Farmacéuticos
Consejo General de Colegios Farmacéuticos
REGISTRO DE SALIDA
5446
15/06/2021
07205446150621

Circular 553/21

ASUNTO

Punto Farmacológico nº 153 “Cáncer renal”

DESTINATARIO

Ilmo/a. Sr/a. Presidente/a del Colegio Oficial de Farmacéuticos

Para su conocimiento y efectos oportunos, adjunto se remite el Punto Farmacológico nº 153 “Cáncer renal”.

Se sugiere el empleo de este documento con motivo de la celebración el día 17 de junio del ***Día Mundial del Cáncer Renal.***

Además, se adjunta nota de prensa, así como una serie de mensajes e imágenes a utilizar en redes sociales, por si pueden ser de utilidad al dar difusión a este informe.

Madrid, 15 de junio de 2021

LA SECRETARIA GENERAL

eh/DGP

C/ Villanueva, 11, 7ª planta - 28001 Madrid | T. (+34) 91 431 25 60 | congral@redfarma.org

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

Farmacéuticos
Consejo General de Colegios Farmacéuticos

153
Junio 2021

CÁNCER RENAL

Punto Farmacológico

SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción: definición y clasificación

III. Etiopatogenia

IV. Epidemiología

V. Aspectos clínicos

VI. Tratamiento

- Tratamiento farmacológico
  - Inhibidores de tirosina cinasas
  - Inhibidores de mTOR
  - Anticuerpos monoclonales
- Terapias no farmacológicas
- Estrategias terapéuticas

VII. Prevención

VIII. El papel asistencial del farmacéutico

IX. Bibliografía

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

JUSTIFICACIÓN

El jueves 17 de junio de 2021 se celebra el Día Mundial del Cáncer Renal, una efeméride impulsada anualmente por la *Coalición Internacional del Cáncer de Riñón* (IKCC, por sus siglas en inglés), que engloba a más de 30 organizaciones a nivel mundial. El lema seleccionado por esta institución para este año es el de "Necesitamos hablar sobre cómo nos sentimos", que subraya la necesidad de cuidar el bienestar psicológico de las personas afectadas por el cáncer de riñón. Esta fecha representa una oportunidad para crear conciencia sobre la relevancia clínica y social de la patología, así como sobre las estrategias que contribuyen a su prevención, entre las que destacan algunas medidas profilácticas generales frente a la aparición de diversos tipos de tumores, tales como la evitación del hábito tabáquico, el control de la presión arterial, la práctica regular de ejercicio físico, el mantenimiento de un peso saludable o la realización de revisiones médicas periódicas.

El cáncer renal es una enfermedad escasamente conocida en comparación con otros tipos de tumores, al menos en parte por su carácter asintomático en los estadios iniciales, que permite que los pacientes desarrollen una vida normal y dificulta que busquen atención médica hasta fases más avanzadas, en que sí puede *dar la cara* con señales de alerta como dolores en la región lumbar, un bulto o protuberancia en un costado o la presencia de sangre en la orina. No obstante, suele diagnosticarse de forma incidental al realizar una prueba de imagen –esencialmente a nivel abdominal– por otro problema de salud. Por ello, es necesario reincidir sobre las medidas de prevención de una enfermedad que se sitúa como el 14º tipo de cáncer más frecuente en todo el mundo, con más de 400.000 nuevos casos anuales. El cáncer renal, y especialmente su subtipo mayoritario (el carcinoma de células claras), es más común en hombres que en mujeres, siendo su incidencia también mayor en los países desarrollados. En España, cada año se suelen diagnosticar más de 7.300 nuevos casos y provoca más de 2.000 muertes.

Por todo ello, y dado el marcado empeoramiento del pronóstico conforme se detecta en estadios más avanzados (la supervivencia puede alcanzar el 95% a los 5 años si se diagnostica en estadio I), se revela fundamental la labor de informar rigurosamente y sensibilizar a la sociedad sobre esta enfermedad, y contribuir a que las personas –sobre todo aquellas consideradas de riesgo– tomen conciencia de su importancia. Con este fin el Consejo General de Colegios Farmacéuticos quiere participar de la celebración del Día Mundial con la publicación del Punto Farmacológico nº 153, un informe técnico que aborda resumidamente el conocimiento sobre la epidemiología, la fisiopatología y los aspectos clínicos más relevantes del cáncer renal, describiendo en detalle el estado actual de la farmacoterapia. Centra el foco, finalmente, sobre el papel asistencial que el profesional farmacéutico, desde los distintos ámbitos de actuación profesional, puede desarrollar para con los pacientes de cáncer renal y la población general, en términos de educación sanitaria orientada a la prevención, la detección precoz y la optimización del tratamiento farmacológico.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

INTRODUCCIÓN: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Los tumores genitourinarios abarcan una serie de entidades muy variadas entre sí, con una amplia variabilidad en cuanto a historia natural, que determina un pronóstico y un manejo muy diferente entre las distintas patologías. El más frecuente de ellos es el cáncer de próstata (representa hasta el 20% de todos los tumores en varones), que se diagnostica en fases tempranas en una alta proporción de pacientes, lo cual permite instaurar un tratamiento curativo y, así, las tasas de mortalidad son más bajas en comparación con otros tipos de neoplasias. Entre los tumores de la vía urinaria, el más frecuente es el carcinoma urotelial vesical, sexto tumor en frecuencia, donde la multifocalidad y recurrencia local definen su manejo en la enfermedad localizada.

Pero ha sido sin duda en el cáncer de riñón[1] donde el desarrollo de la biología molecular y la terapia diana ha revolucionado el manejo y mejorado en mayor medida el pronóstico de la enfermedad. Bajo el amplio término de cáncer renal se engloban un grupo de tumores histológicamente heterogéneos que se generan en el parénquima y en la pelvis del riñón (IARC, 2020), esto es, la práctica totalidad de casos derivan de células epiteliales ubicadas en el revestimiento de los túbulos renales (corteza renal). También se emplean los términos *carcinoma de células renales* o *adenocarcinoma renal*. En líneas generales, el cáncer renal se produce cuando las células sanas de un riñón o de ambos mutan y crecen descontroladamente para formar una masa o tumor cortical renal.

La clasificación del cáncer renal puede hacerse atendiendo a 2 criterios principales. En primer lugar, considerando la evaluación histológica (tipo celular) y molecular, que determinan el patrón de crecimiento, el cáncer renal se puede dividir en diferentes subtipos histológicos (acinar, papilar, sarcomatoide), en los que, en los últimos años, se han encontrado, además, determinadas alteraciones moleculares asociadas. Por ello, de cara a mejorar la clasificación de los subtipos de cáncer renal, se coordinó una reunión de expertos que propuso la *clasificación de Vancouver* (Srigley *et al*., 2013). Frecuentemente, el tumor renal tiene más de un tipo celular, pero es el tipo predominante el que determina la clasificación de la neoplasia. Los principales subtipos en los que se divide el cáncer renal maligno que aparece de forma esporádica, no asociado a un síndrome hereditario, se describen en la Tabla 1.

A grandes rasgos, el carcinoma renal de células claras (CRCC) es la forma más común (en torno al 80%), siendo el carcinoma renal papilar o cromofílico el segundo tipo más común (hasta 10-15%); estos cánceres forman dedos pequeños o papilas, parecidos a proyecciones, por una sola parte o distribuidos por todo el tumor. Por su parte, el carcinoma renal de células cromófobas es el tercer tipo más común (≈5%), consistente en células pálidas, como el de células claras, aunque son mucho más grandes y con ciertas particularidades histológicas. Se estima que entre el carcinoma renal de tipo papilar y el de tipo cromófobo constituyen el 80% de los tumores de riñón que no son de células claras. El cuarto tipo es el carcinoma renal del túbulo colector, muy raro, cuya característica principal consiste en que las células cancerosas forman conductos irregulares. Finalmente, el restante 5% de los cánceres renales tienen una apariencia que no corresponde a ninguna de las otras categorías mencionadas. Los oncocitomas serían considerados un subtipo histológico de carácter benigno. El cáncer renal que ocurre en la edad pediátrica, conocido como *tumor de Wilms* o *nefroblastoma*, es una entidad diferente que no se incluye en el enfoque del presente artículo.

Por otro lado, según la evaluación del estadio y del riesgo, el cáncer renal se clasifica de acuerdo a los criterios de 2017 del *American Joint Committee on Cancer* (Amin *et al*., 2017), en su 8ª edición, para la cual se han propuesto modificaciones posteriormente (Shao *et al*., 2018). Esta clasificación se actualiza periódicamente implantándose cada nueva edición en una fecha concreta (la 8ª edición entró en vigor el 1 de enero de 2018) para facilitar la sincronización de los cambios de todo el colectivo sanitario. Se basa en el tamaño del tumor

[1] Para un recuerdo anatómico y de la fisiología renal, se recomienda consultar la revisión publicada previamente en *Panorama Actual del Medicamento* (Cuéllar, 2017).

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

primario junto a la invasión o no de estructuras vecinas y el nivel por el que avanza el tumor a lo largo de la vena cava (T), la afectación de ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M) (Tabla 2).

Tabla 1. Principales subtipos de cáncer renal según la *Clasificación de Vancouver*.

Carcinoma renal de células claras	Constituye el 75-80% de los tumores renales
Carcinoma renal papilar de tipos I y II	Constituye entre el 7 y el 15% de los tumores renales
Carcinoma renal cromófobo	Constituye aproximadamente el 5% de los casos
Carcinoma renal asociado a translocación *Xp11*	Carcinomas poco frecuentes, con mayor incidencia en pacientes jóvenes
Carcinoma de los ductos colectores de Bellini	Constituye menos del 1%. Estos tumores provienen de la nefrona distal o ductos de Bellini
Carcinoma medular	Un subtipo raro de cáncer renal que se considera una variante del anterior
Transformación sarcomatoide del carcinoma renal	Se considera una desdiferenciación de cualquiera de los subtipos renales y ocurre en un 5% de los tumores de esta localización. Tienen un peor pronóstico independientemente del subtipo del que procedan

Tabla 2. Clasificación del tumor renal según su estadio. Clasificación AJCC, 8ª edición (Amin *et al*., 2017).

Estadio	Tumor primario
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No existe evidencia de tumor primario
T1a	Tumor ≤ 4 cm de diámetro máximo limitado al riñón
T1b	Tumor > 4 cm y ≤ 7 cm de diámetro máximo limitado al riñón
T2a	Tumor > 7 cm y ≤ 10 cm de diámetro máximo limitado al riñón
T2b	Tumor > 10 cm de diámetro máximo limitado al riñón
T3a	Tumor que se extiende por la vena renal o sus ramas segmentarias, o que invade el sistema pelvicaliceal, o los senos perirrenales y/o renales, pero no se extiende más allá de la fascia de Gerota
T3b	Tumor que se extiende a la vena cava por debajo del diafragma
T3c	Tumor que se extiende dentro de la vena cava por encima del diafragma o que invade la pared de la vena cava
T4	Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota (incluyendo la extensión contigua de la glándula adrenal ipsilateral)
	Afectación ganglionar regional
Nx	La afectación ganglionar regional no puede ser evaluada
N0	No existe evidencia de afectación de ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
	Metástasis a distancia
M0	No existe evidencia de enfermedad metastásica a distancia
M1	Existe enfermedad metastásica a distancia
	Estadio anatómico y grupos pronóstico
Estadio I	T1 N0 M0 [Ia – T1 N0 M0, y Ib – T2 N0 M0]*
Estadio II	T2 N0 M0 [T3 N0 M0]*
Estadio III	T1-T2 N1 M0, y T3 N0-N1 M0 [T1-T3 N1 M0, y T4 N1 M0]*
Estadio IV	T4 cualquier N M0, y cualquier T cualquier N M1 [T4 N1 M0, y cualquier T cualquier N M1]*

* Entre corchetes, la posterior modificación propuesta a la 8ª edición de la Clasificación AJCC (Shao *et al*., 2018).

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

ETIOPATOGENIA

Como ocurre para otros muchos tipos de neoplasias, no se han identificado las causas concretas del cáncer renal y la mayoría de los casos tienen un carácter esporádico. No obstante, se han reconocido una serie de factores de riesgo adquiridos para el desarrollo del mismo, aunque el riesgo que confieren se considera modesto. Los más relevantes se describen a continuación (Alonso *et al*., 2017).

- El tabaco es un factor de riesgo establecido para el cáncer renal, estimándose que es responsable de un tercio de todos los casos, con un incremento dosis-dependiente del riesgo: el aumento del riesgo, en comparación con los no fumadores, es del 36% en fumadores actuales y del 16% en exfumadores (el riesgo se reduce progresivamente conforme pasan los años desde el cese del hábito tabáquico). El mecanismo parece estar relacionado con una situación de hipoxia crónica tisular por exposición al monóxido de carbono, daño en el ADN de algunas células y favorecimiento de alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo tumoral.
- La obesidad es un factor de riesgo contrastado en cohortes prospectivas tanto en varones como en mujeres, considerándose responsable de uno de cada cuatro cánceres renales. Se ha descrito un incremento linear del riesgo relativo a mayor índice de masa corporal (IMC): un 25% más por cada aumento de 5 kg/m^2; sin embargo, no se ha esclarecido el beneficio de la pérdida de peso o el mantenimiento a largo plazo de un menor IMC. El mecanismo exacto por el cual la obesidad influye en la aparición del cáncer se desconoce, pero parece estar relacionado con cambios en la exposición hormonal, incluyendo el aumento de exposición a andrógenos y estrógenos, a insulina y factores de crecimiento. Por ejemplo, del total de nuevos casos tumorales que en 2012 se atribuyeron a la obesidad (unos 450.000), hasta 64.000 (13,4%) se correspondían con cáncer renal (IARC, 2020).
- También existe una relación directamente proporcional entre los niveles de hipertensión arterial a largo plazo y el desarrollo de un tumor renal, independientemente de los fármacos utilizados para su control. Algunos estudios en EE.UU. han estimado una duplicación del riesgo en la raza blanca (caucásica), que se triplica entre los pacientes de raza negra. Tampoco se conoce el mecanismo exacto, pero se ha postulado que puede asociarse a cambios funcionales o metabólicos en relación con un estadio de hipoxia crónica renal y formación de radicales libres altamente reactivos.
- La exposición laboral o ambiental a determinadas sustancias químicas –solventes industriales (como tricloroetileno[2] o derivados del petróleo), asbesto-amianto o metales (cadmio)– o radiaciones en determinadas profesiones, como trabajadores de la industria metalúrgica, pintores o bomberos, también se han asociado con una mayor incidencia de carcinoma renal; no obstante, los estudios que han constatado este hecho son pequeños, por lo que no se considera el carcinoma renal como una enfermedad profesional en sí misma. Un estudio llevado a cabo en Suecia relacionó la utilización de Thorotrast® (un medio de contraste radiológico a base de dióxido de torio ^{232}Th) con el carcinoma renal. Además, el uso indiscriminado de analgésicos (por ejemplo, aspirina y fenacetina) se asocia con un aumento en la incidencia, si bien suponen un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de vías urinarias.
- La enfermedad renal quística adquirida y, especialmente, en aquellos pacientes que precisan hemodiálisis, también incrementa significativamente (en 2-3 veces) el riesgo de cáncer renal, sobre todo en pacientes de raza negra (que tienen mayor prevalencia de enfermedad renal); se estima un periodo de tiempo entre 8 y 10 años desde el inicio de la diálisis hasta el desarrollo de un carcinoma renal.
- Otros factores de riesgo: con independencia del peso, la altura también se ha asociado consistentemente con el riesgo de cáncer

[2] Los meta-análisis más recientes al respecto sugieren que la exposición ocupacional (profesional) al tricloroetileno confiere un aumento del riesgo de cáncer renal de un 30-40%.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

renal (aumento de en torno al 30% por cada 10 cm de altura), quizás por el efecto de mayores niveles de hormonas del crecimiento, historia genética o exposición a otros factores en la infancia, más que por un efecto directo. Por el contrario, si bien el consumo de alcohol suele aceptarse como un factor de riesgo "clásico" en otros tipos de tumores, en el caso del cáncer renal un consumo moderado se ha asociado con una reducción significativa del riesgo de padecerlo, con un efecto protector –probablemente mayor en mujeres que en hombres– que puede mediarse por variaciones genéticas, por ejemplo, en aquellos genes que codifican las enzimas metabolizadoras del alcohol.

Por otro lado, se incrementa notablemente el riesgo de un segundo tumor renal metacrónico en el mismo individuo afectado de un carcinoma renal. Además, se ha confirmado la influencia de ciertos factores genéticos (Tabla 3), de modo que el riesgo de cáncer renal se incrementa en hasta 2-3 veces en aquellos familiares de primer grado de un paciente afecto (Morris *et al*., 2017). De cualquier modo, el cáncer de células renales se presenta más frecuentemente de forma esporádica (sin antecedentes familiares), y solo menos de un 5% de los tumores se encuadran de forma exclusiva en alguno de los síndromes hereditarios relacionados con la aparición de tumores renales, como son:

- ✓ El síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL): es la forma más conocida, responsable del 2-5% de los casos de cáncer renal; se trata de una enfermedad de herencia autosómica dominante por una mutación en el gen *VHL* –gen supresor localizado en la región 3p26 (brazo corto del cromosoma 3)– que predispone a los pacientes al desarrollo de tumores renales de células claras así como a otras alteraciones vasculares y tumorales (en diferentes órganos, entre los que se incluyen cerebelo, espina dorsal, oído interno, glándulas suprarrenales y páncreas).
- ✓ Carcinoma papilar hereditario tipo I: es una enfermedad de herencia autosómica dominante que se asocia a una alteración en el gen *MET*, que codifica para un receptor tirosina cinasa perteneciente a una familia de receptores de factores de crecimiento. En este síndrome, la proteína está autoactivada, promoviendo la transformación celular hacia un comportamiento oncogénico. Los pacientes afectados presentan tumores de pequeño tamaño, múltiples y bilaterales.
- ✓ Carcinoma papilar hereditario tipo II**:** es una enfermedad autosómica dominante donde la alteración genética se ubica en el gen que codifica para la fumarato hidratasa (FH), una enzima implicada en el ciclo de Krebs. Los pacientes presentan tumores renales que tienden a ser solitarios y de comportamiento agresivo; se asocian también a la presencia de leiomiomas cutáneos y uterinos.
- ✓ El síndrome de Birt-Hogg-Dubé: es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por una alteración en el gen *BHD* que codifica para la proteína foliculina, cuya función se desconoce, pero se cree que actúa como supresor tumoral. Este síndrome se caracteriza por la aparición de hamartomas en los folículos pilosos de cara y cuello y alrededor de un 15% de los pacientes presenta tumores renales múltiples, cuya histología predominante es de tipo cromófobo.

Desde el punto de vista de la fisiopatología del carcinoma renal, una de las características típicas, como ya se ha sugerido, es la inactivación de la proteína supresora tumoral von Hippel-Landau (VHL), que se traduce en una desregulación de la vía de señalización del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endotelial growth factor*). Los diversos tipos de receptores del VEGF (VEGFR) contienen dominios intracelulares consistentes en tirosina cinasas, y su activación –especialmente a través del VEGFR-2– promueve el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en los tumores sólidos (neoangiogénesis). Además de sus propiedades angiogénicas, VEGF podría también suprimir la respuesta inmunitaria antitumoral in vivo, lo cual podría deberse a una inhibición del reclutamiento y activación de las funciones de células dendríticas; todo ello sugiere que un bloqueo de su vía de señalización puede traducirse en una mejor respuesta frente al tumor.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

Tabla 3. Anomalías genéticas comunes en los carcinomas renales; adaptada de (Alvarado-Cabrero *et al.*, 2015). Diversos estudios genómicos a gran escala han permitido identificar variantes genéticas en hasta 13 regiones del genoma que pueden actuar como factores de riesgo.

Tumor	Características genéticas
Carcinoma convencional de células claras	3p-/mutaciones/inactivaciones de *VHL*, mutaciones de *TCEB1*, *PBRM1*, *SETD2*, *BAP1* (los tres anteriores localizados en el brazo corto del cromosoma 3) y *KDM5C*
Carcinoma papilar renal	7+/mutaciones de *c-MET*, 17+, Y
Carcinoma de células cromófobas	Y-, 1-, 6-, 10-, 13-, 17-, 21-
Oncocitoma	Y-, 1-,14-, t(9;11), t(5;11), t(6;9)
Carcinoma de los conductos colectores	Deleción 1q32.1-32.2
Tumor mucinoso tubular y de células fusiformes	1-,4q-,6-, 8p-, 13-14-, 15-;11q+, 16q+, 17+, 20q+
Carcinoma asociado con la translocación	*MiTF* t(X;17), t(X;1), t(6;11)
Carcinoma papilar de células claras	No 3p-; no 7 o 17+
Carcinoma renal asociado a leiomiomatosis hereditaria	Mutaciones en el gen de la fumarato-hidratasa
Carcinoma renal asociado a succinato-deshidrogenasa	Mutaciones en el gen de la succinato-deshidrogenasa
Carcinoma renal asociado con enfermedad quística adquirida	Ganancias de 1, 2, 3, 6, 7, 16 e Y (ganancia de cromosoma 3, más comúnmente)

Desde el punto de vista de la fisiopatología del carcinoma renal, una de las características típicas, como ya se ha sugerido, es la inactivación de la proteína supresora tumoral von Hippel-Landau (VHL), que se traduce en una desregulación de la vía de señalización del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endotelial growth factor*). Los diversos tipos de receptores del VEGF (VEGFR) contienen dominios intracelulares consistentes en tirosina cinasas, y su activación –especialmente a través del VEGFR-2– promueve el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en los tumores sólidos (neoangiogénesis). Además de sus propiedades angiogénicas, VEGF podría también suprimir la respuesta inmunitaria antitumoral *in vivo*, lo cual podría deberse a una inhibición del reclutamiento y activación de las funciones de células dendríticas; todo ello sugiere que un bloqueo de su vía de señalización puede traducirse en una mejor respuesta frente al tumor.

El gen supresor tumoral *VHL* se encuentra inactivado por mutación o silenciamiento epigenético en aproximadamente el 75-80% de los casos esporádicos de carcinoma renal de células claras (CRCC), siendo la alteración más comúnmente identificada, que determina la pérdida de función de la proteína VHL para la que codifica. Puesto que dicha proteína está implicada en la degradación del factor inducible por hipoxia (*hypoxia-inducible factor, HIF*) a través de la formación de un complejo para su posterior degradación proteosómica, la deficiencia o disfunción de VHL en el CRCC determina la acumulación de HIF y, consecuentemente, la célula pone en marcha mecanismos que normalmente solo se activan en situación de hipoxia y que se relacionan con el desarrollo de un carcinoma renal (Figura 1): angiogénesis por rutas mediadas por VEGF y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *Platelet-derived Growth Factor*), cambios del metabolismo hacia una glucolisis anaerobia y otras vías (como la de las pentosas fosfato o ácidos grasos), proliferación celular e invasión local, y generación de metástasis mediante la activación de la respuesta hipóxica regulada por HIF. De hecho, en células tumorales deficientes de VHL y células endoteliales, el HIF2α es considerado como el principal regulador positivo de la tumorigénesis y la angiogénesis.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

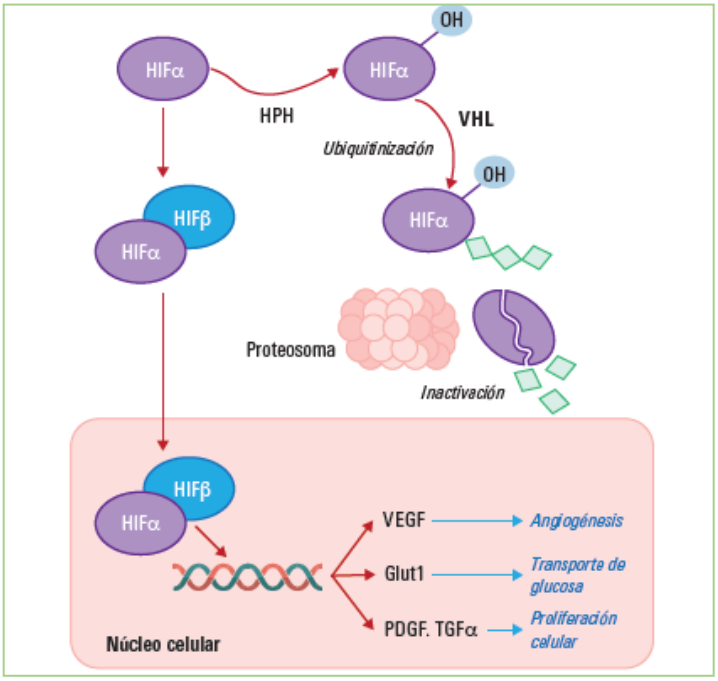


Figura 1. Mecanismo de acción normal de la proteína Von Hippel-Lindau (VHL); tomada de (Alonso *et al*., 2017). A concentraciones bajas de O_2, los factores de transcripción HIF1α/HIF2α inducen la expresión de genes de respuesta hipóxica, incluyendo factores angiogénicos tales como VEGF y PDGF, proteínas pro-invasoras que promueven la transición epitelial-mesenquimal y enzimas que facilitan el metabolismo anaeróbico. En condiciones normales (normoxia), VHL canaliza a HIF1α/HIF2α para su degradación dependiente de ubiquitina por el proteasoma. Sin embargo, la pérdida de la función VHL conduce a la estabilización de los factores de transcripción HIF y la consiguiente expresión de sus genes diana.
HIF: factor inducible por hipoxia; HPH: HIF prolil hidroxilasa; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF: factor de crecimiento transformante; VEGF: factor de crecimiento vascular.

Es preciso subrayar que la activación de la señalización de VEGFR y PDGF como resultado de la deficiencia de VHL subyace a la actividad clínica de agentes antiangiogénicos usados en la terapéutica del carcinoma de células renales (Figura 2).

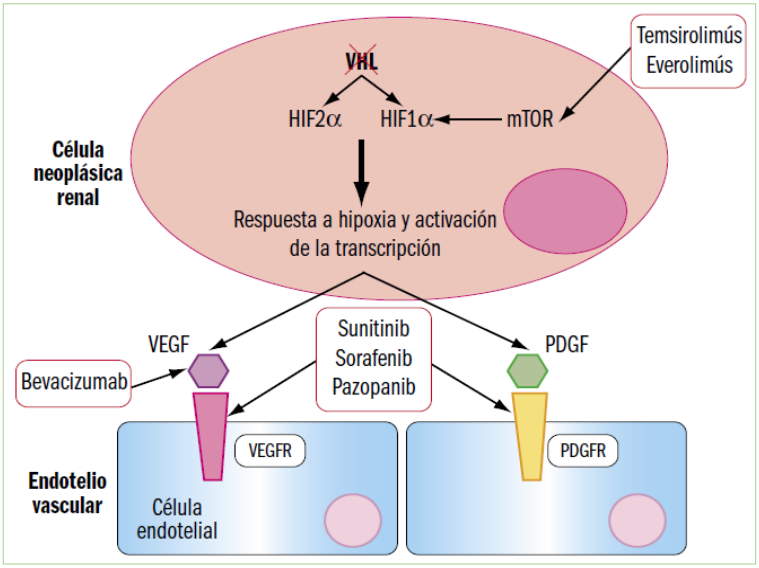


Figura 2. Situación de inactivación de VHL en la célula tumoral renal. Se refleja el mecanismo de acción de algunos antitumorales utilizados en el tratamiento del carcinoma de células renales.
mTOR: proteína diana de la rapamicina en mamíferos; PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

Otras vías de señalización bioquímica que aparecen frecuentemente alteradas en las células de los CRCC deficientes de VHL son las de MET y AXL. En primer lugar, MET (c-Met) es la proteína receptora –se trata también de una tirosina cinasa– del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, *hepatocyte growth factor*), el cual induce la activación del gen *GAB1*, que codifica la proteína-1 asociada a GRB2, que a su vez es un importante mediador de la tubulogénesis celular y juega un papel central en el crecimiento, la transformación y la apoptosis celular. MET se expresa de forma natural en las células de origen epitelial, mientras que la expresión de HGF se limita a las células de origen mesenquimal. Normalmente, solo las células pluripotenciales (células madre) y las células progenitoras expresan MET, lo que les permite crecer de forma invasiva con el fin de generar nuevos tejidos en un embrión o regenerar los tejidos dañados en un adulto. Sin embargo, se piensa que las células madre tumorales secuestran esta capacidad de las células madre normales para sintetizar MET, favoreciendo la persistencia tumoral y la propagación a otros sitios en el cuerpo. La activación anormal de MET en el cáncer se correlaciona con un mal pronóstico, ya que cuando esta vía está aberrantemente activa desencadena el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la diseminación a otros órganos por metástasis. Se ha confirmado que la vía MET está desregulada en muchos tipos de neoplasias humanas, incluyendo cánceres de riñón, hígado, estómago, mama y cerebro.

Por su parte, el gen *AXL* codifica una proteína receptora con actividad tirosina cinasa que traslada señales bioquímicas de la matriz extracelular al interior celular mediante la unión a la proteína GAS6 (*Growth arrest-specific 6*), implicada en la estimulación de la proliferación, supervivencia, angiogénesis y apoptosis tumoral. La proteína AXL fue identificada por primera vez en pacientes con leucemia mielógena crónica, aunque su sobreexpresión ha sido observada posteriormente en glioblastomas, melanomas, osteosarcomas y leucemias, así como en cánceres de útero, colon, próstata, tiroides, ovario e hígado. Igualmente, su sobreexpresión se correlaciona con las metástasis e invasiones de un cierto número de tumores, incluyendo el carcinoma de células renales, glioblastoma, y los cánceres de mama, pulmón y próstata. Por otro lado, la expresión de la AXL aumenta como respuesta a los fármacos quimioterápicos, confiriendo resistencia a éstos en los tumores de estroma gastrointestinal y en la leucemia mieloide aguda. La AXL juega también un importante papel en la transición de epitelial a mesenquimatoso en el cáncer de mama, una transición clave para la inducción de metástasis (Fernández-Moriano, 2019).

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer renal representa globalmente, según cifras de la Sociedad Española de Oncología Médica para el año 2020 (SEOM, 2021), el 2,2% de los casos de tumores sólidos que diagnostican en el adulto, lo que lo convierten en el tercer tumor urológico más frecuente. El *World Cancer Report* (IARC, 2020) lo situaba en el 2,4% del total de nuevos tumores diagnosticados en todo el mundo en 2018; otros autores hablan de que constituye hasta el 3% de todos los cánceres y es responsable también de un porcentaje similar de las muertes de origen tumoral. Se trata, por tanto, del 14º tipo de cáncer más común en ambos sexos, con más de 431.000 casos estimados en 2020. La mayoría de esos casos (80-90%), como se ha indicado, pertenecen al carcinoma renal de células claras, responsable de más de 170.000 muertes en todo el mundo cada año.

Se caracteriza por un predominio en el sexo masculino (ratio hombre/mujer de 3:2) y la incidencia máxima tiene lugar entre los 60 y los 70 años de edad (con un pico en torno a los 75 años); aunque más de la mitad de los casos en todo el mundo se diagnostican en menores de 65 años, el cáncer renal es infrecuente en personas menores de 40 años. Es preciso mencionar que existe una variación geográfica en la incidencia de estos tumores, creciente globalmente desde la década de 1970: es más elevada en países de Europa, Norteamérica y Australia, en comparación la incidencia más baja que se registra en países de África y Asia. Así, por ejemplo, las tasas de incidencia ajustadas por edad en hombre son las más altas (> 20 casos/100.000 habitantes) en países como Bielorrusia, Estonia, República Checa, Letonia o Lituania, mientras que son mínimas en India, Tailandia y algunos países de África (< 2 casos/100.000 habitantes) (IARC, 2020).

En España, la SEOM estima que en el año 2021 se diagnosticarán 7.180 nuevos casos de cáncer de riñón (sin considerar los derivados de la pelvis renal), unos 5.000 de ellos en varones. Ello supondría una tasa de incidencia anualizada de aproximadamente 15,3 casos/100.000 habitantes. A partir de esos datos, se calcula, en términos de prevalencia, que en 2020 vivían en nuestro país más de 44.000 hombres (prevalencia a los 5 años de unos 17.300 casos) y casi 22.200 mujeres con cáncer renal (prevalencia a los 5 años de unos 7.800 casos).

En el momento del diagnóstico un 25-30% de los pacientes tiene enfermedad metastásica a distancia[3] (< 5% presentan una única localización metastásica) y, de los que tienen enfermedad local, uno de cada cuatro recaerá tras un tratamiento curativo del tumor primario. La localización de enfermedad metastásica más frecuente es en el pulmón (45-76%), seguido del hueso, el hígado y, menos frecuentemente, el cerebro[4]; sin embargo, el cáncer de riñón también se caracteriza por la aparición de lesiones metastásicas en sitios inusuales, como es el caso del tiroides, el páncreas o la piel y el tejido subcutáneo.

En los últimos años, el diagnóstico del cáncer renal en estadios iniciales se ha incrementado, del 51 al 77% en los estadios I, con un descenso en la detección de enfermedad localmente avanzada, del 21 al 14%, y la metastásica, del 28 al 16%. Este progreso se ha debido al diagnóstico incidental por el incremento en la realización de pruebas radiológicas a los pacientes por otros motivos (ecografía abdominal, tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear); de hecho, hoy en día más de la mitad de los tumores renales se diagnostican de forma incidental. Sin embargo, a pesar del diagnóstico precoz, las personas afectadas por este tipo de cánceres tienen un alto riesgo de recaída, con una probabilidad de desarrollo de enfermedad metastásica del 20-40% en una mediana de tiempo de 6,8 años.

Sea como fuere, el momento del diagnóstico –el estadio tumoral– es clave en el pronóstico. En conjunto, para la cohorte de pacientes diagnosticados de cáncer renal en el periodo 2008-2013 en España se ha estimado una su-

[3] Se han descrito metástasis sincrónicas (detectadas en el mismo momento del diagnóstico de cáncer renal o durante el tratamiento quirúrgico) en el 30% de los pacientes y metacrónicas (diagnosticadas durante el seguimiento clínico) en el 40% de los pacientes.

[4] Entre los tumores sólidos, el carcinoma de células renales es el segundo en frecuencia en cuanto a producción de metástasis cerebrales.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

pervivencia neta a 5 años del 64,8% en varones y del 65,8% en mujeres. No obstante, en los últimos años hemos asistido a una reseñable mejora en la supervivencia de estos pacientes (de casi 5 puntos porcentuales a los 5 años) gracias al diagnóstico precoz y al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas.

ASPECTOS CLÍNICOS

El cáncer renal se ha denominado clásicamente el "tumor del internista", ya que la clínica de aparición de este tumor es muy variopinta. Dentro del grupo de pacientes en que el tumor renal no se diagnostica de forma incidental, destaca una tríada clásica de síntomas que consiste en la presencia de dolor en flanco (costado), hematuria macroscópica y palpación de una masa abdominal. Pero esta tríada solo se presenta en un 10% de los pacientes, dado el alto grado (≈50%) de diagnóstico incidental imperante en la actualidad. Otros signos o síntomas que se han descrito en estos pacientes son: anemia (debida a la hematuria o hemolisis), caquexia, fatiga y pérdida de peso, fiebre de origen desconocido y alteraciones en las pruebas de función hepática sin evidencia de lesiones metastásicas hepáticas. Los pacientes también pueden presentar otros signos clínicos que se encuadran entre los síndromes paraneoplásicos, tales como hipercalcemia, hipertensión, policitemia, eritrocitosis, alteraciones vasculares o alteraciones en la coagulación. Y, finalmente, los pacientes podrán presentar síntomas relacionados con la afectación metastásica de otros órganos, como dolor óseo o dificultad respiratoria por lesiones pulmonares o pleurales (Alonso *et al*., 2017).

Grosso modo, el comportamiento y la evolución del adenocarcinoma renal son poco predecibles. En ocasiones, el tumor no llega a expresarse clínicamente y pasa desapercibido, y se han descrito, incluso, remisiones espontáneas. No obstante, lo más común es que el tumor crezca de forma local, invadiendo las estructuras renales y los tejidos de alrededor, dándose una diseminación a distancia por vía sanguínea (generan metástasis fundamentalmente en pulmón, hígado, cápsula suprarrenal, hueso y cerebro). Así, una vez que es diagnosticado, a menudo acaba con la vida del paciente en un periodo relativamente corto de tiempo. Una proporción considerable de pacientes (que puede alcanzar el 20-30%) presentan metástasis en el momento del diagnóstico y otro 10-30% son portadores de micrometástasis que se manifestarán en un intervalo de tiempo variable tras la nefrectomía radical. Tanto la aparición tardía de recaídas tras la nefrectomía en muchos de los pacientes con tumores localmente localizados, como los casos de estabilizaciones prolongadas y de remisiones ocasionales de la enfermedad en ausencia de tratamientos sistémicos, sugieren un papel particularmente relevante de los mecanismos inmunitarios en la regulación del crecimiento celular en este tipo tumoral.

En relación con el diagnóstico, se debe subrayar que la mayoría de casos de cáncer renal se sospechan por técnicas de imagen: un primer indicio procede de técnicas de ultrasonografía, y suele investigarse más profundamente mediante un escáner de tomografía computarizada (TC), que permite evaluar la invasividad local y la eventual afectación de nódulos linfáticos o metástasis distales; el uso de TC potenciada con contrastes a nivel torácico, abdominal y pélvico es necesario para una adecuada estadificación del tumor (excepto en pacientes con alergia a los contrastes o insuficiencia renal). La resonancia magnética puede proporcionar información adicional en el estudio de la progresión local y la afectación venosa por trombos tumorales. La confirmación de la malignidad del tumor se sustenta en una biopsia del núcleo del tumor renal, especialmente recomendada antes de terapias ablativas y, en pacientes con enfermedad metastásica, antes de instaurar un tratamiento sistémico (Escudier *et al*., 2019). Como norma general, la sospecha de carcinoma de células renales debe guiar a la rápida realización de pruebas de laboratorio, tales como la determinación de

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

los niveles séricos de creatinina, hemoglobina, leucocitos y plaquetas (incluyendo el ratio linfocitos/neutrófilos), lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva y calcio sérico; alguno de esos hallazgos tienen valor pronóstico.

A este respecto, el pronóstico del cáncer renal empeora con la edad, un peor estado de salud general y conforme aumenta el tamaño tumoral, por la infiltración de los órganos vecinos y la formación de metástasis distales. Los tumores confinados al riñón (localizados, de estadios I-II) tienen un buen pronóstico tras la intervención quirúrgica, sobre todo si son de bajo grado, con una supervivencia a los 5 años en torno al 85%, que alcanza el 90-95% en los pacientes con tumores de un tamaño inferior a 5 cm en el momento del diagnóstico (estadio I), aunque este porcentaje desciende al 50-60% en aquellos con mayor tamaño. Si hay afectación extrarrenal próxima, hacia la vena cava o los ganglios linfáticos locales, la supervivencia a los 5 años es de hasta el 59% (estadio III), pero desciende por debajo del 12-20% en los pacientes con metástasis distales (estadio IV).

Se han descrito de forma consistente los factores pronósticos del cáncer renal en distintos estudios con pacientes con enfermedad avanzada metastásica (presente en alrededor de un cuarto de los nuevos diagnósticos), de acuerdo con una serie de variables clínicas. Destacan dos grupos de factores (Alonso *et al*., 2017):

- ✓ *The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) *Score.* Motzer y colaboradores (Motzer *et al*., 2015) llevaron a cabo un estudio que incluía a 670 pacientes que participaban en otros ensayos clínicos con un tratamiento basado en inmunoterapia (nivolumab). Se evaluaron diferentes variables clínicas, y en el análisis multivariable se identificaron 5 factores pronósticos relacionados con un detrimento en la supervivencia de los pacientes. Estos factores fueron: a) clínicos: índice de Karnofsky[5] (IK) < 80% y tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento < 1 año; y b) analíticos: hemoglobina < límite inferior de la normalidad (LIN), lactato deshidrogenasa > 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), y calcemia > LSN. De acuerdo con el MSKCC, los pacientes se dividen en 3 categorías pronósticas: buena (presencia de 0 factores de riesgo y mediana de supervivencia global –SG– de 30 meses), intermedia (1-2 factores de riesgo y mediana de SG de 14 meses) y pobre (3-6 factores de riesgo y mediana de SG de 5 meses).
- ✓ *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC) *model.* De forma similar, Heng y colaboradores (Heng *et al*., 2014) publicaron un estudio retrospectivo y multicéntrico que incluyó a 645 pacientes con carcinoma renal metastásico que recibieron tratamiento de primera línea con terapias dirigidas anti-VEGF con el fin de establecer un modelo pronóstico específico, ya que el modelo del MSKCC se basaba en pacientes tratados con inmunoterapia. Los factores pronósticos identificados fueron parcialmente similares: a) clínicos: IK < 80%, y tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento < 1 año; b) de laboratorio: hemoglobina < LIN, calcemia > LSN, neutrófilos > LSN, y plaquetas > LSN. De acuerdo con el modelo IMDC, los pacientes se dividían en otras 3 categorías pronósticas: buena (presencia de 0 factores de riesgo y mediana de supervivencia global no alcanzada), intermedia (1-2 factores de riesgo y mediana de SG de 27 meses) y pobre (3-6 factores de riesgo y mediana de SG de 8,8 meses).

Por su parte, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP, por sus siglas en inglés) consensuó y validó una serie de factores pronósticos del cáncer renal para su uso en práctica clínica, a saber: el subtipo histológico del tumor, el grado nucleolar (solo aplicable al carcinoma de células claras y al carcinoma papilar), la diferenciación sarcomatoide y/o rabdoide que define el grado tumoral 4, la presencia de necrosis, la invasión vascular microscópica, la estadificación del tumor nódulos y metástasis, y la descripción del tejido renal no neoplásico.

[5] La escala o índice de Karnofsky (IK) consiste en una escala numérica del 0 (muerte) al 100 (asintomático y actividad normal), muy empleada en oncología para expresar el estado general de salud y la calidad de vida de un paciente en relación a su capacidad de llevar a cabo actividades cotidianas.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

TRATAMIENTO

El tratamiento de los tumores genitourinarios como grupo es un ejemplo de la evolución y el desarrollo de la terapéutica oncología. En el caso concreto del cáncer renal se ha demostrado la importancia de profundizar en el conocimiento de la biología molecular para el desarrollo de fármacos (Figura 3), con múltiples terapias diana aparecidas en las últimas dos décadas dirigidas a bloquear la angiogénesis –uno de los principales mecanismos de proliferación y supervivencia tumoral– y que han abierto la puerta a resultados clínicos muy alentadores en enfermedad metastásica. No obstante, el manejo inicial en tumores localizados es siempre quirúrgico y el riesgo de recaída va a estar definido por el estadio tumoral. La realización de cirugía para reducir la masa tumoral antes del tratamiento con fármacos está también indicada en casos de enfermedad avanzada o metastásica.

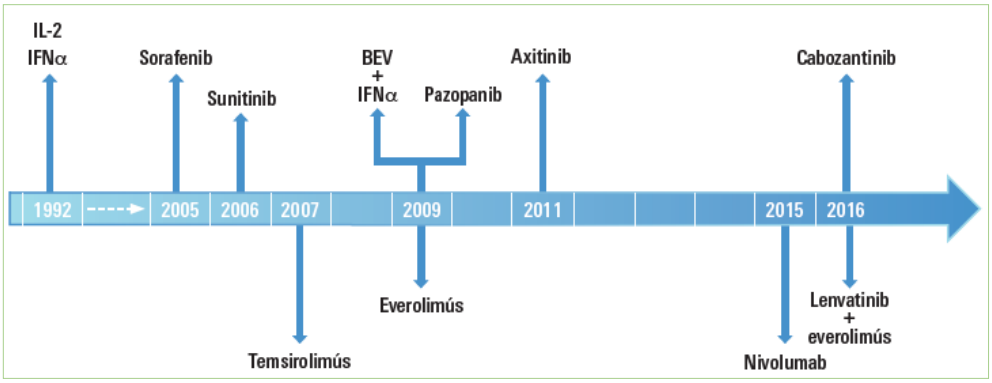


Figura 3. Fármacos autorizados por la *Food and Drug Administration* y la *European Medicines Agency* para el tratamiento del cáncer renal metastásico; tomada de (Alonso *et al*., 2017). Se indica el año de aprobación por la FDA. El último fármaco en aprobarse en la UE para el cáncer renal avanzado ha sido tivozanib (en 2018), aún no autorizado para el contexto metastásico. BEV: bevacizumab; IFNα: interferón alfa; IL-2: interleucina 2.

Según se verá más adelante, se diferencia entre distintas estrategias terapéuticas dependiendo de la extensión de la enfermedad. Así, el objetivo del tratamiento de un carcinoma renal irresecable o metastásico es conseguir un mejor control de los síntomas relacionados con la diseminación tumoral, una mejor calidad de vida del paciente y una prolongación de su supervivencia. En cambio, el objetivo en el tratamiento neoadyuvante es conseguir una reducción del tamaño tumoral que facilite la intervención quirúrgica o que consiga hacer resecables tumores que inicialmente no lo eran; los tratamientos estudiados para tal fin no han conseguido resultados tan prometedores. Por otra parte, el objetivo en el tratamiento adyuvante es conseguir retrasar el periodo hasta la recaída tumoral o reducir esta probabilidad y mejorar la supervivencia de los pacientes; en este contexto, se han desarrollado numerosos estudios en fase 3[6] con fármacos que ya han probado su potencial terapéutico en la enfermedad metastásica modificando la historia natural de la enfermedad.

[6] Actualmente no existe indicación de un tratamiento sistémico adyuvante autorizado en la UE, si bien es posible que los resultados de los estudios en marcha permitan poder establecer la indicación de alguno de los tratamientos en este contexto.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Como es bien sabido, la inmunoterapia es un tipo de terapia biológica que estimula el sistema inmunitario del paciente para que actúe contra las células tumorales: se emplean sustancias elaboradas por el propio organismo o administradas por vía parenteral, y también contempla el empleo de vacunas dendríticas alogénicas (todavía en fase experimental). La inmunoterapia con interferón alfa 2a (IFN-α2a; Roferon®) y/o interleucina-2 (IL-2 o aldesleucina[7]; Proleukin®), iniciada hace más de 20 años, era el único tratamiento disponible hasta 2005; despertó muchas esperanzas, alcanzando respuestas objetivas en alrededor del 20% de los pacientes con cáncer metastásico. Sin embargo, su tasa de respuesta objetiva es baja y poco persistente, siendo, además, tratamientos particularmente tóxicos, en especial la aldesleucina.

A nivel mecanístico, el IFN-α induce la producción de citocinas que estimulan la actividad antitumoral de las células citotóxicas, mientras que la IL-2 o aldesleucina es un factor de crecimiento y diferenciación para los linfocitos T y las células NK (*natural killers*), que inducen y mantienen la citotoxicidad no específica contra las células tumorales (inmunidad inespecífica). En general, el uso de ambos fármacos fue trasladándose progresiva y sustancialmente hacia la farmacoterapia dirigida, debido a una mejor y más persistente respuesta antitumoral, con la ventaja adicional de disponer de perfiles toxicológicos significativamente mejor tolerados por los pacientes. La terapia dirigida se realiza con fármacos antiangiogénicos diseñados para actuar específicamente sobre puntos concretos del ciclo biológico de las células renales tumorales, limitando sus efectos adversos sobre las células normales. Los fármacos de terapia dirigida se pueden dividir en 3 grupos principales, que se recogen a continuación.

Inhibidores de tirosina cinasas

Sorafenib (Nexavar® y EFG, cápsulas de 12,5, 25 y 50 mg) fue el primer fármaco de este grupo en recibir la autorización para su uso en cáncer renal. Se trata de un inhibidor de las *raf* cinasas que bloquea las señales de los oncogenes *Ras, c-KIT* y *RET* y bloquea asimismo la activación de otros receptores con actividad tirosina cinasa implicados en la neovascularización y la progresión del tumor (entre otros, VEGFR2, VEGFR3 o los del factor de crecimiento derivado de plaquetas).

Sorafenib demostró su beneficio en pacientes con carcinoma renal metastásico que habían progresado a una línea previa de tratamiento sistémico (estudio TARGET), y tiene actualmente la indicación de uso en pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con IFN-α o IL-2, o que se consideran inapropiados para dicha terapia. Ha sido posteriormente empleado como brazo comparador activo en numerosos ensayos clínicos frente a tivozanib, temsirolimus o dovitinib, sin ser superado sustancialmente por ninguno de ellos en primera, segunda y tercera línea, respectivamente. Sorafenib se administra a la dosis de 400 mg/12 horas por vía oral de forma continua (es decir, se continuará el tratamiento mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable). Sus principales efectos secundarios son la diarrea, la eritrodermia y la hipertensión.

Sunitinib (Sutent®, cápsulas de 12,5, 25 y 50 mg) inhibe múltiples receptores de tipo tirosina cinasa que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. En concreto, se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas –PDGF– (PDGFRα y PDGFRβ), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosina cinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). Está indicado para el tratamiento del carcinoma de células

[7] La aldesleucina se obtiene por tecnología del ADN recombinante en una cepa de *Escherichia coli* que posee una modificación obtenida por ingeniería genética del gen de la Interleukina-2 (IL-2) humana. Ejerce un efecto biológico como regulador de la respuesta inmunitaria comparable al de la IL-2 humana.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

renales avanzado/metastásico en adultos, siendo una opción generalmente de primera línea.

El estudio fase 3 que refrendó su aprobación aleatorizó a 750 pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico a recibir IFN-α o sunitinib. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 11 meses para el grupo de sunitinib frente a 5 meses para el grupo de IFN-α (HR= 0,42; $IC_{95\%}$ 0,32-0,54; p< 0,001). Los datos actualizados de SG mostraron una reducción en el riesgo de muerte del 18% para sunitinib, con una mediana de 26,4 meses (*vs*. 21,8 meses con IFN-α; HR= 0,82; $IC_{95\%}$ 0,67-1,00; p= 0,051). La dosis a la que se administra sunitinib es de 50 mg/24 h por vía oral durante 4 semanas con 2 semanas de descanso. En los últimos años, se han llevado a cabo varios estudios prospectivos y retrospectivos, además de farmacocinéticos, que han planteado la posibilidad de cambiar a un esquema de 2 semanas de tratamiento con 1 semana de descanso ante eventos adversos que obliguen a modificar la pauta; tal esquema parece mantener las dosis efectivas y, al mejorar la tolerancia, prolonga la intensidad de la dosis y se espera que mejore los resultados clínicos. Los eventos secundarios más frecuentes con sunitinib son: elevación de la presión arterial, cansancio, síndrome mano-pie, diarrea, trombopenia/neutropenia, alteración del perfil tiroideo o mucositis.

El siguiente fármaco en aparecer –en orden cronológico– fue pazopanib (Votrient®, comprimidos de 200 y 400 mg), otro inhibidor multicinasa con efectos sobre la angiogénesis a través de la inhibición de los receptores VEGFR, PDGFR y c-KIT. También tiene una discreta acción sobre el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos –FGF– (FGFR) y otras cinasas diversas. Está aprobado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos y también para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citocinas.

Los datos clínicos de su uso en 1ª línea o tras progresión a citocinas provienen del estudio pivotal aleatorizado de fase 3 COMPARZ, de no-inferioridad, que comparó un tratamiento con pazopanib (800 mg/24 h vía oral de forma continua) frente a sunitinib (50 mg/24 h durante 4 semanas con 2 semanas de descanso). Los resultados revelaron que pazopanib era no inferior a sunitinib en términos de SLP (HR para la progresión o muerte de cualquier causa= 1,05; $IC_{95\%}$ 0,90-1,22), siendo los resultados de SG también similares para ambos fármacos (HR= 0,91; $IC_{95\%}$ 0,76-1,08). Pazopanib se administra a la dosis de 800 mg cada 24 horas por vía oral de forma continua, preferiblemente sin alimentos. Los efectos secundarios más frecuentemente descritos con este fármaco son la alteración del perfil hepático y la pérdida de apetito.

Axitinib (Inlyta®, comprimidos de 1 y 5 mg) actúa inhibiendo potente y selectivamente las cinasas que forman parte de los receptores 1, 2 y 3 del VEGF (VEGFR1, 2 y 3), tanto en sus formas fosforiladas como no fosforiladas (en particular, estas últimas), que están implicados en los procesos de neovascularización y progresión tumoral. También es un potente inhibidor de la cinasa del receptor del PDGF (PDGFR). Tiene autorización de uso en la indicación de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales tras fracaso a un tratamiento previo con sunitinib o citocinas.

Los resultados conducentes a su aprobación en segunda línea proceden fundamentalmente del estudio AXIS, un ensayo puro de 2ª línea: los pacientes incluidos habían recibido una sola línea de tratamiento previa con sunitinib, bevacizumab + IFN-α, temsirolimus o un régimen basado en citocinas. El objetivo primario de prolongación de la SLP fue alcanzado, con un beneficio significativo para el grupo de axitinib, ascendiendo la mediana de SLP hasta 6,7 meses (vs. 4,7 meses para sorafenib; HR= 0,67; $IC_{95\%}$ 0,54-0,81; p< 0,0001). La dosis de axitinib es de 5 mg/12 h por vía oral de forma continua, si bien en algunos pacientes sin toxicidad relevante se puede plantear aumentar la dosis a 7 mg/12 h e, incluso, a 10 mg/12 h, siempre que las cifras de tensión arterial no sean superiores a 150/90 mm Hg o los pacientes estén en tratamiento antihipertensivo. Los efectos secundarios más importantes con axitinib son diarrea, hipertensión arterial, cansancio, reducción del apetito, náuseas y disfonía.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

Por su parte, cabozantinib (Cabometyx®, comprimidos de 20, 40 y 60 mg) es también un inhibidor de múltiples receptores de tipo tirosina cinasa, especialmente receptores de MET y VEGF. Asimismo, inhibe otras tirosina cinasas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosina cinasa 3 tipo Fms (FLT3) y TIE-2. Está indicado como monoterapia para el carcinoma de células renales avanzado en primera línea en adultos con riesgo intermedio o elevado, o después del tratamiento con una o más líneas de terapia antiangiogénica previa dirigida a VEGF; además, en combinación con nivolumab, está autorizado en primera línea del cáncer renal avanzado.

El estudio pivotal de fase 3 METEOR comparó cabozantinib (60 mg/24 h) frente a everolimus (10 mg/24 h), y demostró, en la actualización de datos de SG, que se producía un beneficio significativo del tratamiento con cabozantinib (reducción del riesgo de muerte del 34%), que alcanzó la mediana de 21,4 meses ($IC_{95\%}$ 18,7-no alcanzado), frente a los 16,5 meses ($IC_{95\%}$ 14,7-18,8) con everolimus (HR= 0,66; $IC_{95\%}$ 0,53-0,83; p= 0,00026). El fármaco se administra por vía oral a la dosis de 60 mg cada 24 horas de forma continua. No obstante, una de las principales preocupaciones con este fármaco es la incidencia de efectos secundarios, siendo los más importantes el cansancio, la diarrea y otros trastornos digestivos o la mucositis; en el estudio pivotal, hasta el 62% de los pacientes aleatorizados al brazo de cabozantinib precisó una reducción de dosis para el manejo de su toxicidad.

Autorizado el mismo año que cabozantinib, lenvatinib (Kisplyx®, cápsulas de 4 y 10 mg) actúa inhibiendo selectivamente los receptores tirosina-cinasa de los receptores del VEGF –VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4)– además de otros receptores relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas, tales como los receptores del FGF (FGFR1, 2, 3 y 4) y del PDGF (PDGFRα), KIT y RET. Su combinación con everolimus ha demostrado un aumento sinérgico de la actividad antiangiogénica y antitumoral, disminuyendo la proliferación de células endoteliales humanas.

Así pues, se ha aprobado en esa asociación para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado tras un tratamiento previo dirigido al VEGF a raíz de los excelentes resultados de un estudio clínico de fase 2 aleatorizado, donde los pacientes podían recibir tratamiento de segunda línea con lenvatinib en monoterapia, la combinación de lenvatinib y everolimus o everolimus en monoterapia. El estudio cumplió con el objetivo primario de eficacia, pues la combinación de lenvatinib + everolimus demostró la prolongación de la mediana de SLP hasta los 14,6 meses ($IC_{95\%}$ 5,9-20,1) en comparación con los 5,5 meses de la monoterapia ($IC_{95\%}$ 3,5-7,1), lo que suponía una reducción del riesgo de progresión o muerte por la enfermedad del 60% (HR= 0,40; $IC_{95\%}$ 0,24-0,68; p= 0,0005). Este esquema de combinación se administra por vía oral y consiste en lenvatinib a dosis de 18 mg/24 h y everolimus a 5 mg/24 h de forma continua. Los efectos secundarios más frecuentemente reportados fueron: diarrea y otros trastornos digestivos, cansancio, hipertensión, hipotiroidismo o mucositis.

Finalmente, tivozanib (Fotivda®, cápsulas de 1,34 y 0,89 mg) ha sido el último agente en incorporarse a este grupo de fármacos (Figura 4). Comercializado por primera vez en España en 2019, ha sido autorizado para el tratamiento de primera línea de adultos con carcinoma de células renales avanzado, y para aquellos que nunca hayan recibido inhibidores del VEGFR ni de la vía mTOR, tras la progresión de la enfermedad después de un tratamiento previo con terapia con citocinas. Se trata de un inhibidor potente y selectivo de tirosina cinasas, que se une con elevada afinidad a los tres receptores de VEGF (VEGFR-1, 2 y 3), bloqueando la ruta bioquímica y las respuestas biológicas inducidas por dicho factor, entre ellas la neoangiogénesis y la vascularización de tejidos cancerígenos, procesos cruciales para el crecimiento y diseminación tumorales. También inhibe, aunque con menor potencia, la cinasa de c-KIT.

La eficacia y la seguridad clínicas de tivozanib fueron adecuadamente contrastadas en su indicación en el ensayo pivotal abierto de fase 3 TIVO-1, controlado con sorafenib en pacientes con carcinoma renal de células claras avanzado recurrente o metastásico cuya en-

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

fermedad había progresado tras una nefrectomía completa o parcial para la escisión del tumor primario. Los resultados revelaron que tivozanib prolonga la SLP en 2,8 meses más que sorafenib (mediana de 11,9 vs. 9,1 meses), un efecto que, aunque modesto, es clínicamente relevante dadas las características de este tipo de pacientes. El aumento de SLP fue incluso superior –3,6 meses– en el subgrupo de pacientes que no habían recibido tratamiento previo, evidenciando la eficacia del fármaco en primera línea. Los pacientes que recibieron tivozanib mostraron una tasa de respuesta objetiva superior a la de sorafenib (33,1% vs. 23,3%) y una mayor duración de la respuesta (15 meses vs. 12,9 con sorafenib). Sin embargo, estos resultados no se tradujeron en un aumento de la SG, lo cual plantea una cierta incertidumbre sobre el beneficio clínico real del fármaco. En términos de seguridad, su perfil toxicológico parece aceptable y manejable, superponible con el de otros fármacos inhibidores de tirosina cinasa utilizados en esta misma indicación. Los eventos adversos de grado ≥ 3 más frecuentes durante el tratamiento fueron: hipertensión arterial (26%), disfonía, diarrea, fatiga y astenia, dolor de espalda y pérdida de peso; también destaca, por su gravedad, el riesgo de eventos isquémicos y tromboembólicos, hemorragias e insuficiencia cardiaca. La mayoría de los eventos adversos respondió al tratamiento estándar o a una reducción de la dosis, siendo menor el porcentaje de pacientes que requirió ajustes posológicos o interrupción respecto al uso de sorafenib (Fernández-Moriano, 2019).

En definitiva, se han ido incorporando nuevos fármacos a este grupo que, cumpliendo los criterios de no-inferioridad, y a falta de comparaciones directas entre todas las opciones, van a constituir alternativas de tratamiento con un similar perfil beneficio-riesgo tanto en primera como en segunda línea del cáncer de células renales avanzado, sin aportar adicionalmente otros elementos que supongan una innovación terapéutica disruptiva. La AEMPS ha sugerido, en la publicación de diversos Informes de Posicionamiento Terapéutico, que en la selección de los fármacos de este grupo se deberán tener en cuenta criterios de eficiencia de las opciones alternativas, salvo en casos particulares en que, por cuestiones de tolerabilidad individual o contraindicación de los otros fármacos, se prefiera el uso de un agente específico.

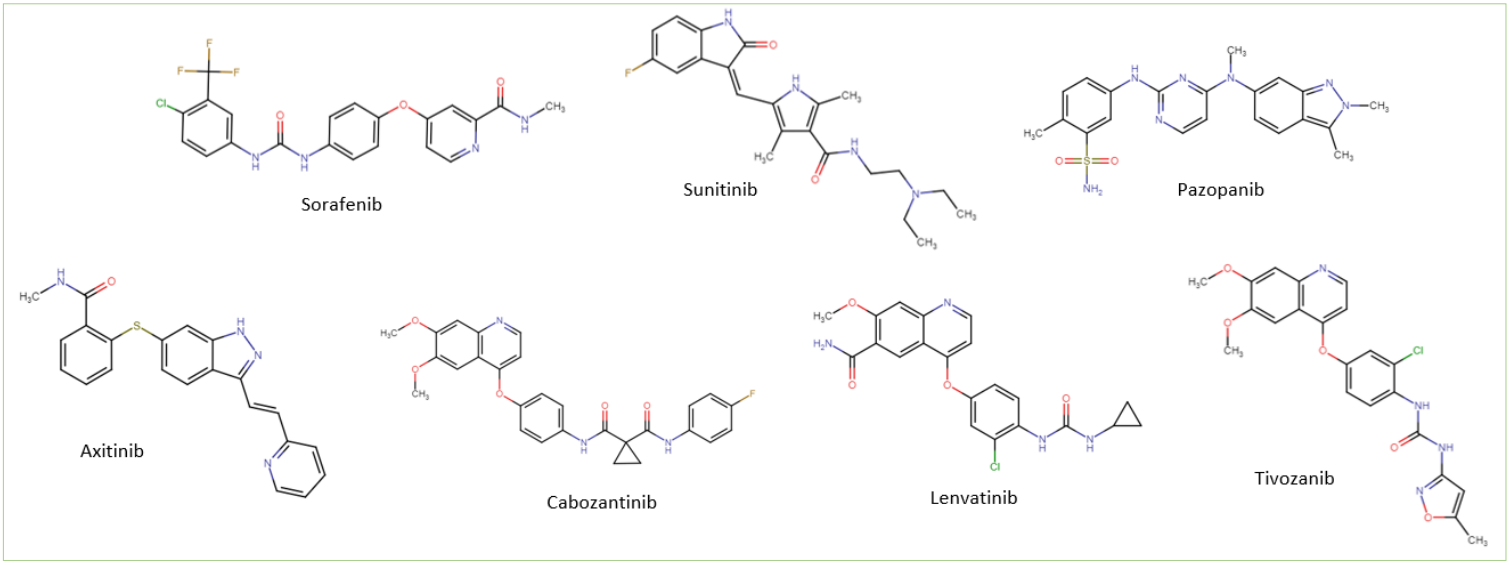


Figura 4. Estructuras químicas de los inhibidores de tirosina cinasas (TKI) autorizados para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico. Como otros miembros de la serie de TKI, son resultado de la optimización funcional mediante modelización molecular a partir de una serie de 2-fenilaminopirimidinas, de donde surgió el imatinib, cabeza de serie del grupo. Todos ellos guardan –en mayor o menor grado– una familiaridad química con la molécula de ATP (o, en su caso, con la de GTP), con la que compiten para provocar el bloqueo de la cinasa correspondiente. Se han desarrollado modelos moleculares de relación estructura-actividad para este grupo de sustancias, que apuntan a que las interacciones estéricas y electrostáticas son las más determinantes para el efecto inhibitorio sobre las tirosina cinasas.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

Inhibidores de mTOR

Everolimus (Afinitor®, comprimidos de 5 y 10 mg) y temsirolimus (Torisel®, 25 mg/ml en solución para perfusión) son dos fármacos de estructura cíclica (Figura 5) que se unen a la proteína intracelular FKBP-12[8]. El complejo resultante se une a su vez de forma selectiva a mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero), una serina/treonina cinasa implicada en la señalización intracelular conducente a la traducción de proteínas reguladoras del ciclo celular: de este modo, inhiben su función e interrumpen la división celular en la fase G1. La familia de proteínas TOR está implicada en el control del inicio de la transcripción del ARNm, la organización del citoesqueleto celular de actina, el tráfico de membrana, la formación de ribosomas y la regulación del crecimiento, proliferación y muerte celular.

Actualmente, everolimus se utiliza en cáncer renal avanzado o metastásico que haya fracasado al tratamiento inicial con otros agentes antiangiogénicos dirigidos a VEGF (por ejemplo, sorafenib, sunitinib o bevacizumab) y/o inmunoterapia. Los datos clínicos del beneficio de su uso en pacientes con carcinoma renal provinieron inicialmente del estudio RECORD-1, donde se aleatorizaba a los pacientes a recibir everolimus frente a placebo. Los resultados pusieron de manifiesto una mejora significativa en SLP, con una mediana de 3,9 meses frente a 1,8 meses en el grupo control (HR= 0,34; $IC_{95\%}$ 0,23-0,51; p< 0,0001). El fármaco se administra a la dosis de 10 mg/24 h por vía oral de forma continua. Los principales efectos secundarios de everolimus son: anemia, linfopenia, hiperglucemia, hipercolesterolemia, cansancio, estomatitis y neumonitis intersticial.

Previamente, temsirolimus se había investigado en un ensayo clínico de fase 3 en pacientes con diferentes subtipos tumorales y criterios de mal pronóstico (N= 626) que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con temsirolimus o IFN-α o la combinación de ambos fármacos. La mediana de SG fue de 7,3 meses para el grupo de IFN-α, aumentando hasta 10,9 meses para el grupo de temsirolimus y hasta 8,4 meses para el grupo de la combinación; en comparación con IFN-α, hubo una reducción del riesgo de muerte del 27% con la monoterapia de temsirolimus (HR= 0,73; $IC_{95\%}$ 0,58-0,92; p= 0,008), sin cambios estadísticamente significativos para la combinación (HR= 0,96; $IC_{95\%}$ 0,76-1,20; p= 0,70). La mediana de SLP según revisión independiente fue de 3,1 meses para IFN-α, 5,5 meses para temsirolimus y 4,7 meses para la combinación. La dosis autorizada del fármaco en cáncer renal avanzado es de 25 mg una vez a la semana de forma continua, administrada mediante infusión intravenosa en 30-60 min. Es un fármaco bien tolerado cuyos principales efectos secundarios son el cansancio, la anemia y la hiperglucemia (Alegre *et al*., 2017). Pero conviene subrayar que, actualmente, temsirolimus ha caído en desuso en la práctica clínica.

Anticuerpos monoclonales

A diferencia de los fármacos previamente descritos, nivolumab (Opdivo®, 10 mg/ml en solución para perfusión) es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG_4 producido en células de ovario de hámster chino mediante la tecnología del ADN recombinante. Ejerce su efecto antineoplásico mediante la unión al receptor de muerte programada 1 (PD-1) –un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T implicado en el control de la respuesta inmunitaria mediada por dichas células– y el bloqueo de su interacción con los ligandos naturales PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y también en células tumorales u otras células del microambiente tumoral (el tumor conseguiría por esta vía minimizar la reacción del sistema inmunitario del huésped contra él). Así, el fármaco potencia la proliferación y las respuestas de los linfocitos T, incluyendo respuestas antitumorales, consiguiendo una reducción del tamaño del tumor.

[8] FKBP-12 tiene una actividad prolil-isomerasa (se relaciona en función con las ciclofilinas) y actúa como una chaperona del plegamiento de proteínas que contienen residuos de prolina. Igual que el complejo ciclosporina-ciclofilina, la unión de FKBP-12 a fármacos inhibidores de mTOR (everolimus, tacrolimus, etc.) bloquea la fosfatasa calcineurina, inhibiendo así la transducción de señales bioquímicas en linfocitos T.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

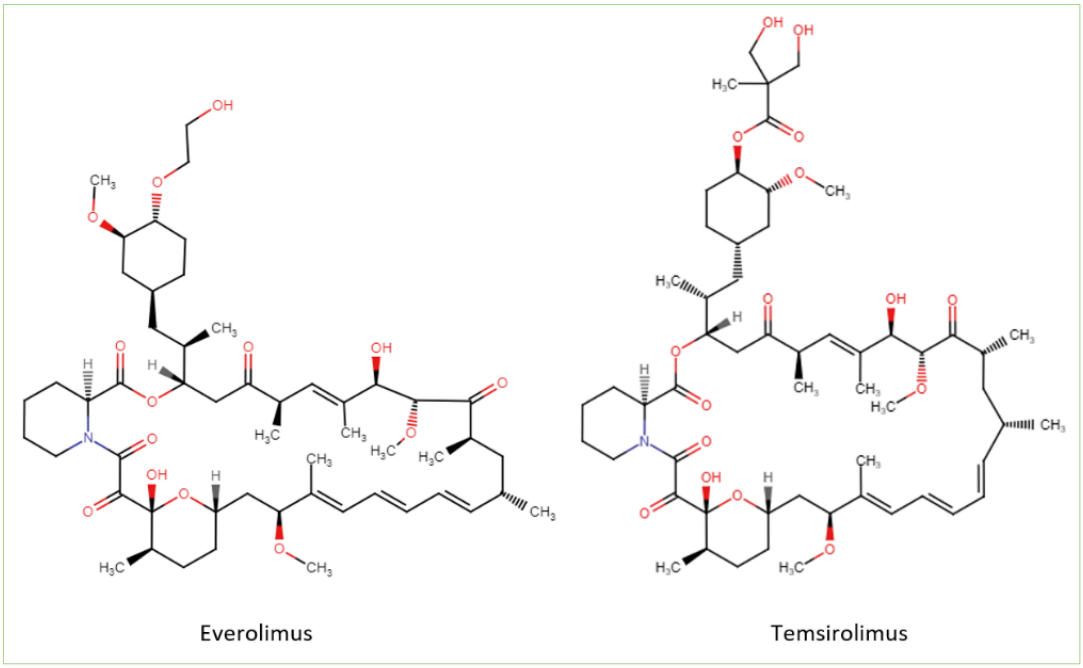


Figura 5. Estructuras químicas de los inhibidores de mTOR autorizados para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado.

Los prometedores datos del fármaco en estudios tempranos llevaron al desarrollo de un ensayo de fase 3 que comparó nivolumab a dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas frente a everolimus (10 mg/24 h) de forma continua en pacientes con carcinoma renal avanzado con componente de células claras. Los resultados evidenciaron una superioridad de nivolumab en términos de SG frente a everolimus (mediana de 25,0 meses vs. 19,6 meses; HR: 0,73; $IC_{98,5\%}$: 0,57-0,93; p= 0,002). Posteriormente, se ha estudiado en otro ensayo de fase 3 (N= 1.096), aleatorizado y abierto, en combinación con ipilimumab, un anticuerpo anti-CTLA-4 con el que ha mostrado una actividad antitumoral sinérgica. En los pacientes de riesgo intermedio/alto, esa combinación fue superior a sunitinib en términos de SG. Dicha superioridad se verificó en todos los pacientes con independencia de la expresión de PD-L1 en el tumor, pero el beneficio fue más marcado en pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1%: no se alcanzó la mediana de SG en el grupo de la combinación y fue de 19,6 meses con sunitinib (HR= 0,52; $IC_{95\%}$ 0,34-0,78; p< 0,0001). La SLP también se prolongó hasta los 11,6 meses (vs. mediana de 8,4 meses con sunitinib; HR= 0,82; $IC_{95\%}$ 0,64-1,05; p= 0,0331).

Así, ha sido autorizado para su uso en monoterapia en adultos frente al carcinoma de células renales avanzado después de tratamiento previo; y en combinación con ipilimumab se ha aprobado para su uso en primera línea en adultos de riesgo intermedio/alto. Se suele emplear a la dosis de 240 mg cada 2 semanas por vía intravenosa (o 480 mg/4 semanas) en monoterapia, y las principales reacciones adversas relacionadas con el tratamiento son: fatiga (29%), erupción (17%), prurito (13%), diarrea (13%) y náuseas (12%) (AEMPS, 2020a). El uso de nivolumab se puede considerar como una alternativa a cabozantinib en la misma línea de tratamiento, siendo ambas opciones preferentes frente a everolimus o axitinib; no obstante, aún no están claramente definidas las situaciones en las que sería preferente usar nivolumab o cabozantinib.

Por otro lado, pembrolizumab (Keytruda®, 25 mg/ml en solución para perfusión), autorizado inicialmente en el mismo año que nivolumab, comparte con éste mecanismo de acción: es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG_{4K} (con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente a la proteína PD-1, también producido en células de ovario de hámster chino por la técnica del ADN recombinante. Además de otras indicaciones en diversos ti-

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

pos de tumores, está autorizado, en combinación con axitinib, para el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales avanzado en adultos.

Los resultados que condujeron a dicha autorización proceden del estudio abierto de fase 3 KEYNOTE-426 (N= 861), que aleatorizó a pacientes con carcinoma renal avanzado con componente de células claras a recibir pembrolizumab + axitinib o bien sunitinib como comparador activo. La actualización de los resultados de este ensayo, con una mediana de seguimiento de 16,6 meses, reveló que la combinación mejoraba significativamente la SG, reduciendo en un 41% en el riesgo de muerte frente a la monoterapia con sunitinib (mortalidad del 19,4% vs. 28,4% en el grupo control; HR= 0,59; $IC_{95\%}$ 0,45-0,78), independientemente del nivel de expresión de PD-L1 o de la estratificación del riesgo.

La dosis recomendada de pembrolizumab como parte de un tratamiento en combinación en adultos es de 200 mg cada 3 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 min; en el caso de axitinib, cuando se emplea en esta combinación, se puede considerar el escalado de su dosis por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de 6 semanas. Los pacientes deben recibir tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Es preciso destacar que con el uso de pembrolizumab se han observado respuestas atípicas, tales como un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor (AEMPS, 2020b).

Por último, hay que mencionar el papel que en la terapéutica del cáncer renal ha jugado y juega bevacizumab (Avastin® y los biosimilares Aybintio®, Mvasi® y Ziraveb®, 25 mg/ml en solución para perfusión), un anticuerpo monoclonal humanizado que fue específicamente diseñado para unirse al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF): inhibe así la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (KDR), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, atenuando así el crecimiento del tumor. En base a ello, bevacizumab se indica en combinación con IFN-α2a para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.

Fue estudiado en el ensayo pivotal de fase 3 BO17705, controlado por interferón, donde se evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) con IFN-α2a (9 MUI tres veces por semana) en pacientes naïve con cáncer metastásico previamente nefrectomizados (N= 649). Los resultados revelaron que la adición del fármaco al IFN-α2a prolonga notablemente la SLP (mediana de 10,2 meses vs. 5,4 meses con la monoterapia de interferón; HR= 0,63; $IC_{95\%}$ 0,52-0,75; p< 0,0001) y aumenta la tasa de respuesta tumoral objetiva (31,4% vs. 12,8%; p< 0,0001). Sin embargo, el aumento de 2 meses en la mediana de SG (objetivo principal) no fue estadísticamente significativo (HR= 0,91; $IC_{95\%}$ 0,76-1,10; p= 0,3360). Puesto que una alta proporción de pacientes (> 55%) recibió tras el ensayo diferentes tratamientos anticancerosos no especificados (lo cual podría haber impactado en el análisis de SG), se realizó un ajuste por diversos factores de riesgo basales que evidenció una reducción del riesgo de muerte del 22% con la combinación respecto a la monoterapia con interferón (HR= 0,78; $IC_{95\%}$ 0,63-0,96; p= 0,0219). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes que reciben bevacizumab son: hipertensión (dosis-dependiente), fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal; entre las más graves, sobresalen: perforaciones gastrointestinales, hemorragia (incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis) y tromboembolismo arterial (AEMPS, 2015).

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS

La nefrectomía citorreductora es una estrategia de tratamiento quirúrgico que consiste en extirpar el tumor renal primario en el contexto de un paciente que ya tiene enfermedad fuera del riñón. Esta opción de cirugía para pacientes con enfermedad diseminada tiene como objeto reducir al mínimo el volumen de masa tumoral posible (cirugía citorreductiva). Su beneficio fue esclarecido tras 2 estudios de fase 3 (EORTC 30947 y SWOG 8949) realizados hace ya un tiempo, en la era de la inmunoterapia con interferón, que probaron que aquellos pacientes sometidos a una nefrectomía citorreductora antes de dicho tratamiento tenían una mejor supervivencia que aquellos que recibían solo interferón. En un análisis combinado de los 2 estudios se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SG de ambas estrategias, siendo la mediana de 13,6 meses con la estrategia combinada y de 7,8 meses para la monoterapia con IFN-α2b (HR= 0,69; p< 0,002).

Sin embargo, ante la aparición de los nuevos fármacos antiangiogénicos que modificaron de forma significativa la historia natural del cáncer renal, se replanteó el beneficio que podía tener la nefrectomía citorreductora en pacientes con tumor metastásico y, en caso de tenerlo, si se podía extender a todos los pacientes o solo a un grupo. En este sentido, un estudio retrospectivo (Heng *et al.*, 2014) reveló que aquellos pacientes con 3 o menos factores de riesgo según la escala pronóstica IMDC (previamente comentada) se podrían beneficiar de realizar una nefrectomía citorreductora, mientras que dicho tratamiento quirúrgico no aportaba beneficio en el resto de los pacientes con más de 3 factores de riesgo, quienes deberían recibir exclusivamente farmacoterapia sistémica. En definitiva, su práctica se ha limitado considerablemente en los últimos años. Así, se recomienda plantear la nefrectomía citorreductora para aquellos pacientes con una única localización metastásica u oligometastásicos donde se pueda aspirar a una resección quirúrgica completa y retrasar el inicio del tratamiento sistémico. En el resto de los pacientes, se debe evaluar la posibilidad de ofrecer esta técnica teniendo en cuenta factores pronósticos y la expectativa de vida estimada, especialmente en aquellos de riesgo favorable.

Por otro lado, la metastasectomía o resección quirúrgica de las lesiones metastásicas no ha sido aún evaluada de forma exhaustiva en ensayos clínicos de fase 3. Se han reportado casos en algunos pacientes bien seleccionados en que ha mostrado beneficio cuando se consigue que no quede ninguna lesión macroscópicamente visible. No obstante, otras series de casos han revelado que la mortalidad específica por cáncer renal metastásico, de alrededor del 10% a 5 años, se incrementa al 30-60% en los pacientes en que se realiza una nefrectomía citorreductora seguida de metastasectomía (por enfermedad oligometastásica o metástasis únicas), excepto en los casos de metástasis cerebrales.

Por tanto, esta estrategia terapéutica se planteará en pacientes con enfermedad metastásica controlada con tratamiento sistémico y en los que es posible no dejar ninguna lesión metastásica adicional sin extirpar; nunca ante pacientes con lesiones metastásicas en crecimiento. Precisará una evaluación cardiopulmonar adecuada para reducir al máximo la posibilidad de complicaciones posquirúrgicas. Además, el beneficio de proceder a la metastasectomía es que se puede plantear un descanso terapéutico, ya que todavía se desconoce el papel del tratamiento sistémico en estos pacientes que se quedan sin enfermedad visible. En todo caso, estos casos son situaciones muy concretas que requieren un manejo y una evaluación multimodal entre las distintas especialidades implicadas en el tratamiento del cáncer renal.

El potencial de la radioterapia en el cáncer renal se centra también en el contexto de la enfermedad metastásica. Se administra solo con fines paliativos –pero con un papel relevante– ante la aparición de metástasis cerebrales (abordaje mediante radiocirugía o radioterapia holocraneal) o en los pacientes con lesiones metastásicas localizadas, por ejemplo, en el hueso, si producen un dolor incontrolable con el tratamiento analgésico habitual o tienen alto riesgo de producir alguna complicación. La radiofrecuencia y las terapias abla-

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

tivas, como la crioterapia, son otras alternativas para el tratamiento local del tumor que se plantean en caso de no ser viable la nefrectomía parcial por varias razones, entre ellas, las condiciones médicas del paciente. Su objetivo es destruir el tumor mediante congelación (crioablación) o mediante alta energía (radiofrecuencia), y emergen como útiles solamente en caso de tumores de pequeño tamaño.

Finalmente, la embolización es una técnica que persigue ocluir vasos sanguíneos: se lleva a cabo a partir de una pequeña incisión para insertar un catéter en el vaso sanguíneo principal que fluye hacia el riñón, a través del cual se inyectarán en el vaso pequeños trozos de una esponja gelatinosa especial que impide el flujo de la sangre al riñón y evita que las células cancerosas reciban O_2 y otros nutrientes para su crecimiento, permitiendo así una posible reducción del tamaño de la lesión tumoral. Aplicada en pacientes con cáncer renal metastásico no candidatos a tratamiento quirúrgico, esta técnica se puede plantear ante lesiones tumorales que sangran (para controlar esa complicación sin necesidad de intervención quirúrgica), ofreciéndoles una mejor calidad de vida (Alonso *et al*., 2017).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

A modo de resumen de lo comentado hasta ahora, la Tabla 4 recoge las distintas estrategias terapéuticas que se pueden ofrecer a un paciente diagnosticado de cáncer renal en función del estadio de la enfermedad.

Existe consenso entre la comunidad científica sobre la idea de que una serie de consideraciones generales rigen la selección del tratamiento del cáncer renal. Así, se sigue considerando la cirugía como el único tratamiento potencialmente curativo, cuando el diagnóstico se realiza en el contexto de enfermedad localizada. La posibilidad de realizarla con técnica laparoscópica aporta una disminución del dolor posoperatorio, un tiempo de hospitalización menor y una recuperación más rápida. En principio, la cirugía debe ofrecerse a todos los pacientes con estadios 1, 2, e incluso 3, y puede ser: i) nefrectomía radical, cuando se extrae –por cirugía abierta o por laparoscopia– el riñón, la glándula suprarrenal, el tejido de alrededor e incluso algunos ganglios linfáticos locorregionales (a veces también deben resecarse parte de órganos adyacentes en caso de que el tumor esté adherido); ii) nefrectomía simple, si se extirpa solo el riñón; y iii) nefrectomía parcial, cuando se extrae el tumor y parte del tejido renal que lo rodea con el fin de conservar tejido renal sano y funcionante.

Tabla 4. Estrategias de tratamiento del cáncer renal de acuerdo con el estadio en el momento del diagnóstico.

Estadio	Tratamiento
Estadios 1 y 2	Nefrectomía radical o parcial (con o sin linfadenectomía) Crioablación o ablación por radiofrecuencia
Estadio 3	Nefrectomía radical con linfadenectomía regional
Estadio 4	Nefrectomía citorreductora Metastasectomía Radioterapia paliativa y otros tratamientos de abordaje local Tratamientos sistémicos: – Inmunoterapia (interferón, interleucinas y anticuerpos anti-PD1) – Fármacos antiangiogénicos (inhibidores de tirosina cinasas, bevacizumab) – Fármacos inhibidores de mTOR – Quimioterapia – Bisfosfonatos

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

Una amplia revisión sistemática y meta-análisis (Pierorazio *et al*., 2016) comparó la efectividad en *vida real* de diversas opciones disponibles para el manejo de la enfermedad localizada y de masas renales sospechosas de cáncer: monitorización activa, ablación térmica y nefrectomía (radical o parcial). Los resultados apuntan a que la supervivencia es excelente con todas las estrategias disponibles, con una supervivencia a los 5 años del 95%, y la tasa de progresión renal terminal es baja (< 3%). La supervivencia libre de recurrencia local es inferior para la ablación térmica con un solo tratamiento, alcanzando niveles equivalentes tras múltiples tratamientos. Además, las tasas de supervivencia global son similares entre las distintas opciones. Solo se identificaron algunas diferencias relativas a la funcionalidad renal posterior (más reducida con la nefrectomía radical), a los resultados perioperatorios (más favorables para la ablación térmica) y a las complicaciones postoperatorias (más complicaciones urológicas con la nefrectomía parcial).

El tratamiento farmacológico sistémico hoy en día está aprobado exclusivamente en el contexto de la enfermedad avanzada o metastásica, aunque se está investigado el beneficio de su uso en adyuvancia. Además, hay que subrayar que la quimioterapia convencional es prácticamente ineficaz en el cáncer renal (resultados muy pobres en tumor avanzado), que es considerado como un *tumor quimiorresistente*. Por ello, la utilidad de la quimioterapia se limita a los pacientes con metástasis al diagnóstico y en quienes el tumor reaparece incluso años después de haber sido tratados con cirugía.

Para la selección de la farmacoterapia, desafortunadamente, no existen en el cáncer renal biomarcadores que orienten a la preferencia de un fármaco sobre otro o a una secuencia concreta de fármacos. Hasta el momento, la única diferencia se establece, en la primera línea de tratamiento, entre los tumores renales de célula clara y los que no lo son, y de acuerdo al grupo pronóstico (MSKCC o IMDC) al que pertenecen. La elección de un fármaco concreto vendrá determinada por la evidencia científica disponible, la experiencia del médico prescriptor, el perfil de seguridad del tratamiento, las comorbilidades del paciente y su estado clínico basal, la tasa de respuesta esperada del fármaco (valorando si se requiere una rápida reducción de la enfermedad tumoral) o las interacciones farmacológicas con el tratamiento concomitante del paciente. En líneas tardías de tratamiento (tercera, cuarta y sucesivas) se recomienda administrar un fármaco no usado previamente.

En amplio detalle sobre recomendaciones terapéuticas –con la evidencia más actualizada– entra la Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (Escudier *et al*., 2019). Por ejemplo, en la elección recomendada en primera línea del carcinoma renal de células claras diferencia entre los tipos de pacientes en función de la consideración del riesgo (Figura 6). Estas recomendaciones de primera línea han sido específicamente actualizadas en 2021 (Powles, 2021), en base a los recientes datos clínicos divulgados para la combinación de cabozantinib y nivolumab: en el estudio CheckMate 9ER, que empleó como comparador activo el sunitinib, esa combinación prolongó significativamente la SLP (mediana de 16,6 meses vs. 8,3 meses en el grupo control; p< 0,0001) y aportó una mejora en las tasas de respuesta (56% vs. 27%; HR= 0,51; $IC_{95\%}$ 0,41-0,64), lo que se tradujo en un beneficio relevante en SG (HR= 0,60; $IC_{95\%}$ 0,40-0,89; p< 0,0001). En resumen, las opciones preferentes para los pacientes de bajo riesgo o buen pronóstico son: pembrolizumab + axitinib y cabozantinib + nivolumab. Para los pacientes de riesgo intermedio o elevado, también se valora como opción de primera línea la asociación de ipilimumab + nivolumab.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

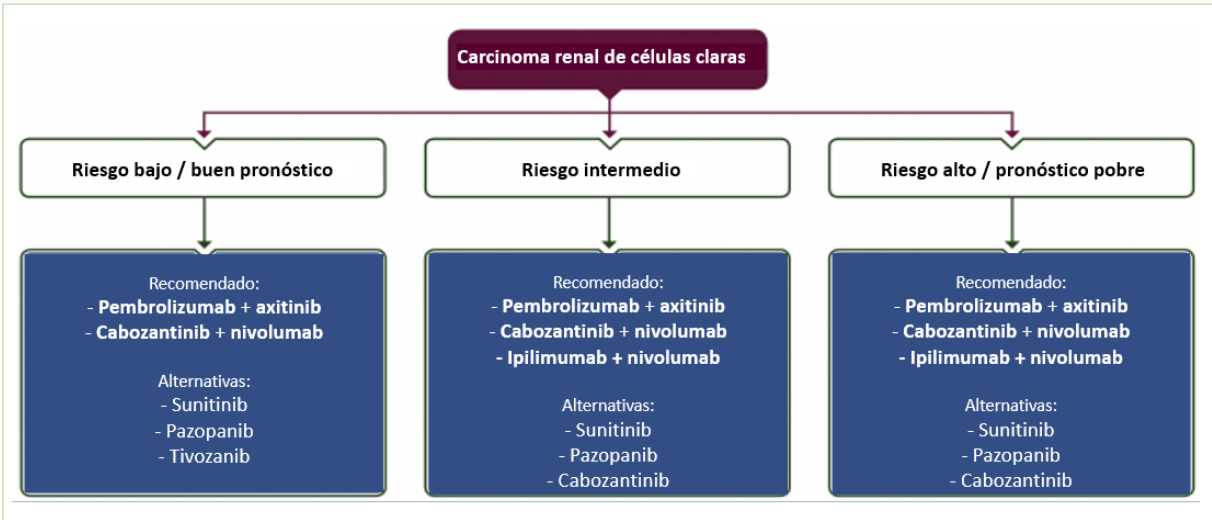


Figura 6. Primera línea del tratamiento sistémico del carcinoma renal de células claras según las recomendaciones de ESMO. Adaptada de (Powles, 2021). Las "alternativas" reflejadas solo deben considerarse cuando el tratamiento recomendado no esté disponible o bien esté contraindicado.

Para la segunda línea, la Guía ESMO aconseja uno u otro tratamiento según cuál ha sido la primera línea a la que ha fallado el paciente. Así, para quienes han sido tratados con un inhibidor de tirosina cinasas en primera línea, recomienda el uso de nivolumab o de cabozantinib, ambos en monoterapia; otras alternativas serán: axitinib, everolimus, o la combinación de lenvatinib + everolimus. En cambio, para pacientes que hayan recibido una primera línea de nivolumab + ipilimumab, se puede considerar como segunda línea cualquier inhibidor de tirosina cinasa o la combinación de lenvatinib + everolimus.

El algoritmo de decisión para una tercera línea de tratamiento en el carcinoma renal de células claras se complica, y depende de cuáles han sido las dos líneas previas recibidas. La Guía ESMO recoge las siguientes posibilidades:

- Una primera línea con un inhibidor de tirosina cinasa y una segunda línea con nivolumab → la recomendación estándar es la monoterapia con cabozantinib; como alternativa –en caso de no disponibilidad o contraindicación del primero– se puede usar axitinib o everolimus.
- Una primera línea con un inhibidor de tirosina cinasa y una segunda línea con cabozantinib → la recomendación estándar es la monoterapia con nivolumab; como opción secundaria se puede usar everolimus o axitinib.
- Tanto la primera como la segunda línea con inhibidores de tirosina cinasa → la recomendación estándar es la monoterapia con nivolumab o con cabozantinib; otra opción es everolimus.
- Una primera línea con nivolumab + ipilimumab y una segunda línea con un inhibidor de tirosina cinasa → se debe valorar el uso de otro inhibidor de tirosina cinasa o de everolimus.

Por último, el carcinoma renal que no es de células claras suele tener un abordaje terapéutico diferente. El recomendado en la Guía ESMO se recoge en la Figura 7.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

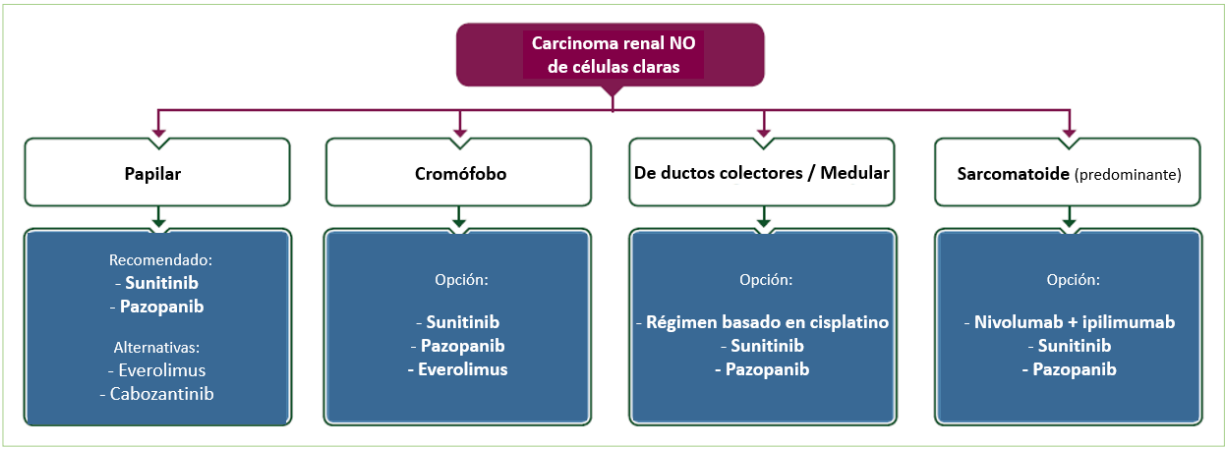


Figura 7. Tratamiento propuesto por ESMO para el tratamiento del carcinoma renal no de células claras. Adaptada de (Escudier *et al.*, 2019).

PREVENCIÓN

Según se ha indicado previamente, la gran mayoría de casos de cáncer de riñón son esporádicos, y los factores de riesgo tradicionalmente reconocidos solo suponen un modesto incremento de las probabilidades de padecerlo (riesgo relativo de 1,2-2,5 veces, que resulta en un riesgo poblacional atribuible menor del 50%). Todo ello, unido a la falta de identificación de las causas de su aparición, hace que sea difícil identificar a los grupos de pacientes de alto riesgo[9] y que las estrategias de prevención actualmente disponibles sean limitadas.

Precisamente, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer de la OMS (IARC) subraya la necesidad de centrar los esfuerzos en la detección temprana del cáncer renal para reducir la mortalidad asociada a un tumor que, como sugiere el Centro de Investigación del Cáncer en Reino Unido, será uno de los que tendrá una incidencia más rápidamente creciente en los próximos 20 años. Esto plantea un desafío específico en el sentido de identificar las poblaciones de alto riesgo que pudieran beneficiarse en mayor medida de mejoras en los protocolos de detección. El descubrimiento de polimorfismos genéticos asociados con el desarrollo de cáncer renal y la identificación de subtipos moleculares de la patología brindan una oportunidad para explorar las interacciones gen-ambiente y su combinación con la tipificación molecular, lo cual permitirá, en última instancia, respaldar el cribado sobre la subpoblación de pacientes de alto riesgo. Este enfoque podría resultar a futuro en la implementación de pruebas de detección escalables y de bajo coste, con la necesaria precaución para evitar el riesgo de sobrediagnóstico que se ha producido con otros tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata).

Dado que las masas renales pueden detectarse mediante técnicas de ecografía no invasivas, la cuestión de si se justifica el cribado general para la detección precoz del cáncer de riñón a nivel poblacional se ha planteado tanto por parte de las asociaciones de pacientes como de organizaciones médicas. Pero no ha habido aún una evaluación sistemática de las condiciones para desarrollar un programa de detección. La ausencia de marcadores bioquímicos específicos del carcinoma de células renales, que pudieran medirse en sangre u orina, complica en mayor medida la prevención secundaria. No obstante, en esta línea hay ya esfuerzos en marcha; por ejemplo, recientemente se ha reportado que los niveles plasmáticos de la proteína KIM-1 (molécula 1 de lesión renal)

[9] La excepción la constituirían aquellos pacientes con historia familiar de cáncer renal o síndromes hereditarios específicamente relacionados con el cáncer renal, que obliga a los individuos a un seguimiento con el médico especialista, quien orientará e indicará estudios genéticos y control ante el riesgo de aparición de cáncer.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

predicen el riesgo de ser diagnosticado con carcinoma de células renales en los 5 años siguientes (Scelo *et al*., 2018), pero es aún necesario mejorar la capacidad predictiva para su uso en detección. De forma similar, el hallazgo de biomarcadores circulantes que permitieran estratificar las masas renales entre probablemente benignas y probablemente malignas sería muy útil para evitar fenómenos de sobrediagnóstico y sobretratamiento.

En términos de prevención primaria las opciones son también limitadas, en parte porque los factores responsables de las variaciones geográficas y temporales no se han esclarecido. De hecho, las tasas de incidencia de cáncer renal no se han visto beneficiadas de la reducción general de consumo de tabaco (IARC, 2020). Por lo general se acepta que, entre los factores de riesgo modificables con un rol más relevante en la asociación causal y, por tanto, en la prevención del cáncer renal, destacan el hábito tabáquico, la obesidad y la hipertensión. La edad, el sexo masculino, la raza negra o el tratamiento con diálisis son algunos de los factores que incrementan el riesgo de cáncer renal, pero que no se pueden modificar.

Algunos autores proponen que las siguientes medidas generales pueden tener un impacto positivo sobre la salud de los riñones y sobre el riesgo de desarrollar cáncer renal:

- Mantener un buen estado de forma, practicando actividad física de forma regular.
- Controlar regularmente los niveles de glucemia.
- Monitorizar –y, en su caso, controlar farmacológicamente– la presión arterial.
- Adherirse a una dieta equilibrada y saludable, para así controlar el peso (manteniendo valores de IMC relacionados con normopeso).
- Asegurar una adecuada hidratación corporal.
- No fumar.
- No automedicarse. Hay una serie de fármacos que pueden tener un efecto nefrotóxico.
- Monitorizar frecuentemente la función renal (de especial recomendación a pacientes que reúnan uno o más factores de riesgo).

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir y contribuyen al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los ciudadanos y pacientes con cáncer de riñón. Habida cuenta de que la amplia mayoría de los medicamentos empleados en el tratamiento del carcinoma de células renales son de dispensación y/o uso hospitalario[10], el papel del farmacéutico especialista a nivel hospitalario tiene una indudable influencia en la consecución de los mejores resultados en salud de la farmacoterapia de este tipo de cáncer, desde la participación en los equipos multidisciplinares que establecen los protocolos farmacoclínicos que rigen la selección de las pautas óptimas de tratamiento, hasta la contribución en el seguimiento de los pacientes a fin de evaluar ajustes posológicos, vigilar la efectividad y seguridad de los tratamientos concomitantes y monitorizar y revisar la adherencia.

Sin embargo, se trata mayoritariamente de pacientes adultos que recibirán su tratamiento (o parte de él) a nivel ambulatorio, en muchos casos de forma diaria y por vía oral, y que, por tanto, probablemente acudirán con frecuencia a la farmacia comunitaria para retirar la medicación para otras comorbilidades de base u otros problemas de salud que puedan ir apareciendo durante el tratamiento anticancerígeno.

Por ello, la coordinación asistencial entre los farmacéuticos de farmacia comunitaria y hospital cobra especial relevancia en esta patología. Los antineoplásicos son medicamentos de estrecho margen terapéutico y toxicidad potencialmente alta que requieren ajustes frecuentes de dosis en función de la evolución, tolerancia y toxicidad del paciente, por lo que el seguimiento por el equipo de atención especializada resulta clave. En los pacientes oncológicos esta coordinación es de extraordinaria importancia, ya que los farmacéuticos especialistas de hospital, que trabajan en los equipos multidisciplinares, junto a oncólogos y hematólogos, tienen una capacitación muy alta, y su coordinación con los farmacéuticos comunitarios, como expertos en el medicamento más accesibles a la población, pueden contribuir a facilitar y mejorar el seguimiento de los tratamientos y la adherencia a los mismos. Facilita, además, la disponibilidad de algunos de los medicamentos usados en el tratamiento del cáncer renal y de las principales comorbilidades asociadas (hipertensión, obesidad, osteopatía), con claras implicaciones en la continuidad asistencial y en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

El complicado diagnóstico del cáncer renal, por el desconocimiento de la etiología y la ausencia de marcadores bioquímicos específicos, ponen de manifiesto la necesidad de expandir el conocimiento científico sobre la enfermedad, para contribuir, en la medida de lo posible, a su detección temprana y, con ello, a la mejora de su pronóstico; también para una mejor compresión de las necesidades de los pacientes. Con la integración efectiva del farmacéutico en los equipos multidisciplinares y la necesaria coordinación con otros profesionales sanitarios de atención primaria y especializada, se pueden identificar varias vías de actuación –a través de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales– para con los pacientes con cáncer renal y toda la población.

I. Educación sanitaria

A la hora de afrontar una enfermedad como el cáncer renal, es importante transmitir a los pacientes, con la sensibilidad adecuada, que cuando éste se diagnostica en estadio avanzado –o, especialmente, en fase metastásica–, aunque el pronóstico no es el mejor, el tratamiento ha progresado mucho en los últimos años y ha mejorado notablemente la calidad de vida y la supervivencia, permitiendo croni-

[10] De las 69 presentaciones autorizadas en España con indicación en carcinoma renal avanzado/metastásico, 47 (≈70%) son calificadas como de Uso Hospitalario por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Otras 12 (≈18%) son calificadas como de Diagnóstico Hospitalario (dispensables en farmacia comunitaria) pero, en la práctica, su dispensación en el ámbito del Sistema Nacional de Salud se limita a los servicios de farmacia de los hospitales al habérseles establecido reservas singulares en su dispensación por parte del Ministerio de Sanidad.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

ficarlo en cierto modo, aunque con un grado de toxicidad no desdeñable. Un panorama diferente tendrán ante sí los pacientes diagnosticados en estadios tempranos, con enfermedad localizada, pues pueden beneficiarse de técnicas quirúrgicas con potencial curativo, si bien tendrán un mayor riesgo futuro de padecer insuficiencia renal o tener que ser sometidos a diálisis.

Sin olvidar la necesaria coordinación con el médico, el farmacéutico, dada su privilegiada posición, puede y debe aportar a los pacientes con cáncer renal información con rigor científico sobre: a) los medicamentos: incidiendo sobre su objetivo y mecanismo, las peculiaridades de conservación (si las hubiera), el momento óptimo de administración, la posibilidad e importancia de interacciones con otros medicamentos (incluidos los de automedicación), la prevención y el manejo de efectos adversos, etc.; y b) su pauta de administración: se puede aconsejar la adaptación de la toma coincidiendo con eventos cotidianos o aportar diagramas que ayuden a relacionar la medicación con hábitos de vida. También será relevante transmitir ideas generales sobre la enfermedad (consignados en las páginas anteriores), tales como la etiología desconocida, la actual expansión epidemiológica, el carácter silente de la patología en sus fases iniciales en muchos pacientes, o los avances en la investigación biomédica. En todo caso, cualquier información que se transmita al paciente debe ir alineada totalmente con la ofrecida por el oncólogo y el equipo asistencial.

Con una orientación hacia la profilaxis, tanto primaria como secundaria, desde la farmacia se debe educar al paciente y a los ciudadanos en relación a las medidas generales que pueden tener cierto efecto preventivo (aunque limitado) sobre el desarrollo o empeoramiento del cáncer renal, y que están recogidas en el apartado "Prevención" del presente artículo. A este respecto, por ejemplo, conviene recordar que la Coalición Internacional del Cáncer Renal (IKCC) eligió "Necesitamos hablar sobre la actividad física" como lema para celebrar el Día Mundial en 2020, teniendo en consideración que la práctica regular de ejercicio físico moderado puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer de riñón en torno al 20% y mejorar la capacidad funcional de los pacientes diagnosticados (se estima que tres de cada cuatro pacientes ni siquiera realizan la actividad física mínima recomendada). De forma similar, la importancia de la dieta ha sido subrayada recientemente, con la publicación de un manual específico para pacientes y familiares sobre la alimentación en el cáncer de riñón, que ilustra cómo afecta la enfermedad al estado nutricional y aporta consejos sobre las mejores opciones para de adaptación de la dieta según las circunstancias individuales para mejorar la calidad de vida; está disponible en el siguiente enlace:
https://fundacionmasqueideas.org/portfolio/cancer_rinon_alimentacion/.

Cesar el consumo de tabaco, evitar los medicamentos nefrotóxicos o combatir la obesidad o la hipertensión son otras medidas sobre las que se puede incidir, dado que pueden ser beneficiosas para la salud renal.

Adicionalmente, se puede sugerir la conveniencia de integrarse en asociaciones de pacientes a fin de cuidar el componente emocional y de integración de las personas afectadas y/o de sus familiares, tan relevante en las patologías oncológicas por la sensación de desesperanza que pueden generar; estas instituciones podrán brindar una ayuda personalizada con soporte económico, sanitario y social durante el proceso de la enfermedad, y también contribuyen al fomento de la investigación biomédica. En la actualidad existen varias entidades de ámbito nacional y otras a nivel autonómico y local que prestan estos servicios a personas con patologías renales; la información sobre todas ellas puede encontrarse en el sitio específico en internet de la Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón: https://alcer.org/mapa-de-entidades-2/.

II. Favorecimiento del diagnóstico precoz

Habida cuenta de las dificultades comentadas para el diagnóstico específico de cáncer renal en estadios tempranos, y de que a día de hoy más de la mitad de casos se detectan incidentalmente en el contexto de una revisión médica por otro problema de salud (sobre todo, a

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

partir de pruebas de imagen a nivel abdominal), en ningún caso está de más concienciar a todo el colectivo sanitario y a toda la población sobre los riesgos derivados de no atajar precozmente este tipo de tumor, por las buenas expectativas de supervivencia en estadios localizados y el empobrecimiento drástico del pronóstico cuando se diagnostica en forma avanzada o metastásica. Esto adquiere una mayor relevancia en una época como la actual, en que la pandemia por COVID-19 ha tenido un impacto muy negativo en la periodicidad de las revisiones rutinarias, habiéndose reportado cifras preocupantes de infradiagnóstico de patologías oncológicas[11].

La amplia mayoría de casos de carcinoma renal son esporádicos, sin asociarse a grupos de alto riesgo. Por ello, la promoción desde la farmacia de una participación proactiva de las personas en su estado de salud, que lleve aparejada la realización de revisiones médicas más frecuentes, es una herramienta que puede contribuir a la mejora futura de las tasas de diagnóstico en estadios I-II de este tipo tumoral (que ya se vienen creciendo en los últimos años de forma significativa). De especial valor será en personas que tengan antecedentes familiares de cáncer renal o hayan sido diagnosticados con algún trastorno genético que suela asociarse a la patología (por ejemplo, síndrome de Von Hippel-Lindau o síndrome de Birt-Hogg-Dubé).

Por otro lado, el farmacéutico puede actuar como agente centinela en la detección de signos de alarma de un cáncer renal. A pesar de tratarse de una patología que tiene un comportamiento y evolución clínicas poco predecibles y que puede pasar desapercibida clínicamente en una importante proporción de pacientes, es posible identificar en algunos de ellos (≈10%), cuando *da la cara*, una triada clásica de síntomas, consistente en la presencia de dolor en un costado, de sangre en orina o la palpación de una masa abdominal. Ante la aparición de uno o varios de los signos anteriores, parece prudente activar la cascada asistencial de derivación del paciente, que guíe al mismo hacia la consulta con el médico de atención primaria o, en caso de criterios de urgencia, con la atención especializada en el hospital. También puede inducir a la sospecha de cáncer renal la identificación de anemia asociada a hematuria, fatiga y pérdida de peso, fiebre de origen desconocido, alteraciones en las pruebas de función hepática, hipercalcemia, hipertensión o eritrocitosis; el dolor óseo o la dificultad respiratoria pueden ser indicativos de lesiones metastásicas.

III. Optimización de los resultados de la farmacoterapia

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de riñón, como profesional sanitario experto en el medicamento, el farmacéutico debe velar por el uso racional de los mismos (que se emplearán fundamentalmente en patología avanzada/metastásica), para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Esto es aplicable tanto en el entorno hospitalario –donde acudirán los pacientes ante complicaciones de la enfermedad, con comorbilidades graves, o para recibir fármacos antineoplásicos por vía parenteral– como a nivel comunitario, pues los farmacéuticos conocerán toda la medicación que utilizan estos pacientes, no solo la prescrita frente al tumor, sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc. En líneas generales, las instrucciones dadas por el médico respecto a un tratamiento farmacológico prescrito deben ir siempre reforzadas con recomendaciones relativas a las medidas preventivas generales por parte del farmacéutico.

En el momento de la dispensación de cualquier medicamento, el farmacéutico comprobará que el paciente cuenta con toda la información necesaria para que el uso del mismo sea efectivo y seguro. Se debe averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, tal como: alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta, interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad o una situación fisiológica especial (por ejemplo, embarazo o lactancia). Si es la primera vez que el paciente va

[11] Véase, por ejemplo, las advertencias emitidas por la Sociedad Española de Oncología Médica, disponibles en: https://seom.org/otros-servicios/noticias/208421-seom-alerta-del-limbo-diagnostico-de-los-futuros-pacientes-con-enfermedades-graves-no-covid-como-el-cancer-y-de-sus-consecuencias.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

a utilizar un medicamento, la labor se centrará en asegurar que la persona sale de la farmacia conociendo para qué es ese medicamento y cuál es su correcto proceso de uso. Si se trata de una dispensación de continuación, el farmacéutico evaluará si el beneficio-riesgo del medicamento sigue siendo favorable en un paciente concreto, verificando si ha habido cambios en el tratamiento (dosis, pauta posológica, duración, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema de seguridad que pudiera hacer sospechar de una reacción adversa, interacción, contraindicación, etc. Además de los medicamentos prescritos, en muchas ocasiones el propio paciente solicitará consejo al farmacéutico sobre los diferentes síntomas que van apareciendo.

Es posible que los pacientes o sus familiares pregunten al farmacéutico sobre una serie de cuestiones relativas al tratamiento farmacológico del cáncer renal (sobre todo, respecto a los medicamentos de terapia antiangiogénica dirigida, de uso diario por vía oral), que deben ser aclaradas. Se podrían destacar las siguientes (Alonso *et al*., 2017):

- ¿A qué hora tengo que tomarme la medicación? Lo relevante es que cada día sea a la misma hora y en un horario cómodo para el paciente, de modo que se favorezca su cumplimiento. Existen situaciones en las que el horario sí es importante; por ejemplo, se suele coadministrar pazopanib con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol u otros fármacos del grupo), en cuyo se recomienda tomar la dosis pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche junto con el IBP.
- ¿Tengo que estar en ayunas para tomarme este tratamiento? De acuerdo con su ficha técnica, por el riesgo de que acontezca una interacción farmacocinética con alimentos, algunos medicamentos deben tomarse en ayunas, esto es, al menos 1 hora antes o 2 horas después de la ingesta de alimentos; es el caso de sorafenib (que podría tomarse con comidas bajas en grasas) o de pazopanib. Otros, en cambio, se pueden tomar con o sin alimentos (por ejemplo, sunitinib, axitinib o everolimus). Los medicamentos de inmunoterapia (por ejemplo, nivolumab o pembrolizumab) son de administración parenteral y la ingesta de comida no es, *a priori*, un aspecto a tener en cuenta en su administración.
- ¿Cuántas veces al día tengo que tomarme *las pastillas*? La mayoría de los fármacos se toman 1 vez al día, excepto axitinib, que se administra cada 12 horas.
- ¿Qué fármacos no puedo tomar mientras estoy con este tratamiento oncológico? Se deben evitar fármacos que sean inhibidores o inductores de CYP3A4, ya que pueden aumentar la toxicidad de los medicamentos o reducir su eficacia, respectivamente.
- ¿Qué hago si tengo vómitos o diarrea durante el tratamiento? No tome dosis doble de tratamiento.
- ¿Qué hago si se me olvida una dosis de tratamiento? No tome dosis doble de tratamiento en la siguiente toma.
- ¿Dónde tengo que guardar los medicamentos en mi casa? ¿Cuál es la temperatura recomendable? Se deben guardar a temperatura ambiente, en un lugar fuera del alcance de los niños.
- ¿Hay algún tipo de alimento que no puedo ingerir durante el tratamiento oncológico? Se debe evitar el zumo de pomelo, por el riesgo de interacciones medicamento-alimento: contiene compuestos que inhiben las enzimas metabolizadoras del citocromo P450 hepático (sobre todo, CYP3A4), implicadas en el metabolismo de muchos fármacos, de modo que pueden crecer los niveles plasmáticos de los fármacos antineoplásicos, con un mayor riesgo asociado de reacciones adversas.
- ¿Dónde dejo el envase o los comprimidos que ya no necesito? Los medicamentos no se deben tirar por el desagüe ni a la basura; deben entregarse al farmacéutico o depositarlos en el punto SIGRE de la farmacia.

Siendo frecuente que se trate de un paciente adulto polimedicado y sometido a tratamiento farmacológico durante periodos de tiempo prolongados, es conveniente una monitorización estrecha durante el proceso terapéutico, con particular énfasis en la evaluación[12] y

[12] Se dispone de diversas pruebas para determinar la adherencia terapéutica. Dentro de los test autocomunicados, el más utilizado

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

promoción de la adherencia al tratamiento prescrito, como uno de los pilares de la actuación del farmacéutico. Este deberá cerciorarse de que el paciente se involucra decidida y voluntariamente en su tratamiento y toma la medicación de manera correcta para minimizar el grado de incumplimiento terapéutico y asegurar su efectividad. Parece necesario desarrollar estrategias individualizadas con este fin, valorando las causas de la no adherencia (visión subjetiva de pobre eficacia, tolerabilidad, etc.) y fomentando la confianza en los fármacos administrados, que pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos.

Es cierto que el nivel de adherencia a la pauta prescrita suele ser elevada en los pacientes con diagnóstico de patología oncológica, por lo general conscientes de su gravedad. No obstante, podría darse una pérdida de la adherencia a largo plazo. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo con datos de 143 pacientes, se describió un nivel de persistencia en el tratamiento con pazopanib en primera línea del 98%, 71% y 57% a los 30, 60 y 90 días, respectivamente (Hackshaw *et al*., 2014). Así pues, se debe reincidir desde la farmacia en que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o comorbilidades. Todo ello, además, supone ingresos hospitalarios adicionales y otras intervenciones sanitarias que implicarán ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

Por otra parte, un adecuado seguimiento farmacoterapéutico (ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente) permitirá maximizar los beneficios de la farmacoterapia, así como detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la medicación. La farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia[13]), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones de los medicamentos antineoplásicos revertirá en una mejor calidad de vida de los pacientes con cáncer renal. Para ello, es fundamental evitar el consumo innecesario de medicamentos que no hayan sido prescritos por el médico (aunque sean de uso habitual). Además, una actitud vigilante desde farmacia comunitaria, enfocada a la detección precoz de los signos y síntomas sugerentes de una posible refractariedad a una línea de tratamiento (empeoramiento del dolor, hematuria, incremento de la fatiga o un pero estado general del paciente) también puede contribuir a activar la ruta asistencial que asegure un cambio de tratamiento temprano.

Para todo ello, complementariamente a lo especificado en este artículo y a la recomendación de consultar las fichas técnicas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información farmacológica actualizada y pormenorizada. Es el caso, por ejemplo, de BOT PLUS, un aplicativo informático que permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar tratamientos.

La evidencia respalda los beneficios de la intervención del farmacéutico en la optimización de la farmacoterapia de los pacientes con carcinoma de células renales. Así, por ejemplo, dado el riesgo de toxicidad que comportan tanto los fármacos antiangiogénicos de terapia

para tratamientos farmacológicos de diversa índole es probablemente el *cuestionario de Morisky-Green-Levine.* Aunque hay revisiones posteriores ampliadas, en su versión original consistía en 4 preguntas con respuesta dicotómica (sí/no), que pretenden registrar la conducta del paciente respecto al cumplimiento; de forma simplificada, son las siguientes: "¿olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?", ¿toma los medicamentos a las horas indicadas?", "cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?", y "si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?". Se considera buen cumplidor a aquél que contesta correctamente a las 4 preguntas, mientras que a partir de una respuesta –o actitud– incorrecta se califica como incumplidor.

[13] Si durante la prestación de los servicios profesionales farmacéuticos asistenciales se detecta alguna reacción adversa a alguno de los tratamientos antineoplásicos del paciente, algunos con escasa experiencia poscomercialización (como tivozanib), el farmacéutico deberá notificarlo al Centro Autonómico de Farmacovigilancia que corresponda, según la información que puede consultarse en el siguiente enlace: www.notificaRAM.es. El propio paciente o familiar también pueden notificarlas.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

dirigida (inhibidores de tirosina cinasas e inhibidores de mTOR) como los de inmunoterapia (anticuerpos monoclonales anti-PD-1), se ha investigado si las indicaciones aportadas por los farmacéuticos consiguen aumentar el grado de concienciación en los pacientes sobre la influencia positiva que el manejo temprano de los eventos adversos tiene sobre los resultados clínicos. En un estudio con 15 pacientes, los farmacéuticos aportaron una valiosa educación sobre la medicación desde el inicio del tratamiento con sunitinib, y durante 24 semanas posteriormente. Los resultados demuestran que la intensidad relativa de la dosis se mantuvo elevada (67-78%), y no hubo casos de discontinuación o reducción de dosis por eventos adversos (por ejemplo, hipertensión, síndrome mano-pie, estomatitis), verificándose un mayor conocimiento en los pacientes sobre el manejo de los eventos adversos y la adherencia terapéutica. Todo ello podría llevar a un aumento de la supervivencia y a un uso seguro del fármaco (Arakawa-Todo *et al*., 2013).

Otro estudio no aleatorizado (Todo *et al*., 2019) evaluó la influencia de una intervención de atención farmacéutica integral en un grupo de 37 pacientes, comparándolo con los datos obtenidos de un grupo control sin intervención (N= 13), ambos en tratamiento de carcinoma renal con pazopanib. Los autores refieren que la incidencia en el grupo experimental de náuseas (3% vs. 38% en el grupo control; p= 0,003) y anorexia (8% vs. 46%; p= 0,005) de grados ≥ 2 se redujo significativamente. De manera interesante, ningún paciente en el grupo de intervención comunicó una falta de adherencia auto-reportada (vs. 38% en el grupo control; p< 0,0001), lo cual supuso que la dosis mediana total de pazopanib se incrementara notablemente (72.000 mg vs. 18.200 mg; p= 0,0002). Además, la mediana del tiempo hasta el fracaso del tratamiento se prolongó notablemente con la intervención de atención farmacéutica (10,2 vs. 1,7 meses; HR= 0,23, $IC_{95\%}$ 0,11-0,50; p< 0,001).

Finalmente, es preciso referirse a los fármacos que pueden ejercer algún grado de nefrotoxicidad, que deberán ser tenidos en cuenta en los pacientes en tratamiento del cáncer renal farmacológico o en aquellos que han sido nefrectomizados (y que puedan tener un solo riñón funcional). Se estima que los fármacos nefrotóxicos (Figura 8) son responsables de hasta un 25% de las hospitalizaciones por insuficiencia renal aguda en la población general, porcentaje que puede ascender hasta el 66% en la población anciana: la asociación de fármacos nefrotóxicos es una de las causas más frecuentes de nefrotoxicidad iatrogénica. Es típica, a modo de ejemplo, la nefrotoxicidad inducida por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que puede prevenirse si se utilizan a dosis bajas, corrigiendo la hipovolemia (hidratando al paciente) y las alteraciones electrolíticas si las hubiera, evitando su administración con otros fármacos nefrotóxicos e interrumpiendo el tratamiento si aparecen signos de insuficiencia renal aguda. Sin embargo, la dosificación de un AINE en función de parámetros farmacocinéticos no evita la nefrotoxicidad, ya que se acumulan a nivel de la médula renal. En pacientes con insuficiencia renal, se evitará el ácido acetilsalicílico, que aumenta el riesgo de hemorragias; se podría utilizar, con mayor seguridad, el analgésico no opioide tramadol.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

A. Insuficiencia renal aguda prerrenal

AINE	Anfotericina B	ARAII	Ciclosporina	Contrastes
Diuréticos del asa	Dopamina	IECA	Interleucina 2	Noradrenalina
Tiazidas	Vasodilatadores			

B. Insuficiencia renal aguda de origen renal

· Necrosis tubular aguda

Acetazolamida	Aciclovir	AINE	Aminoglucósidos	Antirretrovirales
Anfotericina B	Bacitracina	Cefalosporinas	Ciclosporina A	Cisplatino
Cocaína	Colistina	Contrastes	Demeclociclina	Foscarnet
Litio	Metotrexato	Nitrofurantoína	Nitrosoureas	Pamidronato
Pentamidina	Polimixina B	Sales de oro	Zoledronato	

· Glomerulonefritis

AINE	Captopril	Dapsona	Fenoprofeno	Halotano
Heroína	Hidralazina	Indometacina	Interferón alfa	Litio
Pamidronato	Penicilamina	Propiltiouracilo	Sales de oro	Sulfamidas
Trimetadiona				

· Nefritis tubulointersticial

AINE	Aciclovir	Ácido valproico	Alopurinol	Ampicilina
Anfotericina B	ARAII	Atazanavir	Azatioprina	Carbenicilina
Carmustina	Cefalosporinas	Ciclosporina	Cidofovir	Ciprofloxacino
Clofibrato	Cocaína	Contrastes	Cotrimoxazol	Diuréticos del asa
Fenitoína	Foscarnet	Furosemida	IECA	Indinavir
Isoniazida	Lansoprazol	Litio	Meticilina	Metoxiflurano
Nitrosoureas	Omeprazol	Oxacilina	Pantoprazol	Penicilamina
Quinolonas	Ranitidina	Rifampicina	Sales de oro	Sulfonamidas
Tacrolimús	Teicoplanina	Tenofovir	Tiazidas	Triamtereno
Vancomicina				

· Necrosis papilar

AINE	Contrastes

· Obstrucción tubular

Aciclovir	Ciprofloxazino	Ganciclovir	Indinavir	Metotrexato
Metoxiflurano	Oxipurinol	Quinolonas	Sulfamidas	Triamtereno

C. Insuficiencia renal aguda posrenal

Aciclovir	Alopurinol	Fanciclovir	Ganciclovir	Glafenina
Indinavir	Metotrexato	Oxipurinol	Quinolonas	Sulfonamidas
Tiazidas	Triamtereno			

D. Alteraciones de la hemodinámica renal

AINE	Ciclosporina	Inhibidores del SRAA	Tacrolimús

E. Microangiopatía trombótica

Clopidogrel	Mitomicina	Quinina

F. Síndrome nefrótico

AINE	IECA	Nitrosoureas	Pamidronato	Parametadiona
Penicilamina	Sales de oro	Trimetadiona		

G. Diabetes insípida

Alcaloides de la vinca	Anfotericina B	Antidepresivos	Ciclofosfamida	Cidofovir
Colchicina	Demeclociclina	Fenotiazinas	Litio	Metoxiflurano
Tenofovir				

H. Nefropatía por ácido úrico

Citotóxicos (en linfomas y leucemia)	Etambutol

I. Acidosis tubular renal

Acetazolamida	Ácido nalidíxico	AINE	Ampicilina	Anfotericina B
Ciclosporina A	Isoniazida	Meticilina	Nitrofurantoína	Nitrosoureas
Pentamidina	Polimixinas			

J. Rabdomiolisis

Ácido nicotínico	Alcohol	Anfetaminas	Anfotericina B	Barbitúricos
Ciclosporina A	Cocaína	Eritromicina	Estatinas	Heroína
Itraconazol	Fibratos	Metadona	Metilanfetamina	Zidovudina

K. Microangiopatía trombótica

Bleomicina	Ciclosporina	Clopidogrel	Cocaína	Contraceptivos
Mitomicina C	Quinina	Tacrolimús		

L. Síndrome de Fanconi

Ácido valproico	Aminoglucósidos	Cisplatino	Ifosfamida	6-mercaptopurina

M. Alteraciones hidroelectrolíticas

· Hipernatremia

Ampicilina	Carbenicilina	Litio	Penicilina G sódica	Ticarcilina

· Hiponatremia

AINE	Anfotericina B	Carbamazepina	Ciclofosfamida	Clorpropamida
Diuréticos	Morfina	Tolbutamida	Vincristina	

· Hipopotasemia

Aminoglucósidos	Anfotericina B	Carbenoxolona	Cisplatino	Diuréticos del asa
Tiazidas				

· Hiperpotasemia

AINE	Amilorida	ARAII	Azatioprina	Betabloqueantes
Carbenoxolona	Ciclosporina	Citrato de potasio	Eplerenona	Espironolactona
IECA	Pentamidina	Succinilcolina	Tacrolimús	Teofilina
Triamtereno	Trimetoprim			

· Hipomagnesemia

Aminoglucósidos	Anfotericina B	Ciclosporina	Cisplatino	Diuréticos del asa
Laxantes	Pentamidina	Tiazidas		

· Hipermagnesemia

Sales de magnesio

· Hipercalcemia

Tamoxifeno	Tiazidas

· Hipocalcemia

Aminoglucósidos	Cisplatino	Diuréticos del asa	Foscarnet

· Hipofosfatemia

Adefovir dipovoxil	Aminoglucósidos	Antiácidos	Foscarnet	Insulina

· Hiperfosfaturia

Ciclosporina A

Figura 8. Fármacos potencialmente nefrotóxicos y tipo de nefrotoxicidad que producen; adaptada de (Tamargo *et al.*, 2012). AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARAII: antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

BIBLIOGRAFÍA

_ **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Ficha técnica Opdivo® (nivolumab). 2020a. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html.

_ **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Ficha técnica Keytruda® (pembrolizumab). 2020b. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html.

_ **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Ficha técnica Avastin® (bevacizumab). 2015. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300001/FT_04300001.html.

_ **Alonso Gordoa T, Gajate Borau P, Carrato Mena A.** Tratamiento farmacológico de los tumores urogenitales. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 345-380.

_ **Alvarado-Cabrero I, López-Beltrán A, Juffe L, Argueta-Sandoval VL, Orozco R.** Clasificación de Vancouver de las neoplasias renales. Patología. 2015; 53(4): 217-30.

_ **Amin MB, Edge SB, Greene FL *et al***. Editors. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. 8th ed. Switzerland: Springer. 2017.

_ **Arakawa-Todo M, Yoshizawa T, Zennami K, Nishikawa G, Kato Y, Kobayashi I *et al.*** Management of adverse events in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib and clinical outcomes. Anticancer Res. 2013 Nov;33(11):5043-50. PMID: 24222148.

_ **Capitanio U, Montorsi F.** Renal cancer. Lancet. 2016; 387(10021): 894-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00046-X.

_ **Cuéllar Rodríguez S.** Insuficiencia renal. Panorama Actual Med. 2017; 41(401): 154-77.

_ **Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V *et al.*** Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2019; 30(5): 706-20. DOI: 10.1093/annonc/mdz056.

_ **Fernández Moriano C.** Tivozanib (Fotivda®) en carcinoma de células renales. Panorama Actual Med. 2019; 43(422): 352-61.

_ **Hackshaw MD, Nagar SP, Parks DC, Miller LA.** Persistence and compliance with pazopanib in patients with advanced renal cell carcinoma within a U.S. administrative claims database. J Manag Care Spec Pharm. 2014; 20(6): 603-10. DOI: 10.18553/jmcp.2014.20.6.603.

_ **Heng DYC, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee J-L, Knox JJ *et al.*** Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastases from Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. European Urology. European Association of Urology. 2014; 1-7.

_ **International Agency for Research on Cancer (IARC).** World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Ed. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. 2020. Disponible en: https://www.iarc.who.int/cards_page/world-cancer-report/.

_ **Morris MR, Latif F.** The epigenetic landscape of renal cancer. Nat Rev Nephrol. 2017; 13(1): 47-60. DOI: 10.1038/nrneph.2016.168.

_ **Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S *et al.*** Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015; 373: 1803-13.

_ **Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E *et al.*** Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Urol. 2016; 196(4): 989-99. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.081.

_ **Powles T**; ESMO Guidelines Committee. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(3): 422-3. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.016.

_ **Scelo G, Muller DC, Riboli E, Johansson M, Cross AJ, Vineis P *et al***. KIM-1 as a blood-based marker for early detection of kidney cancer: a prospective nested case-control study. Clin Cancer Res. 2018; 24(22): 5594-601. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1496.

_ **Shao N, Wang HK, Zhu Y, Ye DW**. Modification of American Joint Committee on cancer prognostic groups for renal cell carcinoma. Cancer Med. 2018; 7: 5431-8. DOI: 10.1002/cam4.1790.

_ **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** Las cifras del cáncer en España. 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf.

_ **Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D *et al.***; ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2013; 37(10): 1469-89. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318299f2d1.

_ **Tamargo Menéndez J, Amorós García I, González de la Fuente M.** Fármacos que afectan a la función renal. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos cardiovasculares, renales y hematológicos.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 93-112.

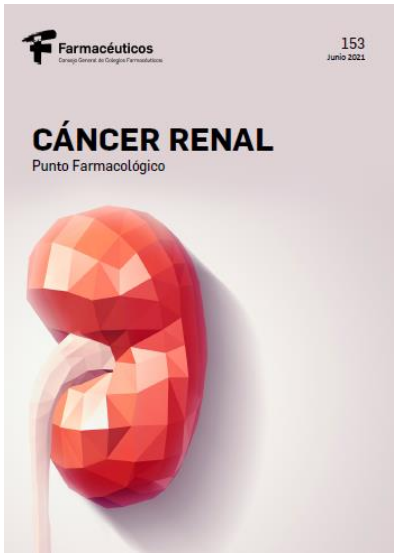
_ **Todo M, Shirotake S, Nishimoto K, Yasumizu Y, Kaneko G, Kondo H *et al.*** Usefulness of Implementing Comprehensive Pharmaceutical Care for Metastatic Renal Cell Carcinoma Outpatients Treated with Pazopanib. Anticancer Res. 2019; 39(2): 999-1004. DOI: 10.21873/anticanres.13205.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

17 DE JUNIO – DÍA MUNDIAL

El farmacéutico, un agente centinela frente al cáncer renal

- En España, este tumor, generalmente de carácter asintomático en sus primeras fases, se diagnostica anualmente a más de 7.300 personas y genera más de 2.000 fallecimientos
- Es muy importante el correcto seguimiento de los tratamientos, pues los fármacos nefrotóxicos son los responsables de hasta 1 de cada 4 ingresos hospitalarios por insuficiencia renal aguda



Madrid, 15 de junio de 2021. El jueves 17 de junio se celebra el Día Mundial del Cáncer Renal, bajo el lema *Necesitamos hablar de cómo nos sentimos*, con el que se pretende generar conciencia sobre el impacto clínico y social de esta patología, y las medidas para prevenirla. Y es que su carácter asintomático en los primeros estadios hace que el cáncer renal sea menos conocido en comparación con otro tipo de tumores. Sin embargo, la realidad es que, anualmente, en el mundo se diagnostican unos 430.000 nuevos casos, de los cuales más de 7.300 corresponden a España -5.000 de ellos en varones- donde provoca más de 2.000 fallecimientos, una cifra sensiblemente superior a los muertos por accidentes de tráfico. Además, es muy importante incidir en la necesidad de ese diagnóstico temprano, pues si su tratamiento se inicia cuando se encuentra en el estadio 1, el índice de supervivencia a los 5 años alcanza el 95%. En estos momentos, cerca de 8 de cada 10 casos se detectan en esa primera fase de forma incidental, al realizar revisiones médicas por otros problemas de salud.

Aunque no se ha identificado ninguna causa concreta vinculada al cáncer renal, se reconocen una serie de factores de riesgo, tales como el tabaco, la obesidad, la hipertensión arterial, la exposición ambiental a determinadas sustancias químicas, además de ciertos factores genéticos. De ahí, que desde la profesión farmacéutica se insista en la necesidad de mantener una buen estado de forma, controlar regularmente los niveles de glucemia y la presión arterial, seguir una dieta equilibrada, no fumar o monitorizar frecuentemente la función renal, entre otros consejos.

Más allá de la prevención, las funciones del farmacéutico -ya sea hospitalario o comunitario- son esenciales para los pacientes de cáncer renal.

WnJBL3IzSjBvbGpQNVNVcHdPNCt5bUQ0bWY2eENheFNTOTZ1RUpyRk1KTGxNbDZ6ZzZZYjR5b0lvZXB5dkhqTQ2

Seguridad y efectividad de los tratamientos

Así, el farmacéutico hospitalario tendrá una función destacada en el tratamiento del carcinoma de células renales, que emplea muchos medicamentos de uso hospitalario, respecto a los cuales hará un seguimiento farmacoterapéutico dirigido a evaluar posibles ajustes, comprobar su efectividad y vigilar su seguridad, sobre todo si hay otros tratamientos concomitantes.

Por su parte, el farmacéutico comunitario cobra especial relevancia ante el cáncer renal en varios aspectos. En primer lugar, puede actuar como agente centinela en la detección de signos de alarma del cáncer renal, identificando los síntomas más habituales, como la presencia de dolor en un costado, sangre en la orina, o la palpación de una masa abdominal, en cuyo caso derivará al paciente a la consulta médica a la mayor brevedad.

En lo que se refiere a los pacientes de cáncer renal que reciben su tratamiento -o parte del mismo- de forma ambulatoria, el farmacéutico comunitario puede aportar información con rigor científico sobre la medicación, su pauta y administración; ideas generales sobre la enfermedad; o la recomendación de integrarse en asociaciones de pacientes, cuyo listado puede consultarse en la Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha contra las Enfermedades del Riñón. En este contexto, se hace especialmente recomendable el desarrollo de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales y, lógicamente, la integración efectiva del farmacéutico comunitario en los equipos multidisciplinares de atención primaria, potenciando su coordinación con otros profesionales sanitarios.

Y, por supuesto, tanto en el ámbito hospitalario o comunitario, el farmacéutico es especialmente importante en la optimización de los tratamientos farmacoterapéuticos. La razón es que los medicamentos para combatir el cáncer renal tienen un alto riesgo de toxicidad, del mismo modo que existen otros medicamentos nefrotóxicos que deben evitarse en estos pacientes. En este contexto, el farmacéutico puede contribuir eficazmente a que el paciente reaccione con rapidez ante efectos adversos de la medicación. De hecho, las estadísticas confirman que los fármacos nefrotóxicos son responsables de hasta 1 de cada 4 ingresos hospitalarios por insuficiencia renal aguda entre la población en general, y de hasta 2 de cada 3 entre personas de edad avanzada.

Punto Farmacológico 153: Cáncer renal

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos se suma a la conmemoración de este Día Mundial del Cáncer Renal publicando un informe monográfico sobre esta enfermedad. El “Punto Farmacológico 153: Cáncer renal” aborda diversos aspectos relacionados con esta patología como el estado actual de la farmacoterapia, el papel asistencial del farmacéutico desde distintos ámbitos profesionales, o su función en términos de educación sanitaria orientada a la prevención.

Consulta y descarga el Punto Farmacológico 153: Cáncer renal