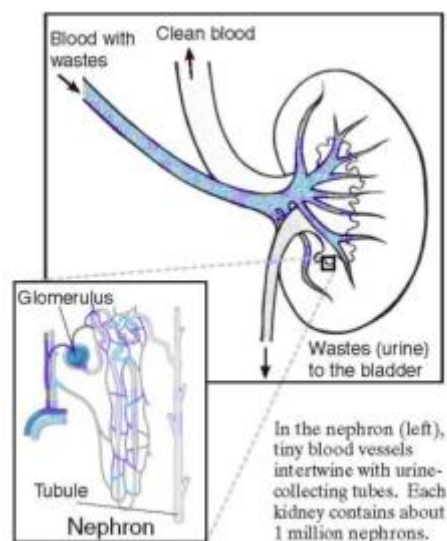


Función renal y fármacos contra Gist

El doctor Benjamin Humphreys, nefrólogo del Hospital Brigham y del Instituto Dana Farber Cancer., nos explica en una entrevista realizada por la asociación de pacientes <http://www.gistsupport.org/> los daños que pueden producir en el riñón los fármacos contra Gist.

1) Explique brevemente la estructura y la función del riñón, en particular la unidad de filtración glomérulo renal.



El riñón tiene dos funciones principales:

- **Filtrar la sangre para regular los líquidos, electrolitos y la presión arterial,** y
- **Actuar como un órgano endocrino para regular la producción de células rojas de la sangre y la médula ósea.**

La unidad funcional del riñón es la nefrona, y los humanos tienen alrededor de un millón de nefronas en cada uno de sus riñones. El jefe de la nefrona es la glomérulo - esta estructura tiene la forma de una pelota, y la sangre entra en un lado donde se filtra para crear lo que se convertirá en la orina. Sin embargo, las células y proteínas más grandes se mantienen dentro de la corriente de la sangre - que se mantienen fuera de la orina. Este filtrado se desplaza entonces a través de un tubo largo, el cuerpo de la nefrona, donde el agua y los electrolitos se reabsorben en el torrente sanguíneo a excepción de una pequeña fracción de lo que finalmente sale de la nefrona en el otro extremo, viajando en el conducto colector, el uréter y luego a la vejiga. Las toxinas y medicamentos que no son reabsorbidos terminan en la orina.

Para ilustrar la reabsorción que pasa después de que se formó la filtrado en el glomérulo, alrededor de 180 litros de filtrado se forman en una persona cada día, pero sólo alrededor de 1,5 litros de orina se excretan en última instancia. Por lo tanto, la orina representa menos del 1% de lo que realmente se filtra en el glomérulo.

2) Describa los efectos tóxicos renales que se producen con los fármacos contra el cáncer.

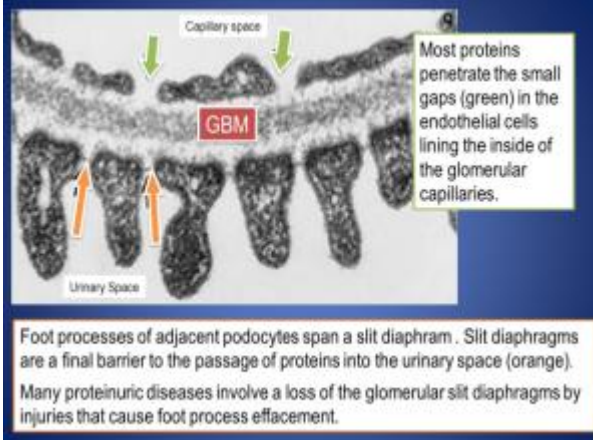
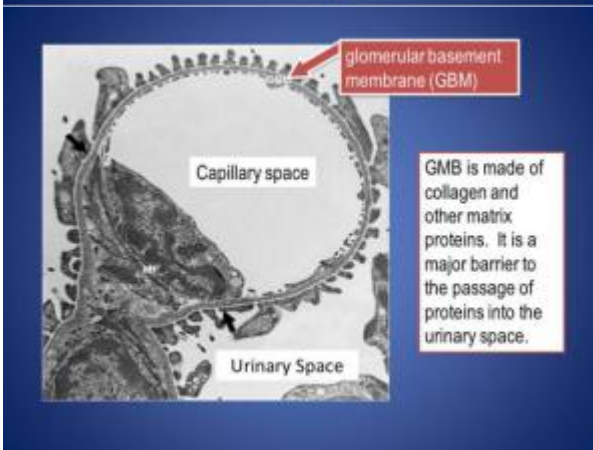
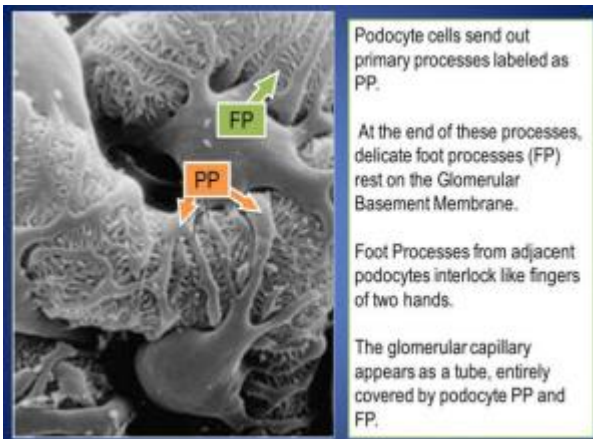
Las terapias dirigidas contra el cáncer han tenido un enorme impacto positivo en el tratamiento de muchos tipos de cáncer, y GIST, por supuesto, es quizás el mejor ejemplo. A pesar de su eficacia, las esperanzas iniciales de que esta clase de terapia tuviera pocas o ninguna toxicidad han dado paso a un reconocimiento de que hay efectos secundarios únicos de esta clase de drogas. En el riñón, los dos tipos más comunes de toxicidad son:

- **hipertensión (que refleja los efectos combinados de los riñones, los vasos sanguíneos y el corazón), y**
- **proteinuria, o filtración de proteínas en la orina.**

3) Explique brevemente los mecanismos moleculares de estas toxicidades.

Los mecanismos de la hipertensión inducida por la terapia anti-VEGF no se entienden completamente, pero en los últimos tres años se han registrado avances importantes en la comprensión de algunos efectos de la fisiopatología. La secreción de VEGF por el cáncer es una forma mediante la cual el tumor atrae nuevos vasos sanguíneos (el proceso de la angiogénesis tumoral), para que pueda recibir los nutrientes que necesita para crecer. Pero resulta que el VEGF también promueve la relajación de los vasos sanguíneos normales, especialmente en la microcirculación del resto del cuerpo. Cuando la señalización VEGF es bloqueada por las terapias dirigidas, el efecto relajante es bloqueado, causando vasoconstricción sistémica. Este estrechamiento del calibre de la microcirculación obliga al corazón para bombear más fuerte para suministrar la misma cantidad de sangre a los órganos, el aumento de la presión arterial. Es probable que los fármacos anti-VEGF también afecten a la capacidad del riñón para regular el equilibrio de sodio, que en última instancia es el principal regulador de la presión arterial. Esta es una importante área de futuro de la investigación.

Cómo las terapias dirigidas causan la proteinuria es menos clara. El glomérulo es la unidad de filtrado en el riñón, normalmente permitiendo que pasen los fluidos, pero no las proteínas. En última instancia el fluido filtrado por el glomérulo se convierte en la orina. El tipo de célula central en el filtro glomerular es el podocito - una célula que forma una delicada barrera selectiva a la sangre. Los podocitos también resultan ser entre las células secretoras de lo más altamente posible de VEGF en todo el cuerpo. VEGF Podocito actos derivados de las células endoteliales cercanas para ayudar a mantener la función barrera de los glomérulos intactos. Las terapias anti-VEGF interrumpen esta señalización, aunque el mecanismo exacto es desconocido. Una vez dañado, el filtro se convierte en podocitos con fugas, permitiendo que la proteína vaya la orina. [Vea las micrografías electrónicas siguientes que ilustran las estructuras que realizan la filtración del riñón. Estas micrografías están en el sitio web NIDDK]



Un aspecto particularmente interesante de estas toxicidades es que, en algunos casos, parece que los pacientes que desarrollan hipertensión pueden tener una respuesta al cáncer superior a la terapia dirigida. Esto es porque a diferencia de la quimioterapia tradicional, en que la toxicidad generalmente se representa un efecto "fuera de diana" que era inesperada, las toxicidades de las terapias dirigidas representan efectos "en la diana", es decir, consecuencias de bloquear las vías de señalización que estaban destinados a bloquear. Así que los pacientes que desarrollan hipertensión, lo hacen porque su vía VEGF ha sido bloqueado eficazmente. Esto le da la confianza de que su camino de tumores VEGF está siendo bloqueado, proporcionando una explicación de por qué los pacientes que desarrollan hipertensión tienen resultados superiores en algunos casos. Esta idea está siendo probada prospectivamente, los investigadores están evaluando si el aumento de la dosis de las terapias anti-VEGF en pacientes que no desarrollan hipertensión mejora su resultado contra cáncer.

Hay muchas preguntas sin respuesta en este ámbito: ¿Podría también la proteinuria correlacionarse con los resultados, ya que también es una toxicidad "en blanco"? ¿Cuáles de las vías no-VEGF que muchos antiangiogénicos también inhiben - tal como la vía de PDGF en el caso de imatinib – podrían tenerse en cuenta para algunas de las toxicidades? ¿Cómo se deben manejar mejor estas toxicidades para optimizar el beneficio contra el cáncer y reducir al mínimo la morbilidad muy real que pueden causar por la hipertensión no controlada o proteinuria? ¿Los efectos tóxicos adicionales hacen que los pacientes viven más tiempo en el tratamiento?

4) ¿Qué síntomas pueden notar los pacientes que experimentan estas toxicidades? ¿Qué exámenes clínicos se realizan para controlar la función renal?

La **hipertensión** es generalmente asintomática - la razón por la que el monitoreo regular es importante. Con la presión arterial muy alta, los pacientes pueden desarrollar dolor de cabeza, alteraciones visuales, dolor en el pecho o dificultad para respirar.

La prueba clínica más común utilizada para medir la función renal es la **creatinina sérica**. Esta es una prueba muy común que la mayoría de los pacientes .Cuando se eleva la creatinina sérica, indica que el riñón no está funcionando tan bien como debería, ya que el riñón excreta normalmente creatinina eficiente. Por lo tanto, la acumulación de creatinina (por lo general) significa que el riñón no está filtrando creatinina, y todo lo demás, como debe ser.

Otra prueba clínica común que refleje la función renal es **el análisis de orina**. Esto puede indicar si el riñón tiene una fuga de proteínas o células de la sangre. Cualquiera de ellas podría indicar un problema potencial del riñón, aunque también pueden ser anormales por otras razones, tales como infección del tracto urinario o piedras en los riñones.

5) ¿Cómo afecta la disfunción renal al cuerpo a corto y largo plazo?

A **corto plazo**, la lesión renal puede conducir a la acumulación de toxinas y el líquido, causando hinchazón, presión arterial alta y anormalidades de laboratorio. Si el riñón está herido muy grave, se puede apagar por completo y deja de producir orina. En este caso podría ser necesario realizar una diálisis. Afortunadamente, el riñón tiene una fuerte capacidad de repararse a sí mismo, y a menudo los pacientes se recuperan y se salen de la diálisis cuando sus riñones comienzan a funcionar de nuevo.

A **largo plazo**, la lenta pérdida de la función renal puede conducir a la hipertensión, hinchazón, anemia y trastornos del metabolismo óseo. También hay una fuerte asociación entre la enfermedad renal crónica y enfermedades del corazón. También puede obstaculizar la capacidad del cuerpo para excretar drogas - por lo que es más difícil de administrar de forma segura ciertas terapias.

6) ¿Qué medidas se deben tomar si la disfunción renal inducida por fármacos se observa en un paciente con GIST?

Esto dependerá de cómo sea la disfunción. En el caso de la hipertensión, esto es casi siempre tratable con medicamentos antihipertensivos. Con el desarrollo de proteinuria, por lo general los pacientes pueden seguir la terapia, pero requieren de un monitoreo de la cantidad de proteína en la orina, y potencialmente nuevos medicamentos que reduzcan el nivel de proteinuria. La mayoría de las veces estas complicaciones pueden ser manejadas por el oncólogo, pero a veces consultar con el nefrólogo puede ser útil. Un aumento sostenido de la creatinina sérica por lo general debe ser evaluado por un nefrólogo también.

Hay varias cosas que un paciente con enfermedad renal crónica (CKD, el plazo de un daño permanente, como se refleja en la elevación sostenida de la creatinina sérica) puede hacer para ayudar a evitar un mayor daño a los riñones. Deben evitar el contraste yodado cuando sea posible (el tinte que se da el TAC), ya que esto puede conducir a un empeoramiento agudo de la función renal. Los pacientes que tienen una creatinina normal pueden someterse al TAC con medio de contraste de forma segura. Los pacientes con GIST y ERC deben evitar los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, Aleve, etc...) que a veces puede ser difícil para los pacientes con GIST, ya que algunas terapias como Glivec causan dolores y molestias como un efecto secundario. Sin embargo, estos medicamentos de venta libre también pueden dañar los riñones si se toman regularmente (de vez en cuando está bien). La atención al control de la presión arterial es importante, y una dieta baja en sal puede ayudar, pero se requieren medicamentos generalmente antihipertensivos. La [National Kidney Foundation](#) tiene un sitio útil, orientado al paciente que aborda muchas de estas cuestiones con más detalle.

Fuente:

[GIST SUPPORT
INTERNATIONAL](#)

