

Nefrotoxicidad del cisplatino

F. FERNANDEZ VEGA y R. PECES SERRANO.

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria Nuestra Señora de Covadonga. Oviedo.

Entre los diversos agentes químicos surgidos en los últimos años para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, uno de los hallazgos más interesantes ha sido el descubrimiento de la acción antiblástica de algunos compuestos del platino. Las primeras investigaciones iniciadas por ROSEMBERG y cols. en 1969 llegaron a la conclusión de que estos compuestos tenían acción antibiótica y antitumoral¹⁻⁶.

Los derivados del platino más estudiados han sido el cis-diaminodichloro-platino (II) (CDDP) y el cis-diaminotetracloro platino (IV). El CDDP une en forma bifuncional los anillos de los átomos de nitrógeno de las purinas y pirimidinas, perdiendo sus iones cloro y siendo reemplazados por la base subligante; este tipo de unión y la formación de puentes reversibles en el DNA es biológicamente idéntico a la acción de los agentes alquilantes bifuncionales. Parece deducirse de todo esto que el mecanismo de acción antitumoral primario de estos compuestos reside en su capacidad de inhibir la síntesis de DNA y en menor grado la de la RNA y proteínas⁷⁻⁹.

Han sido numerosos los ensayos experimentales en animales realizados con el CDDP, demostrando sus propiedades antineoplásicas^{1,3,10-13}. En 1971 fue introducida la droga en la terapia de varios tipos de neoplasias en humanos, obteniéndose resultados terapéuticos adecuados y unos efectos tóxicos de cierto relieve. Las principales complicaciones derivadas de esta toxicidad consisten en alteraciones hematológicas, nefrotoxicidad, alteraciones otológicas, trastornos gastrointestinales e hiperuricemia, siendo la más importante la afectación renal^{10,14-21}.

La administración de CDDP debe hacerse por vía intravenosa, ya que no se absorbe por vía digestiva. Los estudios farmacocinéticos en el hombre han mostrado la distribución y excreción del platino radiactivo, siendo el ciclo biológico cualitativamente similar al de otros metales pesados^{22,23}. Después de una inyección intravenosa única de CDDP los niveles plasmáticos de radiactividad decaen en forma bifásica, con una vida plasmática inicial de 25-50 minutos y una vida media secundaria de 55-70 horas²³⁻²⁶. El 90 % del fármaco queda unido a las proteínas, siendo esta unión parcialmente reversible^{23,27}. La captación más importante tiene lugar en el hígado, riñón e intestino^{22,28-31}, y se ha comprobado que en ratas la concentración más intensa de platino en el tejido renal se produce en la unión corticomedular y en el córtex^{32,33}. El CDDP fijado a los tejidos se metaboliza y el resto se elimina por la orina³⁴. En las primeras 6 horas se excreta aproximadamente el 20 % del fármaco, en su mayor parte sin modificar. Sigue una fase incompleta de eliminación urinaria del fármaco y sus metabolitos y a las 24

horas la excreción es de un 25 %, siendo al cabo de los 5 primeros días de un 45 %. Puede detectarse platino en el tejido renal hasta 4 meses después de su administración^{35,36}. La excreción urinaria de platino a las 48 horas de su administración es mucho mayor perfundiendo manitol o cantidades importantes de soluciones glucosalinas^{26,37}.

Estudios experimentales con el CDDP han comprobado una relación directa entre la dosis y la aparición de nefrotoxicidad^{11,18,30,38-42}. En las ratas la tercera porción del túbulo proximal (pars recta) es altamente sensible a los efectos nefrotóxicos del CDDP^{43,44}. La droga produce una gran variedad de cambios histológicos, como tumefacción mitocondrial en el epitelio tubular proximal y distal que conlleva a una alteración de la fosforilación oxidativa mitocondrial, así como a un déficit en la producción de energía de la célula tubular. Por otro lado, hay engrosamiento de la membrana basal tubular, así como aumento en número y tamaño de los lisosomas, con posterior ruptura de alguno de ellos. Todo esto puede explicar la patogénesis de la necrosis y la obstrucción tubular con la consiguiente disfunción renal⁴⁵⁻⁴⁷. Otras alteraciones renales en animales consisten en un defecto de concentración medular⁴⁸ y ausencia de respuesta del túbulo colector a la vasopresina⁴⁹. Por último, en ratas a las que se administró dosis repetidas subletales de CDDP y que desarrollaron insuficiencia renal mostraron cambios histológicos característicos de nefritis túbulo-intersticial crónica⁵⁰.

Los ensayos clínicos realizados con CDDP han evidenciado la eficacia de los compuestos de platino como agentes antitumorales, pero estos resultados han sido en parte ensombrecidos por la elevada incidencia de toxicidad renal^{18,23,29,51-58}. La afectación renal primaria tiene lugar en el epitelio tubular, apareciendo frecuentemente alteración de la función renal que puede manifestarse como una discreta elevación de la cifra de creatinina que se normaliza en poco tiempo, necrosis tubular aguda reversible⁵² o insuficiencia renal no recuperable⁵⁹.

Mediante microscopía óptica se ha observado que las lesiones iniciales asientan en los túbulos distal y colector, apreciándose dilatación de las células tubulares con necrosis focal y presencia de cilindros hialinos en dichos túbulos, así como cierto edema intersticial, siendo menor la afectación de los túbulos proximales⁵⁸. Por microscopía electrónica se han visto mitocondrias vacuoladas, degeneradas y tumefactadas, con rotura del borde en cepillo de las microvellosidades, manteniéndose indemnes los glomérulos y vasos⁵². Por otro lado, también en estudios clínicos, se encontró elevación de beta-2 microglo-

bulina y beta-glucuronidasa urinarias, lo que traduce afectación tubular⁶⁰⁻⁶³.

Como consecuencia de estas alteraciones tubulares tienen lugar una serie de trastornos electrolíticos, entre los que cabe resaltar la hipomagnesemia que puede ser persistente o transitoria. La pérdida renal selectiva de magnesio no es infrecuente e incluso es más habitual que la uremia como expresión de la nefrotoxicidad del CDDP⁶⁴⁻⁶⁷. El mecanismo íntimo que pueda explicar este fenómeno no ha sido clarificado por completo y aunque hay evidencia histológica de afectación celular tubular, cuesta creer que el daño tubular pueda producir una pérdida urinaria tan desproporcionada en un solo ion; más bien parece tratarse de un defecto específico del sistema de transporte de membrana⁶⁴. En este sentido, en estudios realizados con peces a los que se administró CDDP, se ha demostrado una reducción del transporte tubular de paraaminohipurato; asimismo, en ratas existe una inhibición de la actividad Na, K ATP-asa, enzima relacionado funcionalmente con la «bomba de sodio». Según esto, se cree que la toxicidad del CDDP está mediada por la inhibición de ATP-asa y que las complicaciones más importantes producidas por el fármaco (afectación renal, gastrointestinal, otológica, hematológica y neurológica) pueden ser debidas a dicho mecanismo⁶⁸. La hipocalcemia, que se presenta con relativa frecuencia, parece ser consecuencia de la hipomagnesemia y sería debida a una disminución de la liberación de parathormona o a la resistencia ósea al efecto calcémico de la hormona⁶⁹⁻⁷⁴. La hipopotasemia se considera otro efecto del déficit de magnesio y si bien el mecanismo permanece incierto, se sabe que el movimiento de magnesio y potasio está estrechamente relacionado en el compartimiento intracelular y hasta cierto punto en el extracelular^{75,76}.

Dado que la nefrotoxicidad representa un impedimento fundamental para la utilización de compuestos de platino como agentes quimioterápicos, se han realizado diversidad de ensayos con el objeto de evitar o disminuir los efectos indeseables sobre el filtrado glomerular. Así se utilizó penicilamina aprovechando su acción quelante de metales, pero fue abandonado dado los pobres resultados obtenidos⁷⁷. Posteriormente se ensayaron varios métodos de dosificación y administración de la droga, observándose que con dosis de CDDP no superiores a 1 mg/kg/hora, en infusión lenta, la nefrotoxicidad era menor que con infusiones más rápidas²⁹. Dividiendo la dosis total de CDDP y administrándola en 5 días se evidenció un retraso en la aparición de la afectación renal, pero sin modificarse el grado ni la incidencia de la misma⁷⁸. En estudios realizados con perros se comprobó que la hidratación antes, durante e inmediatamente después de la administración de CDDP prevenía el deterioro grave de la función renal²⁶. Estas maniobras no modifican los niveles séricos de CDDP ni su excreción urinaria; contrariamente la infusión de manitol puede aumentar la concentración plasmática de platino libre disminuyendo su

excreción. La explicación de este efecto paradójico no está clara y se cree que puede deberse a variaciones en la distribución del platino libre y de su unión a los tejidos²⁵. Cuando estos métodos fueron aplicados en estudios clínicos, los resultados obtenidos demostraron una importante disminución de la incidencia de la nefrotoxicidad debido a la dilución urinaria de CDDP, con lo que la exposición de los túbulos al platino es mucho menor. Esto permite la administración de dosis mayores, obteniéndose más efectividad antitumoral^{79,80}. La furosemida también se ha utilizado para proteger al riñón de la acción tóxica del CDDP y si en principio los resultados parecían esperanzadores, posteriormente se comprobó que ofrecían pocas ventajas^{81,82}. Entre los diversos métodos de protección resulta difícil pronunciarse a favor de uno de ellos, ya que todos tienen alguna utilidad en prevenir la toxicidad y por otro lado no existen estudios comparativos referentes a la superioridad de uno sobre otro.

BIBLIOGRAFIA

- ROSENBERG, N.; VAN CAMP, L.; TROSKO, J. E., y MANSCURV, H.: «Platinum compounds. A new class of potent antitumor agent.» *Nature*, 222: 385-386, 1969.
- ROSENBERG, B.: «Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy.» *Naturwissenschaften*, 60: 399-406, 1973.
- KOCIBA, R. J.; SLEIGHT, S. D., y ROSENBERG, B.: «Inhibition of Dunning ascitic leukemia and Walker 256 carcinosarcoma with cis-diamminechloroplatinum.» *Cáncer Chemother. Rep.*, 54: 325-328, 1970.
- WELSCH, D. W.: «Effects of cis-platinum diamminedichloride-II on growth of 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA) induced mammary tumors in female rats.» *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, 12: 25, 1971.
- SOLOWAY, M. S.; ROSE, D.; WELDON, R., y PERSKY, L.: «Single and combination chemotherapy for primary murine bladder cancer.» *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, 12: 7, 1974.
- WOODMAN, R. J.; SIRICA, A. E.; GANG, M.; KLINE, I., y VENDITTI, J. M.: «The enhanced therapeutic effect of cis-platinum (II) diamminodichloride against L 1210 leukemia when combined with cyclophosphamide or 1,2-bis (3,5-dioxopiperazine-1-gamma 1) propane or several other antitumor agents.» *Chemotherapy*, 18: 169-183, 1973.
- FRIEDMAN, M. E., and cols.: «Inhibition of L-maleate dehydrogenase, L-lactate and L-leucine peptidase by cis and trans-platinum (II) diamminodichloride.» *Fed. Proc.*, 32: 2943, 1973.
- MANSY, S.; ROSENBERG, B.; THOMSON, A. J.: «Binding of cis and transdichlorodiammineplatinum (II) to nucleosides I. Location of binding sites.» *J. Am. Chem. Soc.*, 95: 1633-1640, 1973.
- HORACEK, P., y DROBNICK, J.: «Interaction of cis-dichlorodiammineplatinum (II) with DNA.» *Biochem. Biophys. Acta*, 254: 341-347, 1971.
- HILL, J. M.; LOEB, E.; SPEER, R. J.; MAC LELLAN, A., y HILL, N. O.: «Cisplatinous diammine dichloride (PDD) therapy of various malignant diseases.» *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 13: 20, 1972.
- LÉONARD, B. J.; ECCLESTON, E.; JONES, D.; TODD, P., y WALPOLE, A.: «Antileukaemic and nephrotoxic properties of platinum compounds.» *Nature*, 234: 43-45, 1971.
- ROSENBERG, B., y VAN CAMP, L.: «The successful regression of large solid sarcoma 180 tumors by platinum compounds.» *Cancer Res.*, 30: 1799-1802, 1970.
- SIRICA, A.; VENDITTI, J. M., y KLINE, I.: «Enhanced survival response of L 1210 leukemic mice to a single combination treatment with cis-platinum (II) diamminedichloride (cis-Pt-II; NSC 26271).» *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 12: 4, 1971.
- CVITKOVIC, E.; HAYES, D. M., y GOLBEY, R.: «Primary combination chemotherapy (VAB III) for metastatic or unresectable germ cell tumors.» *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 17: 296, 1976.
- DE CONTI, R. C.; TOFNESS, B. R.; LANCE, R. C., y CREASEY, W. A.: «Clinical and pharmacological studies with cis-diamminedichloroplatinum (II).» *Cancer Res.*, 33: 1310-1315, 1973.
- ELLERBY, R. A.; DAHIS, H. L.; ANSFIELD, F. J., y RAMIREZ, G.: «Phase I clinical trial of combined therapy with 5FU (NSC 19893) and cis-platinum (II) diamminedichloride (NSC 119875).» *Cáncer*, 34: 1005-1010, 1974.
- HILL, J. M.; SPEER, R. J.; LOEB, E., and cols.: «Clinical experience with cis platinous diammine dichloride (PDD).» *Proceedings of*

- the 7th. International Congress of Chemotherapy. Prague, 1971. Vol. II, pp. 255-257.
18. LIPPMAN, A. J.; HELSON, C.; HELSON, L., y KRAKOFF, I. H.: «Clinical trials of cis-diamminedichloroplatinum (NSC 119875)». *Cancer Chemother. Rep.*, 57: 191-200, 1973.
 19. PIEL, I. J., y PERLIA, C. C. P.: «Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum (II) NSC-119875 in combination with cyclophosphamide (NSC 26271) in the treatment of human malignancies». *Cancer Chemother. Rep.*, 59: 995-999, 1975.
 20. YAGODA, A.; WATSON, R. C.; GONZALEZ VITALE, J. C.; GRABSTALD, H., y WHITMORE, W. F. Jr.: «Cis-dichlorodiammine platinum II in advanced urinary tract cancer». *Cancer Chemother. Res.*, 1980.
 21. VON HOFF, D.; SCHILSKY, R.; CHERYL REICHERT, and cols.: «Toxic effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man». *Cancer Treatment Report*, 63: 9-10, 1979.
 22. LANGE, R. C.; SPENCER, R. P., y HARDER, H. C.: «The antitumor agent cis-Pt (NH)Cl: Distribution studies and dose calculations for 193 m Pt and 195 m Pt». *J. Nucl. Med.*, 14: 191-195, 1973.
 23. SMITH, P. H. S., y TAYLOR, D. M.: «Distribution and retention of the antitumor agent 195m Pt-cis-sdichlorodiammine platinum (II) in man». *J. Nucl. Med.*, 15: 349-351, 1974.
 24. LITTERSN, C. L.; TORRES, I. J., y GUARINO, A. M.: «Plasma and organ distribution of platinum in the rat, dog, and dogfish shark following single intravenous administration of cis-dichlorodiammineplatinum (II)». *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 7: 169-79, 1976.
 25. BELT, R. J.; HIMMELSTEIN, K. J.; PATTON, T. F.; BANNISTER, S. J.; STYERNSON, L. A., y REPTA, A. J.: «Pharmacokinetics of non protein bound platinum species following administration of cis-dichlorodiammine platinum (II)». *Cancer Treat. Rep.*, 63: 1515-21, 1979.
 26. CVITKOVIC, E.; SPAULDING, J.; BETHUNE, V.; MARTIN, J., y WHITMORE, W. F.: «Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NSC 119875): Therapeutic index in an animal model». *Cancer*, 39: 1357-61, 1977.
 27. MANKA, R. C., y WOLF, W.: «Distribution of cisplatinum in blood». *Chem. Biol. Interact.*, 22: 353-358, 1978.
 28. LANGE, R. C.; SPENCER, R. P., y HARDER, H. C.: «Synthesis and distribution of radiolabeled antitumor agent: Cis-diamminedichloroplatinum (II)». *J. Nucl. Med.*, 13: 328-33, 1972.
 29. HILL, J. M.; LOEB, E.; MAC LELLAN, A.; HILL, N.; KHAN, A., y KING, J. J.: «Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant diseases». *Cancer Chemother. Rep.*, 59: 647-659, 1975.
 30. SCHAEPII, U.; HEYMAN, I. A.; FLEISCHMAN, R. W., and cols.: «Cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NS-119875): Preclinical toxicologic evaluation of intravenous injection in dogs, monkeys and mice». *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 25: 230, 1973.
 31. SPEER, R. J.; RIDGNAY, H.; HALL, L. M., and cols.: «Coordination complexes of platinum an antitumor agents». *Cancer Chemother. Rep.*, 59: 629, 1975.
 32. DAYE, M.; MILLER, P.; GUTTENPLAN, J.; GOLDSTEIN, M., y SARTIRSTEIN, R.: «Renal excretion distribution and metabolism of 14 C-ethylenediamminedichloroplatinum (CDEP) in rats». *Kidney Int.*, 19: 198 (abstract), 1981.
 33. CHOIE, D. D.; LONGNECKER, D. S., y DEL CAMPO, A. A.: «Acute and chronic cisplatin nephrotoxicity in rats». *Lab. Invest.*, 44: 397-402, 1981.
 34. COLE, W. C., y WOLF, W.: «Preparation and metabolism of a cisplatin serum protein complex». *Chem. Biol. Interact.*, 30: 223-235, 1980.
 35. PIEL, I. J.; RAYADU, G. V. S.; PERLIA, C. P.; FRIEDMAN, A. M., y FORDHAM, A. W.: «Use of neutronactivation analysis to study excretion of cis-diamminedichloroplatinum (DDP) in cancer patients». *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 15: 11, 1974.
 36. HANDELSMAN, H.; GOLDSMITH, M. A.; BRODER, L. E.; CARTER, S. K., y SLAVIK, M.: «Cis-platinum (II) diammine-dichloride NSO-119875». *National Cancer Institute Clinical Brochure*. Bethesda, NCI, 1974.
 37. LITTERST, C. L.; LEROY, A. F., y GUARINO, A. M.: «Disposition and distribution of platinum following parenteral administration of cis-dichlorodiammineplatinum (II) to animals». *Cancer Treat. Rep.*, 63: 1485-92, 1979.
 38. KOCIBA, R. J., y SLEIGHT, S. D.: «Acute toxicologic and pathologic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) in the male rat». *Cancer Chemother. Rep.*, 55: 1, 1971.
 39. WARD, J. M., y FAUVIE, K. A.: «The nephrotoxic effects of cis-diammine-dichloroplatinum (II) (NSC-119875) in male F344 rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 38: 535, 1976.
 40. KRAKOFF, I. H.: «Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum». *Cancer Treat. Rep.*, 63: 1523-1525, 1979.
 41. PERA, M. F. Jr.; ZOOK, B. C., y HARDER, H. C.: «Effect of mannitol or furosemide diuresis on the nephrotoxicity and physiological disposition of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in rats». *Cancer Res.*, 39: 1269-1278, 1979.
 42. DOBYAN, D. C.; LEVI, J.; JACOBS, C.; KOSEK, J., y WEINER, M. W.: «Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity II. Morphologic observations». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 213: 551-556, 1980.
 43. DOBYAN, D. C.; LEVI, J.; KOSEK, J., and cols.: «Pathologic effects of cisdiamminedichloroplatinum». *Kidney Int.*, 16: 772, 1979.
 44. SAFIRSTEIN, R.: «The site (s) of altered fluid transport in polyuric acute renal failure induced by cis-diamminedichloroplatinum. *Kidney Int.*, 16: 775, 1979.
 45. AGGARWAL, S. K.; WHITEHOUSE, M. W., y RAMACHANDRAN, C.: «Ultrastructural effects of cis platin». *Academic Press*, 1980, p. 79.
 46. CHOPRA, S., and cols.: «Cis-diamminedichloroplatinum induced acute renal failure in the rat». *Kidney Int.*, 21: 54, 1982.
 47. WEINBERG, J. M.; SIMMONS, C. F. Jr., y HUMES, H. D.: «Renal mitochondrial injury is an early pathogenetic event in cis-platinum (CP) nephrotoxicity». *Clin. Res.*, 28: 464A, 1980.
 48. GORDON, J. A., and cols.: «The renal concentrating defect in cis-platinum induced non-oliguric acute renal failure (CP-NARF)». *Clin. Res.*, 29: 72A, 1981.
 49. CLIFTON, F., and cols.: «The effects of cis-diamminedichloroplatinum (cis Pt) on the renal handling of water». *Clin. Res.*, 30: 77A, 1982.
 50. GOLDSTEIN, H. H.; SAFIRSTEIN, R., y CHURG, J.: «Chronic tubulo-interstitial (TI) disease after repeated doses of cis-platinum». *Kidney Int.*, 19: 201 (abstract), 1981.
 51. HIGBY, D. J.; WALLACE, H. J., y HOLLAND, J. F.: «Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875). A phase I study». *Cancer Chemother. Rep.*, 57: 549, 1973.
 52. ROSSOF, A. H.; SLAYTON, R. E., y PERLIA, C. P.: «Preliminary clinical experience wity cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875, CACP)». *Cancer*, 30: 1451, 1972.
 53. TALLEY, R. W.; O'BRYAN, R. M.; GUTTERMAN, J. U.; BROWNLEE, R. W., y Mc CREIDIE, K. B.: «Clinical evaluation of toxic effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) - Phase I clinical study». *Cancer Chemother. Rep.*, 57: 465, 1973.
 54. WILTSHAW, E., y KRONER, T.: «Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-11875) in advanced adenocarcinoma of the ovary». *Cancer Treat. Rep.*, 60: 55, 1976.
 55. NITSCHKE, R.; STARLING, K.; LAND, V., y KOMP, D.: «Cis-platinum in childhood malignancies». *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 17: 310, 1976.
 56. HARDAKER, W. T. Jr.; STONE, R. A., y MC COY, R.: «Platinum nephrotoxicity». *Cancer*, 34: 1030, 1974.
 57. SONG, S. Y.; CHARY, K. K.; HIGBY, D. J.; HENDERSON, E. S., y KLEIN, E.: «Cisdiamminedichloride platinum II in the treatment of metastatic malignant melanoma». *Clin. Res.*, 25: 411A, 1977.
 58. GONZALEZ VITALE, J. C.; HAYES, D. M.; CVITKOVIC, E., y STERNBERG, S. S.: «The renal pathology in clinical trials of cisplatinum II diamminedichloride». *Cancer*, 39: 1362-1371, 1977.
 59. DENTINO, M.; WFT, R. C.; YUM, N. M.; WILLIAMS, D. S., y EINHORN, L. H.: «Long term effect of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) on renal function and structure in man». *Cancer*, 41: 1274-1281, 1978.
 60. FLEMING, J. J.; COLLIS, C., y PECKHAM, M. J.: «Renal damage after Cis-platinum». *Lancet*, 3: 960, 1979.
 61. JONES, B.; MLADEK, J.; BHALIA, R.; REDENBERG, M.; SCHWARTZ, M., y YOUNG, C.: «Enzymuria and beta-2 microglobulinuria as sensitive indices of cis-platinum nephrotoxicity». *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 20: 336, 1979.
 62. KUHN, J. A.; ARGY, W. P.; RAKOWSKI, T. A.; MORIARTY, J. K.; SCHREINER, G. E., y SCHEIN, P. S.: «Nephrotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum (II) as measured by urinary beta-glucuronidase». *Cancer Treatment Reports*, 64: 10-11, 1980.
 63. COHEN, A. I.; HARBERG, J., y CITRIN, D. L.: «Measurement of urinary beta-2 microglobulin in the detection of cisplatin nephrotoxicity». *Cancer Treat. Rep.*, 65: 1083, 1981.
 64. BLACHLEY, J. D., y HILL, J. B.: «Renal and Electrolyte Disturbances-Associated with Cisplatin». *Annals of Internal Medicine*, 31, 628-632, 1981.
 65. SCHILSKY, R. L., y ANDERSON, T.: «Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin». *Ann. Intern. Med.*, 90: 929-31, 1979.
 66. HILL, J. B.; BLACHLEY, J. D., y TROTTER, M.: «Hypomagnesemia, hypocalcemia and hypokalemia with cisplatinum treatment». *Clin. Res.*, 26 (2): 780A, 1978.
 67. ANDERSON, T.; JAVADPOUR, N.; SCHILSKY, R.; BARLOCK, A., y YOUNG, R. C.: «Chemotherapy for testicular cancer: Current status of the National Cancer Institute Combined Modality Trial». *Cancer Treat. Rep.*, 63 (9): 1687-95, 1979.
 68. GUARINO, A. M.; MILLER, D. S.; ARNOLD, S. T., and cols.: «Platinate toxicity: past, present, and prospects». *Cancer Treat. Rep.*, 63 (9): 1475-83, 1979.
 69. SHILS, M. E.: «Experimental human magnesium depletion». *Medicine*, 48: 61-86, 1969.
 70. MUDOWNEY, F. P.; Mc KENNA, T. J.; KYLE, L. H.; FREANEY, R., y SWAN, M.: «Parathormone-like effect of magnesium replenishment in steatorrhea». *N. Engl. J. Med.*, 282: 61-8, 1970.
 71. SUH, S. M.; TASHJIAN, A. H. Jr.; MATSUC, N.; PARKINSON, D. K., y FRASER, D.: «Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia: normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function». *J. Clin. Invest.*, 52: 153-160, 1973.

72. CONNOR, T. B.; TOSKES, P.; MAHAFFEY, J.; MARTIN, L. G.; WILLIAMS, J. B., y WALSER, M.: «Parathyroid function during chronic magnesium deficiency». *Johns Hopkins Med. J.*, 131: 100-117, 1972.
73. NITSCHKE, R.; STARLING, K. A.; VATS, T., y BRYAN, H.: «Cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) in childhood malignancies: a Southwest Oncology Group study». *Med. Pediatr. Oncol.*, 4: 127-132, 1978.
74. LYMAN, W.; CIMBATURE, VISCUSO, L., y MARTIN, G.: «Cisplatin induced Hypocalcemia and Hypomagnesemia». *Arch. Intern. Med.*, 140: 1.513, 1980.
75. ALFREY, A. C.; MILLER, N. L., y BUTKUS, D.: «Evaluation of body magnesium stores». *J. Lab. Clin. Med.*, 84: 153-72, 1974.
76. MACINTYRE, I.; HANNA, S.; BOOTH, C. C., y READ, E.: «Intracellular magnesium deficiency in man». *Clin. Sci.*, 20: 297-305, 1961.
77. HIGBY, D. J.; WALLACE, H. J. Jr., y BEKEST, J. G.: «Reduction of cis-dichlorodiammine platinum (II) (DDP) toxicity by pellicinamine: compounds in animal models and humans». *Proc. Am. Assoc. Cancer Res. And. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 16: 131 (abstract), 1975.
78. EINHORN, L. H., y DONOHUE, J.: «Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer». *Ann. Intern. Med.*, 87: 293-8, 1977.
79. HAYES, D. M.; CVITKOVIC, E.; GOLBEY, R. B.; SCHEINER, E.; HELSON, L., y KRAKOFF, I. H.: «High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis». *Cancer*, 39: 1372-81, 1977.
80. JACOBS, C., and cols.: «24-hour infusion of cis-platinum in head and neck cancers». *Cancer*, 42: 2135, 1978.
81. CHOPRA, S.; KAUFMAN, J. S.; CHASE, D.; GEHR, M. K., y FLAMMEMBAUM, W.: «Cisdiamminedichloroplatinum acute renal failure: Relationship of dose and attempts at amelioration». *Clin. Res.*, 28: 441A, 1980.
82. GEHR, M.; CHOPRA, S.; KAUFMAN, J.; CHASE, D., y FLAMMEMBAUM, W.: «The effect of furosemide on cis-diamminedichloroplatinum induced acute renal failure». *Kidney Int.*, 19: 201 (abstract), 1981.