



## Factores de riesgo asociados a nefrotoxicidad por cisplatino en pacientes con cáncer

*Risk factors associated with cisplatin nephrotoxicity in cancer patients*

Nancy Delia Maceda-Nazario,\*,† Jessie N Zurita-Cruz,‡ Claudia del Carmen Zepeda-Martínez,\*,† Gabriela Alejandra Alegría-Torres,\*,† Yadira Betanzos-Cabrera\*,‡

† Servicio de Nefrología; ‡ Servicio de Oncología; \* Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

§ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

### RESUMEN

**Introducción:** la nefrotoxicidad asociada al uso de cisplatino está relacionada principalmente con la acumulación de metabolitos en las células del túbulito renal proximal. **Objetivo:** identificar factores de riesgo asociados a nefrotoxicidad en pacientes pediátricos con cáncer que reciben cisplatino. **Material y métodos:** estudio de cohorte retrospectivo. Se incluyeron pacientes con tumores sólidos, atendidos entre 2015 y 2021, que recibieron cisplatino como parte del tratamiento oncológico. A todos se siguieron hasta completar el esquema de cisplatino. Se registraron datos clínicos y de laboratorio. De cada ciclo de quimioterapia se documentó el uso de sulfato de magnesio, administración de nefrotóxicos, dosis acumulada de cisplatino y cambios en la función renal (creatinina y tasa de filtrado glomerular [TFG]). La nefrotoxicidad se definió como el aumento de la creatinina sérica > 0.5 mg/dL, respecto al valor inicial. **Ánalisis estadístico:** la comparación entre grupos fue con las pruebas  $\chi^2$ , exacta de Fisher y U Mann-Whitney. El control de las variables de confusión fue con riesgos proporcionales de Cox. **Resultados:** se estudiaron 101 pacientes; la mediana de edad fue de 11 años y el 62.4% fueron varones. La mediana de creatinina sérica aumentó al final de la vigilancia de 0.47 mg/dL a 0.72 mg/dL, mientras la TFG descendió de 120 a 82 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. El 23.8% desarrolló nefrotoxicidad, y 14.8% tubulopatía. La administración de sulfato de magnesio (HR 0.233; IC95% 0.926-0.587; p = 0.002) y mayores niveles de

### ABSTRACT

**Introduction:** cisplatin-associated nephrotoxicity is primarily related to the accumulation of metabolites in proximal renal tubule cells. **Objective:** to identify risk factors associated with nephrotoxicity in pediatric cancer patients who received cisplatin. **Material and methods:** retrospective cohort study. Patients with solid tumors treated between 2015 and 2021 who received cisplatin as part of their oncological treatment were included. All were followed until they completed the cisplatin regimen. Clinical and laboratory data were recorded. Magnesium sulfate use, nephrotoxic administration, cumulative cisplatin dose, and changes in renal function (creatinine and glomerular filtration rate [GFR]) were documented for each chemotherapy cycle. Nephrotoxicity was defined as an increase in serum creatinine > 0.5 mg/dL from baseline. **Statistical analysis:** comparisons between groups were made using the  $\chi^2$ , Fisher's exact, and Mann-Whitney U tests. Control of confounding variables was with Cox proportional hazards (HR). **Results:** a total of 101 patients were studied; the median age was 11 years, and 62.4% were men. Median serum creatinine increased from 0.47 mg/dL to 0.72 mg/dL at the end of surveillance, while GFR decreased from 120 to 82 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Nephrotoxicity was present in 23.8% of patients, and tubulopathy in 14.8%. Magnesium sulfate administration (HR 0.233; 95% CI 0.926-0.587; p = 0.002) and higher serum phosphorus levels before the start of chemotherapy (HR 0.529; 95% CI 0.315-0.888; p =

**Correspondencia:** Jessie N Zurita-Cruz, E-mail: zuritajn@hotmail.com

**Citar como:** Maceda-Nazario ND, Zurita-Cruz JN, Zepeda-Martínez CC, Alegría-Torres GA, Betanzos-Cabrera Y. Factores de riesgo asociados a nefrotoxicidad por cisplatino en pacientes con cáncer. Rev Mex Pediatr. 2024; 91(6): 222-227. <https://dx.doi.org/10.35366/120537>



fósforo sérico antes del inicio de la quimioterapia (HR 0.529; IC95% 0.315-0.888;  $p = 0.016$ ) resultaron como protectores de esta complicación. **Conclusiones:** en pacientes pediátricos con cáncer, la frecuencia de nefrotoxicidad por cisplatino es de alrededor del 20%. La administración de sulfato de magnesio y las mayores concentraciones séricas de fósforo son factores protectores para el desarrollo de nefrotoxicidad.

**Palabras clave:** nefrotoxicidad, cisplatino, cáncer, pediatría, sulfato de magnesio, factores de riesgo.

0.016) were determined as protectors for this complication. **Conclusions:** in pediatric cancer patients, the incidence of cisplatin-induced nephrotoxicity is approximately 20%. The administration of magnesium sulfate and higher serum phosphorus concentrations are protective factors for the development of nephrotoxicity.

**Keywords:** nephrotoxicity, cisplatin, cancer, pediatrics, magnesium sulfate, risk factors.

#### Abreviaturas:

AINE = antiinflamatorios no esteroideos  
 HR = hazard ratio (cociente de riesgos)  
 IC95% = intervalos de confianza al 95%  
 TFG = tasa de filtrado glomerular

## INTRODUCCIÓN

A nivel global, el cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños y adolescentes. De un estimado de 18 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, alrededor de 200,000 ocurren en menores de 18 años. En cuanto a la supervivencia de pacientes con cáncer en edad pediátrica, en países de altos ingresos supera el 80%, mientras que en naciones de ingresos medios y bajos alcanza el 20%. Esto último, debido a diagnóstico tardío, limitado acceso a los tratamientos, toxicidad y abandono terapéutico.<sup>1,2</sup>

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer más frecuente en la edad pediátrica, seguido de tumores del sistema nervioso central, pero también se presentan linfomas, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, hepatoblastoma, lo que evidencia la diversidad de neoplasias en este grupo etario.<sup>3</sup>

El cisplatino es un quimioterapéutico esencial para el tratamiento de ciertos tumores sólidos en niños; sin embargo, se asocia a elevada nefrotoxicidad, lo que representa una limitación importante.<sup>4,5</sup> Su mecanismo de acción se basa en la formación de enlaces covalentes con las bases nitrogenadas del ADN, lo que genera alteraciones en la estructura de la doble hélice y desencadena procesos de apoptosis; paralelamente, el fármaco induce estrés oxidativo mediante la generación de especies reactivas de oxígeno. Ambos factores están implicados en el daño renal.<sup>4-8</sup>

La relación entre el uso de cisplatino y nefrotoxicidad ha sido documentada en diversos estudios. En adultos se ha identificado que una dosis acumulada

mayor a 300 mg/m<sup>2</sup> se asocia significativamente con el desarrollo de daño renal, además la edad avanzada y procesos infecciosos son factores que incrementan el riesgo.<sup>9</sup>

En revisiones sistemáticas sobre estrategias para prevenir la nefrotoxicidad por cisplatino se ha determinado que la hiperhidratación (previa y posterior a la administración) es fundamental para minimizar el riesgo, aunque se observan diferencias en cuanto al tiempo, volumen y régimen empleado del fármaco. Por ejemplo, se ha reportado que cuando los pacientes reciben dosis elevadas de cisplatino ( $> 100 \text{ mg/m}^2$ ) la prevalencia de nefrotoxicidad grave e irreversible puede ser hasta del 30%. En contraste, la suplementación con magnesio (entre 8 y 16 mEq) podría prevenir esta complicación.<sup>10</sup>

En el ámbito pediátrico, la evidencia sobre nefrotoxicidad por cisplatino es limitada. Se ha evaluado la función renal en niños con neuroblastoma y tumores de células germinales sometidos a cisplatino, implementando estrategias de hiperhidratación, manitol y sulfato de magnesio. Demostrando que favorecer el aclaramiento de la creatinina y la administración de magnesio se asocia con reducción en la incidencia de nefrotoxicidad.<sup>11</sup> Un estudio retrospectivo multicéntrico que analizó a 762 pacientes que recibieron dosis de cisplatino  $\geq 60 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ , determinó una frecuencia de nefrotoxicidad del 21.7%. Además, identificaron como factores de riesgo la presencia de enfermedad cardíaca e hipertensión; mientras que la suplementación con magnesio y el uso concomitante de diuréticos mostraron un efecto protector.<sup>12</sup>

El cisplatino, a pesar de su alta eficacia en el tratamiento de diversos tumores, representa un desafío terapéutico debido a su potencial de ocasionar lesión renal aguda, disfunción del túbulo proximal y otros daños celulares, lo cual conlleva la interrupción o disminución de la dosis del fármaco, comprometiendo su efectividad y, en consecuencia, aumentando el riesgo de recaídas.<sup>13</sup>

Debido a que existe poca información en el entorno pediátrico, el presente estudio tiene como objetivo identificar factores de riesgo relacionados con la nefotoxicidad en pacientes pediátricos con cáncer que reciben cisplatino.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención. De manera retrospectiva se analizaron pacientes atendidos entre enero de 2015 y diciembre de 2021, quienes eran menores de 18 años, con diagnóstico reciente de cáncer, con estudio de la función renal previo al inicio de la quimioterapia con cisplatino. A todos los pacientes se les dio seguimiento en cada ciclo de quimioterapia, hasta finalizar el esquema de quimioterapia planeado, bien, al evidenciar daño renal. Se excluyeron pacientes con expediente incompleto o que fallecieron durante el seguimiento.

En el periodo de estudio se identificaron 140 pacientes que durante su tratamiento recibieron cisplatino, pero se excluyeron 39, por lo que se analizaron 101 pacientes.

Del expediente se obtuvieron datos antropométricos al inicio del seguimiento, tipo de tumor, así como creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular (TFG) y datos de tubulopatía. Además, en cada ciclo de quimioterapia se registró el uso de sulfato de magnesio, utilización de nefrotóxicos, niveles de creatinina sérica y la dosis de cisplatino administrada. Al final el esquema de quimioterapia planeado se sumó la dosis administrada en cada ciclo para estimar la dosis acumulada de cisplatino.

Los nefrotóxicos analizados fueron: aminoglucósidos (amikacina, gentamicina), penicilinas (bencilpenicilina, benzatínica, dicloxacilina, amoxicilina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam), cefalosporinas (cefalotina, cefalexina, cefuroxima, ceftriaxona y cefotaxima), carbapenémicos (imipenem, meropenem), glucopéptidos (vancomicina, linezolid), anfotericina B, antivirales (ganciclovir, valganciclovir), ifosfamida, así como antiinflamatorios no esteroideos (AINE): paracetamol, ketorolaco, diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno.

Se definió nefotoxicidad cuando hubo aumento en la creatinina sérica superior a 0.5 mg/dL, respecto a su valor basal. Hiperfiltración con una TFG > 130 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

## Análisis estadístico

Las pruebas de Kolmogorov-Smirnov revelaron que las variables cuantitativas tenían distribución no

paramétrica, por lo que se presentan como mediana y rango intercuartilar (percentiles 25-75). Mientras que las variables cualitativas se expresan en proporciones y frecuencia simple. Para la comparación de variables cualitativas entre grupos se utilizó  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, y para las cuantitativas se utilizó U Mann Whitney. Para comparar la modificación de las variables cuantitativas al inicio y al final del seguimiento se utilizó la prueba de Wilcoxon. Para el control de las variables de confusión se realizó un modelo multivariado de riesgos proporcionales de Cox, calculando *hazard ratio* (HR) con intervalos de confianza al 95% (IC95%). Valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos. Para los análisis estadísticos se utilizó el software STATA versión 14.0.

## Consideraciones éticas

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Nacional de Ética en Investigación y Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con número de registro 2022-3603-010.

## RESULTADOS

En los 101 pacientes, la mediana de edad fue de 11 años, con predominio del sexo masculino (62.4%). La mayoría tenía un estado de nutrición normal, pero 20.7% presentó sobrepeso u obesidad. El tipo de cáncer más frecuente fue osteosarcoma (41.6%), seguido de hepatoblastoma (21.8%) (*Tabla 1*).

Por otro lado, en la *Tabla 2* se puede observar que los niveles séricos de creatinina y los de electrólitos eran normales al momento del diagnóstico, previo al inicio de la quimioterapia. Pero debemos señalar que la mediana de la TFG fue de 120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, y que el 48.5% se consideró con hiperfiltración, pero ningún paciente presentó TFG disminuida.

Para el final del estudio, hubo incremento de la creatinina sérica: la mediana pasó de 0.47 a 0.72 mg/dL ( $p < 0.001$ ). En correspondencia, la TFG disminuyó de 120 a 82 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ). Tomando en cuenta estos datos, se identificó que 23.8% ( $n = 24$ ) presentó nefotoxicidad. La mediana de tiempo para su presentación fue de cinco meses (alrededor del cuarto ciclo de quimioterapia), pero hubo pacientes que la desarrollaron a los dos meses y otros hasta los nueve meses.

En las *Tablas 1 y 2* también se comparan los datos clínicos y de laboratorio entre pacientes que desarrollaron y quienes no desarrollaron nefotoxicidad. En general, no hubo diferencias entre los dos grupos; sin

embargo, se identificó que los pacientes con nefrotoxicidad presentaron mayor TFG (125 vs 118 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) y mayor proporción de hiperfiltración (62.5 vs 44.2%); pero solamente el cambio en la TFG fue estadísticamente significativo ( $p = 0.049$ ). Además, la dosis acumulada de cisplatino fue significativamente mayor (492 vs 480 mg/m<sup>2</sup>). En contraste, el uso de sulfato de magnesio fue más frecuente en los pacientes que no presentaron nefrotoxicidad, 70.8 vs 90.1% ( $p < 0.001$ ).

Sobre el uso de nefrotóxicos, como se muestra en la *Tabla 2*, hubo mayor proporción de su utilización en pacientes con nefrotoxicidad (87.5 vs 70.1%) pero no fue estadísticamente significativo ( $p > 0.05$ ). Asimismo, por tipo de nefrotóxicos, el uso de AINE fue más frecuente en el grupo que desarrolló nefrotoxicidad (70.8 vs 54.5%), pero tampoco fue significativo ( $p = 0.157$ ).

Con respecto al desarrollo de tubulopatía durante el tiempo de vigilancia, ocurrió en 15 pacientes (14.8%) del grupo total. Pero fue significativamente más frecuente ( $p = 0.004$ ) en pacientes que tuvieron nefrotoxicidad, 33.3 vs 9.1% (*Tabla 2*).

Por último, en la *Tabla 3* se presenta el análisis multivariado realizado para identificar factores independientes asociados a nefrotoxicidad. Se observa que la administración de sulfato de magnesio (HR 0.233; IC95% 0.926-0.587;  $p = 0.002$ ) y los mayores niveles de fósforo sérico antes del inicio de la quimioterapia (HR 0.529; IC95% 0.315-0.888;  $p = 0.016$ ) se mostraron como protectores para el desarrollo de nefrotoxicidad.

## DISCUSIÓN

Este estudio analiza tanto la frecuencia como los factores de riesgo asociados a la nefrotoxicidad en pacientes pediátricos con cáncer tratados con cisplatino. Entre los factores evaluados se incluyen la dosis acumulada de cisplatino, la función renal basal antes de la administración de la quimioterapia, el uso de fármacos nefrotóxicos y la administración de sulfato de magnesio.

Se documentó nefrotoxicidad en 24% de los pacientes, definida como un aumento de creatinina mayor a

**Tabla 1:** Características generales de 101 pacientes pediátricos con cáncer, antes del inicio de tratamiento con cisplatino.

Variables	Todos N = 101 n (%)	Nefrotoxicidad			p
		No N = 77 n (%)	Sí N = 24 n (%)		
Edad (años)*	11 [4-14]	11 [4-14]	11 [4-14]		0.580
Sexo					0.619
Masculino	63 (62.4)	30 (39.0)	16 (66.7)		
Femenino	38 (37.6)	47 (61.0)	8 (33.3)		
Peso (kg)*	37 [17.4-53.0]	38 [17.7-53]	37 [16.7-51.7]		0.698
Estatura (cm)*	145 [106-160]	145 [107-160]	145 [106-160]		0.713
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	17.6 [15.3-22.0]	17.7 [22.0-23.5]	53 [15.2-21.7]		0.885
Percentil del IMC*	54 [20-81]	54 [23.5-83]	53 [19-80.5]		0.502
Estado de nutrición					0.606
Desnutrición	16 (15.8)	11 (14.3)	5 (20.8)		
Normal	64 (63.4)	49 (63.6)	15 (62.6)		
Sobrepeso	15 (14.9)	13 (16.9)	2 (8.3)		
Obesidad	6 (5.9)	4 (5.2)	2 (8.3)		
Tipo de cáncer					0.722
Osteosarcoma	42 (41.6)	34 (44.1)	8 (33.3)		
Hepatoblastoma	22 (21.8)	17 (22.0)	5 (20.8)		
Rabdomiosarcoma	19 (18.8)	13 (16.8)	6 (25.0)		
Tumor germinal	18 (17.8)	13 (16.8)	5 (20.8)		

IMC = índice de masa corporal.

\* Valores expresados en media y [rango intercuartiliano].

**Tabla 2:** Comparación de las características clínicas y bioquímicas de 101 pacientes pediátricos con cáncer, antes del inicio de administración de cisplatino.

Variables	Todos N = 101 n (%)	Nefotoxicidad			p
		No N = 77 n (%)	Sí N = 24 n (%)		
Creatinina sérica (mg/dL)*	0.47 [0.36-0.56]	0.48 [0.38-0.56]	0.44 [0.32-0.54]		0.210
Tasa de filtrado glomerular (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )*	120 [110-129]	118 [109-127]	125 [117-137]		0.049
Hiperfiltración	49 (48.5)	34 (44.2)	15 (62.5)		0.116
Sodio sérico (mg/dL)*	138 [136-141]	138 [136-141]	138 [137-139]		0.712
Potasio sérico (mg/dL)*	4.2 [3.8-4.5]	4.2 [3.88-4.5]	4.2 [3.88-4.5]		0.066
Cloro sérico (mg/dL)*	103.4 [101.5-106.1]	103.4 [101.6-106.1]	103.4 [101.3-106.1]		0.373
Calcio sérico (mg/dL)*	9.3 [8.7-9.9]	9.3 [8.7-9.9]	9.25 [8.7-9.9]		0.320
Fósforo sérico (mg/dL)*	4.3 [4.06-5.0]	4.4 [4.08-5.0]	4.3 [4.05-4.9]		0.022
Magnesio sérico (mg/dL)*	2.01 [1.9-2.1]	2.01 [1.9-2.1]	2.01 [1.9-2.1]		0.431
Dosis acumulada de cisplatino*	490 [378-696.5]	480 [365.0-685.6]	492 [374.0-716.5]		0.014
Administración de sulfato de magnesio	91 (90.1)	74 (96.1)	17 (70.8)		< 0.001
Tubulopatía	15 (14.8)	7 (9.1)	8 (33.3)		0.004
Uso de nefrotóxicos	75 (74.3)	54 (70.1)	21 (87.5)		0.089
Tipo de nefrotóxicos					
Aminoglucósidos	39 (38.6)	30 (38.9)	9 (37.5)		0.898
Betalactámicos	43 (42.6)	32 (41.6)	11 (45.8)		0.712
Carbapenémicos	14 (13.8)	12 (15.5)	2 (8.3)		0.369
Glucopéptidos	10 (9.9)	9 (11.6)	1 (4.1)		0.281
AINE	59 (58.4)	42 (54.5)	17 (70.8)		0.157

AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

\* Valores expresados en media y [rango intercuartilares].

**Tabla 3:** Factores asociados a la presencia de nefotoxicidad por cisplatino en pacientes pediátricos con cáncer (N = 101), mediante análisis multivariado de riesgos proporcionales de Cox.

Variables	HR	IC95%	p
Hiperfiltración (TFG elevada)	1.656	0.712-3.853	0.241
Dosis acumulada de cisplatino	0.999	0.997-1.0005	0.247
Administración de sulfato de magnesio	0.233	0.926-0.587	0.002
Uso de nefrotóxicos	0.910	0.255-3.240	0.885
Fósforo sérico basal (mg/dL)	0.529	0.315-0.888	0.016

HR = hazard ratio (cociente de riesgos). IC95% = intervalos de confianza al 95%. TFG = tasa de filtrado glomerular.

0.5 mg/dL sobre la basal y un descenso en la TFG. Esta incidencia fue semejante a la reportada por Miyoshi y colaboradores, con una incidencia del 21%.<sup>12</sup>

La mediana de tiempo hasta la aparición de la nefotoxicidad fue de cinco meses tras el inicio de la quimioterapia, con mayor frecuencia en el cuarto ciclo, cuando la dosis acumulada de cisplatino era superior a 300 mg/m<sup>2</sup>. En otro estudio, que incluyó 47 pacientes pediátricos, se observó nefotoxicidad en pacientes con dosis acumulada entre 290-975 mg/m<sup>2</sup>, con una mediana de 480 mg/m<sup>2</sup>, lo cual es similar a nuestros hallazgos.<sup>9</sup>

Desde el punto de vista bioquímico, además del aumento en los niveles de creatinina, la hipomagnesemia es una manifestación frecuente de la nefotoxicidad inducida por cisplatino, atribuida al daño tubular en

los mecanismos de reabsorción de magnesio.<sup>10</sup> En este contexto, la administración de sulfato de magnesio antes de la quimioterapia ha sido reportado como un factor protector, lo cual se comprobó en este estudio. Es de señalar que el efecto nefroprotector parece tener mayor eficacia cuando se administra desde la primera dosis de cisplatino.<sup>11</sup> Sin embargo, es importante señalar que no está claramente definida cuál es la dosis de sulfato de magnesio que puede ser de beneficio para prevenir la nefrotoxicidad, lo cual resalta la necesidad de ampliar los estudios para determinar la dosis, momento y duración óptima de su administración.<sup>14</sup> En nuestro hospital, se ha utilizado una dosis de 100 mg/kg/día antes de cada ciclo de quimioterapia.

Como limitaciones del presente estudio debemos señalar que, como se describió en los resultados, algunos pacientes de nuestro estudio presentaron hiperfiltración glomerular (TFG > 130 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), lo cual podría interpretarse como marcador temprano de daño renal. Pero se debe tomar en cuenta que es probable que este dato no sea real, ya que puede estar influenciado por la hiperhidratación administrada antes de la administración de quimioterapia. Asimismo, es necesario comentar que la TFG se estimó a partir de la talla en ausencia de depuración de creatinina en orina de 24 horas.

## CONCLUSIÓN

En pacientes pediátricos con cáncer, la frecuencia de nefrotoxicidad por cisplatino es de alrededor del 20%. La administración de sulfato de magnesio y las mayores concentraciones séricas de fósforo son factores protectores para el desarrollo de nefrotoxicidad.

## REFERENCIAS

- LaQuaglia MP, Gerstle JT. Advances in the treatment of pediatric solid tumors: a 50-year perspective. *J Surg Oncol.* 2022; 126(5): 933-942. doi: 10.1002/jso.27038.
- Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(2): 83-103. doi: 10.3322/caac.21219.
- Papakonstantinou E, Athanasiadou KI, Markozannes G, Tzotzola V, Bouka E, Baka M et al. Prognostic factors in high-grade pediatric osteosarcoma among children and young adults: Greek Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies and Solid Tumors (NARECHEM-ST) data along with a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2024; 90: 102551. doi: 10.1016/j.canep.2024.102551.
- Ghosh S. Cisplatin: the first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem.* 2019; 88: 102925. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.102925.
- Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2014; 740: 364-378. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.
- Rancoule C, Guy JB, Vallard A, Ben-Mrad M, Rehailia A, Magné N. Les 50 ans du cisplatine [50th anniversary of cisplatin]. *Bull Cancer.* 2017; 104(2): 167-176. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.11.011.
- McSweeney KR, Gadanec LK, Qaradakhi T, Ali BA, Zulli A, Apostolopoulos V. Mechanisms of cisplatin-induced acute kidney injury: pathological mechanisms, pharmacological interventions, and genetic mitigations. *Cancers (Basel).* 2021; 13(7): 1572. doi: 10.3390/cancers13071572.
- Malyszko J, Tesarova P, Capasso G, Capasso A. The link between kidney disease and cancer: complications and treatment. *Lancet.* 2020; 396(10246): 277-287. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30540-7.
- Caglar K, Kinalp C, Arpacı F, Turan M, Saglam K, Ozturk B et al. Cumulative prior dose of cisplatin as a cause of the nephrotoxicity of high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(11): 1931-1935. doi: 10.1093/ndt/17.11.1931.
- Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oncologist.* 2017; 22(5): 609-619. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0319.
- Duffy EA, Fitzgerald W, Boyle K, Rohatgi R. Nephrotoxicity: evidence in patients receiving cisplatin therapy. *Clin J Oncol Nurs.* 2018; 22(2): 175-183. doi: 10.1188/18.CJON.175-183.
- Miyoshi T, Uoi M, Omura F, Tsumagari K, Maesaki S, Yokota C. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity: a multicenter retrospective study. *Oncology.* 2021; 99(2): 105-113. doi: 10.1159/000510384.
- Volarevic V, Djokovic B, Jankovic MG, Harrell CR, Fellabaum C, Djonov V et al. Molecular mechanisms of cisplatin-induced nephrotoxicity: a balance on the knife edge between renoprotection and tumor toxicity. *J Biomed Sci.* 2019; 26(1): 25. doi: 10.1186/s12929-019-0518-9.
- Miyoshi T, Hayashi T, Uoi M, Omura F, Tsumagari K, Maesaki S et al. Preventive effect of 20 mEq and 8 mEq magnesium supplementation on cisplatin-induced nephrotoxicity: a propensity score-matched analysis. *Support Care Cancer.* 2022; 30(4): 3345-3351.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.