

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica. IV. Complejos de Platino con Actividad Antitumoral.

ENRIQUE J. BARAN

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, Calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina*

RESUMEN. Numerosos complejos de platino (II) han sido sintetizados recientemente y los ensayos de su actividad antitumoral los presentan como un nuevo grupo de drogas potencialmente anticancerígenas. Se discuten brevemente las características estructurales que son necesarias para obtener actividad biológica. Asimismo, se comentan algunos aspectos clínicos y toxicológicos, como también el probable mecanismo de acción de estas drogas. Finalmente, se hace referencia a la así llamada "segunda generación de complejos de platino", a los "azules de platino" y a la posible aplicación de la quimioterapia de platino a la potenciación de la radioterapia.

SUMMARY. "The New Inorganic Pharmacotherapy. IV. Platinum Complexes with Antitumoral Activity". A great number of platinum (II) complexes has been synthesised and tested for antitumor activity resulting in the characterization of new potentially active anti-tumor drugs. The structural features of these complexes, which are necessary to obtain biological activity, are briefly discussed. Some clinical and toxicological aspects, as well as the probable mechanisms of action of these drugs are also commented. Special mentions are made to the so called "second generation platinum-drugs", to the "platinum blues" and to the possible application of the platinum chemotherapy to potentiate radiotherapy.

Los metales y sus sales interesaron durante muchos años a los estudiosos del cáncer, ante todo por su potencial acción carcinogénica antes que por sus posibles propiedades anticancerígenas. Pero a partir de 1969, en que Rosenberg *et al.*¹ demostraron la potente actividad antitumoral de ciertos compuestos de coordinación del platino, la situación sufre un cambio sustancial, generándose una intensa labor de investigación y búsqueda de nuevos compuestos y complejos me-

metálicos con propiedades similares.

Hasta el año 1979 el Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. llevaba acumulados datos sobre más de 11.000 compuestos derivados de 55 metales, lo que muestra claramente el explosivo auge de estos estudios².

En este artículo nos referiremos a los aspectos químicos, biológicos y farmacológicos más salientes de estos complejos de platino y en la próxima nota de esta serie completaremos este panorama con

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia; Complejos de platino; Actividad antitumoral.
KEY WORDS: *Pharmacotherapy; Platinum Complexes; Antitumoral Activity.*

la discusión de las características de compuestos de coordinación de otros metales.

DESCUBRIMIENTO DE LA ACTIVIDAD ANTICANCERIGENA DEL PLATINO

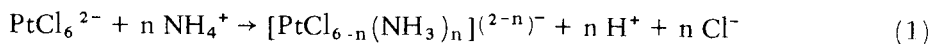
Como en muchos otros casos que registra la Historia de la Medicina, el descubrimiento de la actividad antitumoral de ciertos amino-complejos del platino fue, en cierto modo, fortuito.

En una serie de experiencias, diseñadas para estudiar el efecto de campos eléctricos oscilatorios sobre el crecimiento de bacterias, Rosenberg *et al*³ suspendieron un cultivo de *Escherichia coli* en una solución de NH_4Cl entre dos electrodos de platino. Comprobaron que este proceso inhibía la división celular pero que el crecimiento celular continuaba, generando largos filamentos. Una ex-

tenso serie de experimentos de control mostró que la corriente eléctrica no era la responsable de este crecimiento filamentos y que el mismo estaba asociado con la presencia de las pequeñísimas concentraciones de platino generadas por disolución del material de electrodo.

La especie formada fue identificada como $[\text{PtCl}_6]^{2-}$, presente fundamentalmente como sal de amonio. Si bien soluciones recién preparadas de $(\text{NH}_4)_2\text{PtCl}_6$ mostraron ser bacteriostáticas y con capacidad de inhibir el crecimiento celular a concentraciones del orden de 10 ppm, sólo las soluciones envejecidas durante dos o tres días mostraron ser efectivas en la producción del crecimiento filamentos.

Se pudo establecer que en las soluciones envejecidas tiene lugar una compleja serie de transformaciones, generadas por acción fotoquímica, según:



reacción ésta que en dos o tres días no avanza generalmente más allá de $n = 2$, generando la especie *cis*- $[\text{PtCl}_4(\text{NH}_3)_2]$, que se manifestó como un potente inhibidor de la división celular.

Estudios realizados con ambos isómeros geométricos (*cis* y *trans*) sintetizados por métodos convencionales demostraron que sólo el isómero *cis* era biológicamente activo. Estudios con los complejos similares de Pt(II), $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, demostraron que también en este caso, sólo el isómero *cis* presentaba actividad.

La propiedad de estos isómeros *cis* de inhibir la división pero no el crecimiento celular, sugirió que estos compuestos podrían tener propiedades antitumorales. Esta apreciación aparecía sustentada por el hecho de que otros compuestos con propiedades antitumorales

también producen el crecimiento filamentos en ciertas bacterias.

Los primeros estudios sobre las propiedades antitumorales de estas drogas se realizaron con los cuatro complejos esquematizados en la Fig. 1 y todos ellos demostraron poseer un elevado efecto inhibitorio de tumores en experiencias realizadas con lauchas. En ciertos casos, una única inyección, a la dosis de 8 mg/kg de peso del animal, causaba la regresión completa del tumor. De estas primeras drogas investigadas, el *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ mostró ser la más potente y poseer el más amplio espectro de actividad. A partir de estos resultados iniciales, este complejo cuadrado-planar de Pt(II) fue sometido a extensos y profundos estudios clínicos, toxicológicos y farmacológicos y al mismo tiempo se comenzó a desarro-

llar en forma vertiginosa la búsqueda de otros complejos de Pt(II), que permitieran obtener una mayor actividad, mejorar las condiciones de especificidad y disminuir los efectos tóxicos colaterales. Asimismo, se comenzaron estudios sistemáticos en torno a la relación entre las características químicas y estructurales y la actividad antitumoral de estos complejos.

RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

A partir de los primeros y recién mencionados estudios, la atención inmediata de los investigadores se centró fundamentalmente en especies complejas del tipo $[PtX_2A_2]$ (X_2 = dos ligandos aniónicos monodentados o un ligando bidentado aniónico; A_2 = dos aminas monodentadas o una amina bidentada. Este sistema permitió realizar estudios muy detallados, ya que variando en forma sistemática los ligandos A y X se logró la caracterización de numerosos complejos que mostraron una actividad biológica igual o superior a la del *cis*- $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ frente a tumores animales de muy diverso tipo^{4,5}.

Los cambios en el ligando X de la serie *cis*- $[Pt(NH_3)_2X_2]$ mostraron que grupos lábiles como H_2O o NO_3^- daban origen a compuestos altamente tóxicos, mientras que los ligandos más fuertes como SCN^- y NO_2^- generaban complejos inactivos que los animales pueden tolerar aún en dosis relativamente elevadas. Sólo los ligandos de fuerzas intermedias como Cl^- o Br^- producían complejos con actividad biológica.

Este comportamiento indica que la actividad depende fuertemente de la naturaleza del enlace Pt-X. Los complejos muy lábiles reaccionan muy rápida e indiscriminadamente, impidiendo que una cantidad suficiente de la droga alcance el

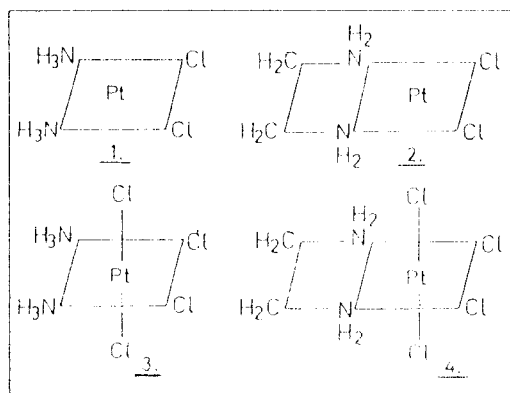


Figura 1. Primeros cuatro complejos de platino ensayados en búsqueda de actividad antitumoral: 1. *cis*-dichlorodiaminoplatino(II); 2. dicloroetilendiaminaplatino(II); 3. *cis*-tetrachlorodiaminoplatino(IV); 4. tetrachloroetilendiaminaplatino(IV).

o los sitios responsables de la actividad antitumoral. Los complejos inertes, si bien podrían llegar a esos sitios en concentraciones elevadas, no alcanzan a generar una respuesta antitumoral debido a su escasa reactividad. Por otra parte, es interesante mencionar que complejos mixtos con ligandos aniónicos monodentados del tipo *cis*- $[Pt(NH_3)_2XY]$ con $X \neq Y = Cl^-, Br^-, I^-, NO_2^-$ o SCN^- tampoco producen un aumento de actividad en comparación con la de las especies sencillas conteniendo sólo Cl^- o Br^- ⁴.

Asimismo, el reemplazo de los aniones haluro por aniones carboxilato bidentados, como el oxalato o el malonato, permitió obtener algunos nuevos sistemas también muy activos, algunos de los cuales se muestran en la Fig. 2.

Por otra parte, resultó claro que la química de todos estos complejos está dominada esencialmente por la alta afinidad del NH_3 por el Pt(II)⁵. También las aminas orgánicas más simples se comportan de manera análoga al amoníaco.

Mientras que los grupos X determi-

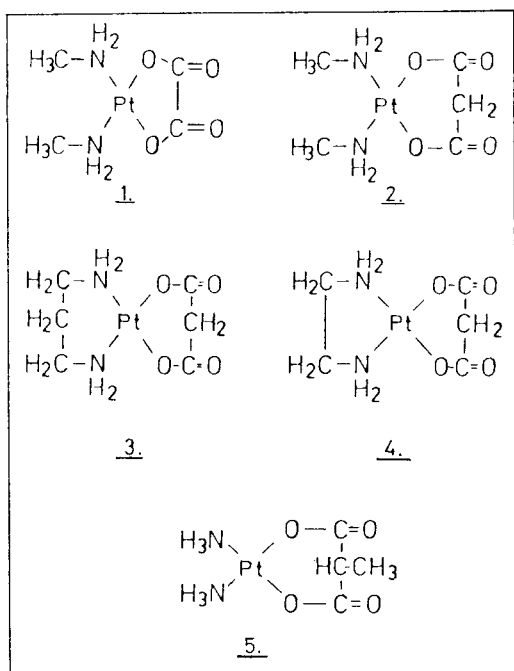


Figura 2. Algunos ejemplos de complejos de Pt(II) conteniendo ligandos bidentados y que poseen actividad antitumoral: 1. oxalato-bis(metilamina)platino(II); 2. malonato-bis(metilamina)platino(II); 3. malonato-1,3-propilendiaminaplato(II); 4. malonatoetilendiaminaplato(II); 5. metilmalonatodiaminoplato(II).

nan la actividad de estos amino-complejos, la naturaleza de los ligandos A tiene un efecto secundario sobre la misma debido esencialmente a los efectos estéricos, electrónicos y ácido-base que pueden generar. Estudios de solvólisis, en agua o dimetilsulfóxido, mostraron que los cambios en el ligando A tienen escasa influencia sobre la misma⁵. No obstante, las variaciones de este ligando introducen cambios notables en la actividad biológica de los complejos. Este comportamiento muestra que no es fácil establecer una clara correlación entre reactividad y actividad biológica y sugiere que los cambios de actividad generados por los diferentes ligandos A están vinculados más bien a factores biofísicos antes que a factores puramente químicos.

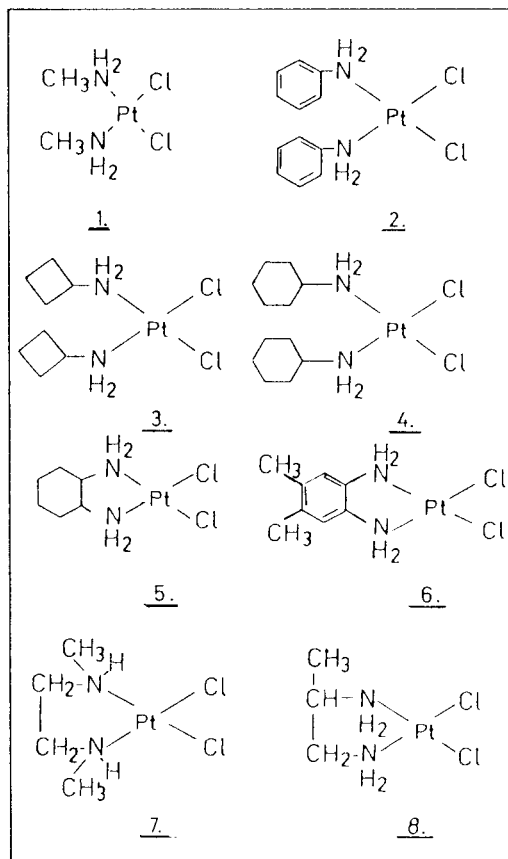


Figura 3. Algunos ejemplos de complejos del tipo $[PtA_2Cl_2]$ y $[PtACl_2]$ con actividad antitumoral: 1. *cis*-diclorobis(metilamina)platino(II); 2. *cis*-diclorobis(fenilamina)platino(II); 3. *cis*-diclorobis(aminociclobutano)platino(II); 4. *cis*-diclorobis(aminociclohexano)platino(II); 5. dicloro-1,2-diaminociclohexanoplato(II); 6. dicloro-4,5-dimetil-o-fenilendiaminaplato(II); 7. dicloro-N,N'-dimetil-etilendiaminaplato(II); 8. dicloro-1,2-propilendiaminaplato(II).

En la Fig. 3 se muestran diferentes sistemas de tipo $[PtA_2Cl_2]$ y $[PtACl_2]$, asociados a diferentes ligandos A, todos los cuales presentan una gran actividad antitumoral frente a diverso tipo de sarcomas⁴.

Muy interesante es el hecho de que hasta el presente ningún ligando A que no posea átomos de N como donores ha mostrado poseer capacidad de generar complejos con actividad antitumoral. Asi-

mismo, son muy escasos los estudios realizados con sistemas análogos a todos los descritos pero con Pt(IV); se ha sugerido que estos complejos pueden ser reducidos a Pt(II) *in vivo*, pero este aspecto no ha sido probado todavía experimentalmente⁶.

El análisis de toda la información disponible en torno a estos sistemas simples de tipo $[PtA_2X_2]$ permite efectuar algunas generalizaciones empíricas en torno a las características que debe reunir esta clase de complejos para garantizar su actividad antitumoral⁴⁻⁶:

1. El complejo debe ser neutro. Esta característica posiblemente ayude a la droga a pasar a través de membranas, asegurando su liposolubilidad.

2. El complejo debe contener un par de grupos *cis* lábiles cuya reactividad debe caer en el rango que presenta el ión Cl^- en el $cis-[Pt(NH_3)_2Cl_2]$. Sin embargo, grupos que son relativamente no lábiles *in vitro*, como p. ej. el malonato, suelen dar lugar a especies muy activas³. El requerimiento de grupos *cis* intercambiables puede tomarse como un criterio necesario pero no suficiente para asegurar actividad.

3. El ligando A juega un papel decisivo no sólo en la reactividad sino también, y lo que aparece como muy importante, en la selectividad de acción del complejo. Este segundo ligando debe ser neutro y relativamente inerte, apareciendo una clara preferencia por aminas. No hay todavía una correlación clara entre la actividad, la reactividad y las características químicas y estructurales de este segundo ligando.

ESTUDIOS CLINICOS CON EL *cis* $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$

Los primeros ensayos clínicos con esta droga comenzaron en los EE.UU., con

el auspicio del Instituto Nacional del Cáncer. Estos estudios mostraron que el complejo presenta una significativa actividad frente a diferentes tipos de tumores, particularmente para aquellos localizados en la región génito-urinaria⁵.

En la actualidad se dispone ya de un gran número de resultados clínicos obtenidos con pacientes tratados de cánceres de testículo o de ovario. A partir de 1978 la droga comenzó a comercializarse en los Estados Unidos bajo el nombre de *Platinol* y al año siguiente en Gran Bretaña con el nombre comercial de *Neoplatin*⁷, con autorización para su aplicación al tratamiento de cánceres localizados en los órganos arriba citados.

Otros tumores han mostrado también una notable respuesta al complejo, entre otros los de vejiga, próstata, pulmón y cuello⁵.

Los estudios clínicos y farmacocinéticos mostraron una alta retención del platino en el riñón, el hígado y el intestino y una escasa penetración al sistema nervioso central. El $cis-[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ es excretado fundamentalmente por vía urinaria, pero sólo un 30-50% del total inyectado se elimina en los primeros cinco días y el platino restante es liberado muy lentamente.

Los efectos tóxicos más importantes ocurren fundamentalmente a nivel del riñón; pero en los últimos años se los ha podido superar bastante exitosamente utilizando técnicas de prehidratación o infusión así como acompañando los tratamientos con diuréticos^{5, 8}. También la utilización de la droga en combinación con otros fármacos permite regular adecuadamente las dosis, lo que ayuda a disminuir en forma sustancial los efectos tóxicos colaterales.

Otras manifestaciones tóxicas observadas en este tipo de tratamientos son

los vómitos y las náuseas y, en algunos casos, la pérdida gradual del sentido auditivo (ototoxicidad).

POSIBLES MECANISMOS DE ACCION

El crecimiento filamentosos en bacterias es indicativo de la presencia de un agente capaz de reaccionar con el DNA y de producir una inhibición selectiva en su síntesis, pero sin afectar otros mecanismos de síntesis de la célula⁵. Estudios bioquímicos en cultivos celulares demostraron claramente que el *cis*-[Pt(NH₃)₂-Cl₂] inhibe en forma selectiva y persistente la síntesis del DNA, no afectando, en cambio, ni a la síntesis del RNA ni a la de proteínas⁵. Es decir que el proceso químico inhibe la replicación del DNA pero no afecta las transcripciones ni las alteraciones. También ha podido determinarse que la droga no se intercala entre los pares de bases del DNA y tampoco parece haber interacciones de importancia con los grupos fosfato y los azúcares⁸.

Desde el punto de vista de la acción de la droga, puede pues pensarse que la interacción primaria que ocurre a nivel celular, es la fijación del complejo al DNA de la célula tumoral, inhibiendo su replicación y por lo tanto el crecimiento de estas células enfermas.

Por otra parte, hay variadas eviden-

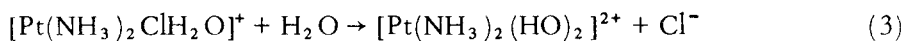
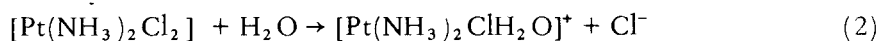
cias que muestran que el *cis*-[Pt(NH₃)₂-Cl₂] reacciona preferentemente con las regiones del DNA ricas en guanina y citosina y, en especial, la guanina parece ser un donador muy efectivo⁸ a través de sus átomos N₇ y O₆.

Con la información general acumulada hasta el presente, el mecanismo primario de acción puede ser planteado de la manera siguiente:

a) El *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] puede ser transportado sin inconvenientes a través del plasma, ya que la elevada concentración de ion cloruro que existe en el mismo reprimirá una eventual labilización de los dos cloro-ligandos del complejo.

b) En cambio, una vez en el interior de la célula, donde la concentración de cloruro es muchísimo menor (del orden de 1/30 de la existente fuera de ella), estos dos ligandos pueden ser reemplazados con relativa facilidad por nucleófilos tales como el H₂O, el -HN₂ o el S²⁻. Es decir, la sustitución de los dos cloro-ligandos sólo ocurrirá a baja concentración de cloruro, en la zona donde la droga puede comenzar a actuar.

c) En esta sustitución puede darse un reemplazo directo de los cloruros por el o los ligandos que aportan las bases del DNA o bien, previamente, puede ocurrir una serie más compleja de reacciones del tipo:



y que luego el acuo-complejo reaccione con los donadores de las bases. Cuando los ligandos que ocupan la posición de los cloruros son especies bidentadas como el malonato, se admite generalmente que su remoción puede tener lugar a través de un proceso enzimático.

d) Admitiendo que realmente la guanina sea el centro preferencial de ataque, se tendría a la vista un excelente esquema que permitiría visualizar la diferencia de actividad de los dos isómeros geométricos del complejo, tal como se muestra en la Fig. 4. Como se ve, el isómero *cis*

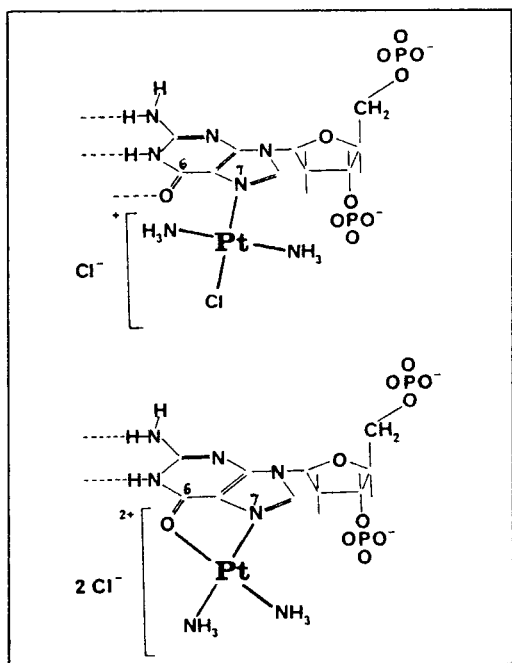


Figura 4. Interacción hipotética de los isómeros *cis* y *trans* del $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, o de las especies previamente acuadas, con la guanina.

forma un complejo quelato cíclico con los sitios nucleofílicos $\text{N}_7\text{-O}_6$ mientras que el isómero *trans* forma un enlace monodentado con el N_7 .

e) Acerca de la secuencia de eventos que sigue a la interacción primaria del *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ con la base del DNA, existen muy variadas especulaciones y proposiciones, las que quedan fuera del marco fijado a estos artículos. Algunos aspectos básicos sobre este tema han sido muy bien resumidos por Thomson⁶ y Rosenberg⁸.

ALGUNOS ASPECTOS DE LOS TRATAMIENTOS CON *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$

En general, el complejo ha sido utilizado solo o coordinadamente con otros fármacos. Los tratamientos más exitosos implican, usualmente, su aplicación con-

junta con otras drogas de reconocida acción antitumoral⁸. Los fármacos más utilizados han sido la bleomicina y la adriamicina y, en casos más especiales, la cromomicina y el citoxan; los mecanismos de acción particulares de cada una de estas drogas han sido objeto de un detallado estudio⁹.

Obviamente, las posibilidades de combinación de dos o más drogas, así como las posibles variaciones de dosis y tiempos de aplicación, permiten la formulación de protocolos de tratamiento sumamente variados, existiendo en la literatura una amplia cantidad de información al respecto. Una gran parte de la misma ha sido muy bien resumida y discutida recientemente por Rosenberg⁸.

SEGUNDA GENERACION DE FARMACOS A BASE DE PLATINO

La búsqueda de nuevas drogas antitumorales a base de platino se centra fundamentalmente en los siguientes puntos: a) minimización de los efectos tóxicos colaterales, b) mayor solubilidad en agua y c) mayor actividad y ampliación del espectro de acción.

Uno de los nuevos complejos que han suscitado gran interés recientemente es el sulfato-1,2-diaminociclohexanoplatino(II), que es muy soluble en agua ($0,5 \text{ mol.l}^{-1}$) y que frente a varios tumores animales ha mostrado poseer una actividad notablemente mayor que la del *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$. El cambio de sulfato por monofluoroacetato o etilsulfato permite retener aproximadamente la misma actividad biológica mientras que su sustitución por monobromoacetato parece exaltarla aún más.

En una reciente revisión, Cleare *et al.*¹⁰ mencionan otros seis nuevos complejos (Fig. 5) que pueden ser considerados, junto con el antes mencionado sul-

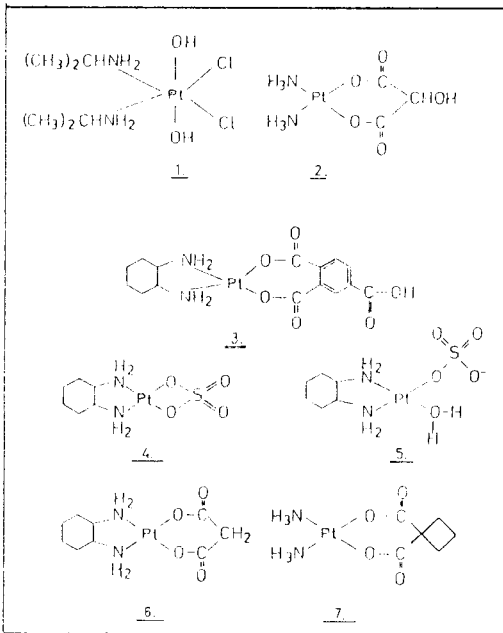


Figura 5. Ejemplos de algunas drogas antitumorales pertenecientes a la así llamada “segunda generación de complejos de platino”: 1. diclorodihidroxisobis(2-aminopropano)platino(IV); 2. hidroximalonatodiaminoplatino(II); 3. 4-carboxifalato-1,2-diaminociclohexanoplatino(II); 4. sulfato-1,2-diaminociclohexanoplatino(II); 5. sulfatoaqua -1,2-diaminociclohexanoplatino(II); 6. malonato-1,2-diaminociclohexanoplatino(II); 7. 1-ciclobutandicarboxilatodiaminoplatino(II)

fato complejo, como los primeros representantes de una segunda generación de drogas antitumorales conteniendo platino, cuya actividad aparece como marcadamente superior a la de todas las especies hasta ahora conocidas.

Otros sistemas que han generado interés recientemente son los llamados “azules de platino”¹¹. Estas especies usualmente se forman por reacción del $cis-[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$ con el uracilo, la uridina, la timina y otras pirimidinas similares. Las estructuras de estos “azules” no son conocidas aunque seguramente se trata de complejos poliméricos, que se-

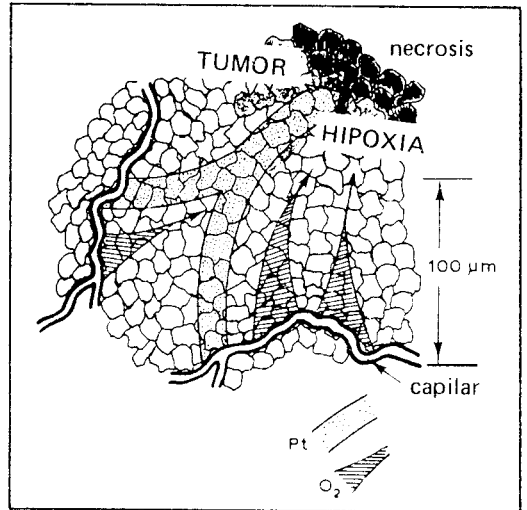


Figura 6. Esquema que muestra la formación de células hipóxicas por consumo gradual de oxígeno durante su difusión y la posible y más fácil llegada de complejos de platino a la zona tumoral (adaptado de Douple¹²).

gún algunos autores probablemente contienen Pt(III) y Pt(II). También estas especies, derivadas de pirimidinas, presentan actividad antitumoral, la que es objeto de intensos estudios en los últimos años.

UTILIZACION DE DROGAS DE PLATINO PARA POTENCIAR RADIOTERAPIAS

Las terapias por radiación han sido utilizadas ampliamente en el tratamiento de diferentes tipos de tumores⁸. Es bien conocido el hecho de que estas terapias son menos eficientes si las células a irradiar tienen déficit de oxígeno (células hipóxicas o anóxicas). Es razonable presumir que los tumores tengan un marcado déficit de oxígeno, dado que el mismo es consumido rápidamente cuando debe penetrar distancias mayores que los 100 micrones a partir de los capilares sanguíneos que lo conducen, tal como se muestra en la Fig. 6.

Un aspecto importante de la investigación radiobiológica está centrado en la búsqueda de vías capaces de superar esta radioresistencia de ciertas células tumorales, que sería la responsable del fracaso de este tipo de tratamientos frente a diversos carcinomas¹². Una posible solución se basa en la búsqueda de agentes químicos oxidantes que pueden actuar como radio-sensibilizadores de células hipóxicas, involucrando radicales libres, generados durante la irradiación. Un efecto terapéutico razonable sería encontrar un camino que permita sensibilizar las células hipóxicas en los tumores sin exaltar la sensibilidad de las células oxigenadas, suponiendo que los tejidos normales tienen una tensión de O₂ suficiente¹².

En 1976 Richmond y Powers encontraron que el *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] era un eficiente agente radiosensibilizante aún a muy bajas concentraciones¹³. Este descubrimiento inició una amplia serie de estudios en torno a la aplicación de éste y de otros complejos del Pt(II) como agentes potenciadores de los efectos de radiaciones.

Se espera que estos complejos puedan penetrar en la región de células tumorales hipóxicas con más facilidad que el O₂ —tal como se esquematiza también en la Fig. 6— y de esta manera facilitar la interacción con la radiación que llega a ellas.

Los mecanismos de acción no son todavía conocidos, aunque se ha sugerido que el *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] actúa en parte a través de mecanismos de radicales libres, incluyendo el electrón hidratado y los radicales oxhidrilo (generados ambos

por radiólisis del agua) y en parte a través de intermediarios reactivos conteniendo Pr(I), generados también por la radiación^{12,14}.

Los primeros estudios realizados sugirieron que la aplicación coordinada del *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂] y de radiaciones podrían mejorar sustancialmente los tratamientos de diversos tipos de tumores. Estudios clínicos recientes de cánceres de cuello, cerebro y vejiga y de varios melanomas malignos han demostrado fehacientemente la utilidad de este tipo de procedimientos. Si bien estos estudios clínicos son todavía exploratorios, los resultados obtenidos hasta ahora son sumamente promisorios y esperanzadores¹².

El otro aspecto que permite abrigar fuerte optimismo en torno a las ventajas de estas terapias combinadas es la incorporación de la segunda generación de drogas de platino a las mismas. Al ser estas nuevas drogas menos tóxicas que el *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], se podrían utilizar concentraciones más altas de platino y de esta manera lograr todavía un efecto más intenso de sensibilización a la radiación. Primeras experiencias realizadas recientemente en animales, sugieren que las posibilidades que resultan de utilizar estos nuevos complejos son realmente buenas¹².

AGRADECIMIENTOS. El autor es miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET y desarrolla sus actividades en el marco del Programa "QUINOR" de ese organismo, al que agradece su constante y permanente apoyo a su labor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rosenberg, B., L. van Camp, J.E. Trosko y V.H. Mansour (1969) *Nature* 222: 385-6
2. Sadler, P.J. (1982) *Chem. Brit.* 18: 182-8
3. Rosenberg, B., L. van Camp y Th. Krigas (1965) *Nature* 205: 698-9

4. Cleare, M.J. y J.D. Hoeschele (1973) *Platinum Metals Rev.* 17: 2-13
5. Cleare, M.J. y P.C. Hydes (1980) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Sigel, Ed.) Vol. 11, 1-62, M. Dekker, New York
6. Thomson, A.J. (1977) *Platinum Metals Rev.* 21: 2-15
7. Wiltshaw, E. (1979) *Platinum Metals Rev.* 23: 90-8
8. Rosenberg, B. (1980) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Sigel, Ed.) Vol. 11, 127-96, M. Dekker, New York
9. Dabrowiak, J.C. (1980) en "*Metal Ions in Biological Systems*" (H. Sigel, Ed.) Vol. 11, 305-36, M. Dekker, New York
10. Cleare, M.J., P.C. Hydes, D.R. Hepburn y B.W. Malerbi (1980) en "*Cisplatin: Current Status and Recent Developments*" (A.W. Prestakyo, S.T. Crooke y S.K. Carter, Eds.), Academic Press, N. York, 149-70
11. Cotton, F.A. y G. Wilkinson (1980) "*Advanced Inorganic Chemistry*" 4th. Edit. 960-1, J. Wiley New York
12. Duple, E.B. (1985) *Platinum Metals Rev.* 29: 118-25
13. Richmond, R.C. y E.L. Powers (1976) *Radiat. Res.* 68: 20-7
14. Richmond, R.C. (1984) *Radiat. Res.* 99: 596-606