

11237
172
zeje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FAC. INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"**

☆ JUN. 16 1994 ☆
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO MDMR

DETECCION TEMPRANA DE LA NEFROTOXICIDAD POR CISPLATINO EN NIÑOS CON CANCER

T E S I S

QUE PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN: PEDIATRIA MEDICA ES PRESENTADA POR EL: DR. RODOLFO VALLES ROA

Asesor: Dr. Mario Matos Martínez



México, D. F.

Febrero de 1994

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA.

DETECCIÓN TEMPRANA DE LA NEFROTOXICIDAD POR
CISPLATINO EN NIÑOS CON CÁNCER

Tesis que para obtener Diploma de Especialista en Pediatría Médica
es presentada por :

el Dr. Rodolfo Valles Roa.

ASESOR:

Dr. Mario Matos Martínez

Enero de 1994.
México D.F.

COLABORADORES.

DRA. MARTHA AGUILAR MARTINEZ ♀
DR. PEDRO GARCIA RAMIREZ ^
DRA. RENE SERVIN HERNANDEZ +
QFB. TAYDE RABAGO. °
QFB. LETICIA ALFARO. °

SERVICIOS PARTICIPANTES.

ONCOLOGIA PEDIATRICA.
NEFROLOGIA PEDIATRICA.
LABORATORIO CENTRAL.
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA.
UNIDAD METABOLICA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES.

♀ Médico Jefe de Servicio. Oncología Pediátrica. Hospital General Centro Médico La Raza. IMSS.
^ Médico Jefe de Servicio. Laboratorio Central. Hospital General Centro Médico La Raza. IMSS.
+ Residente de segundo año de Pediatría Médica. Hospital General Centro Médico La Raza. I.M.S.S.
° Química de la Unidad Metabólica del Hospital de Especialidades. Centro Médico La Raza. IMSS.

*DETECCION TEMPRANA DE LA
NEFROTOXICIDAD POR CISPLATINO EN
NIÑOS CON CANCER.*

*A Ruth Peticholi por su bondad, paciencia
y Amor.*

*A Miriam Chantal y a Daniel.
Con todo mi amor.*

*A mi padre Lic. Ernesto Valles Fabela.
Por su amor y su ejemplo.*

*A mi madre Raquel Muñoz Roa.
Por su apoyo y su fortaleza.*

A Ernesto, Teresa, Abraham y Silvia.

A la Dra Martha Aguilar.

*Por apoyarme en mi proyecto, y hacer
de la Oncología mi próxima meta.*

A la Dra. Patricia Higuera V.

*Por su orientación y consejos para mejorar
mi tesis.*

A la Dra. Sandra Sánchez Félix.

Por ayudarme en la investigación.

A todos los Residentes de segundo año.

Sin su ayuda no tendría pacientes.

A la Dra. Irene Servin H.

Gracias por tu ayuda.

*Al Dr. Mario Matos Martínez.
Con profundo respeto y admiración.
Por su valiosa asesoría para hacer
realidad este proyecto. Gracias mil.*

*A mis maestros y médicos de base.
Del HG Regional No 72. " Lic. Santos Guajardo"
Del HG del Centro Médico La Raza.
Por brindar la mejor enseñanza en Pediatría.*

*A mis compañeros de generación.
Por su amistad, espero sea para siempre.*

*En especial a Mario, Francisco Medina, Agustín,
Mauricio, Francisco Madrano, por su compañía
desde el HGR 72 y en La Raza. Mis amigos.*

*Al Dr. Gerardo A. Salazar Barba.
Por encaminarme en la Pediatría.*

*A todos mis pacientes.
A los niños del Hospital General.*

*A la Dra. Gabriela Arreola R.
Al Dr. Ray X. Pérez Casillas
Al Dr. Julian Jacome Luna.
Por hacer inolvidable este año.
Coordinadores de la Generación.*

ÍNDICE.

<i>Introducción</i>	1
<i>Historia</i>	1
<i>Farmacodinamia</i>	1
<i>Toxicidad</i>	2
<i>Pacientes</i>	5
<i>Métodos</i>	5
<i>Método estadístico</i>	7
<i>Resultados</i>	8
<i>Discusión</i>	9
<i>Conclusiones</i>	11
<i>Cuadros</i>	12
<i>Gráficas</i>	13
<i>Bibliografía</i>	24

INTRODUCCIÓN.

En la última década el uso de fármacos antineoplásicos potentes, ha disminuido las tasas de mortalidad en niños con cáncer. Sin embargo existe una toxicidad bien definida de dichos medicamentos, por lo que se hace necesario la vigilancia continua, tanto en el momento de administrarlos como en etapas posteriores.

El daño a los riñones puede ser secundario a diversos tratamientos antineoplásicos de los más importantes, tenemos la radioterapia, el cis-diaminodichloroplatino, el methotrexate, etcétera.

El cis-platino es un antineoplásico, cuyo nombre químico es CIS-DIAMINODICHLOROPLATINO; es un complejo metálico con actividad citotóxica.

Tiene propiedades bioquímicas semejantes a las de los agentes alquilantes bifuncionales. Penetra a las células por difusión, se une a la guanina de las cadenas de DNA., en las que causa entrecruzamiento dentro de las cadenas, lo que ocasiona ruptura y desdoblamiento de la doble hélice.

HISTORIA.

El estudio de los complejos de Platino se inicia desde 1965, y sus propiedades antitumorales se reportaron hasta 1969, fecha en que se reportan estudios clínicos en humanos.

FARMACOCINETICA.

El medicamento no se absorbe por la vía oral, por lo que debe de administrarse por vía intravenosa, su distribución describe una curva bifásica, más del 90% del fármaco se encuentra unido a proteínas plasmáticas, sobre todo en la segunda fase. Se une a tejidos como hígado, riñón, intestino y testículos, lo que favorece la permanencia del medicamento durante periodos prolongados, en el organismo.

Se elimina principalmente por riñón, en las primeras 24 horas el 30% se excreta en orina y de 25 a 45% se recupera en la orina después de 5 días, la vida media total del cisplatino esta por arriba de los 10 días.☞

TOXICIDAD.

Dentro de los efectos tóxicos podemos encontrar reacciones anafilactoides caracterizados por edema facial, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión arterial.☞

Por otro lado estudios en humanos, usando cis-platino a largo plazo mostraron efectos tóxicos, como náusea, vómitos pronunciados, pérdida de la audición, depresión medular importante y nefrotoxicidad ☞.

Otros estudios mostraron que el manejo del cis-platino, resulta en una persistente y regular disminución de la tasa de filtración glomerular. ☞

El efecto nefrotóxico reportado principalmente es, daño a la función tubular renal que está relacionado con la dosis y generalmente se presenta a la segunda semana de tratamiento. También se ha observado que a dosis altas o después de tratamientos repetidos, puede presentarse daño renal irreversible.☞

Leonard y Dones en 1971, reportaron nefrotoxicidad inducida por platino en ratas con dosis desde 0.1 a 4 mg. por kilogramo de peso, encontraron que de acuerdo a las dosis se manifiesta incremento en las concentraciones de urea sanguínea; en los exámenes microscópicos se demostró presencia uniforme de degeneración y necrosis de los tubulos contorneados proximales, dilatación de los tubulos distales, necrosis intersticial e infiltración de linfocitos. A dosis más bajas de 0.5 mg., los niveles de urea sérica se mantuvieron normales y no se observo ninguna lesión al microscopio.☞

También se han demostrado lesiones tanto a nivel de tubulos contorneados distal o próximal, por microscopía electrónica se observan cambios en el retículo endoplásmico rugoso y las mitocondrias, generalmente cambios reversibles en las primeras 3 semanas, después de la administración de la droga.

La evidencia encontrada de tales estudios sugieren, que la disminución del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular, se deban probablemente a la activación del sistema renina angiotensina.☞

Otras investigaciones han demostrado en humanos, lesiones renales inducidas por cis-platino, y que estas ocurren primariamente en los tubulos contorneados distales y ductos colectores. Los tubulos contorneados proximales son también afectados, pero en menor grado. Después de la administración de la droga, se han observado, necrosis focal de epitelios en los tubulos contorneados distales y ductos colectores, así como dilatación de los mismos, formación de cilindros y atipia epitelial de estos. ☞

En casos de pacientes que desarrollan insuficiencia renal crónica, la biopsia renal muestra, áreas de infiltrados linfocitos focales o intersticiales, destrucción tubular, fibrosis periglomerular y ocasionalmente glómerulos escleróticos.

La persistencia de los cambios en riñón más allá de 29 días, se relaciona con disminución en la excreción renal del medicamento por lo que tejido se expone más tiempo al fármaco.☞

Se han descrito en los últimos años, la afección de sistemas enzimáticos en microsomas corticales y fracciones citosólicas de células renales, que explican los daños de esta droga, Bompert y colaboradores, ¹¹⁰ señalan que el cisplatino induce una disminución en el citocromo P-450, glutatión (GSH), la actividad transferasa, reductasa y peroxidasa del glutatión; e incrementa la transferasa de la N-glucoroniltransferasa, peroxidasa lipídica y la oxidasa del glutatión.

El objetivo del estudio fue demostrar, que con pruebas de laboratorio sencillas, se detecta la nefrotoxicidad en etapas tempranas, que ocasiona el cisplatino, a dosis terapéuticas sin importar el tipo de neoplasia.

Así en caso de encontrar alteraciones en las pruebas de laboratorio que demostraran toxicidad renal, de manera precoz se iniciarán medidas de protección a la integridad del órgano dañado.

La hipótesis propuesta para el estudio fue de que el uso de estudios de laboratorio sencillos nos permitiría detectar en forma temprana la nefrotoxicidad, secundaria al uso de cisplatino.

Como hipótesis nula manejamos de que el cisplatino disminuye las funciones glomerulares y tubulares, secundaria a su uso.

PACIENTES Y MÉTODOS.

PACIENTES.

Se estudiaron los pacientes ingresados al servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Centro Médico La Raza, menores de 16 años de edad, varones y mujeres, sin importar el diagnóstico oncológico y que tenían programado administración de cis-platino. En el periodo comprendido del 1 de noviembre de 1993 al 6 de enero de 1994.

Se incluyeron al estudio a todos los pacientes que recibieron cis-platino, se excluyó a los pacientes que recibieron methotrexate, cursaron con otra nefropatía o, que salieron voluntariamente del estudio.

No se incluyó a pacientes con diagnóstico de nefroblastoma en cualquier estadio o, que hayan recibido aminoglucosidos 2 semanas antes de su ingreso.

El diagnóstico y tratamiento fue establecido por el servicio de Oncología Pediátrica, las dosis de cis-platino y la duración de los ciclos fue aplicado, de acuerdo a los protocolos autorizados por el servicio, todos recibieron una combinación de antineoplásicos variada, dependiendo de su diagnóstico oncológico.

MÉTODOS.

El paciente al ingresar a cargo del Servicio de Oncología Pediátrica, se solicitaban estudios de laboratorio, previos al inicio de la quimioterapia, siendo estos: sodio, potasio, urea y creatinina séricos y urinarios, depuración de creatinina en orina y, osmolaridad sérica y urinaria.

Se iniciaba sobre hidratación hasta tener TODOS los resultados de laboratorio anteriores.

Todos los pacientes recibieron cisplatino a dosis de 120 mg/m², más manitol al 20% y solución salina al 0.9%; previa sobre hidratación a 3000 ml/m²/día, por 24 horas antes y 24 horas después, administrado en un horario estricto de 3 horas y, protegido de la luz.

Se les determino antes y después de la administración de la quimioterapia, depuración de creatinina (DCr), depuración de agua libre (DH_2O), fracción excretada de sodio ($FeNa$) y, fracción excretada de potasio (FeK). Al pasar Cis-platino y posterior al término de la sobre hidratación se recolecto orina por 12 horas, para determinar parámetros bioquímicos.

Se midió la nefrotoxicidad por: alteración de la tasa de filtración glomerular, función tubular y función de tubulo colector.

Las fracciones excretadas de sodio y potasio, se utilizaron para determinar función tubular, calculándose con la siguiente formula :

$$\text{Fracción excretada de Na} = U_{Na} / P_{Na} / U_{cr} / P_{cr} \times 100\%$$

$$\text{Fracción excretada de K} = U_K / P_K / U_{cr} / P_{cr} \times 100\%$$

donde: U_{Na} o U_K = Concentración urinaria de sodio o potasio.

P_{Na} o P_K = Concentración plasmática de sodio y potasio.

Cr = Creatinina.

La función tubular distal se midió por la depuración de agua libre, con determinaciones de osmolaridad serica y urinaria. Siendo su formula la siguiente:

$$\text{Depuración de agua libre} = \text{Vol.} - DOsm.$$

donde: Vol. = Volumen urinario.

$DOsm$ = Depuración de osmolaridad.

$$DOsm = \text{Vol. minuto} \cdot U_{Osm} / P_{Osm}$$

La función de filtración glomerular se midió por la depuración de creatinina endogena, con la siguiente formula.

$$\text{Depuración de creatinina} = \text{Vol. minuto} \cdot U_{cr} / P_{cr} / 1.73 \text{ m}^2$$

donde: U_{cr} = Creatinina urinaria.

P_{cr} = Creatinina serica.

Vol. Min = Volumen urinario total entre minutos que duro la recolección.

MÉTODO ESTADÍSTICO.

Se utilizo la T de Student para comparar diferencias entre medias, para muestras pequeñas, con un nivel alfa de 0.01.

RESULTADOS.

Se estudiaron 20 pacientes, siendo excluidos posteriormente 3 por criterios antes mencionados, para tal fin. De los 17 pacientes, fueron 12 mujeres (71%) y 5 varones (29%); con edad promedio de 11.5 ± 2.7 años, con límites de 5 a 15 años. (Cuadro 1 y 2) (Gráfica 1)

Se encontraron los siguientes diagnósticos oncológicos, 2 osteosarcoma (18.18%), 2 disgerminoma de ovario (18.18%), 1 rhabdomyosarcoma (9%), 1 tumor rabdoide maligno (9%), 1 sarcoma de Ewing (9%), 1 linfoma no Hodgkin (9%), 1 tumor neuroectodermico (9%), 1 tumor germinal mixto testicular (9%), 1 sarcoma sinovial de rodilla (9%).

Encontramos en las determinaciones previas a la quimioterapia: DCr de 147.3 ± 56 ml/min/1.73 m² (cuadro 3) (gráfica 3); en la DH₂₀ de 794.8 ± 620 ml (cuadro 4) (gráfica 4); en la FeNa de 0.89 ± 0.6 % (cuadro 5) (gráfica 5) y en la FeK de 7 ± 5 % (cuadro 6) (gráfica 6).

En las determinaciones después de la quimioterapia se encontró la DCr de 98.9 ± 65 ml/min/1.73 m² (cuadro 3) (gráfica 3); la DH₂₀ fue de 1006 ± 668 ml (cuadro 4) (gráfica 4); la FeNa de 1.56 ± 0.4 % (cuadro 5) (gráfica 5) y la FeK de 11 ± 6 % (cuadro 6) (gráfica 6).

Con la T de Student, para ver diferencias de medias, se encontró en la depuración de creatinina una $p < 0.01$, en la depuración de agua libre una $p < 0.01$, en la fracción excretada de sodio la $p < 0.01$ y, en la fracción excretada de potasio la $p < 0.01$.

DISCUSIÓN.

La nefrotoxicidad es una complicación frecuente e importante en el tratamiento de drogas citotóxicas. Especialmente el cis-platino, es una droga que cursa con mayor efecto colateral en los riñones y, se relaciona con la dosis y tiempo de administración.^{«17»}

Son pocos los estudios realizados en seres humanos para detectar en forma temprana los efectos del medicamento en el sistema renal.^{«18»}

Además los estudios realizados son complejos y costosos como: la determinación de β_2 micro globulina y, examen ultra estructural a través del microscopio electrónico.^{«9, 18, 20»}

Al igual que otras series, nosotros encontramos una disminución de la tasa de filtración glomerular, la cual se movió dentro de límites normales, sin embargo hubo un decremento de la misma después del medicamento, estadísticamente significativa con $p < 0.01$.

También encontramos un aumento en la fracción excretada de sodio, así como alteración en la fracción excretada de potasio y, desde luego un incremento en la depuración de agua libre. Esto ha sido similar a los reportado en la literatura,^{«18, 20»} lo que nos traduce clínicamente que el daño a los riñones se inicia en el tubulointeresticio renal, perdiéndose la capacidad de este para retener agua además de un mal manejo del potasio.

Seguramente existen cambios estructurales en los tubulos renales, que solo pueden determinarse por microscopía electrónica, recurso con el que no contamos en nuestra Unidad; estos estudios son de utilidad para vigilar en forma continua el daño provocado por el cis-platino. De esta manera nos sería de utilidad como un índice para reajustar las dosis y el tiempo de administración de la droga. También nos es útil para indicar el medicamento deberá darse en forma fraccionada, ya que la toxicidad esta relacionada con la concentración elevada, que se alcanza en plasma si se administra en dosis única.

Un resultado interesante fue el aumento de la depuración de agua libre y esta se debe a que existe daño de los receptores del sistema arginina vasopresina. Que se puede detectar en forma temporal y sencilla y que nos permite manipular la dosis y la administración del medicamento.^{«18»}

También encontramos que un aumento en la fracción excretada de potasio nos traduce un mal manejo del ion por los riñones ya que la secreción

de este ion esta aumentada. La mayoría de los pacientes están hipokalemicos precisamente por aumento de la excreción a expensas de su secreción. Por existir una alteración en el gradiente electroquímico a nivel del tubulo distal, causado por el medicamento, la fracción excretada de potasio es un buen índice para detectar alteración de manera temprana a nivel renal y dar un manejo oportuno. <18, 21>

Se han ensayado diversas sustancias como protectores del sistema renal, desde los primeros estudios en humanos, se intento utilizar todas las propiedades de antineoplásico, disminuyendo la toxicidad renal. <11, 12>

El uso de dietilditioicarbamato ha demostrado que disminuye el daño renal, Reznik y colaboradores, en 1991 estudiaron el efecto, de dos derivados como el ditioicarbamato dehidroxetilico de sodio (NaY), y el N metil-D-glucaminoditioicarbamato de sodio (NaG). Los resultados obtenidos con el NaG fueron superiores en comparación con el NaY, se encontró que la tasa de filtración glomerular, se mantiene similar que en los grupos control, además no se encontraron alteraciones en electrólitos como el calcio y el magnesio, la explicación a los resultados es que el uso de ditioicarbamatos quelan receptores de proteínas al bloquear grupos sulfhidrilo (SH-) actúan por inhibición competitiva. <13>

Jacobs en 1991, propone que el daño renal es secundario a la actividad secretoria de los tubulos renales, así que al bloquear esta secreción con probenecid, se puede reducir la concentración de cisplatino en el tubulo renal y disminuir la toxicidad. <14>

La glicina ha demostrado efecto protector en células renales contra efectos tóxicos e hipoxicos, en modelos animales, Heyman y colaboradores en 1991, reportan efecto protector de la glicina contra el cis-platino estadísticamente significativo, estudiando alteraciones estructurales y bioquímicas. <21>

Relacionado con nuestros resultados, al detectar nefrotoxicidad, tenemos la oportunidad de ofrecer a nuestros pacientes una mejor funcionalidad renal, al iniciar manejo oportuno, suspender la quimioterapia, reducir dosis o fraccionar las mismas.

CONCLUSIONES.

- Con estudios de laboratorio baratos y sencillos, podemos detectar toxicidad renal en etapas tempranas, del tratamiento con cis-platino.
- Se demostró que la función glomerular, tubular y del tubulo colector, se alteraba con el medicamento.
- Las fracciones excretadas de sodio y potasio, son pruebas útiles en el seguimiento de los niños con cáncer y que se les administra cis-platino.
- El estudio debe continuar para observar la evolución renal, en pacientes que completan un ciclo de quimioterapia.

CUADRO I

PACIENTES POR EDAD.

PACIENTES	EDAD.
1-	3
2-	1
3-	12
4-	1
5-	3
6-	7
7-	12
8-	5
9-	12
10-	1
11-	10
12-	5
13-	12
14-	7
15-	5
16-	12
17-	12
X	15
SD.	+ - 27 AÑOS

FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS.

CUADRO 2

PACIENTES POR SEXO.

MASCULINOS	FEMENINOS
5	12
29%	70%

FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO.

CUADRO 3.

DEPURACIÓN DE CREATININA

ANTES	DESPUES
1475 ML/MIN/1.73M^2	989 ML/MIN/1.73M^2
SD +56	SD +65

FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO.

PDA

CUADRO 4.
DEPURACIÓN DE AGUA LIBRE

ANTES	DESPUES
7298 ML	1006 ML
SD + 620 ML	SD + 668 ML

FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO.

P: 001

CUADRO 5

FRACCIÓN EXCRETADA DE SODIO.

ANTES	DESPUÉS.
089 %	156%
+ - 06 %	+ - 09%

FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO.

P < 001

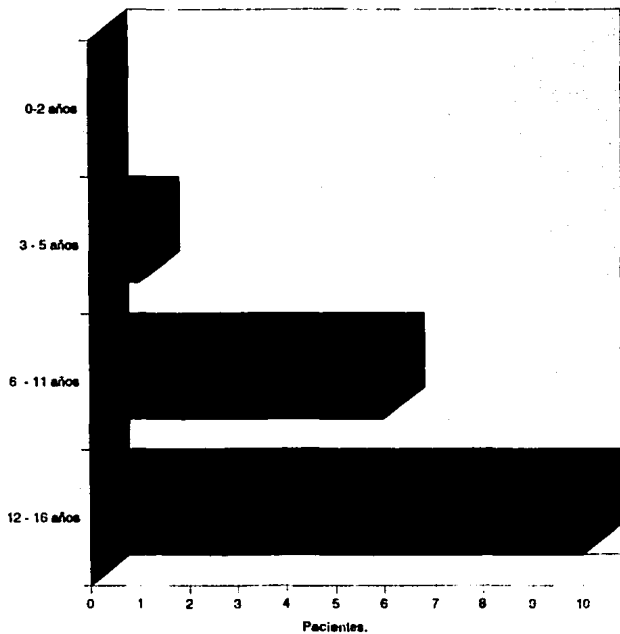
CUADRO 6
FRACCIÓN EXCRETADA DE POTASIO.

ANTES	DESPUES
7 %	1 %
SD \pm 5%	SD \pm 6 %.

FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO.

P < 0.01

Pacientes por grupos de edad



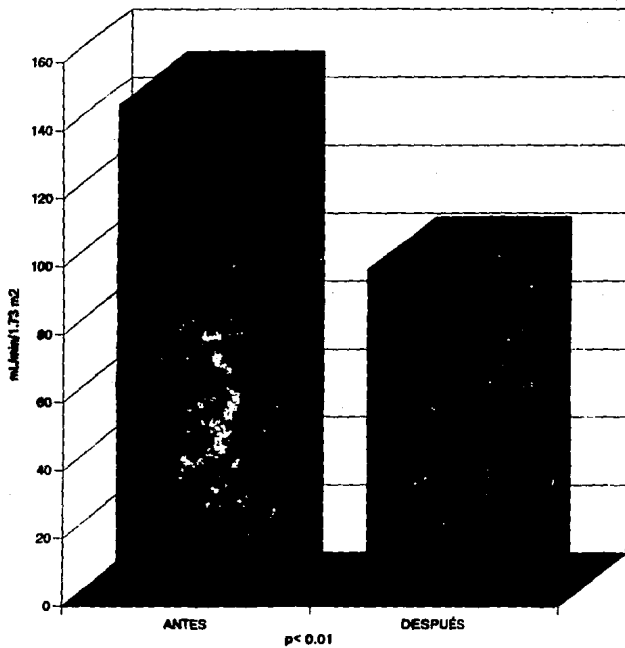
Gráf 2

19

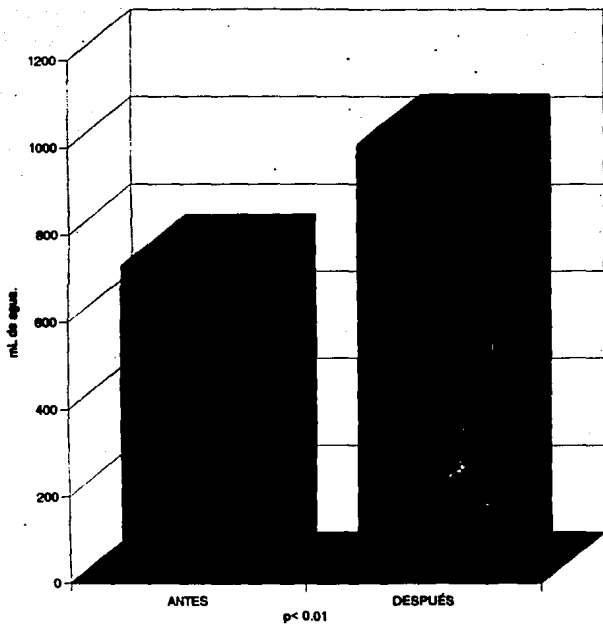


13/01/94

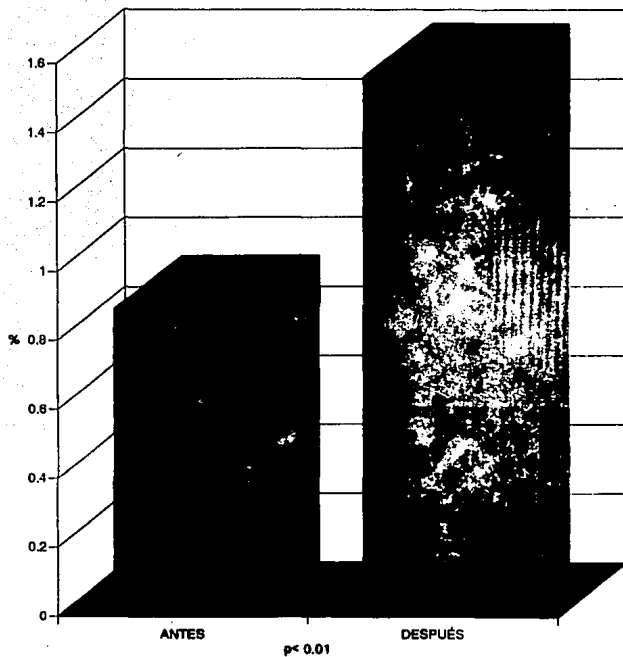
Depuración de creatinina.



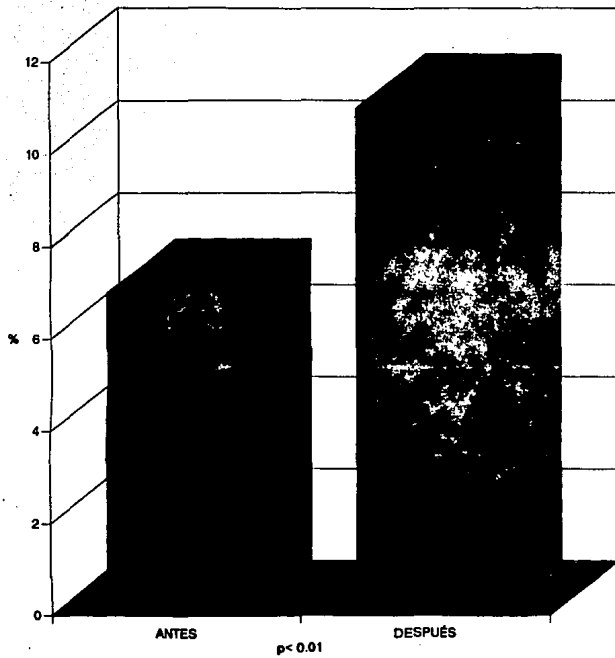
Depuración de agua libre.



Fracción excretada de sodio.



Fracción excretada de potasio



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Caladresi, P., Parks, R.E. Agentes alquilantes, antimetabolitos y otros agentes antineoplásicos. En Goodman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México D.F.: Editorial Interamericana. 1990: 1053-1091.
- 2.- Meyers FH, Jawerz E, Goldfiel A. Manual de farmacología clínica. México DF: El Manual Moderno, 1987.
- 3.- Rodríguez GP. Vademécum académico de medicamentos. Tomo I. México DF: Facultad de Medicina. UNAM. 1984: 150-151.
- 4.- Loeb S. Handbook of Pediatric Drug Therapy. Springhouse Pennsylvania: Springhouse Corporation, 1990: 147-148.
- 5.- Dentino M, Luft FC, Yum MN, Williams SD, Einhorn LH. Long term effect of Cis-Diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. Cancer 1978; 41: 1274-81.

- 7.- Maher NE, Harrington JT. Toxic nephropathy. *The Kidney*, Vol. 2. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1976.
- 8.- Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. *Am J Med* 1978; 65: 307-14.
- 9.- Gonzalez-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E, Sternberg SS. The renal pathology in clinical trials of Cis Platinum (II) Diamminedichloride. *Cancer* 1977; 39: 1362-71.
- 10.- Bompart G, Orfila C, Manuel Y. Cisplatin nephrotoxicity in cadmium pretreated rats. *Nephron* 1991; 58: 68-74.
- 11.- Cvitkovic E, Spaulding J, Berthune V, Martin J, Whitmore WF. Improvement of Cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): Therapeutic index in an animal model. *Cancer* 1977; 39: 1357-61.
- 12.- Ozols RF, Corden BJ, Jacob J, Wesley MN, Ostchega Y, Young RC. High-dose cisplatin in hypertonic saline. *Ann Int Med* 1984; 100: 19-24.

- 13.- Reznik LV, Myazina EM, Shakchmatova EI, et al. The prevention of cisplatin-induced renal dysfunction by hydroxyl-containing dithiocarbamates.
- 14.- Jacobs, CH, Kaubisch S, Halsey J, et al. The use of probenecid as a chemoprotector against cisplatin nephrotoxicity. *Cancer*. 1991; 67: 1518-24.
- 15.- Skinner, A.D., Pearson, L.P., Colthard, A.W. The influence of age on nephrotoxicity following chemotherapy in children. *Br. J. Cancer* 1992; 66 Suppl XVIII: 330-35.
- 16.- McLeod, H.L., et al. Disposition of antineoplastic agents in the very young child. *Br. J. Cancer* 1992; 66 Suppl XVIII: 323-29.
- 17.- Brock, P.R, Yeomans, S.G., Bellman, J.P. Cisplatin therapy in infants: short and long-term morbidity. *Br. J. Cancer* 1992; 66 Suppl XVIII: 336-40.
- 18.- Schilsky, R.L. Renal and metabolic toxicities of cancer chemotherapy. *Se Oncol*. 1982; 9: 75-83.

19.- Brom, A.S. *Trastornos de la hemofiltración del potasio. Clin Ped North Am.* 1990; 2: 441- 451.

20.- Cooper, B. W., Greger, R.J., Soegiarsa, W., Mackay, W. L., Lazarus, H. M. *Renal dysfunction during high-dose cisplatin therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: Effect of aminoglycoside therapy. Am J. Med.* 1993; 94: 497-504.

21.- Heyman, S. N. et al. *Protective action of glycine in cisplatin nephrotoxicity. Kidney Int* 1991; 40: 273-279.

D. Rodolfo Valle Ros.