesgo de aparición de una nueva toxicidad renal es demasiado elevado, pues este es su segundo evento de tipo renal.

**Respuesta correcta:** Sí, la concentración de creatinina es normal y <1,5 veces el valor inicial. Los pacientes con EAim renales de grados 1 o 2 pueden retomar la inmunoterapia siempre que la LRA alcance un grado  $\leq 1$ , en especial si presentan una normalización rápida de la concentración de creatinina. La suspensión permanente suele estar justificada para los pacientes con LRA graves (grados 3 o 4). No obstante, algunos de los pacientes con EAim renales pueden seguir usando el tratamiento con IPCI en dicho contexto, en particular si han agotado sus opciones terapéuticas. A los pacientes con eventos renales graves previos que usan politerapias con IPCI, a veces se les retira el fármaco más tóxico (es decir, el ipilimumab) para reducir el riesgo de recidiva de los EAim.

**Reexposición a los IPCI**

Las pautas de la NCCN indican que es posible reanudar el tratamiento con IPCI siempre que la toxicidad renal sea de grados 1 o 2 y alcance un grado  $\leq 1$ ; el IPCI podrá administrarse junto con un corticoesteroide si la concentración de creatinina permanece inalterada<sup>[3]</sup>. También indican que la suspensión permanente está justificada en los casos de proteinuria grave (grados 3 o 4). No obstante, algunos de estos pacientes pueden seguir usando el tratamiento con IPCI en dicho contexto, en particular si han agotado sus opciones terapéuticas. A la hora de tomar una decisión sobre la reexposición, debe tenerse en cuenta si el tratamiento con IPCI es posquirúrgico o paliativo; el umbral de suspensión del tratamiento suele ser más bajo si el tratamiento es de tipo posquirúrgico<sup>[1]</sup>.

Son escasos los datos procedentes de ensayos clínicos prospectivos sobre la inocuidad de la reexposición a los IPCI tras la resolución de un EAim grave, pues los protocolos de los ensayos suelen exigir la suspensión permanente del tratamiento con IPCI tras dichos eventos<sup>[23]</sup>. Dado que los EAim más graves se atribuyen más frecuentemente a los inhibidores del CTLA-4 que a los inhibidores del PD-1 y del PD-L1, en caso de aparición de EAim graves —y de algunos EAim moderados—, suele recomendarse la suspensión permanente del componente inhibidor del CTLA-4 del tratamiento con IPCI<sup>[3]</sup>. Un estudio retrospectivo de evaluación de este método indicó que la reexposición al tratamiento con inhibidores del PD-1 es segura para muchos de los pacientes que, al usar la politerapia, presentan EAim graves que requieren inmunodepresión. No obstante, dichos pacientes corren un mayor riesgo de aparición de EAim nuevos o recurrentes<sup>[24]</sup>. Los pacientes que presentan su primer EAim al inicio del tratamiento (<3 meses) son más propensos a presentar EAim nuevos o recurrentes con la reexposición que quienes presentaron su primer EAim más tarde ( $\geq 3$  meses) (67 % frente a 20 %, respectivamente;  $p = 0,0079$ ). Ninguno de los pacientes sujetos a reexposición tuvo EAim renales. Por lo tanto, aún no quedan claras las diferencias entre los riesgos de esta población y los de los pacientes que presentan otros EAim graves. En los casos clínicos, se observan distintos desenlaces tras la reexposición a los IPCI. Dos de los pacientes de una serie de casos sujetos a reexposición al tratamiento con IPCI tras la mejora de una LRA gracias a un tratamiento con corticoesteroides no presentaron LRA recurrentes<sup>[6]</sup>. No obstante, de acuerdo con el caso clínico de un paciente sujeto a reexposición a un inhibidor del PD-1 tras la recuperación inicial de la actividad renal sin usar corticoesteroides, se detectaron LRA graves recurrentes dos meses después<sup>[5]</sup>.

Se han identificado ciertos factores por los que los pacientes con EAim renales podrían correr un riesgo elevado de aparición de insuficiencia renal permanente en caso de reexposición; dicha afección se caracteriza por la ausencia de normalización o la normalización lenta (>30 días) de la concentración de creatinina y la presencia de nefropatías avanzadas al inicio<sup>[1]</sup>. Por lo tanto, a la hora de contemplar la posibilidad de reexposición a los IPCI, deben sopesarse los beneficios y riesgos para cada paciente, y considerarse la administración de otras opciones terapéuticas disponibles, la presencia de enfermedades renales o autoinmunitarias subyacentes que aumenten el riesgo de la reexposición, el número de ciclos terapéuticos a los que se haya expuesto el paciente y la respuesta a dichos ciclos. Los datos actuales indican que es posible que no sea necesaria la reexposición de los pacientes que presenten una buena respuesta inicial al tratamiento, pues la respuesta parece ser duradera<sup>[25]</sup>.

Cuando se quiera someter a un paciente a reexposición tras un EAim renal, debe incluirse en el proceso a un nefrólogo que comprenda los EAim renales y su abordaje<sup>[1]</sup>. El paciente también debe comprender que podría aumentar el riesgo de toxicidad renal recurrente o de aparición de otro EAim grave y que será necesario llevar un control aún más minucioso de signos y síntomas inusuales. A pesar de que la toxicidad renal se detecta en los resultados de las pruebas analíticas, los síntomas inespecíficos, como astenia, náuseas, disgeusia y debilidad general, pueden guardar relación con las LRA. Antes de proceder con la reexposición, el oncólogo y el nefrólogo deben establecer un nuevo valor inicial para la creatinina; tras iniciar la reexposición, deben controlar la concentración de creatinina y de proteinuria todas las semanas durante los primeros meses para asegurarse de identificar rápido cualquier aumento con respecto al nuevo valor inicial. Cualquier aumento  $\geq 1,5$  veces el nuevo valor inicial justifica una intervención rápida, como la interrupción del tratamiento con IPCI y el reinicio de la administración de corticosteroides, para reducir el riesgo de daño renal permanente<sup>[1]</sup>.

### Conclusión del caso 1

Martin reanuda la politerapia de nivolumab-ipilimumab y no vuelve a presentar toxicidad renal. En esta ocasión, se interrumpe el uso del inhibidor de la bomba de protones. Sigue controlándose de forma minuciosa.

### Caso 2: Antecedentes de la paciente y cuadro clínico inicial

Romana es una mujer de 55 años con antecedentes de hipertensión y poliquistosis renal autosómica dominante por la que necesita hemodiálisis. Se le realiza el trasplante de un riñón de un donante no emparentado —la mujer de su primo— y no presenta complicaciones posoperatorias. Se establece que la concentración mínima de creatinina de la paciente es de 1,4 mg/dl. El tratamiento inmunodepresor de mantenimiento de la paciente está compuesto por 5 mg de amlodipino al día, 5 mg de prednisona al día, 750 mg de MMF dos veces al día y 3 mg de tacrólimus dos veces al día.

Cinco años después del trasplante, Romana presenta hematuria macroscópica de inicio agudo, por lo que se la deriva a Urología. Se le realiza una cistoscopia. La exploración intravesical revela un pólipo pediculado de 3 cm por encima del trigono vesical, que se extiende hacia el músculo. Se le realiza una quistectomía con reconstrucción de neovejiga a través del conducto ileal. La paciente presenta metástasis en los ganglios linfáticos. Además, la TC indica que hay cinco posibles metástasis pélvicas. La concentración de creatinina de la paciente es de 2,0 mg/dl, que es el valor que ha tenido a lo largo de los últimos dos años. Se deriva a Romana a Oncología para abordar las posibles opciones terapéuticas.

**Pregunta 7:** ¿Debe interrumpirse el tratamiento inmunodepresor de Romana antes de iniciar el tratamiento oncológico?

#### Posibles respuestas:

- No, puede seguir usando el tratamiento inmunodepresor completo.
- No, pero debe interrumpirse el uso del MMF y debe reducirse la dosis del tacrólimus.
- No, solo debe interrumpirse el uso del amlodipino y de la prednisona.
- Sí, debe interrumpirse todo el tratamiento inmunodepresor.

**Respuesta correcta:** No, pero debe interrumpirse el uso del MMF y debe reducirse la dosis del tacrólimus. El tratamiento inmunodepresor de la mayoría de los receptores de trasplantes, especialmente de quienes tienen una buena actividad renal, se modifica antes de iniciar el tratamiento oncológico. Por lo general, se interrumpe la administración del MMF y se reduce la dosis del tacrólimus para equilibrar la necesidad de brindar el tratamiento oncológico y la de preservar el alotrasplante.

### Equilibrar la inmunodepresión y el tratamiento oncológico

Los receptores de trasplantes renales deben usar un TID de mantenimiento para evitar el rechazo agudo y la pérdida del alotrasplante renal. Se desconoce cuál es el tratamiento inmunodepresor de mantenimiento óptimo, por lo que las politerapias varían en función del paciente. No obstante, las politerapias suelen estar compuestas por fármacos con distintos mecanismos de acción, con lo que se pretende maximizar la eficacia global del tratamiento y reducir los riesgos asociados con cada tipo de fármaco. Los fármacos que conforman con más frecuencia dichas politerapias son los glucocorticoides, los antimetabolitos (p. ej., azatioprina, MMF y micofenolato de sodio con recubrimiento entérico), los inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina A y tacrólimus), los inhibidores de la mTOR (p. ej., everólimus y sirólimus) y los bloqueadores selectivos de la coestimulación de los linfocitos T (p. ej., belatacept)<sup>[26]</sup>. La mayor parte de los pacientes usan una politerapia triple compuesta por inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos y corticoesteroides. No obstante, algunos pacientes usan un solo fármaco, como la prednisona<sup>[26]</sup>.

A pesar de que, para evitar el rechazo del alotrasplante, es necesario llevar un tratamiento de mantenimiento de por vida, el uso de estos fármacos puede generar un mayor riesgo de aparición de cáncer entre los receptores de los trasplantes, que es de dos a cuatro veces superior que el de las personas propensas a ello por edad, sexo o raza de la población general<sup>[27]</sup>. Se cree que los fármacos inmunodepresores provocan o agravan las neoplasias más prevalentes entre los receptores de trasplantes (p. ej., enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante [ELPT], sarcoma de Kaposi [SK], pulmón, hígado y riñón) o que tienen una causa vírica<sup>[28]</sup>. Esto lo respalda el hecho de que, al reducir la inmunodepresión, se controlan o eliminan ciertas neoplasias malignas en algunos receptores de trasplantes de riñón<sup>[27,28]</sup>. En un estudio retrospectivo monocéntrico de pacientes con SK (n = 12), la reducción o interrupción de la inmunodepresión dio lugar a una remisión total en todos los pacientes, incluidos aquellos con afectación visceral, sin necesidad de intervención quirúrgica, quimioterapia ni radioterapia<sup>[29]</sup>. Durante el período de seguimiento (46 ± 19 meses), dos de los pacientes perdieron el trasplante por rechazo crónico y un paciente volvió a tener SK mientras que usaba la prednisona y la azatioprina; los demás no volvieron a tener cáncer y presentaron un funcionamiento normal del trasplante, con una concentración media de creatinina de 1,4 ± 0,5 mg/dl<sup>[29]</sup>.

Es poco probable que la reducción o interrupción de la inmunodepresión sea suficiente para tratar el cáncer de la mayor parte de los receptores de trasplantes. No obstante, la reducción del tratamiento inmunodepresor de mantenimiento es fundamental para el abordaje del cáncer de la mayor parte de estos pacientes, ya que esto permite al sistema inmunitario del paciente ayudar a controlar la neoplasia maligna y a evitar el rechazo del alotrasplante<sup>[27]</sup>. No se han establecido protocolos específicos de modificación del tratamiento inmunodepresor; el grado de modificación dependerá del grado de la enfermedad del paciente, del tipo de cáncer, de la pauta posológica de mantenimiento y del riesgo de rechazo del trasplante. Algunas de las posibles modificaciones son la eliminación de algunos fármacos, la reducción de algunas dosis y el cambio de algunos fármacos. Vista la complejidad de la decisión y la importancia de lo que el paciente se está jugando, los ajustes del tratamiento inmunodepresor de mantenimiento deben realizarse junto con un nefrólogo especialista en trasplantes.

### Caso 2 (cont.)

Se interrumpe la administración del MMF y se reduce la dosis del tacrólimus a 2 mg dos veces al día. Se abordan las diferentes opciones terapéuticas del cáncer y, vistas las inquietudes relativas al uso de la quimioterapia con platino debido a la NFC subyacente de la paciente, se decide comenzar a usar una inmunoterapia consistente en 200 mg de pembrolizumab cada tres semanas. Una semana después, la paciente refiere una reducción de la diuresis por el conducto ileal. Las pruebas analíticas indican que la concentración de creatinina ha aumentado a 2,8 mg/dl frente al valor inicial previo al tratamiento, que era de 2,0 mg/dl.

**Pregunta 8:** ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor el siguiente paso?

**Posibles respuestas:**

- Continuar usando el tratamiento con IPCI y controlar de cerca la concentración de creatinina.
- Comenzar a usar un tratamiento empírico contra el rechazo agudo.
- Comenzar a usar un tratamiento empírico contra la NIA.
- Solicitar una ecografía renal de la paciente para descartar la hidronefrosis y derivarla a Nefrología.

**Respuesta correcta:** Solicitar una ecografía renal de la paciente para descartar la hidronefrosis y derivarla a Nefrología. Debe solicitarse una ecografía renal de Romana para descartar la presencia de hidronefrosis, que aparece en algunos de los pacientes con conductos ileales por estenosis de la anastomosis ureteroileal. Los receptores de trasplantes renales también suelen presentar obstrucciones, pues el uréter del donante se reseca y se acopla a la vejiga del receptor, lo que posibilita la presencia de cicatrices y estenosis en la zona de la anastomosis. A pesar de que, con el tratamiento con IPCI, pueden aparecer NIA, solo había transcurrido una semana, un plazo demasiado breve como para presentar dicha afección. A pesar de que puede producirse un rechazo agudo, este no debe tratarse de forma empírica.

### **Descartar la hidronefrosis: otra causa de LRA para los receptores de trasplantes de riñón**

La mayor parte de los EAim renales se produce en las etapas tardías del tratamiento, normalmente  $\geq 3$  meses tras el inicio de la administración del IPCI. Por lo tanto, la aparición de toxicidades renales poco después del inicio de la administración del IPCI debe hacernos dudar de causas no relacionadas con los IPCI. Una de las posibilidades es la aparición de hidronefrosis, que es la inflamación de uno o los dos riñones secundaria a la acumulación de orina. A pesar de que la hidronefrosis puede afectar a cualquier paciente, incluidos a quienes no tienen nefropatías, se trata de la complicación urológica más frecuente del trasplante renal y se produce en hasta un 10,2 % de los receptores de trasplantes<sup>[30]</sup>.

Dado que el cuadro clínico inicial de la hidronefrosis es similar al del rechazo agudo —concentración elevada de creatinina—, es importante distinguir estas afecciones, en particular porque la intervención necesaria para cada una de ellas es totalmente distinta. La herramienta diagnóstica y terapéutica más eficaz es la colocación de un tubo de nefrostomía percutánea y la realización de un nefrostograma anterógrado. No obstante, se trata de una intervención cruenta que se asocia con un riesgo considerable de hemorragia, de infección y, con menos frecuencia, de lesión accidental de los órganos contiguos<sup>[30,31]</sup>. En caso de sospecha de hidronefrosis, también puede realizarse una ecografía renal, que es una herramienta diagnóstica incruenta con gran disponibilidad<sup>[30]</sup>. La hidronefrosis suele ser la consecuencia de ciertas complicaciones, como la estenosis ureteral o la compresión del uréter trasplantado. Si el paciente se sometió a un trasplante hace meses o años, debe sospecharse que la causa subyacente es una estenosis ureteral, pues esta suele ser una complicación tardía de los trasplantes.

### **Caso 2 (cont.)**

Se deriva a Romana a Nefrología. La ecografía renal indica la hidronefrosis del riñón trasplantado. Se coloca una endoprótesis ureteral debido al grave estrechamiento de la anastomosis ureteroileal. Dos días después, la concentración de creatinina mejora hasta alcanzar los 2,1 mg/dl. La paciente sigue usando la inmunoterapia y, tres meses después, la TC indica la resolución de todos los implantes pélvicos excepto uno. La evolución sigue siendo favorable y las pruebas analíticas siguen indicando una concentración estable de creatinina. No obstante, antes del duodécimo ciclo, la paciente llama al Servicio de Oncología para referir una fiebre leve y dolor a la palpación en el riñón trasplantado. La concentración de creatinina es de 4,2 mg/dl. Se realiza un análisis de orina, que descarta la presencia de leucocitos, y un cultivo, que descarta la posibilidad de proliferación. Además, se realiza una TC sin contraste que descarta la hidronefrosis y el absceso perirrenal del riñón trasplantado. Se observa un solo implante pélvico, que presenta el mismo tamaño que en la imagen anterior.

**Pregunta 9:** ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor el siguiente paso?

**Posibles respuestas:**

- Realizar una biopsia del riñón trasplantado.
- Iniciar la administración de corticoesteroides por NIA.
- Intensificar la inmunodepresión por rechazo agudo.
- Solicitar diálisis por rechazo agudo.

**Respuesta correcta:** Realizar una biopsia del riñón trasplantado. Dado que se han descartado la hidronefrosis y la infección urinaria, Romana debería someterse a una biopsia del riñón trasplantado para determinar si la LRA es la consecuencia de un rechazo agudo o una complicación derivada del uso de los IPCI, como una NIA. A pesar de que tanto la NIA como el rechazo agudo se tratan con corticoesteroides, estos repercuten de distinto modo en el abordaje posterior de la inmunodepresión. Por lo tanto, determinar la causa de la LRA es fundamental para lograr que la paciente conserve el alotrasplante y siga usando la inmunoterapia. Aún es pronto para solicitar diálisis.

### **Biopsia del riñón trasplantado y rechazo del alotrasplante entre los pacientes tratados con IPCI**

La biopsia del riñón trasplantado suele realizarse en caso de sospecha de rechazo agudo o crónico del alotrasplante renal o en caso de desconocimiento de la causa de la LRA. Suele sospecharse de rechazo agudo cuando existe cierta tendencia hacia el aumento de la concentración de creatinina en suero por encima del valor inicial frente a un simple aumento. No obstante, algunos médicos recomiendan realizar una biopsia a todos los receptores de trasplantes que presenten un aumento  $\geq 25\%$  por encima del valor inicial de la creatinina en suero<sup>[32]</sup>. Algunos de los síntomas que podrían acompañar al aumento de la concentración de creatinina en suero y dar lugar a la sospecha de rechazo del alotrasplante son fiebre, edema, reducción de la diuresis, astenia y dolor o dolor a la palpación en el lugar del trasplante. No obstante, la presentación de síntomas es poco frecuente. También puede observarse proteinuria no relacionada con la glomerulonefritis.

A pesar de que la presencia de ciertos signos clínicos podría dar lugar a la sospecha de fracaso del alotrasplante de riñón, debe realizarse una biopsia del alotrasplante para elaborar el diagnóstico definitivo, pues las LRA pueden tener diversas causas, que solo se distinguen del rechazo del alotrasplante mediante biopsia<sup>[28]</sup>. Por otro lado, el tratamiento de las LRA no derivadas de un rechazo agudo o crónico con medicamentos inmunodepresores podría resultar dañino. Una de las posibles causas es el poliomavirus BK (PBK), que se trata reduciendo la inmunodepresión<sup>[28]</sup>. Las nefropatías por PBK representan una gran inquietud para los pacientes de trasplante renal, pues se han asociado con la pérdida del trasplante en el 50 % de los casos, lo que señala la necesidad imperiosa de elaborar un diagnóstico correcto antes de iniciar el tratamiento<sup>[33]</sup>. Las pautas de la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* recomiendan realizar la biopsia antes de tratar un supuesto rechazo, a menos que la biopsia vaya a retrasar considerablemente el tratamiento<sup>[28]</sup>.

A los receptores de trasplantes que usan la inmunoterapia, les preocupa el rechazo del alotrasplante. Además, el uso de los IPCI se ha limitado para estos pacientes, debido a los efectos inflamatorios inespecíficos y a los EAim. Como ocurre con los pacientes con enfermedades autoinmunitarias, se ha excluido a los receptores de los trasplantes de órganos de muchos ensayos clínicos, por lo que no se conoce bien la seguridad y la eficacia del tratamiento con IPCI en esta población. Una revisión sistemática y un informe de experiencia institucional de 2019 en los que se incluyó a 39 receptores de trasplantes (23 renales, 11 hepáticos y 5 cardíacos) tratados con IPCI notificaron el rechazo del alotrasplante en el 41 % de los casos (11 renales [48 %], 4 hepáticos [36 %], 1 cardíaco [20 %])<sup>[34]</sup>. A pesar de que se ha indicado que el riesgo de rechazo es mayor entre los pacientes que usan inhibidores del PD-1 que entre quienes usan inhibidores del CTLA-4<sup>[3]</sup>, esta revisión indicó tasas similares para dichos fármacos (40 % frente a 36 %). No obstante, seis de los pacientes del grupo de los inhibidores del PD-1 usaron previamente el ipilimumab, por lo que existe la posibilidad de que se produjeran efectos secundarios combinados de ambos tipos de IPCI en el grupo de los inhibidores del PD-1. La mediana del tiempo transcurrido hasta el rechazo del trasplante de riñón fue de 21 días tras el inicio del tratamiento con IPCI (IC del 95 %: 19,3-22,8 días). En conjunto, se observó respuesta tumoral en el 40 % de los pacientes que tuvo rechazo del trasplante y en el 52 % de los pacientes que no<sup>[34]</sup>.

Aún no está claro si el tratamiento con IPCI genera directamente el rechazo del alotrasplante o si este es la consecuencia de la reducción de la inmunodepresión o cualquier otro factor. Tampoco está claro qué pacientes podrían correr un mayor riesgo de rechazo del alotrasplante. A pesar de que el riesgo de rechazo del alotrasplante aumenta entre los pacientes que se tratan con IPCI, su uso sigue siendo una estrategia oncológica prometedora para los receptores de trasplantes, que no debe evitarse por temor únicamente al rechazo del alotrasplante, pues ningún tratamiento oncológico está exento de riesgos y muchos son nefrotóxicos. Las pautas de la NCCN indican que todos los receptores de trasplantes de órganos con posibilidades reales de acceso a un tratamiento en caso de rechazo del trasplante son candidatos a la inmunoterapia, en especial si no existen datos previos indicativos de rechazo del trasplante y si usan un tratamiento inmunodepresor de mantenimiento<sup>[3]</sup>. No obstante, antes de proceder con el tratamiento, debe abordarse con los pacientes el riesgo de rechazo agudo.

### Caso 2 (cont.)

Romana se expone a una biopsia del riñón trasplantado, que revela rechazo celular agudo (rechazo mediado por linfocitos T [RMLT] de grado III de Banff).

**Pregunta 10:** ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor el siguiente paso?

#### Posibles respuestas:

- Iniciar la administración de Solu-Medrol por vía intravenosa (i.v.).
- Reanudar la administración del MMF.
- Iniciar la administración de anticuerpos frente a los linfocitos T.
- Suspender de forma permanente el tratamiento con IPCI y solicitar diálisis.

**Respuesta correcta:** Iniciar la administración de Solu-Medrol por vía intravenosa (i.v.). El tratamiento de primera línea más frecuente para los episodios de rechazo celular agudo es el tratamiento con corticoesteroides, en particular con Solu-Medrol por vía i.v. Aún no está justificada la interrupción del tratamiento con IPCI ni la diálisis, pues se ha observado cierta respuesta a las dosis elevadas de corticoesteroides en algunos pacientes. Por todo ello, debe darse una oportunidad a esta opción antes de aceptar el fracaso del trasplante. El MMF se utiliza como tratamiento inmunodepresor de mantenimiento y no está indicado para el tratamiento del rechazo agudo. Puede contemplarse la posibilidad de administrar anticuerpos frente a los linfocitos T a aquellos pacientes graves con resistencia a los corticoesteroides y rechazo agudo del riñón trasplantado. No obstante, deben administrarse en primer lugar los corticoesteroides i.v., pues los anticuerpos frente a los linfocitos T pueden interferir con la inmunoterapia.

### Tratamiento del rechazo celular agudo en pacientes tratados con IPCI

No existen pautas específicas de abordaje del rechazo celular agudo en pacientes tratados con IPCI. Por lo general, las estrategias de conservación del alotrasplante son congruentes con las pautas generales de abordaje del rechazo agudo; la estrategia más habitual en primera línea consiste en la administración por vía i.v. de entre 250 y 500 mg de Solu-Medrol al día durante tres días<sup>[28]</sup>. A pesar de que la mayor parte de los receptores de trasplantes que no tiene cáncer responde bien al uso de dosis elevadas de corticoesteroides<sup>[28]</sup>, no está claro si esto también es aplicable a las personas tratadas con IPCI. Por lo que respecta al pequeño estudio con 39 receptores de trasplantes tratados con IPCI, 13 de los 16 (81 %) pacientes con fracaso del alotrasplante perdieron el trasplante pese a haber usado un tratamiento agresivo con dosis elevadas de corticoesteroides<sup>[34]</sup>. Algunos de estos pacientes también se sometieron a diálisis (n = 11) o aceptaron un aumento de la inmunodepresión, con la adición de sirólimus, tacrólimus, MMF e inmunoglobulinas por vía i.v. (n = 5). No obstante, los autores del estudio también observaron EAim similares a los que se habían notificado en los ensayos de fase III, especialmente en la cohorte que no experimentó el rechazo, por lo que reflexionaron acerca de si el riesgo para los receptores de los trasplantes se debe a la aloinmunidad y el rechazo agudo del alotrasplante, en lugar de a los EAim inducidos por el tratamiento con IPCI. Estos también indicaron que los datos obtenidos podrían ser indicativos de diferencias entre los mecanismos inmunitarios que median la aparición de EAim e inmunidad del alotrasplante<sup>[34]</sup>.

Algunas de las estrategias adicionales que parecen ayudar a tratar los rechazos mediados por anticuerpos entre los pacientes sin cáncer son el intercambio plasmático y la administración por vía i.v. de inmunoglobulinas, anticuerpos frente al CD-20 y anticuerpos frente a los linfocitos T; esta última estrategia parece prolongar la supervivencia del trasplante de los receptores con resistencia a las dosis elevadas de corticoesteroides o con antecedentes de rechazo<sup>[28]</sup>. Vista la complejidad del tratamiento, para la toma de decisiones relativas a los pacientes con cáncer y rechazo del alotrasplante, es fundamental usar un enfoque multidisciplinario. Lo ideal es que se reúna un comité multidisciplinario compuesto por especialistas en nefrología y oncología, entre otros (p. ej., especialistas en urología en el caso de Romana), para abordar el caso del paciente y presentar opciones que equilibren los objetivos de conservación del trasplante y de uso del tratamiento oncológico. Dichas opciones deberían compartirse con el paciente, que debería decidir cómo proceder, tras comprender los riesgos y posibles beneficios de cada opción.

### **Conclusión del caso 2**

Se administra a Romana 500 mg de Solu-Medrol durante tres días. No obstante, la concentración de creatinina en suero sigue aumentando hasta alcanzar los 6 mg/dl a lo largo de los siguientes días. Llegados a este punto, un equipo multidisciplinario, compuesto por un oncólogo, un nefrólogo especialista en trasplantes y un urólogo, analizan posibles opciones con la paciente, entre las que se incluye la intensificación de la inmunodepresión para conservar el alotrasplante. La paciente decide renunciar a todas las estrategias de conservación de la función del trasplante, de modo que pueda continuar con el tratamiento oncológico. Por lo tanto, sigue usando el pembrolizumab y se mantiene la misma dosis del tacrólimus y la prednisona. La paciente presenta una insuficiencia renal terminal, por lo que comienza a usar hemodiálisis.

## Abreviaturas

AINE: antiinflamatorio no esteroide  
ASCO®: Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica  
ATB: antibiótico  
CPNM: carcinoma pulmonar no microcítico  
CRI: cociente de riesgos instantáneos  
CRR: carcinoma de células renales  
CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico  
EAim: evento adverso inmunomediado  
EAir: evento adverso inmunorrelacionado  
ELPT: enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante  
ESMO: Sociedad Europea de Oncología Clínica  
GI: gastrointestinal  
i.v.: intravenoso  
IC: intervalo de confianza  
IPCI: inhibidor del punto de control inmunológico  
LRA: lesión renal aguda  
MMF: micofenolato de mofetilo  
NCCN: Red Oncológica Nacional Integral de los EE. UU.  
NFC: nefropatía crónica  
NIA: nefritis tubulointersticial  
PBK: poliomavirus BK  
PD-1: receptor de la apoptosis 1  
PD-L1: ligando de la apoptosis 1  
RMLT: rechazo mediado por linfocitos T  
SG: supervivencia global  
SITC: Sociedad de Inmunoterapia frente al Cáncer  
SK: sarcoma de Kaposi  
SLP: supervivencia libre de progresión  
TC: tomografía computarizada  
TCE: tasa de control de la enfermedad  
TFT: tiempo hasta el fracaso del tratamiento  
TID: tratamiento inmunodepresor  
TRO: tasa de respuesta objetiva  
VL: venta libre

## Bibliografía

1. Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity: illustrative case and review. *The Oncologist*. 2019;24:1-8.
2. Mamlouk O, Selamet U, Machado S, et al. Nephrotoxicity of immune checkpoint inhibitors beyond tubulointerstitial nephritis: single-center experience. *J Immunother Cancer*. 2019;7:2.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Management of immunotherapy-related toxicities, v. 2.2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/immunotherapy.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/immunotherapy.pdf). Updated April 8, 2019. Accessed July 15, 2019.
4. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, et al; Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review. *Am J Nephrol*. 2017;45:160-169.
5. 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*. 2016;68:287-291.
6. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90:638-647.
7. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:936-942.
8. Centanni M, Moes DJAR, Troconiz IF, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58:835-857.
9. Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline summary. *J Clin Oncol*. 2018;14:247-249.
10. Visconti L, Cernaro V, Ricciardi CA, et al. Renal biopsy: still a landmark for the nephrologist. *World J Nephrol*. 2016;5:321-327.
11. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, et al. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:62-73.
12. Fucà G, Galli G, Poggi M, et al. Modulation of peripheral blood immune cells by early use of steroids and its association with clinical outcomes in patients with metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2019;4:e000457.
13. Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:2872-2878.
14. Horvat TZ, Adel NG, Dang T-O, et al. Immune-related adverse events, need for systemic immunosuppression, and effects on survival and time to treatment failure in patients with melanoma treated with ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2015;33:3193-3198.
15. Leighl N, Gandhi L, Hellmann M. Pembrolizumab for NSCLC: immune-mediated adverse events and corticosteroid use. *J Thorac Oncol*. 2015;10:S233.
16. Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol*. 2018;13:1771-1775.
17. Weber JS, Hodi FS, Wolchok JD, et al. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:785-792.
18. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, et al. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*. 2018;124:3706-3714.
19. Tinsley N, Zhou C, Villa S, et al. Cumulative antibiotic use and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36:3010.
20. Pinato DJ, Howlett S, Ottaviani D, et al. Antibiotic treatment prior to immune checkpoint inhibitor therapy as a tumor-agnostic predictive correlate of response in routine clinical practice. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 8):147.

21. Derosa L, Hellmann MD, Spaziano M, et al. Negative association of antibiotics on clinical activity of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell and non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2018;29:1437-1444.
22. Huemer F, Rinnerthaler G, Westphal T, et al. Impact of antibiotic treatment on immune-checkpoint blockade efficacy in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2018;9:16512-16520.
23. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-168.
24. Santini FC, Rizvi H, Wilkins O, et al. Safety of retreatment with immunotherapy after immune-related toxicity in patients with lung cancers treated with anti-PD(L)-1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):9012.
25. Reddy HG, Schneider BJ, Tai AW. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis and hepatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018;9:180.
26. Neuwirt H, Rudnicki M, Schratzberger P, et al. Immunosuppression after renal transplantation. *memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2019;1-6. <https://doi.org/10.1007/s12254-019-0507-4>.
27. Doshi MD. Chapter 16: Cancer in Solid Organ Transplantation. <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/Chapter16.pdf>. Published 2016. Accessed July 22, 2019.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(suppl 3):S1-155.
29. Duman S, Töz H, Aşçi G, et al. Successful treatment of post-transplant Kaposi's sarcoma by reduction of immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:892-896.
30. Nadri QJ, Nabi Z. Nonobstructive hydronephrosis of a kidney transplant. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2010;21:1140-1142.
31. Berger PM, Diamond JR. Ureteral obstruction as a complication of renal transplantation: a review. *J Nephrol*. 1998;11:20-23.
32. Ahmad I. Biopsy of the transplanted kidney. *Semin Intervent Radiol*. 2004;21:275-281.
33. Dao M, Pécriaux A, Bessede T, et al. BK virus-associated collecting duct carcinoma of the renal allograft in a kidney-pancreas allograft recipient. *Oncotarget*. 2018;9:15157-15163.
34. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7:106.