



## Caso clínico

# Síndrome de Fanconi por agentes quimioterapéuticos: serie de casos y revisión de la literatura

Juan José Ríos Valbuena  <sup>1</sup>, Sofía Manjarrés Sierra <sup>2</sup>, Paola Parra-Serrano <sup>1</sup> y Mariángel Castillo Arteaga <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Nefrología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Hospital Universitario San Ignacio, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Ríos Valbuena JR, Manjarrés Sierra S, Parra-Serrano P, Castillo Arteaga M. Síndrome de Fanconi por agentes quimioterapéuticos: serie de casos y revisión de la literatura. Rev. Colomb. Nefrol. 2022; 9(3), e606. <https://doi.org/10.22265/acnef.9.3.606>

## Resumen

**Introducción:** múltiples agentes quimioterapéuticos que se usan comúnmente pueden causar síndrome de Fanconi (SF) completo o parcial. El SF es una tubulopatía proximal que produce alteraciones electrolíticas y ácido-básicas, donde se evidencia pérdida de glucosa, aminoácidos, calcio, fósforo, potasio, ácido úrico y se produce acidosis metabólica por pérdida de bicarbonato. El SF usualmente no es reportado y muchas veces no se realiza el diagnóstico.

**Objetivo:** resaltar la importancia del monitoreo urinario y sérico en pacientes que estén sometidos a quimioterapia, así como describir la literatura reciente acerca de la asociación entre agentes quimioterapéuticos y síndrome de Fanconi parcial o completo.

**Presentación del caso:** se presenta una serie de casos de pacientes pediátricos oncológicos con función renal preservada, donde se produjeron diferentes manifestaciones de nefrotoxicidad tubular proximal secundaria a agentes quimioterapéuticos como antimetabolitos, agentes alquilantes y antraciclinas.

**Discusión y Conclusión:** el espectro del SF puede ir de una tubulopatía proximal generalizada o completa a alteraciones parciales en la reabsorción de electrolitos. Se debe reconocer la importancia del monitoreo sérico y urinario en pacientes con lesiones tumorales que van a ser sometidos a quimioterapias con agentes potencialmente nefrotóxicos; asimismo, tener en cuenta la dosis, la frecuencia y la combinación de agentes quimioterapéuticos, con el fin de prevenir y tratar complicaciones de toxicidad renal, incluyendo SF completo o parcial.

**Palabras clave:** toxicidad de medicamentos, lesión renal aguda, síndrome de Fanconi, ifosfamida, metrotexato, quimioterapia, nefrotoxicidad.

✉ **Correspondencia:** Juan José Ríos Valbuena, carrera 7 # 40-72, Hospital Universitario San Ignacio, Unidad de Nefrología, Bogotá, Colombia. Correo-e: [jjriosv@javeriana.edu.co](mailto:jjriosv@javeriana.edu.co)

### Recibido:

15/Mar/2022

### Aceptado:

23/Ago/2022

### Publicado:

09/Dic/2022



# Fanconi syndrome due to chemotherapeutic agents: A case series and literature review

---

## Abstract

**Introduction:** Several commonly used chemotherapeutic agents can cause complete or partial Fanconi syndrome (FS). FS is a proximal tubulopathy that produces electrolyte and acid base disorders where there is loss of glucose, amino acids, calcium, phosphorus, potassium, uric acid and metabolic acidosis occurs due to loss of bicarbonate. FS is not usually reported, and the diagnosis is often misled.

**Purpose:** To highlight the importance of urinary and serum monitoring in patients undergoing chemotherapy, as well as describe the recent literature about the association between chemotherapeutic agents and partial or complete Fanconi syndrome.

**Case presentation:** A series of cases of pediatric oncology patients with preserved renal function is presented in which different manifestations of proximal tubular nephrotoxicity occurred secondary to chemotherapeutic agents such as antimetabolites, alkylating agents, and anthracyclines.

**Discussion and Conclusion:** The spectrum of FS can range from a generalized or complete proximal tubulopathy to partial alterations in electrolyte reabsorption. The importance of serum and urinary monitoring should be recognized in patients with tumor lesions who will undergo chemotherapies with potentially nephrotoxic agents; the dosage, frequency and combination of chemotherapeutic agents should be taken into account, in order to prevent and treat the complications of renal toxicity including complete or partial SF.

**Keywords:** drug toxicity, acute kidney injury, Fanconi syndrome, ifosfamide, methotrexate, chemotherapy, nephrotoxicity.

---

## Introducción

El síndrome de Fanconi (SF) es un desorden metabólico, inicialmente descrito por Lignac en 1924 y posteriormente definido por Fanconi en 1936 [1]. Este se describe como las alteraciones de transporte en la región proximal del túbulo renal donde se presenta una pérdida anormalmente elevada de glucosa, aminoácidos, algunos electrolitos, ácido úrico y bicarbonato. El SF usualmente no es reportado y muchas veces no se realiza el diagnóstico. Dentro de las etiologías, se describen múltiples agentes quimioterapéuticos comúnmente usados que pueden causar formas completas o parciales, como la ifosfamida, los platinos, el metotrexato y la doxorubicina.

La ifosfamida (IFA) es un derivado de la ciclofosfamida que se ha usado ampliamente en el tratamiento de lesiones tumorales malignas en niños [2], usualmente se utiliza junto con ácido 2-mercaptoetanosulfónico (Mesna) con el fin de disminuir el riesgo de cistitis hemorrágica, sin embargo, es uno de los agentes quimioterapéuticos que es responsable

de toxicidad renal proximal; esta se presenta mediante la mayor captación de IFA por los transportadores de cationes orgánicos en las células proximales tubulares y la metabolización a cloro acetaldehído [3]. La IFA junto con otros agentes quimioterapéuticos, como los platinos (principalmente cisplatino y en menor medida carboplatino), pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad.

Existe literatura con menor fuerza de la evidencia sobre otros quimioterapéuticos que se encuentran asociados a SF, entre estos se destacan el metotrexato y la doxorubicina que, a través de modelos animales, sustentan su plausibilidad biológica. Lo anterior, principalmente, bajo fenómenos de estrés oxidativo que derivan en peroxidación lipídica, liberación excesiva de óxido nítrico, aumento de la permeabilidad en los capilares glomerulares y degeneración tubular en zonas de alta susceptibilidad a este fenómeno como el túbulo contorneado proximal [4,5].

A continuación se presenta una serie de casos de pacientes pediátricos oncológicos con función renal preservada, donde se produjeron diferentes manifestaciones de nefrotoxicidad tubular proximal secundarios al uso de agentes quimioterapéuticos, conformando SF parciales o completos.

## Presentación de los casos clínicos

### Caso 1

Se trata de una paciente femenina de 6 años con antecedente de prematuridad a las 32 semanas sin otros antecedentes médicos que ingresa a nuestra institución con un cuadro clínico de un mes de evolución de fiebre y pérdida de peso asociados a cefalea, disartria, ptosis palpebral y dolor mandibular. Se realizó un hemograma que evidenció monocitosis, anemia y trombocitopenia con hallazgo en extendido de sangre periférica de 71 % de blastos, por lo que se realizó una biopsia de médula ósea con hallazgos compatibles con linfoma de Burkitt asociado a compromiso en sistema nervioso central por infiltración meníngea.

Al ingreso, la paciente tenía una elevación significativa de azoados, hiperpotasemia, hiperuricemia e hiperfosfatemia, configurando síndrome de lisis tumoral que no se resolvió con rasburicasa, alopurinol y líquidos endovenosos, por lo que se requirió de terapia de reemplazo renal. Posteriormente, la paciente recibe cinco días de prefase citorreductora con ciclofosfamida en dosis acumulada de 400 mg y quimioterapia intratecal con metotrexato de 12 mg y citarabina de 30 mg y finalmente un curso de cinco días de quimioterapia de ciclofosfamida de 3,82 g/m<sup>2</sup>, posterior a lo cual, la paciente presenta glucosuria sin hiperglucemia asociada a alteraciones electrolíticas dadas por hipomagnesemia, hipopotasemia

**Tabla 1.** Laboratorios séricos

Laboratorios	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Valores normales
<b>Séricos</b>				
Sodio	140	136	141	137-145 mmol/L
Potasio	3	3,1	3,8	3,5-5,3 mmol/L
Cloro	106	115	107	98-107 mmol/L
pH	7,43	7,33	7,35	7,35-7,45
Bicarbonato	23	19	21,7	16-22 mmol/L
pCO <sub>2</sub>	35	35	44	35-45 mmHg
Creatinina	0,49	0,79	0,66	0,52-1,3 mg/dL
BUN	9,7	21	11,2	7-20 mg/dL
Calcio	8,5	9,3	9,8	8,4-10,2 mg/dL
Magnesio	1,6	2,4	2,1	1,6-2,3 mg/dL
Fósforo	2,4	2	4,4	4-7 mg/dL
Albúmina	2,8	4,4	4,4	3,7-5,3 g/dL
Glucosa	108	80	81	

**Fuente:** elaboración propia.

e hipocalcemia, las cuales fueron corregidas con tratamiento endovenoso de reposición, persistiendo con hipofosfatemia (tablas 1 y 2).

Es de aclarar que la hipocalcemia es una anormalidad poco frecuente y se asocia generalmente a niveles disminuidos de vitamina D más que a una tubulopatía específica de calcio. Ante sospecha de SF adquirido se solicitaron pruebas complementarias, entre las que se destacan: la relación calciuria/creatininurias elevadas, la vitamina D disminuida, las fracciones excretadas de sodio y potasio elevadas y la reabsorción tubular de fósforo disminuida (66 %), dado que la excreción de bicarbonato en la orina provoca un efecto anión no reabsorbible, lo cual genera pérdida de estos electrolitos. Se inició tratamiento con suplementos de sodio, fosfato monosódico, potasio y vitamina D con adecuada respuesta.

## Caso 2

Paciente masculino de 21 meses de nacido con antecedente de prematuridad a las 34,5 semanas y diagnóstico de miofibrosarcoma de alto grado, de órbita izquierda con extensión a fosa temporal y media que requirió siete ciclos de quimioterapia neoadyuvante, con ifosfamida y doxorubicina con posterior resección quirúrgica. Al examen físico llegó con hipertensión arterial y en estudios previos al nuevo ciclo de quimioterapia adyuvante se evidenciaron paraclínicos con creatinina normal, hipofosfatemia, hipopotasemia leve, hipercloremia y uroanálisis con glucosuria sin hiperglucemia (tablas 1 y 2). Se sospechó de SF adquirido

**Tabla 2.** Laboratorios urinarios

Laboratorios	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Valores normales
Urinarios				
pH	7,5	5	6,5	44747
Glucosa	50	500	1000	Negativo
Creatinuria aislada	13	11	37	
Albuminuria/Creatinuria		885	28	0-16 mg/gr
Proteinuria/Creatinuria		7,7	0,3	
Sodio	146	49	76,3	30-90 mmol/L
Potasio	13	19	152	
Fósforo	18	22	90	
Magnesio		2	7	
Calcio	8,13	<1	7,43	
Cloro	125	37		
Ácido úrico		16		
FeNa	3,95 %	2,6	0,30 %	<1 %
FeK	14,50 %	45,8	22 %	<15-30 %
FeP	33,90 %	75,2	13,60 %	<10 %
FeMg		7,1	1,70 %	<5 %
Fe ácido úrico		67,60 %		<5 %

**Fuente:** elaboración propia.

secundario a quimioterapéuticos, se solicitaron fracciones excretadas de magnesio, ácido úrico, sodio y potasio, las cuales estaban elevadas, proteinuria y albuminuria severas, así como acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap sérico normal y acidosis urinaria.

Lo anterior se explica por el mecanismo de acidificación urinaria del túbulo colector que se encuentra conservando la acidosis tubular tipo II o proximal. Se descartaron otras causas de SF como cistinosis y se inició manejo con reposición oral de electrolitos, enalapril como antihipertensivo y antiproteinúrico, citrato de potasio e hidroclorotiazida, el último de los cuales fue utilizado dado el efecto paradójico de este diurético al aumentar la reabsorción proximal del bicarbonato. Se evidenció una mejoría de los parámetros de proteinuria, albuminuria y la tasa de filtración glomerular, así como de alteraciones electrolíticas y ácido base.

### Caso 3

Paciente femenina de 17 años con antecedente de sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grado intracraneal, quien completó seis ciclos de quimioterapia en esquema ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) y posterior al cuarto ciclo se documentó en paraclí-

nicos de extensión: hipofosfatemia, hipomagnesemia y glucosuria sin hiperglucemia, por lo que se sospechó tubulopatía proximal. Se complementan estudios con fracción excretada de potasio elevado e índice calciuria/creatinuria elevado, así como aumento de aminoácidos en orina (cistina, glicina y serina) y proteinuria significativa (tablas 1 y 2), los resultados son compatibles con SF incompleto dado por gases venosos sin alteraciones.

Con el fin de disminuir la nefrotoxicidad, se cambió la ifosfamida a ciclofosfamida y se redujo un 25 % la dosis de etopósido y carboplatino. Además, la paciente recibió manejo con n-acetilcisteína y citrato de magnesio oral con adecuada respuesta clínica; dada la evidencia de proteinuria y albuminuria elevada en 24 horas, se inició antiproteinúrico (IECA) con mejoría de esta.

Se aportan únicamente las fracciones excretadas de los electrolitos dado que el valor absoluto de estos dependen de su valor sérico. Los valores que se omiten es porque no fueron realizados.

## Discusión

El síndrome de Fanconi (SF) es una disfunción generalizada del túbulo proximal renal, caracterizado por un defecto en la reabsorción de bicarbonato y solutos como la glucosa, el fosfato ácido úrico y los aminoácidos. Los pacientes se pueden presentar con hipofosfatemia, glucosuria renal, hipouricemia o aminoaciduria.

Hay una capacidad reducida para recuperar el bicarbonato filtrado al túbulo renal, por lo cual hay una pérdida del bicarbonato que se presenta cuando la concentración sérica se eleva por encima del umbral de reabsorción del bicarbonato disminuido, es decir, acidosis metabólica con anión gap normal. Los pacientes no tratados tienen una concentración de bicarbonato entre 12 y 20 mEq/l, cuando el bicarbonato sérico es bajo, la mayoría del bicarbonato filtrado se puede reabsorber y entonces la acidificación distal procede normalmente. El pH urinario se encuentra dentro de parámetros normales y, después de una carga ácida, el pH urinario puede ser reducido a 5,3 o menos [6]. Los casos mencionados presentaron el SF total o parcial, con síntomas secundarios a diferentes agentes quimioterapéuticos, por lo cual es indispensable prestar atención a este posible efecto adverso y sus complicaciones a largo plazo.

El espectro de la disfunción tubular en el SF varía en los diferentes pacientes, puede ir desde una tubulopatía proximal generalizada o completa hasta alteraciones parciales en la reabsorción de electrolitos como sodio, potasio, glucosa, aminoácidos, bicarbonato y fósforo. Los medicamentos quimioterapéuticos son causas importantes de SF adquirido.

La combinación de IFA, carboplatino y etopósido ha demostrado ser eficaz en la remisión a largo plazo de sarcomas de tejidos blandos que son resistentes a otros manejos [3]. Algunas complicaciones renales asociadas como cistitis hemorrágica o daño tubular renal se pueden presentar, por lo que existen en la actualidad protocolos para minimizar el riesgo de complicaciones renales como disminución de dosis y uso de Mesna [3].

El SF adquirido secundario a IFA se describió por primera vez en 1972 por van Dyk *et al* [3] y se sabe que el tiempo para el inicio de la disfunción tubular es variable. Por su parte, la IFA es un agente alquilante derivado de la ciclofosfamida que se ha usado ampliamente en el tratamiento de sarcomas, linfomas y lesiones tumorales sólidas en niños [2]. La ciclofosfamida y la IFA se metabolizan y se convierten en productos activos por el mismo sistema de citocromo p450, donde la excreción urinaria ocurre predominantemente como metabolitos inactivos y acroleína, que es el principal metabolito tóxico que causa cistitis hemorrágica, sin embargo, se ha demostrado que otro metabolito, cloro acetaldehído (CAA), es capaz de producir nefrotoxicidad [7]. La IFA, en comparación con la ciclofosfamida, causa mayor N-decloroetilación, produciendo más CAA y mayor nefrotoxicidad. Se han reportado casos del 1,4 % al 30 % y, de estos, aproximadamente el 5 % desarrolla SF [3, 6]. Uno de los casos recibió inicialmente IFA, sin embargo, ante los hallazgos descritos se decidió cambiar por ciclofosfamida, disminuyendo el riesgo de progresión de nefrotoxicidad debido a este agente quimioterapéutico.

La toxicidad se presenta debido a una mayor captación y selectividad de IFA por los transportadores de cationes orgánicos (OCT2) en la región basolateral de las células tubulares proximales y su metabolización a CAA produciendo injuria tubular [2, 8]. Los factores de riesgo para nefrotoxicidad por ifosfamida son: dosis acumuladas (mayores de 100 g/m<sup>2</sup>), tener menos de cinco años y haber usado previamente o de forma concomitante con cisplatino o carboplatino, también tener antecedente de nefrectomía, presuntamente como consecuencia de una capacidad renal excretora disminuida [3, 9]. En estos casos se recomienda monitorizar más frecuentemente los niveles de calcio, fósforo, bicarbonato séricos y uroanálisis, además de vigilar la presencia de proteinuria, antes y durante el tratamiento, con el fin de identificar tempranamente toxicidad, lo cual nos ayuda a prevenir un mayor daño y complicaciones más serias [3, 7–9].

El carboplatino, análogo del cisplatino, ha demostrado ser menos nefrotóxico, este es un agente antineoplásico a base de platinos que se une covalentemente al ADN, inhibiendo la reparación y la síntesis del ADN, el reemplazo de los ligandos de cloruro de cisplatino por el ligando de bis-carboxilato del carboplatino lo hace más estable, disminuyendo su toxicidad en

comparación con el cisplatino [10, 11]. La mayoría del carboplatino se une a proteínas y sólo la parte libre causa toxicidad; el 70 % de la dosis administrada se elimina por vía renal [7, 12] y la nefrotoxicidad es dosis dependiente; se ha reportado la alteración en la excreción de magnesio urinario, por lo que el seguimiento de magnesio sérico también es importante [10].

Los pacientes tratados con platinos generalmente no reciben una dosis fija para el cálculo de la dosis de carboplatino, por lo que se recomienda el uso de la fórmula de Calvert modificada, teniendo en cuenta la tasa de filtración glomerular [10]. Así, se deben monitorizar los niveles del medicamento e incluir la medición de la tasa de filtración glomerular para ajustar las dosis en caso de ser necesario [11].

Para reducir el riesgo de nefrotoxicidad es necesario evitar la hipovolemia, el uso de antieméticos y el consumo de magnesio, ajustar la dosis del medicamento según la función renal y revisar la alcalinización de la orina [13].

El metotrexato es un fármaco del grupo de los antimetabolitos que, posterior a su entrada a la célula, presenta una reacción de poliglutamación y un enlace subsecuente a la enzima dihidrofolato reductasa con una afinidad mil veces mayor que el ácido fólico, inhibiendo su conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato [14]. Es de esperar la presencia de varios efectos adversos, entre estos, compromiso a la función hepática, hematológica, gastrointestinal y neurológica, así como a la función renal. Este último fenómeno es relativamente infrecuente (con presentación entre el 2-12 % de los ciclos de tratamiento) y asociado a altas dosis de metotrexato, entendidas como mayores a 500 mg/m<sup>2</sup> en niños o mayores a 1000 mg/m<sup>2</sup> en adultos [15].

La principal teoría de daño renal en relación con este medicamento y sus metabolitos está dada por la precipitación de microcristales a nivel de los túbulos renales con su respectivo fenómeno obstructivo, así como algún componente de toxicidad a nivel tubular [16] que se puede confirmar por hallazgos a nivel de la microscopia electrónica, dados por células epiteliales tubulares, cilindros granulosos y, mucho menos frecuente, por la presencia de cristales del medicamento si la orina está ácida [13].

La doxorrubicina es un medicamento que pertenece al grupo de los antibióticos antitumorales del tipo antraciclinas, ampliamente utilizados en la actualidad para tratar varios tipos de cánceres tales como linfomas, mama y vesicales [17]. Este grupo farmacológico condiciona importantes efectos nocivos a nivel de las funciones cardíaca, hepática y renal [18].

Con respecto a la función renal, este medicamento produce una alteración en la homeostasis renal, además de una acumulación directa de radicales libres en las células renales que condicionan los fenómenos de peroxidación lipídica, la liberación excesiva de óxido nítrico (generando un aumento de la permeabilidad de los capilares) y la degeneración glomerular [4].

Existe evidencia indirecta del compromiso tubular proximal, como la encontrada en el estudio de Hosseinzadeh *et al.* [5], en el que se usó gemfibrozil con el fin de atenuar el daño renal inducido por estrés oxidativo e inflamación en ratas sometidas al uso de doxorubicina. Así pues, se evidenció una disminución del 9 % en el daño tubular proximal con respecto a los animales que se expusieron al quimioterapéutico exclusivamente. Es de destacar que no se encontró un efecto benéfico con el uso del gemfibrozil de manera aislada.

Por último, en estudios experimentales de metabolómica urinaria del grupo de Aiping *et al.* [19], a través de los cuales se determinaron cambios a nivel renal dependientes del tiempo, se describió en microscopia de luz con hematoxilina eosina anomalías como infiltrado intersticial inflamatorio, hipertrofia tubular, degeneración hidrópica y picnosis en las células epiteliales tubulares, y algunos cristales y cilindros celulares en la médula, así como un número reducido de células glomerulares en relación con atrofia.

Las antraciclinas entonces poseen el sustrato fisiopatológico para potenciar (o producir) cambios bioquímicos en relación con el SF, sin embargo, es necesario sospechar de forma sistemática de medicamentos con una mayor evidencia de compromiso a este nivel.

## Conclusiones

La nefrotoxicidad debido a agentes quimioterapéuticos en población pediátrica es más frecuente que en población adulta, donde es importante reconocer que, aunque se presenta poco, el SF parcial o completo se puede presentar, por lo cual es necesario sospecharlo, prevenirlo y tratarlo en caso de que se presente de forma temprana, con el fin de evitar complicaciones a largo plazo o evaluar diversas opciones terapéuticas que sigan siendo efectivas para el paciente oncológico, sin interferir en el pronóstico global del paciente.

## Contribución de los autores

Se declara que cada uno de los autores del artículo realizó contribuciones intelectualmente sustantivas al artículo. Cada uno hizo aportes a las ideas, la recolección y el análisis de los datos. Así como a la redacción del artículo, la revisión crítica del contenido y a las correcciones y la aprobación final del manuscrito.

## Consideraciones éticas

Se solicitó a los pacientes o al representante legal del paciente el consentimiento informado para participar en la investigación descrita.

La investigación cumple con la normativa vigente en investigación en bioética y obtuvo la autorización del comité de ética de la institución. Además, se contó con la aprobación del comité de ética del Hospital Universitario San Ignacio.

Por último, los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar a los pacientes.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo el artículo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Referencias

- [1] Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, Blackledge G, Somers R, Verweij J, Dombernowsky P, Onsrud M, Thomas RS. Cyclophosphamide versus ifosfamide: a randomized phase II trial in adult soft-tissue sarcomas. The European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC], Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993;31(2):180-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8453694/> ↑Ver página 2
- [2] Panezai MA, Owen C, Szerlip HM. Partial Fanconi syndrome induced by ifosfamide. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2019;32(1):73-4. <https://doi.org/10.1080/08998280.2018.1536020> ↑Ver página 2, 7
- [3] Buttemer S, Pai M, Lau KK. Ifosfamide induced Fanconi syndrome. *Case Rep Dermatol.* 2011;2011:bcr1020114950. <https://doi.org/10.1136/bcr.10.2011.4950> ↑Ver página 3, 7
- [4] Lee VW, Harris DC. Adriamycin nephropathy: A model of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology.* 2011;16(1):30-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01383.x> ↑Ver página 3, 9

- [5] Hosseinzadeh A, Goudarzi M, Fatemi I, Khodayar MJ, Mehrzadi S, Khalili HR, *et al.* Gemfibrozil attenuates doxorubicin induced toxicity in renal tissues of male rats by reducing the oxidative insult and inflammation. *Biotech Histochem.* 2020;95(7):532-9. <https://doi.org/10.1080/10520295.2020.1730967> ↑Ver página 3, 9
- [6] Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders: Incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2001;24(1):19-38. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124010-00003> ↑Ver página 6, 7
- [7] Fujieda M, Matsunaga A, Hayashi A, Tauchi H, Chayama K, Sekine T. Children's toxicology from bench to bed - Drug-induced Renal Injury (2): Nephrotoxicity induced by cisplatin and ifosfamide in children. *J Toxicol Sci.* 2009;34(2):251-8. <https://doi.org/10.2131/jts.34.SP251> ↑Ver página 7, 8
- [8] Ciarimboli G, Holle SK, Vollenbröcker B, Hagos Y, Reuter S, Burckhardt G, *et al.* New clues for nephrotoxicity induced by ifosfamide: Preferential renal uptake via the human organic cation transporter 2. *Mol Pharm.* 2011;8(1):270-9. <https://doi.org/10.1021/mp100329u> ↑Ver página 7
- [9] Sofroniadou S, Revela I, Kouloubinis A, Makriniotou I, Zerbala S, Smirloglou D, *et al.* Ethanol combined with heparin as a locking solution for the prevention of catheter related blood stream infections in hemodialysis patients: A prospective randomized study. *Hemodial Int.* 2017;21(4):498-506. <https://doi.org/10.1111/hdi.12524> ↑Ver página 7
- [10] McDonald BR, Kirmani S, Vasquez M, Mehta RL. Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: A report of two cases and review of the literature. *Am J Med.* 1991;90(1):386-91. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90582-I](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90582-I) ↑Ver página 8
- [11] Oun R, Moussa YE, Wheate NJ. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. *Dalt Trans.* 2018;47(19):6645-53. <https://doi.org/10.1039/C8DT00838H> ↑Ver página 8
- [12] Nicolaysen A. Nephrotoxic Chemotherapy Agents: Old and New. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(1):38-49. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.005> ↑Ver página 8
- [13] Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: Clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol.* 2010;30(6):570-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.09.005> ↑Ver página 8

- [14] Howard SC, McCormick J, Pui C, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016;21(12):1471-82. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164> ↑Ver página 8
- [15] Green MR, Chamberlain MC. Renal dysfunction during and after high-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;63(4):599-604. <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0772-0> ↑Ver página 8
- [16] Widemann BC, Adamson PC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(6):694-703. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.11-6-694> ↑Ver página 8
- [17] Wu Q, Li W, Zhao J, Sun W, Yang Q, Chen C, *et al.* Apigenin ameliorates doxorubicin-induced renal injury via inhibition of oxidative stress and inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2021;137(diciembre 2020):111308. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111308> ↑Ver página 8
- [18] Afsar T, Razak S, Almajwal A, Al-Disi D. Doxorubicin-induced alterations in kidney functioning, oxidative stress, DNA damage, and renal tissue morphology; Improvement by *Acacia hydasypica* tannin-rich ethyl acetate fraction. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(9):2251-60. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.07.011> ↑Ver página 8
- [19] Li A, Zhang W, Zhang L, Liu Y, Li K, Du G, *et al.* Elucidating the time-dependent changes in the urinary metabolome under doxorubicin-induced nephrotoxicity. *Toxicol Lett*. 2020;319:204-12. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.11.020> ↑Ver página 9