Arch Argent Pediatr. 2025;e202510666

Nefrotoxicidad asociada a quimioterapia: un problema que llegó para quedarse

Miguel Liern[1]

RESUMEN

En los últimos dos años, la Unidad de Nefrología de nuestro hospital registró un porcentaje creciente de consultas correspondientes a daño renal vinculado a tratamientos con quimioterapia. Este incremento podría relacionarse con diagnósticos más precisos, mayor desarrollo de terapias específicas y una mejor tasa de supervivencia.

La quimioterapia prolonga y mejora la vida de personas con cáncer, pero también puede afectar negativamente la función renal, por ello, es clave detectar de manera temprana los factores nefrotóxicos predisponentes, como el daño renal preexistente, la infiltración renal neoplásica, la presencia de metabolitos tóxicos y el sistema de transporte tubular empleado por estos fármacos, con su consecuente acumulación en el intersticio renal. Resulta fundamental instalar las medidas de prevención renal sugeridas en el marco del tratamiento quimioterápico, utilizar estos fármacos en las dosis recomendadas y realizar un monitoreo clínico estricto**.**

Palabras clave: *quimioterapia; lesión renal aguda; cáncer; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.*

doi (español): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10666
doi (inglés): http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10666.eng

Cómo citar: Liern M. Nefrotoxicidad asociada a quimioterapia: un problema que llegó para quedarse. *Arch Argent Pediatr.* 2025;e202510666. Primero en Internet 3-JUL-2025.

[1] *Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

Correspondencia para *Miguel Liern: jliern@yahoo.com*

Financiamiento*: Ninguno.*

Conflicto de intereses*: Ninguno que declarar.*

Recibido*: 10-2-2025*
Aceptado*: 31-3-2025*

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.
Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original.
No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.
Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos dos años, la Unidad de Nefrología de nuestro hospital registró un promedio de 9350 consultas ambulatorias e interconsultas, de las cuales el 0,8 % correspondió a daño renal asociado a quimioterapia. Estos datos estadísticos, coincidentes con la literatura internacional,[1] muestran un incremento progresivo con respecto a años anteriores, lo cual podría deberse, entre otras causas, a una mejor sensibilidad y especificidad diagnóstica, a un número superior de esquemas terapéuticos desarrollados y a una mayor sobrevida.

De uno u otro modo, lo cierto es que la nefrooncología representa actualmente un paradigma de dudas y acciones a las que estamos enfrentados los nefrólogos.

GENERALIDADES

Para interpretar el mecanismo de nefrotoxicidad por quimioterapia, debemos tener en claro que la fisiología renal cumple dos premisas:

- Equilibrar la carga iónica, para mantener la electroneutralidad del medio interno.
- Regular la carga osmolar, para mantener la volemia efectiva.

El desarrollo de ambas acciones requiere de un filtrado glomerular (FG) normal que actúe como sustrato hidroelectrolítico.

EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

Existe una injuria renal potencial a la que están expuestos los pacientes con patologías oncológicas no solo por la quimioterapia, sino también por el uso concomitante de antibióticos (vancomicina), antivirales (aciclovir), antifúngicos (anfotericina), contraste endovenoso, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), etc. Por la suma de estos motivos, el cuidado de los pacientes con cáncer requiere recomendaciones de seguimiento claras. Al respecto, es de buena práctica evaluar la función glomerular y tubular en los pacientes con cáncer mensualmente los primeros 6 meses de tratamiento quimioterápico y, con laboratorios dentro de valores normales, continuar con controles anuales durante por lo menos 5 años.[2]

CLASIFICACIÓN CLÍNICA Y PATOLÓGICA DE LA NEFROTOXICIDAD ASOCIADA A LA QUIMIOTERAPIA

Tubulopatías

Cuando los fármacos oncológicos son absorbidos por las células tubulares, pueden causar daño renal, ocasionalmente grave e irreversible.

Túbulo proximal

Se sabe que el cisplatino, la ifosfamida y sus metabolitos son directamente tóxicos sobre las células del túbulo proximal. Se desarrolla una acidosis tubular renal con hipopotasemia e hipofosfatemia; el síndrome de Fanconi representa la máxima expresión clínica de estas alteraciones.[3]

Además, debido a la reabsorción defectuosa de sodio, estos fármacos pueden desencadenar una excesiva pérdida de este electrolito, conocido como síndrome perdedor de sal renal (SPSR).[4]

Asa de Henle

La injuria tubular conduce a la reabsorción defectuosa en el cotransportador Na-K-2Cl (NKCC) con un incremento anormal de estos 3 electrolitos en el túbulo renal a nivel distal y una mayor reabsorción de sodio en este segmento tubular. La impermeabilidad del cloro en dicho sector genera una carga negativa que obliga, para conservar la electroneutralidad, a la secreción distal de potasio y de hidrogeniones, provocando hipopotasemia y alcalosis metabólica. Asimismo, el trastorno en la reabsorción de sodio altera la generación del gradiente de concentración medular provocando poliuria y, en consecuencia, hipovolemia.[5] Paralelamente, se afecta la reabsorción pasiva, por diferencia de gradiente, de calcio y magnesio, que conduce a una pérdida urinaria aumentada de estos electrolitos. El cisplatino es el modelo de nefrotóxico en el asa de Henle, cuyas alteraciones pueden presentarse por tiempo indeterminado.[6]

Conducto colector

Además del manejo de sodio, potasio y agua, el conducto colector participa en la homeostasis del magnesio, a través de canales de magnesio de potencial receptor transitorio melastatina subtipo 6 (TRPM6), ubicados en la membrana apical del túbulo contorneado distal renal y activamente relacionados con el canal catiónico TRPM, permeable al magnesio. El cetuximab y el panitumumab, anticuerpos monoclonales, reducen la actividad de estos receptores TRPM6.[7]

La regulación fina del balance hídrico tiene lugar también en este segmento tubular, donde la vasopresina, mediante la unión a su receptor V2, inicia una cascada de señalizaciones que resulta

en la inserción de acuaporinas (canales de agua) en la membrana apical del conducto colector, favoreciendo la reabsorción de agua.

La actividad exacerbada de este receptor se evidencia durante el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD). Este síndrome puede presentarse con el uso de vincristina y vinblastina,[8] cuya toxicidad directa sobre el eje hipotálamo-hipófisis altera la regulación osmótica normal de la secreción de la hormona antidiurética (HAD), y también por cisplatino y ciclofosfamida, que inducen la liberación de esta hormona independientemente de la osmolaridad sérica.[9,10]

Las tubulopatías referidas causan las siguientes diselectrolitemias (*Figuras 1a y b*).

Hiponatremia

Es el trastorno electrolítico más común en pacientes con cáncer, con una prevalencia de hasta el 50 %. El SIHAD y el SPSR son sus causas más frecuentes.[11]

Hipernatremia

Se desarrolla cuando existe un defecto en la síntesis o liberación de HAD (diabetes insípida central, DIC) o cuando se presenta falta de respuesta tubular a la vasopresina (diabetes insípida nefrogénica, DIN). La ifosfamida, la ciclofosfamida y el metotrexate (MTX) se asocian con ambas disnatremias.[12]

Hipomagnesemia

Se ha observado en pacientes con enfermedad oncológica, con frecuencias hasta del 45 %. Su incidencia aumenta en los que reciben cisplatino, ifosfamida, ciclosporina y tacrolimus.[13]

Entre las manifestaciones cardiológicas consecuentes, se incluyen cambios en el electrocardiograma (ECG) (ensanchamiento del complejo QRS, aplanamiento de la onda T), arritmias ventriculares y auriculares. Otros síntomas son debilidad generalizada, tetania, convulsiones, etc.

En algunos pacientes, los niveles de magnesio pueden permanecer por debajo del valor normal por tiempo prolongado, aun luego de discontinuado el tratamiento farmacológico.[3]

Hipofosfatemia

La hipofosfatemia secundaria a hiperfosfaturia, debida a la lesión del túbulo proximal, está descripta con el uso de ifosfamida y 2-sulfaniletansulfonato de sodio (MESNA), un compuesto tipo tiol que reacciona químicamente con los metabolitos de la ifosfamida y ciclofosfamida (acroleína y otros). El compromiso completo de dicha porción tubular comprende características clínicas y bioquímicas que corresponden al síndrome de Fanconi, cuyo mecanismo no está definido por completo.

Los síntomas de hipofosfatemia generalmente ocurren en niveles <1,0 mg/dl e incluyen disfunción miocárdica, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y hemólisis.[14]

Hiperfosfatemia

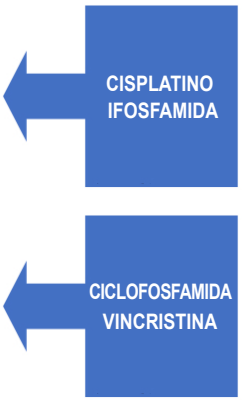
El síndrome de lisis tumoral (SLT) es la causa más frecuente, dado que los linfoblastos

Figura 1a. Manifestaciones clínicas hidroelectrolíticas causadas por la nefrotoxicidad asociada a la quimioterapia: diabetes insípida nefrogénica, secreción inadecuada de hormona antidiurética

Síntomas clínicos frecuentes: poliuria u oliguria, deshidratación, fiebre, vómitos, anorexia, alteración del sensorio, convulsiones.

DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA
- Poliuria
- Densidades urinarias <1,005
- Osmolaridad urinaria <300 mOsm/kg
- Sodio sérico >150 mEq/L

SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA
- Oliguria
- Euvolemia o hipervolemia
- Natremia <135 mEq/L
- Aumento del sodio urinario >40 mEq/L
- Osmolaridad urinaria >100 mOsm/kg H_2O
- Osmolaridad plasmática <280 mOsm/kg H_2O
- Función tiroidea y suprarrenal normales



contienen cuatro veces más fósforo intracelular que los linfocitos maduros. La liberación masiva de fósforo en sangre generalmente ocurre 24 a 48 h después de administrada la quimioterapia, alcanzando concentraciones que superan la capacidad excretora del riñón.[15]

Hiperpotasemia

Dado que la mayor concentración del potasio corporal está contenida en el espacio intracelular, la hemólisis intravascular y/o el pasaje del electrolito hacia el extracelular (SLT, rabdomiólisis, etc.) producen hiperpotasemia grave. Por su parte, la ciclosporina es un fármaco que puede causar acidosis tubular renal tipo 4 (ATR tipo 4), caracterizada por una alteración en la producción o acción de la aldosterona.[16]

Hipopotasemia

Se define como la concentración de potasio sérico <3,5 mEq/l. La hipopotasemia grave, <2,5 mEq/l, provoca rabdomiólisis y valores <2,0 mEq/l generan parálisis muscular y arritmias ventriculares (taquicardia/fibrilación ventricular). Su mecanismo responde al aumento de la excreción renal de potasio causada por cisplatino, ifosfamida y pamidronato.[11]

Hipercalcemia

La hipercalcemia activa los receptores sensibles al calcio, produciendo una reabsorción reducida de cloruro de sodio en el asa de Henle y, en consecuencia, una disminución del mecanismo de contracorriente y de la capacidad de concentración renal. Además, mitiga la respuesta a la HAD en el conducto colector, produciendo poliuria.

Los fármacos utilizados en hipercalcemias secundarias a lesiones osteolíticas, como el pamidronato y el zoledronato, pueden causar necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) variante colapsante.[17]

Injuria renal aguda (IRA)

La injuria renal intrínseca ocurre por lesión tubular; en general, aparece de manera dosis-dependiente directa.

También existen otros modelos de daño renal, como la obstrucción tubular por depósitos de cristales, como se describe con el MTX y la microangiopatía trombótica (MAT) caracterizada por anemia hemolítica, trombocitopenia y afectación de órgano blanco.[18] El cisplatino, la mitomicina C y el bevacizumab son algunos ejemplos de fármacos que causan estos eventos.[19]

Nefritis intersticial aguda (NIA)

La ifosfamida (cloroacetaldehido), el cisplatino, el MTX, los inhibidores de la calcineurina (ICN), ciclosporina y tacrolimus pueden causar este tipo de nefropatía, caracterizada por la presencia de infiltrados inflamatorios, edema y tubulitis en el compartimento intersticial.[20]

Motiva su sospecha la presencia de eosinofilia junto a eosinofiluria (eosinófilos >1 % del total de leucocitos urinarios) y diferentes grados de proteinuria predominantemente tubular. Clínicamente, se evidencia deterioro de la función renal, con poliuria e hipostenuria.[21]

Nefropatía por cristales

El uso de MTX puede provocar la precipitación de sus cristales en la luz tubular y en el túbulo intersticio renal, causando obstrucción del flujo urinario y nefropatía por cristales, respectivamente. Los factores que contribuyen al desarrollo de estos depósitos son el pH urinario, la creatinina sérica basal y el estado de hidratación del paciente.[22]

Síndrome nefrótico

Ocurre ante un daño podocitario agudo y grave, con proteinuria masiva e hipoalbuminemia. Su correlato histológico es la enfermedad por cambios mínimos y la GEFS. Estas lesiones han sido adjudicadas a varios fármacos, entre ellos el pamidronato y el interferón.[23]

Hiperfiltración

El bevacizumab, everolimus y sirolimus generan un aumento progresivo y patológico del FG, como manifestación directa de su nefrotoxicidad.[24]

La definición de hiperfiltración glomerular (HFG) ha variado entre valores de FG mayores de 125 a 140 ml/min/1,73 m^2 o una fracción de filtración (producto del cociente entre el filtrado glomerular y el flujo sanguíneo renal) mayor a 20 ml/min. La HFG por unidad nefronal es una manifestación fisiopatológica temprana de la enfermedad renal crónica y, en general, constituye un mecanismo compensatorio de la pérdida de masa renal.[25]

Inicialmente, las anormalidades tubulares primarias, consecuencia de la quimioterapia, condicionan mayor reabsorción de sodio en el

túbulo contorneado proximal y menor llegada de este catión a la mácula densa, desactivando la retroalimentación túbulo-glomerular y produciendo vasodilatación de la arteriola aferente con vasoconstricción de la eferente, perpetuando así el mecanismo de HFG y el aumento de la presión hidrostática intraglomerular con mayor tensión mecánica y ruptura de la membrana basal glomerular que, junto con la pérdida podocitaria, causan incremento progresivo de la proteinuria y finalmente GEFS.[26]

Angiogénesis: hipertensión arterial (HTA)-MAT

Los fármacos que inhiben el crecimiento del endotelio vascular (por ej.: bevacizumab), al impedir la angiogénesis, interrumpen el desarrollo neoplásico. Sin embargo, estos fármacos causan proteinuria como un marcador temprano de su toxicidad, presente en el 5 % al 15 %, y un aumento grave de la tensión arterial, producto de la MAT. Este último evento clínico eventualmente puede requerir la interrupción terapéutica.[27]

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se denomina SLT al conjunto de anormalidades metabólicas y alteraciones clínicas desencadenadas ante la destrucción de células malignas en forma espontánea o inducida por el tratamiento.[28] Presenta trastornos del metabolismo hidroelectrolítico (hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia) junto al desarrollo de lesión renal aguda. Como resultado de la hiperfosfatemia, se produce precipitación y depósitos de sales de fosfato cálcico en tejidos blandos y espacios intersticiales, que causan hipocalcemia. Además, la hiperuricemia favorece la precipitación obstructiva de cristales de urato intratubulares.[29]

Los signos y síntomas ocurren entre las 24 **h** y las 72 h posteriores al inicio de la quimioterapia, aunque también se ha observado un curso insidioso durante semanas. El compromiso renal incluye IRA con o sin oliguria, hematuria y nefrolitiasis.[30]

Las *Tablas 1a* y *b* señalan las medidas generales y específicas para el manejo de los eventos nefrotóxicos desarrollados y la *Figura 2* desarrolla un flujograma que ilustra el plan de tratamiento normatizado.

MECANISMOS DE NEFROTOXICIDAD DE FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS

Como se describe a continuación, la quimioterapia causa injuria frecuentemente vascular, glomerular y túbulo intersticial (*Tablas 2a* y *b*).

Platinos

Cisplatino

Es un fármaco altamente nefrotóxico con afectación renal en el 80 % de los niños tratados con él. Se destaca la hipomagnesemia en casi el 100 % de los casos.[32] La toxicidad renal es atribuida al estrés oxidativo, la activación de mediadores inflamatorios y la apoptosis celular.[33]

- Sobre el túbulo: el cisplatino afecta principalmente el segmento S3 del túbulo proximal, pero también puede dañar el asa de

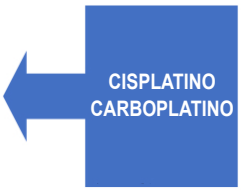
Tabla 1. Tratamiento del síndrome de lisis tumoral[31]

Expansión de volumen	Hipocalcemia	Hiperfosfatemia	Alopurinol	Rasburicasa	Terapia reemplazo renal
Dextrosa/solución salina isotónica, entre 2-3 l/día/ m^2, comenzando 2 días antes y hasta 3 días después de la quimioterapia. -Diuréticos de asa: indicados para mantener el flujo urinario a una velocidad de 100 ml/m^2/h.	Sintomática con QT prolongado: infundir gluconato de calcio 10 %, 1 a 2 mEq/k/hora en 10 a 20 min. Hipocalcemia aguda moderada a leve: -Carbonato o citrato de calcio vía oral a 50-75 mg de calcio elemental/ kg/día. -Vitamina D 1000-2000 UI.	-Quelantes de fosfato, especialmente los no cálcicos, como el sevelamer. En casos graves con riesgo de vida: terapias de reemplazo renal (preferencia por hemodiálisis).	-Dosis: 100 mg/ m^2/dosis VO o 300 mg/m^2/día EV en 3 dosis diarias. -La terapia se inicia 1 a 2 días antes de la quimioterapia y se continúa hasta 3-7 días después de su conclusión.	-La dosis recomendada es de 0,15-0,2 mg/kg/ día durante un máximo de 5 días.	Hemofiltración continua. Tienen un aclaramiento más efectivo de fosfato.

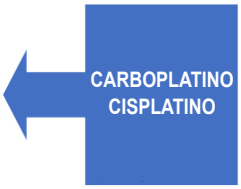
mg: miligramos; kg: kilogramo.

Figura 1b. Manifestaciones clínicas hidroelectrolíticas causadas por la nefrotoxicidad asociada a la quimioterapia: síndrome perdedor de sal, síndrome de Falconi

SÍNDROME PERDEDOR DE SAL RENAL
- Poliuria osmótica
- Sodio sérico <130 mEq/L
- Sodio urinario >100 mEq/L
- Osmolaridad plasmática <280 mOsm/kg H_2O
- Osmolaridad urinaria >300 mOsm/kg H_2O
- Eventual deshidratación hiponatrémica



SÍNDROME DE FANCONI
- Acidosis metabólica hiperclorémica
- Excreción fraccional de uratos >11 %
- Glucosuria
- Aminoaciduria
- Proteinuria tubular
- Excreción fraccional de fosforo >15 %
- Potasemia <3,5 mEq/L
- Fosfatemia <3,5 mg/dl
- Uricemia <2 mg/dl



Henle y los segmentos distales.
La participación de los transportadores orgánicos de cationes (OCT-2) es determinante para que el cisplatino cause daño intracelular a nivel tubular con aumento de la β-2 microglobulinuria y de la albuminuria.[34]

- Sobre el glomérulo: provoca vasoconstricción arteriolar, seguida de reducción del FG y consecuente injuria renal aguda no oligúrica. Por otra parte, produce compromiso

Tabla 2a. Tratamientos preventivos para la nefrotoxicidad causada por fármacos oncológicos

FÁRMACO ONCOLÓGICO	HIDRATACIÓN	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	TRR
CISPLATINO	-Hidratación adecuada 24 h antes y después del tratamiento. -Eventualmente forzar la diuresis con solución salina (100 ml/h) antes, durante y después del cisplatino.	-Amifostina-tiosulfato de sodio: protectores aprobados por la FDA para reducir el daño renal por cisplatino. Ambos pueden proteger contra las lesiones de los radicales libres. -Uso limitado en la práctica clínica. -MESNA (mercaptoetil sulfonato sódico)	-Varios factores influyen en la eliminación del fármaco durante la diálisis: 1. Tipo y frecuencia de diálisis 2. Peso molecular del fármaco 3. Unión a proteínas -ELIMINACIÓN APROXIMADA DE FÁRMACOS -Diálisis peritoneal: 10 % -Hemodiálisis: 30-50 %
IFOSFAMIDA CICLOFOSFAMIDA	-Hiperhidratación: se sugiere una infusión de solución salina isotónica 3000 ml/m^2 pre- y postalquilante.	-No evita la IRA, previene cistitis hemorrágica.	-Ambos agentes alquilantes se eliminan con diálisis.
METOTREXATE	-Administración preventiva de líquidos intravenosos y alcalinización de la orina. -Bicarbonato de sodio desde 12 h previas al MTX y seguir por 72 h. -Las infusiones alcalinas elevan el pH urinario hasta 7,0 para aumentar solubilidad del MTX y sus metabolitos.	-La Leucovorina o ácido folínico. -Indicación 24 h a 36 h después del MTX.	-La hemodiálisis con membranas de alto flujo en modalidad continua de diálisis o sesiones repetidas. -La mayor parte del MTX es intracelular y los niveles tienden a elevarse rápidamente después del cese de la diálisis.

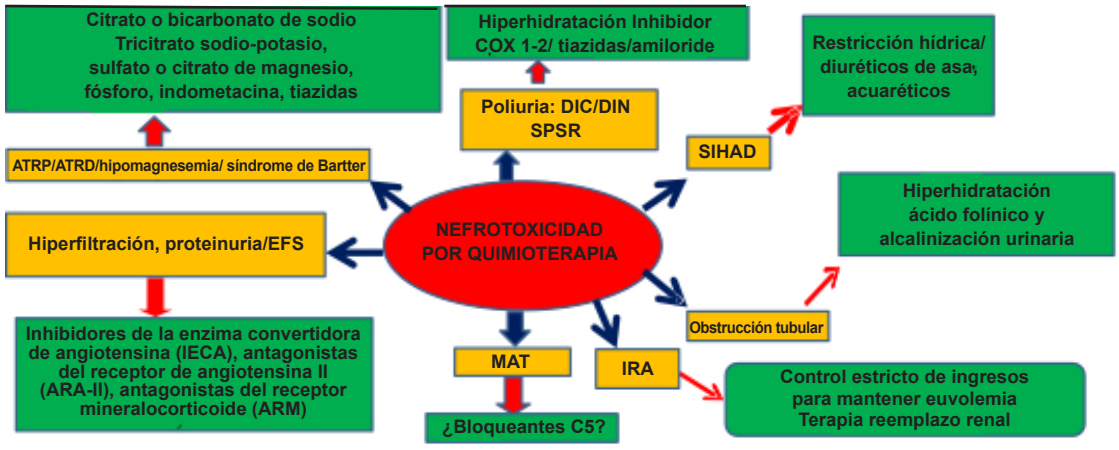
mg: miligramos, kg: kilogramo, TRR: terapia de reemplazo renal
FDA: Food and Drud Administration; IRA: injuria renal aguda; MTX: metotrexate.

Tabla 2b. Tratamiento de las diselectrolitemias

Droga oncológica	Sitio de afectación		Estado	Tratamientos
Cisplatinos Carboplatino	**Asa de Henle/TCD**	**Hipomagnesemia**	Hipomagnesemia asintomática grave (magnesemia sérica inferior o igual a 1 mg/dl o 0,4 mmol/l): infundir lentamente durante 12 h a 14 h. -Hipomagnesemia >1,2 mg/dl o 0,5 mmol/l): se puede usar magnesio oral (sulfato o citrato de magnesio).	**Utilizar sulfato de magnesio**
Cisplatino Carboplatino Ifosfamida Ciclofosfamida Azacutidina	**TCP/TC/TCD**	**Hiponatremia**	-Hiponatremia hipoosmolar aguda: -Priorizar la corrección de la hipovolemia infundiendo bolos de solución fisiológica isoosmolar hasta alcanzar la euvolemia. -Sintomática: ClNa 3 %: 1,5-2 mEq/l/h en las primeras 2 h a una velocidad no superior a 0,5 mEq/l/h, no aumentar más de 12 mEq/l dentro de las primeras 24 h.	-Hiponatremia-hiperosmolar: -Evitar soluciones con ClNa al 3 %, empeora estado hiperosmolar. -Considerar la indicación de diálisis.
Cisplatino Ifosfamida Metrotexate	**TC**	**Hipernatremia**	-Hipernatremia hipervolémica o euvolémica: -Corregir el déficit de agua por vía oral con agua libre o por vía intravenosa con agua dextrosa al 5 %. -El sodio sérico no debe corregirse más de 12 mEq/l durante las 24 h iniciales.	-Hipernatremia hipovolémica: en shock: -Expansión del volumen intravascular con 0,9 % o 0,45 % (20 ml/kg). -Luego reposición 50 % en primeras 24 h y el 50 % restante en las siguientes 48 h.
Ifosfamida MESNA Cisplatino Carboplatino Azacutidina	**TCP**	**Hipofosfatemia**	-Leve (1,8-2,5 mg/dl): sales orales de fosfato mono y dipotásico. -Moderada (1-1,9 mg/dl): infundir fosfato de sodio o potasio 4 a 8 mg/kg a pasar EV en 4-6 h. -En casos graves con riesgo de vida: terapias de reemplazo renal (preferencia por hemodiálisis).	-Pacientes críticos: fosfato de sodio o potasio 4 a 8 mg/kg. -Velocidad de 0,08 a 0,16 mmol/kg, dependiendo de la gravedad del déficit, durante 6 h.
Cisplatino Carboplatino Azacutidina Ifosfamida Pamindronato	**TCP/TCD**	**Hipopotasemia**	-Utilizar ClK o bicarbonato/citrato de potasio (según medio interno). -Dosis estimativa: 1-2 mEq/kg -También puede ser útil el uso de diuréticos ahorradores de potasio.	
	TCD/SLT	**Hiperpotasemia**	-Betaagonistas: salbutamol 4 u/kg en nebulización. -Glucosa 0,5 g/kg/hora + insulina 1 UI (SBC o EV). -Bicarbonato de sodio con su dilución fisiológica 1/6 M reducen drásticamente el potasio sérico en 30 a 60 minutos. -Resinas de intercambio catiónico (sulfonato de sodio con poliestireno) 1 g/kg.	-Anomalías en el ECG (T pico, QRS prolongado, ondas P ausentes): Infusión de gluconato de calcio 10 %: 0,5 ml/kg EV lento en 15 min para estabilizar las membranas cardíacas. -La hemodiálisis remueve 50 mEq/h y la diálisis peritoneal 10 mEq/h.

mg: miligramos; kg: kilogramo; ClNa: cloruro de sodio; ClK: cloruro de potasio; mmol: milimol; TCP: túbulo contorneado proximal; TCD: túbulo contorneado distal; TC: túbulo colector; SLT: síndrome lisis tumoral; ECG: electrocardiograma.

Figura 2. Flujograma terapéutico



DIC: diabetes insípida central; SIHAD: secreción inadecuada hormona antidiurética; DIN: diabetes insípida nefrogénica; SPSR: síndrome perdedor de sal renal; EFS: esclerosis focal segmentaria; MAT: microangiopatía trombótica; IRA: injuria renal aguda; ATRP: acidosis tubular renal proximal; ATRD: acidosis tubular renal distal; C5: C5 convertasa/receptor C5a.

tubulointersticial, secundario al daño en el asa de Henle y/o en los túbulos colectores, que altera el mecanismo de contracorriente generando poliuria e hipostenuria.[35]

- Sobre los pequeños vasos: representa la forma más grave de lesión de células endoteliales vasculares sistémica, pudiendo desarrollar los síntomas característicos del síndrome urémico hemolítico o de la púrpura trombocitopénica trombótica.[36]

Carboplatino

Es un medicamento de segunda generación, con efectos similares al cisplatino, pero de menor nefrotoxicidad, dado que carece de afinidad por el transportador de cationes orgánicos tipo 2 (OCT-2). No obstante, la hipomagnesemia constituye la principal manifestación de toxicidad tubular.[37]

Agentes alquilantes

Ifosfamida

Produce la acroleína, metabolito activo responsable de producir cistitis hemorrágica y el cloroacetaldehído, metabolito nefrotóxico.[38]

Los factores de riesgo para desarrollar toxicidad renzal incluyen: enfermedad renal preexistente, infiltración tumoral del riñón, radioterapia sobre el tejido renal, edad menor a 5 años y dosis acumulada superior a 60-80 g/m^2.[39] Causa acidosis tubular renal proximal, SIHAD y, en menor medida, diabetes insípida nefrogénica (DIN).[40]

Ciclofosfamida

Estructuralmente similar a la ifosfamida, pero con metabolitos menos nefrotóxicos,[41] su efecto secundario más relevante es la hiponatremia dilucional, resultado del SIHAD. El mecanismo no está completamente aclarado, pero los aumentos de la secreción de la vasopresina y de la permeabilidad de las acuaporinas junto a la regulación positiva del receptor V2 parecen involucrados.[42]

Antimetabolitos

El MTX es un antimetabolito que inhibe competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa, convirtiendo el dihidrofolato en tetrahidrofolato. Así, el uso de MTX bloquea la síntesis de ADN, inhibiendo la división celular.[43]

Causa vasoconstricción de la arteriola aferente con reducción del FG y obstrucción tubular por precipitación de cristales. Ambos mecanismos fisiopatogénicos se potencian con la presencia de orinas ácidas y conducen generalmente a una IRA reversible.[44]

Inmunomoduladores

Los inmunomoduladores como la interleucina 2, e interferones alfa, beta y gamma pueden afectar los pequeños vasos sanguíneos y causar proteinuria significativa leve, aunque en algunos casos puede ser masiva.[45]

Inhibidores de las vías del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)

El bevacizumab, inhibidor del VEGF y

los inhibidores de tirosina-cinasa (sunitinib y sorafenib), que actúan bloqueando la señalización del receptor del VEGF, pueden causar desde proteinuria significativa hasta síndrome nefrótico. También ocasionan vasculitis y HTA.[46]

Los inhibidores de tirosina-cinasa (sunitinib y sorafenib), que actúan bloqueando la señalización del receptor del VEGF, pueden causar desde proteinuria significativa hasta síndrome nefrótico.[47]

Bifosfonatos

Pamidronato: es un tratamiento coadyuvante en hipercalcemias secundarias a lesiones osteolíticas o a la resorción ósea osteoclástica. Genera desde proteinuria significativa hasta glomeruloesclerosis colapsante, especialmente con el uso de dosis altas durante tratamientos prolongados.[48]

Inhibidores (mTOR)

Rapamicina: puede causar el eventual desarrollo de proteinuria patológica como consecuencia de un mecanismo de HFG a partir de cambios hemodinámicos (aumento del flujo sanguíneo renal y de la presión intraglomerular). Esta proteinuria es un efecto secundario reconocido y, si bien generalmente se normaliza al interrumpir el fármaco, ocasionalmente puede hacerse masiva reflejando un patrón de GEFS.[49]

Antraciclinas

Doxorrubicina (adriamicina): este antibiótico antitumoral antraciclínico posee efecto inhibitorio sobre la síntesis de ADN. Su potencial nefrotoxicidad, evidenciada como MAT, NIA y GEFS, se considera eventos adversos limitantes graves, los cuales pueden ocurrir durante la terapia o incluso años después.[50]

CONCLUSIONES

La quimioterapia prolonga y salva la vida de pacientes con enfermedades malignas, sin embargo, su empleo puede resultar perjudicial para el riñón. Por lo expuesto, es esencial el reconocimiento temprano de los factores específicos de riesgo nefrotóxico como la HFG, la biotransformación renal a metabolitos activos tóxicos, el aumento de la concentración de fármacos en la médula y el intersticio renal, la captación apical y el transporte basolateral de las drogas a través de los transportadores aniónicos y catiónicos orgánicos.

Finalmente, es vital la indicación de la dosis correcta y la realización de un monitoreo estricto durante la terapia. ■

REFERENCIAS

1. Garcıa-Carro C, Draibe J, Soler MJ. Onconephrology: update in anticancer drug-related nephrotoxicity. *Nephron.* 2023;147(2):65-77.
2. Skinner R, Wallace WHB, Levitt GA. Long□term follow□ up of children treated for cancer: why is it necessary, by whom, where and how? *Arch Dis Child*. 2007;92(3):257-60.
3. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(1):7-17.
4. Palmer BF, Clegg DJ. Cerebral salt wasting is a real cause of hyponatremia: Commentary. *Kidney360.* 2022;4(4):e445-7.
5. Kooijmans E, Bökenkamp A, Tjahjadi N, Tettero J, van Dulmen□den Broeder E, Van der Pal, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(3):CD008944.
6. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, et.al. Risk Factors for Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Potential of Magnesium Supplementation for Renal Protection. *PLoS One*. 2014;9(7):e101902.
7. Schlingmann KP, Weber S, Peters M, Niemann Nejsum L, Vitzthum H, Klingel K, et al. Hypomagnesemia with secondary hipocalcemia is caused by mutations in TRPM6, a new member of the TRPM gene family. *Nat Genet*. 2002;31(2):66-70.
8. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(1):144-53.
9. Tan AC, Marx GM. Cisplatin-induced syndrome of inapropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) with life-threatening hyponatraemia. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr2017222948.
10. Febvey-Combes O, Guitton J, Marec-Berard P, Faure-Conter C, Blanc E, Chabaud S, et.al. Renal toxicity of ifosfamide in children with cancer: an exploratory study integrating aldehyde dehydrogenase enzymatic activity data and a wide-array urinary metabolomics approach. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):196.
11. Yarandi N, Shirali AC. Onconephrology: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis*. 2023;82(6):743-61.
12. Santos MLC, de Brito B,B da Silva FAF, Botelho ACDS, de Melo F.F Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol*. 2020;11(4):190-204.
13. Saillant A, Try M, Laparra A, Lecoq AL, Zaidan M. Principaux troubles hydro-électrolytiques chez le patient de cancérologie. *Bull Cancer*. 2024;111(7-8):687-700.
14. Kita Y, Shirai S, Koyama T, Makinouchi R, Machida S, Matsui K, et.al. Fanconi syndrome with karyomegalic interstitial nephritis after ifosfamide treatment for osteosarcoma: a case report. *CEN Case Rep*. 2025;14(1):65-70.
15. Grewal K, Herrity E, Pasic I. Tumour lysis syndrome. *CMAJ*. 2023;195(14):E515.
16. AL-Omairi A, Abdulnasser Obaid M, Agrawal I, Abdalla A, Al Rawas A. Calcineurin Inhibitor-Induced Type IV Renal Tubular Acidosis in Post-Bone Marrow Transplant: Review of Pathophysiology and Principles of Management. *Cureus,* 2023;15(6):e40215.
17 Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2008;74(1):1385-93.
18. Genest D Patriquin C, Licht C, John R , Reich H. Renal Thrombotic Microangiopathy: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(5):591-605.
19. Aklilu AM, Shirali AC. Chemotherapy-Associated Thrombotic

Microangiopathy. *Kidney360*. 2023;4(3):409-22.
20. Martínez-Valenzuela L, Draibe J, Fulladosa X, Gomà M, Gómez F, Antón P, et al. Acute Tubulointerstitial Nephritis in Clinical Oncology: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2326.
21. Chen C, Xie D, Gewirtz D, Li N. Nephrotoxicity in Cancer Treatment: An Update. *Adv Cancer Res*. 2022;155:77-129.
22. Perazella M, Herlitz L. The Crystalline Nephropathies. Kidney Int Rep. 2021;6(12): 2942-57.
23. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1770-81.
24. Müller-Krebs S, Weber L, Tsobaneli J, Kihm L, Reiser J, Zeier M, et al. Cellular Effects of Everolimus and Sirolimus on Podocytes. *PLoS One*. 2013;8(11):e80340.
25. Helal I, Fick-Brosnahan G, Reed-Gitomer B, Schrier R. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(5):293-300.
26. Kataoka H, Nitta K, Hoshino J. Glomerular hyperfiltration and hypertrophy: an evaluation of maximum values in pathological indicators to discriminate “diseased” from “normal”. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1179834.
27. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1129-36.
28. Criscuolo M, Fianchi L, Dragonetti G, Pagano L. Tumor lysis syndrome: review of pathogenesis, risk factors and management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(2):197-208.
29. Lupușoru G, Ailincăi I, Frățilă J, Ungureanu O, Văcăroiu LL, Lupușoru M, et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. *Biomedicines*. 2022;10(5):1012.
30. Cheung W, Hon K, Fung CH, Leung A. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context*. 2020;9:2019-8-2.
31 Li D, Qin C, Wang H, Du D, Wang Y, Du Q, et al. Assessing the risk of tumor lysis syndrome associated with the use of antineoplastic agents: a real-world pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database. *Ther Adv Drug Saf*. 2024;15: 20420986241274909.
32. Barton CD, Pizer B, Jones C, Oni L, Pirmohamed M, Hawcutt DB. Identifying cisplatin-induced kidney damage in paediatric oncology patients. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(9):1467-74.
33. McMahon KR, Harel-Sterling M, Pizzi M, Huynh L, Hessey E, Zappitelli M. Long-term renal follow-up of children treated with cisplatin, carboplatin, or ifosfamide: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(12):2311-20.
34. Yokoo S, Yonezawa A, Masuda S, Fukatsu A, Katsura T, Inui K. Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agent-induced nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol*. 2007;74(3):477-87.
35. Zhang J, Ye Z, Tew K, Townsend D. Cisplatin chemotherapy and renal function Adv Cancer Res. 2021;152:305-27.
36. Van der Gaag S, Labots M, Swart E, Crul M. Reducing renal function assessment prior to platinum-based chemotherapy: a real-world evaluation. *Acta Oncol*. 2024;63:169-74.
37. Burger H, Zoumaro-Djayoon A, Boersma AWM, Helleman J, Berns EMJJ, Mathijssen RHJ, et al. Differential transport of platinum compounds by the human organic cation transporter hOCT2 (hSLC22A2). *Br J Pharmacol.* 2010;159(4):898-908.
38. Buttemer S, Pai M, Lau K. Ifosfamide induced Fanconi syndrome. *BMJ Case Rep.* 2011;2011:bcr1020114950.
39. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(8):1220-33.
40. Mc Donald D, Sherlock M, Thompson C J. Hyponatraemia and the syndrome of inappropriate antidiuresis (SIHAD) in cancer. *Endocr Oncol*. 2022;2(1):R78-89.
41. Parikh S, Pettit L, AbdelGadir H. Severe hyponatraemia in two patients with breast cancer caused by low-dose cyclophosphamide and precipitated by aprepitant. *BMJ Case Rep*. 2022;15(3):e248408.
42. Workeneh BT, Jhaveri KD, Rondon-Berrios H. Hyponatremia in the cancer patient. *Kidney Int*. 2020;98(4):870-82.
43. Tentoni N, Hwang T, Villanueva G, Combs R, Lowe J, Ramsey L, et.al. Early therapeutic drug monitoring of methotrexate and its association with acute kidney injury: A retrospective cohort study. *Cancer Med.* 2024;13(17):e70176.
44. Daetwyler E, Bargetzi M, Otth M, Scheinemann K. Late effect of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors - a systematic review. *BMC Cancer*. 2022;22(1):267.
45. Juliar BA, Stanaway IB, Sano F, Fu H, Smith K, Akilesh S, et.al. Interferon-γ induces combined pyroptotic angiopathy and APOL1 expression in human kidney disease. *Cell Rep*. 2024;43(6):114310.
46. Li M, Kroetz D. Bevacizumab-Induced Hypertension: Clinical Presentation and Molecular Understanding. *Pharmacol Ther*. 2018;182:152-60.
47. Machado F, Kuriki P, Fujihara C, Fanelli C, Arias S, Malheiros D, et.al. Chronic VEGF Blockade Worsens Glomerular Injury in the Remnant Kidney Model. *PLoS One*. 2012;7(6):e39580.
48. Jackson C, Freeman ALJ, Szlamka Z, Spiegelhalter DJ. The adverse effects of bisphosphonates in breast cancer: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246441.
49. Liern M, Dereyes V, Fayad A, Vallejo G. Uso del sirolimus en pacientes con síndrome nefrótico córtico-resistente primario. *Nefrologia (Madr)*. 2012;32(3):321-8.
50. Pilco-Ferreto N, Calaf G. Influence of doxorubicin on apoptosis and oxidative stress in breast cancer cell lines. *Int J Oncol*. 2016;49(2):753-62.