



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

U. N. A. M.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
CUAUTITLAN



Departamento de Exámenes Profesionales

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA  
REVISION BIBLIOGRAFICA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO Y NO FARMACOLOGICO DEL CANCER CERVICO UTERINO

**TRABAJO DE SEMINARIO**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
P R E S E N T A :  
**ERIKA ORTIZ GONZALEZ**

ASESOR: M. EN F.C. CECILIA HERNANDEZ BARBA

TEJIS CON FALLA LE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E



ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria

Revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico y no farmacológico del cáncer cérvico uterino

que presenta la pasante: Erika Ortiz González

con número de cuenta: 9460106-6 para obtener el título de:

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

**A T E N T A M E N T E**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 3 de Diciembre de 2001

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>IV</u>	<u>M.en F.C. Cecilia Hernández Barba</u>	<u>[Firma]</u>
<u>I</u>	<u>M.en F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	<u>[Firma]</u>
<u>II</u>	<u>M.en F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	<u>[Firma]</u>

**ESTE TRABAJO ESTA DEDICADO  
CON MUCHO CARIÑO A  
DIOS  
MIS PADRES Y HERMANOS  
Y MUY ESPECIALMENTE A  
JORGE IVAN  
MI PEQUEÑO SOBRINITO**

## AGRADECIMIENTOS

*A mi asesora, M. en C. Cecilia Hernández Barba,  
mis maestros de seminario, M. en C. Ma Eugenia R.  
Posada Galarza, M. en C. Beatriz de Jesús Maya  
Monroy y M. en C. Ricardo Oropeza Cornejo, por  
su orientación, paciencia y por sus comentarios los  
cuales mejoraron en gran medida la versión  
final del presente trabajo...*

*...y a todos aquellos que me acompañan  
y continúan a mi lado*

## INDICE

Paginas

Introducción	4
Objetivos	6
<b>I Generalidades</b>	<b>7</b>
1 El cáncer y los cambios precancerosos del cérvix	7
1 Factores de riesgo y los cambios pre-cancerosos del cérvix	9
1.2.1 Infección con virus del papiloma humano	9
1.2.2 Habito de fumar	10
1.2.3 Infección por inmunodeficiencia humana	10
1.2.4 Dieta baja en retinoides	11
1.2.5 Factores genéticos	11
1.2.6 Uso de hormonas	11
2 Panorama epidemiológico de morbilidad por cancer cérvico uterino	12
3 Clasificación del cáncer cérvico uterino	14
4 Datos clínicos	16
5 Patogénesis	16
6 Patología	17
7 Diagnostico diferencial	18
8 Diagnostico de neoplasia intraepitelial cervical	18
8.1 Examen citológico	18
8.2 Coloscopia	19
8.3 Biopsia	19
9 Clasificación por etapas del cancer cérvico uterino	20

## **II TRATAMIENTO FARMACOLOGICO Y NO FARMACOLÓGICO DEL CANCE CERVICO UTERINO**

<b>TRATAMIENTO FARMACOLOGICO</b>	<b>23</b>
<b>1</b> Quimioterapia	<b>23</b>
<b>2</b> Medicamentos utilizados en quimioterapia para el tratamiento del cáncer cérvico uterino	<b>25</b>
2.1 Ciclo celular de células normales y neoplásicas	<b>25</b>
2.2 Equilibrio y eficacia terapéutica	<b>30</b>
<b>3</b> Características farmacológicas de los medicamentos utilizados en quimioterapia	<b>31</b>
<b>3.1</b> Metotrexato	<b>31</b>
<b>3.1.1</b> Relación entre estructura y actividad	<b>33</b>
<b>3.1.2</b> Mecanismo de acción	<b>34</b>
<b>3.1.3</b> Mecanismo de resistencia a los ar	<b>35</b>
<b>3.1.4</b> Intoxicación general y acción citot	<b>37</b>
<b>3.1.5</b> Absorción, destino y eliminación	<b>37</b>
<b>3.1.6</b> Aplicaciones terapéuticas	<b>39</b>
<b>3.1.7</b> Toxicidad clínica	<b>39</b>
<b>3.2</b> Fluorouracilo	<b>40</b>
<b>3.2.2</b> Mecanismo de acción	<b>40</b>
<b>3.2.3</b> Absorción, destino y eliminación	<b>43</b>
<b>3.2.4</b> Aplicaciones terapéuticas	<b>44</b>
<b>3.2.5</b> Toxicidad clínica	<b>45</b>

<b>3.3 Vinblastina y Vincristina</b>	<b>46</b>
<b>3.3.1 Propiedades químicas</b>	<b>46</b>
<b>3.3.2 Mecanismo de acción</b>	<b>46</b>
<b>3.3.3 Acción citotóxica</b>	<b>47</b>
<b>3.3.4 Mielosupresión</b>	<b>47</b>
<b>3.3.5 Toxicidad en el sistema nervioso</b>	<b>48</b>
<b>3.3.6 Absorción, destino y eliminación</b>	<b>48</b>
<b>3.3.7 Aplicaciones terapéuticas</b>	<b>49</b>
<b>3.3.8 Toxicidad clínica de vinblastina</b>	<b>49</b>
<b>3.3.9 Toxicidad clínica de vincristina</b>	<b>50</b>
<b>3.4 Etopósido</b>	<b>51</b>
<b>3.4.1 Mecanismo de acción</b>	<b>51</b>
<b>3.4.2 Absorción, destino y eliminación</b>	<b>52</b>
<b>3.4.3 Toxicidad clínica</b>	<b>52</b>
<b>3.5 Doxorrubicina</b>	<b>54</b>
<b>3.5.1 Propiedades químicas</b>	<b>54</b>
<b>3.5.2 Mecanismo de acción</b>	<b>55</b>
<b>3.5.3 Absorción, destino y eliminación</b>	<b>56</b>
<b>3.5.4 Aplicaciones terapéuticas</b>	<b>56</b>
<b>3.5.5 Toxicidad clínica</b>	<b>57</b>
<b>3.6 Bleomicina</b>	<b>58</b>
<b>3.6.1 Propiedades químicas</b>	<b>58</b>



3.6.2 Mecanismo de acción	59
3.6.3 Absorción, destino y eliminación	60
3.6.4 Aplicaciones terapéuticas	61
3.6.5 Toxicidad clínica	61
<b>3.7 Mitomicina</b>	<b>63</b>
3.7.1 Mecanismo de acción	63
3.7.2 Absorción, destino y eliminación	64
3.7.3 Aplicaciones terapéuticas	64
3.7.4 Toxicidad clínica	64
<b>3.8 Cisplatino</b>	<b>66</b>
3.8.1 Propiedades químicas	66
3.8.2 Mecanismo de acción	67
3.8.3 Absorción, destino y eliminación	68
3.8.4 Aplicaciones terapéuticas	69
3.8.5 Toxicidad clínica	69
<b>3.9 Carboplatino</b>	<b>71</b>

## **TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO**

4.1 Cauterización o criocirugía	75
4.2 Laser de CO2	75
4.3 Resección con asa	75

4.3 Resección con asa	75
4.4 Conización del cuello uterino	75
4.5 Seguimiento	75
4.6 Cirugía	75
4.7 Radioterapia	76
<b>5 Tratamiento alternativo y complementario contra el cáncer cérvico uterino</b>	<b>79</b>
<b>6 Discusión</b>	<b>82</b>
<b>7 Conclusiones</b>	<b>86</b>
<b>8 Glosario</b>	<b>87</b>
<b>9 Bibliografías</b>	<b>98</b>

**INDICE DE FIGURAS**

<b>No.Figura</b>		<b>Paginas</b>
1	Localización anatómica del cuello uterino	8
2	Desarrollo progresivo del cáncer	11
3	Tinción de Papanicolau	15
4	Ciclo celular	27
5	Vías de célula en proliferación	28
6	Función normal de p53 y unido al oncogen E6 del VPH.	29
8	Estructura química del Metrotrexato	31
9	Sitio de acción del Metrotrexato	32
10	Mecanismo de resistencia de las células tumorales al metrotrexato	36
11	Estructura química del 5-fluorouracilo	40
12	Mecanismo de acción del 5-fluorouracilo	43
13	Estructura química de Vinblastina y Vincristina	46
14	Estructura química de Etopósido	51
15	Estructura química de Doxorubicina	54
16	Estructura química de Bliomicina	59
17	Estructura química de Mitomicina	63
18	Estructura química de Cisplatino	66
19	Estructura química de Carboplatino	71
7	Resumen de mecanismos y sitios de acción de quimioterapéuticos utilizados en CACU	73

**INDICE DE CUADROS**

<b>No.Cuadro</b>		<b>Paginas</b>
1	Clasificación del CACU	14
2	Clasificación por FIGO para CACU	21
3	Medicamentos quimioterapéuticos útiles en el CACU	74
4	Tratamiento quirúrgico del cáncer invasor temprano del cuello uterino	76
5	Tratamiento del CACU	77

## INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico uterino es la neoplasia más frecuente después del cáncer mamario, en México causa 5000 defunciones al año y el sector salud lo declaró un problema prioritario (1998) por lo que se inició el Programa de Control y Detección del Cáncer cérvico uterino. Los principales factores de riesgo de desarrollar este cáncer son: la iniciación a edad temprana de actividad sexual y el número de compañeros sexuales, la conducta sexual del hombre con múltiples compañeras sexuales, como riesgo de transmitir agentes cancerígenos, uso de hormonas, factores genéticos, dieta baja de retinoides; los agentes infecciosos transmisibles como el virus del papiloma humano, y el virus del SIDA y en pacientes con transplantes renales que reciben inmunosupresores<sup>1,2,3</sup>

Además de corregir los factores de riesgo de padecer cáncer cérvico uterino es posible abatir su incidencia y mortalidad mediante programas de detección oportuna por medio de la prueba de Papanicolau y a la paciente que tiene resultados anormales en esta prueba, se le hacen otras pruebas como la colposcopia, que se realiza en clínicas de displasias (por ejemplo en el Hospital General), o biopsia y si esta muestra una lesión intraepitelial escamosa o una displasia, deberán tomarse medidas para prevenir la progresión del cáncer.

Para hacer un diagnóstico se utilizan cámaras fotográficas en la cual se amplían las imágenes que se perciben del cérvix al tamaño de una pantalla gigante de tv con este, el médico observa la etapa, el volumen, el grado y la extensión de la neoplasia, siempre haciéndose una biopsia previamente para corroborar.

Gracias a la identificación del tratamiento curativo en el cáncer cérvico uterino, nuevos medicamentos se han incorporado al uso clínico contra cuadros patológicos que antes no admitían tratamiento o se presentaba sólo a formas locales de terapia, como cirugía o radiación.<sup>3</sup>

En la actualidad la quimioterapia coadyuvante es el método que complementa sistemáticamente el tratamiento local del cáncer cérvico uterino, teniendo como finalidad evitar la destrucción del paciente por el deterioro inevitable de la homeóstasis que acompaña al crecimiento de un tumor maligno<sup>5,3</sup>

## **OBJETIVOS.**

### **GENERAL**

1.- Realizar una revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico y no farmacológico del cáncer cervico uterino (CACU)

### **PARTICULARES**

1.- Analizar las opciones terapéuticas mas recomendables para el tratamiento farmacológico del CACU en base a su clasificación por etapas.

2.- Evaluar los cuidados complementarios como parte del tratamiento integral de pacientes con CACU

## I. GENERALIDADES

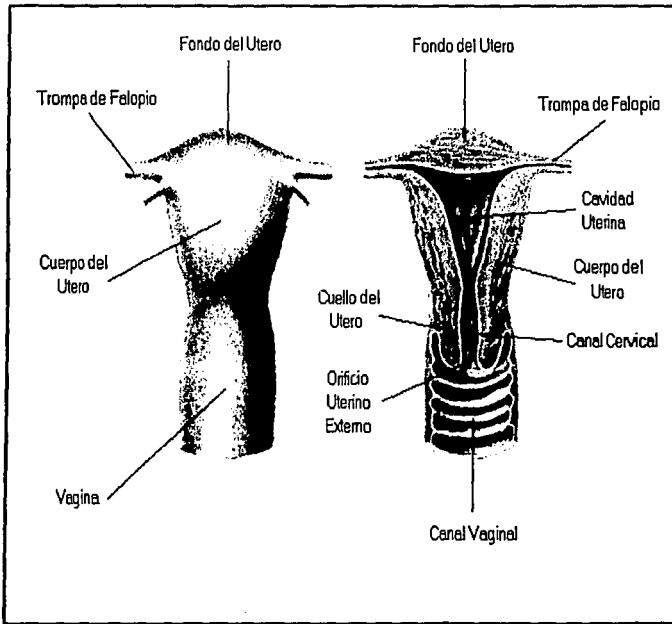
### 1. El cáncer y los cambios precancerosos del cérvix

El cérvix es la parte inferior del útero (la matriz) .

El útero está dividido en dos partes, como se puede observar en la figura 1: La parte superior o cuerpo del útero es lugar donde se desarrolla el feto. El cérvix conecta el cuerpo del útero con la vagina (el canal del parto). La parte interior del cérvix más cercana al cuerpo del útero se llama endocérvix. La parte exterior, próxima a la vagina, es el ectocérvix .

El cáncer del cérvix (también conocido como cáncer cervical) se origina en el cérvix. Este tipo de cáncer no se forma de repente. Se producen cambios graduales de un cérvix normal, precáncer y cáncer (figura 2). Algunas mujeres que experimentan cambios precancerosos del cérvix desarrollan cáncer. Por lo general, esto tarda varios años en ocurrir, pero a veces puede suceder en menos de un año. En algunas mujeres, los cambios precancerosos pueden desaparecer sin tratamiento alguno. Con mayor frecuencia, si estas condiciones precancerosas son tratadas, podrá prevenirse la aparición del cáncer.

Existen dos tipos principales de cáncer cervical, los cuales, al igual que los tipos de cáncer cervical menos frecuentes y las condiciones precancerosas, se clasifican de acuerdo con el aspecto que presentan por medio del microscopio. Alrededor del 85% al 90% de los casos de cáncer cervical son carcinomas de células escamosas que se originan en el ectocérvix, con mayor frecuencia en el borde donde ésta se une al endocérvix. El 10% al 15% de los casos restantes de cáncer cervical son adenocarcinomas. El adenocarcinoma cervical se desarrolla a partir de las células de las glándulas productoras de mucosidad del endocérvix. Con menor frecuencia el cáncer cervical tiene características tanto de los carcinomas de células escamosas como de los adenocarcinomas. Estos tumores se llaman carcinomas adenoescamosos o carcinomas mixtos.



**Figura 1 Localización anatómica del cuello uterino.**



## **2. Factores de riesgo del cancer y los cambios precancerosos de cervix**

Un factor de riesgo es cualquier cosa que aumente las probabilidades de que una persona padezca de una enfermedad como el cáncer. Varios factores aumentan el riesgo de que una mujer desarrolle un cáncer cervical. Las mujeres sin estos factores de riesgo raramente desarrollan dicha enfermedad. Aunque estos factores de riesgo aumentan las probabilidades de desarrollar un cáncer cervical, muchas mujeres que los tienen, no lo padecen. Cuando una mujer desarrolla un cáncer cervical o cambios precancerosos, no es posible asegurar que un factor de riesgo en particular haya sido la causa.

Entre los factores de riesgo se encuentran los siguientes:

### **2.1 Infección con virus del papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés):**

El factor de riesgo más importante del cáncer cervical es la infección con el virus del papiloma humano. Diferentes tipos de virus del papiloma humano causan diferentes tipos de verrugas en diferentes partes del cuerpo. Ciertos tipos de virus del papiloma humano pueden infectar los órganos genitales y el área anal del hombre y la mujer. Estos tipos son transmitidos de una persona a otra durante el contacto sexual sin protección. Cuando el virus del papiloma humano infecta la piel, el órgano genitales externos y del área anal (alrededor del orificio del tracto intestinal), a menudo pueden causar verrugas genitales protuberantes. La mayoría de las verrugas genitales se deben a dos tipos de virus del papiloma humano: HPV 6 y HPV 11. Sólo en raros casos éstos se convierten en cáncer, por lo que se les llama virus de "bajo riesgo". Sin embargo, otros tipos de virus del papiloma humano de transmisión sexual han sido asociados con el cáncer genital o anal, tanto en hombres como en mujeres. Estos se denominan tipos de "alto riesgo", e incluyen HPV 16, HPV 18, HPV 33, HPV 35, HPV 45, así como algunos otros. El virus del papiloma humano también puede causar verrugas planas en el cérvix o la vagina que no son visibles y no causan síntomas. Las verrugas planas causadas por tipos de virus del papiloma humano de bajo riesgo tienen poco efecto o

ninguno en el riesgo de desarrollar cáncer. Las verrugas planas causadas por tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo pueden convertirse en un cáncer cervical o vaginal. En la actualidad hay una vacuna experimental hecha en la UNAM, estando esta en la fase dos de experimentación. Sin embargo, las verrugas y el crecimiento anormal de las células causados por estos virus pueden tratarse de forma eficaz. Estos tratamientos pueden destruir las verrugas planas del cérvix y la vagina, evitando que se conviertan en cáncer.

Ciertos tipos de conducta sexual aumentan el riesgo de que una mujer pueda contraer una infección con virus del papiloma humano. Entre estas conductas sexuales de alto riesgo se encuentran las relaciones sexuales a temprana edad, tener muchas parejas sexuales y realizar el acto sexual sin protección a cualquier edad.

## **2.2 Hábito de fumar:**

Fumar expone al cuerpo a numerosas sustancias químicas cancerígenas que afectan otros órganos, además de los pulmones. Estas sustancias dañinas son absorbidas por los pulmones, y conducidas en el torrente sanguíneo a través de todo el cuerpo. Se han detectado subproductos del tabaco en la mucosidad cervical de mujeres fumadoras. Los investigadores opinan que estas sustancias dañan el ADN de las células del cérvix, y pueden contribuir al desarrollo del cáncer cervical.

## **2.3 Infección con virus de inmunodeficiencia humana (HIV; por sus siglas en inglés):**

El virus de inmunodeficiencia humana es el causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA o AIDS, por sus siglas en inglés). Debido a que este virus daña el sistema inmunológico del cuerpo, hace que las mujeres sean más susceptibles a infecciones con virus del papiloma humano, lo que puede aumentar el riesgo de desarrollar un cáncer cervical. Los científicos opinan que el sistema inmunológico es importante para destruir las células cancerosas, así como para desacelerar su crecimiento y extensión. En las mujeres infectadas con virus

de inmunodeficiencia humana, un cambio precanceroso del cérvix puede convertirse en un cáncer más rápido de lo normal. Esto es particularmente cierto si el nivel de células CD4 de la mujer es muy bajo. Las células CD4 son las células sanguíneas más afectadas por el virus de inmunodeficiencia humana.

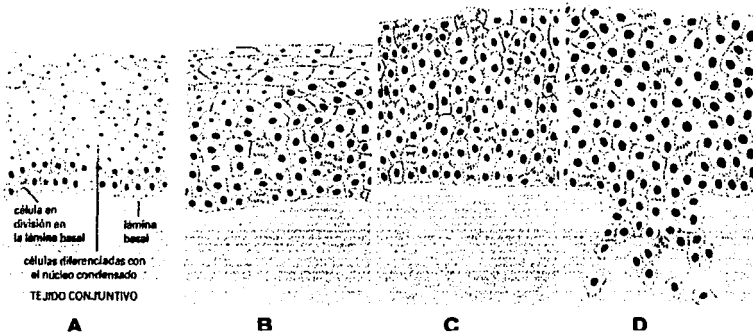
## 2.4 Bajo consumo de retinoides en la dieta

## 2.5 Factores genéticos

Cuando hay ausencia de los receptores nucleares para retinoides, y cuando hay expresión alterada de genes del sistema inmune.

## 2.6 Factores hormonales

Se ha visto que para que el proceso preneoplásico progrese hacia el cáncer invasor es necesario que haya consumo de estrógenos. Se tiene la experiencia de, cuando hay uso prolongado de anticonceptivos orales (la mayoría de los cuales contienen estrógenos) hay una duplicación de riesgo de lesiones cervicales pre-malignas y malignas en infecciones por HPV de alto riesgo.<sup>5</sup>



**Figura 2. Desarrollo progresivo de un carcinoma. A) tejido normal, B) displasia, C) carcinoma in situ, D) carcinoma maligno.**

### **3. Panorama epidemiológico de morbilidad y mortalidad por cáncer cérvico uterino**

El cáncer cervical es un grave problema de salud pública en México. La tasa de mortalidad por cáncer cervical ha incrementado en un 9.5 por cada 100,000 mujeres en 1991, a un 21.8 por cada 100,000 en 1994.<sup>6,7</sup> Incluso en 1992 México tuvo la tasa de mortalidad más alta en el mundo por 14.7 defunciones por cada 100,000 mujeres.<sup>8</sup> El número de muertes por cáncer cervical en México entre 1980 y 1995 fue de aproximadamente 62,000 y actualmente más de 4,000 mujeres mueren cada año por esta enfermedad. Tristemente, cada dos horas hay una muerte por cáncer cervical en México.<sup>9</sup>

La tasa de incidencia de cáncer cervical invasor en México es de las más altas en el mundo estimada en 40.1 casos por 100,000 mujeres (ajustada por edad) en 1985<sup>8</sup>, los registros hechos hasta 1998 dan a conocer 56,988 casos de cáncer de los cuales el 34.2% corresponde al cáncer cervicó uterino.<sup>10,11</sup>

A pesar de que existe un programa nacional de detección oportuna del cáncer (DOC) desde 1974, el cáncer cervical sigue siendo una de las principales causas de muerte para las mujeres mexicanas. Es la segunda causa más frecuente de muerte para las mujeres en México y es la principal causa de muerte para las mujeres de edad reproductiva (15 – 49 años).<sup>12</sup> Reportes epidemiológicos del IMSS en 1995 indican que el cáncer cervical es la segunda causa de muerte por cáncer más frecuente en general y en mujeres es el más frecuente.<sup>13</sup>

El programa de DOC tiene una cobertura muy baja (20%)<sup>14</sup> y una consecuencia de este problema es que las mujeres acuden tardíamente a solicitar servicio. Las mujeres solicitan el Papanicolau cuando ya tienen algún síntoma, como sangrado o dolor abdominal anormal y lo que reciben es un diagnóstico y no un servicio preventivo.

Cuando una mujer ya presenta síntomas, por lo general significa que ya se encuentra en una etapa más avanzada de la enfermedad, lo cual casi siempre es más caro y más difícil de tratar, incluso no curable. En un estudio que se llevó a

cabo en la ciudad de México, se encontró que el 60% de los casos de cáncer cervical detectados por el Papanicolau son de cáncer cervical invasor.<sup>15</sup> En México la prueba de Papanicolau se usa principalmente para diagnosticar un cáncer avanzado y no para detectar oportunamente una condición tratable.

Recientemente, las investigaciones sobre cáncer cérvico uterino han estado estudiando más a fondo la asociación entre el cáncer cervical y cierto tipo de virus de papiloma humano (VPH). Ya se ha comprobado científicamente que la infección por el VPH por contacto sexual, es el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer cervico uterino.

En México se han llevado a cabo varias investigaciones que han estudiado la relación entre el cáncer cervico uterino y el VPH.<sup>16,17</sup> Estos estudios son muy importantes porque nos han proporcionado información relevante sobre la presencia del VPH en mujeres con y sin cáncer cervical en México. En un estudio realizado por Berumen y col., se detectó la presencia del virus en un 31% de las mujeres que presentaron una citología. También encontraron la presencia del virus en un 31% de las mujeres que presentaron una citología normal.<sup>18</sup>

Este tipo de información es muy útil, porque al conocer la prevalencia del VPH y su asociación con el cáncer cervical en la población se pueden empezar a desarrollar estrategias de control y prevención.

#### 4. Clasificación del cáncer del cuello uterino

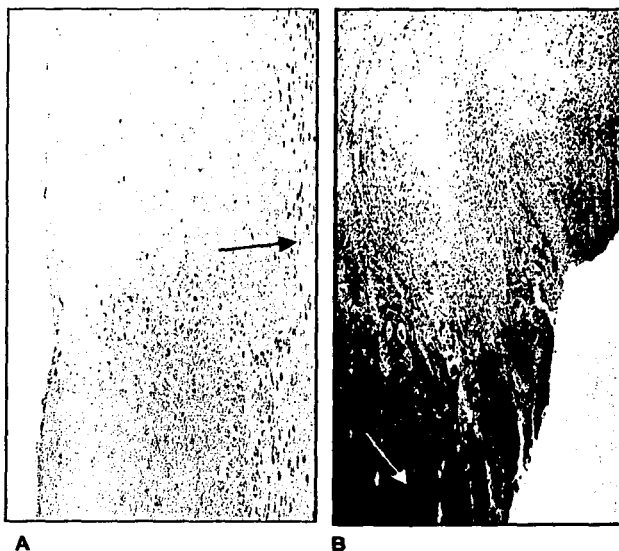
Hay varios grados de displasia como se puede observar en el cuadro 1, definidos por el grado de atipia celular, como se puede observar en la figura 3; todos los tipos deben observarse y tratarse si persisten o se vuelven más intensos. Hoy día no es posible predecir el potencial maligno de una lesión específica. Algunas lesiones permanecen estables durante periodos prolongados; algunas sufren regresión y otras avanzan.<sup>4</sup>

Numérica	Displasia	NIC	Sistema Bethesda
1	Benigna	Benigna	Normal
2	Benigna con inflamación	Benigna con inflamación	Normal
3	Displasia leve	*NIC I	**LIE de grado bajo
3	Displasia moderada	*NIC II	
3	Displasia	*NIC III	**LIE de grado alto
4	Carcinoma in situ		
5	Cáncer invasor	Cáncer invasor	Cáncer invasor

**Cuadro 1. Sistemas de clasificación para frotis de Papanicolaou.<sup>4</sup>**

\* NIC= Neoplasia intraepitelial cervical

\*\* LIE= Lesión intraepitelial



**A) Epitelio cervical escamoso normal no keratinizado. Las células escamosas muestran una maduración en la capa basal en la superficie.**

**B) Epitelio cervical con invasión de células escamosas, que se caracteriza cuando hay presencia de cáncer cérvico uterino. Con la tinción de Papanicolaou se detectan lesiones cervicales pre-neoplásicas y neoplásicas.**

## **5. Datos clínicos**

No existen síntomas o signos específicos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). El diagnóstico presuntivo se establece por medio de estudios de detección citológicos y de una población asintomática sin alteraciones cervicales macroscópicamente visibles. Todas las lesiones cervicales anormalmente visibles deben sujetarse a una biopsia.<sup>4</sup>

Cuando hay un cáncer avanzado en cuello uterino, se presenta hemorragia vaginal poscoito, secreción vaginal fétida, dolor pélvico o ciático, inflamación de miembros inferiores en caso de cáncer avanzado.<sup>3</sup>

En el carcinoma del cuello uterino, se presenta lesión cervical, la cual puede ser visible en la inspección como un tumor o ulceración.<sup>3</sup>

En el carcinoma del cuello uterino, también se presenta citología vaginal, que suele ser positiva; y debe confirmarse con biopsia.<sup>3</sup>

## **6. Patogénesis**

El desarrollo del carcinoma invasor del cuello uterino se considera un proceso ordenado de metaplasia y displasia del epitelio, que finalmente origina invasión de la membrana basal. La magnitud de este sitio puede volverse exofítica o infiltrarse y expandirse en el conducto endocervical. Al aumentar el volumen, se invaden los tejidos del parametrio. Finalmente, se presenta extensión y adherencia adicional a la pared pélvica, que genera molestias intensas y dolor tipo ciático. El crecimiento anterior ocasiona una fístula vesicovaginal y uropatía obstructiva. De modo concomitante con la extensión directa se dañan los espacios linfáticos, lo cual origina afección secuencial de ganglios linfáticos pélvicos, paraaórticos, mediastínicos y supraclaviculares. La diseminación hematógena a pulmones, hígado y huesos constituyen una alteración tardía. La afección encefálica es infrecuente.<sup>3</sup>



## 7. Patología

Más del 90% es carcinoma de células escamosas; este tipo de tumores se pueden subclasificar como no queratinizantes y queratinizantes, pequeños o grandes. Esta subclasificación y el grado de tumor desempeñan una función pronóstica clara. Los adenocarcinomas representan cerca del 10% de los tumores. El adenoma maligno es un tumor invasor, potencialmente metastásico con un componente benigno o glandular displásico. Se desarrollan adenocarcinomas con componentes escamosos. Un componente escamoso benigno se denomina adenoacantoma. Los carcinomas adenoescamosos con un componente escamoso maligno no son infrecuentes, en particular en mujeres embarazadas. Estos tumores pueden tener un componente de células en anillo de sello, o bien son indiferenciados y se denominan carcinomas de células vidriosas. Los carcinomas adenoescamosos mixtos tienen un pronóstico más adverso. Los carcinomas de células pequeñas son tumores indiferenciados, y suelen presentarse en mujeres jóvenes. Estas causas infrecuentes tienen pronósticos peores, y pueden acompañarse de hipercalcemia o secreciones inadecuadas de hormona antidiurética (ADH). El carcinoma verrugoso es una lesión destructiva local de crecimiento lento. Coriocarcinoma, melanoma maligno y sarcomas se originan del cuello uterino y tienen un pronóstico pobre. Los linfomas del cuello uterino con frecuencia constituyen una variedad de células grandes, y se limitan al órgano y tienen buen pronóstico. La enfermedad metastásica en el cuello uterino suelen representar una extensión directa de un sitio pélvico vecino, pero pueden constituir también una entidad metastásica, particularmente en estómago, mama o pulmón.<sup>3</sup>

El tratamiento depende del grado de invasión por parte del tumor. El carcinoma microinvasor es una invasión neoplásica del estroma menor o igual a 3 mm de la membrana basal, en ausencia de afección linfática o vascular. Pocas veces invade los ganglios linfáticos regionales.<sup>3</sup>

## **8. Diagnostico diferencial**

En presencia de un frotis de Papanicolaou definitivamente maligno, el diagnóstico diferencial se limita a descartar otra fuente de células anormales. El origen será de ordinario una neoplasia de ovario, trompa uterina útero, vagina o uretra. Una lesión del cuello uterino macroscópica puede representar pólipo benigno, ulceración a causa de traumatismo químico o físico, leucoplasia, leiomioma o papiloma escamoso. También se presentan fibromas benignos y hemangiomas. La aparición de endometriosis, adenomiosis y adenoma del conducto mesonéfrico pueden confundir el cuadro. La hiperplasia adenomatosa atípica relacionada con uso de anticonceptivos por vía oral es semejante desde el punto de vista clínico e histológico al adenocarcinoma del cuello uterino.<sup>3</sup>

## **9. Diagnostico de neoplasia intraepitelial cervical**

### **9.1. Examen citológico (frotis de Papanicolaou)**

Las muestras deben tomarse de una paciente no menstruante, extenderse en un portaobjeto y fijarse o enjuagarse directamente en una solución conservadora si va a usarse un sistema de lámina delgada. Debe obtenerse una muestra de la unión escamosocilíndrica con una espátula de madera o de material plástico, y del conducto endocervical con un hisopo de algodón o pincel de nylon.<sup>4</sup>

Los informes citológicos de laboratorio suelen describir los hallazgos en una de varias maneras. Mientras el uso de las clases I a IV se halla en descenso, la clasificación NIC continúa usándose junto con una descripción de células anormales, entre ellas la prueba de papiloma virus humano (HPV). El término "lesiones intraepiteliales (LIE)" de grado bajo o de grado alto, está usándose cada vez más. Los citopatólogos consideran un frotis Papanicolaou como una consulta médica y recomendarán procedimientos diagnósticos adicionales, tratamiento de infección y comentarios sobre factores que prevengan la evaluación adecuada de la muestra (figura 3). El papel desempeñado por la prueba de HPV de los frotis citológicos continúa sin definirse y en la actualidad este procedimiento no se

recomienda para uso regular.<sup>4</sup>

## **9.2. Colposcopia**

La observación del cuello uterino con una ampliación de 10 - 20 x permite la evaluación del tamaño y de los márgenes de una zona de transformación anormal, así como la determinación de su extensión al interior del conducto endocervical. La aplicación de ácido acético (vinagre) a 3 - 5% disuelve el moco, y la acción desecante del ácido aumenta el contraste entre el epitelio escamoso normal y el que se encuentra en proliferación activa. Los cambios anormales incluyen placas blancas y atipia vascular, lo cual indica áreas de mayor actividad celular. Se pinta el cuello uterino con solución de lugol (solución fuerte de yodo denominado prueba de Schiller). El epitelio normal tomará la tinción; el epitelio escamoso que no se tiñe debe someterse a una biopsia ( el tejido endocervical secretador de moco, monoesterificado, tampoco tomará la tinción, pero suelen distinguirse con facilidad por su aspecto rosado más oscuro y rosado brillante, como se puede observar en la figura3).<sup>4</sup>

## **9.3. Biopsia**

La biopsia en sacabocado dirigida colposcópicamente y el legrado endocervical son procedimientos de consultorio, o se toman las células atípicas que se desprenden del cuello uterino de aspecto normal puede evaluarse por medio de legrado endocervical y múltiples biopsias en sacabocado del epitelio escamoso no teñido o biopsias de cada cuadrante del cuello uterino.<sup>4</sup>

Los datos tanto de la biopsia cervical como el legrado endocervical son importantes para decidir el tratamiento.<sup>4</sup>

## **10. Clasificación por etapas del cáncer cérvico uterino**

La clasificación clínica por etapas se puede observar en el cuadro 2, sin embargo puede usarse información obtenida de radiografías de tórax, enema de bario, pielograma intravenoso, radiografías regulares de hueso, proctoscopia y cistoscopia con el propósito de efectuar la clasificación por etapas.

El cuello uterino en "barril" es una descripción clínica que se aplica a un cuello uterino reemplazado por tumor que se expande.<sup>4</sup>

**Etapa**

**Datos clínicos**

**Carcinoma preinvasor**

- 0 Carcinoma in situ, carcinoma intraepitelial (los casos en etapa 0 no deben incluirse en estadísticas terapéuticas)

**Carcinoma invasor**

- I Carcinoma estrictamente limitado al cuello uterino (no debe considerarse extensión al cuerpo).
- Ia Carcinoma preclínico del cuello uterino, o sea, los que se diagnostican sólo con microscopio.
- Ia1 Invasión estromática mínima evidente microscópicamente.
- Ia2 Lesiones detectadas microscópicamente que pueden medirse. El límite superior de la medición no debe mostrar una profundidad de invasión mayor de 5 mm a partir de la base del epitelio, ya sea superficial o glandular, de donde se origina, y una segunda dimensión, la propagación horizontal, no debe exceder 7 mm. Las lesiones mayores han de clasificarse como Ib.
- Ib Lesiones de dimensiones mayores de la etapa Ia2 que se observen clínicamente o no. La afección del espacio preformado no debe alterar la clasificación por etapas, pero ha de registrarse de modo específico para determinar si debe afectar decisiones terapéuticas en el futuro.
- II El carcinoma se extiende más allá del cuello uterino, pero no se ha extendido a la pared. El carcinoma invade la vagina pero no el tercio inferior.
- Ila Sin afección parametrial obvia.
- Ilb Con afección parametrial obvia.
- III El carcinoma se ha extendido a la pared pélvica (en el examen rectal, no hay espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica) o el tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Todos los casos con hidronefrosis o riñón no funcional.
- IIIa Sin extensión a la pared pélvica.

- |      |  |
|------|--|
| IIIb | Con extensión a la pared pélvica o hidronefrosis, o bien ambos, o riñón no funcional.  |
| IV   | El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado clínicamente la mucosa de vejiga o recto. Un edema bulboso como tal no permite que el caso se asigne a la etapa IV. |
| IVa  | Propagación del crecimiento a órganos adyacentes.  |
| IVb  | Propagación a órganos distales.  |

**Cuadro 2. Clasificación por FIGO para cáncer del cuello uterino<sup>3</sup>**

## II TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER CERVICIVO UTERINO

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

#### I. Quimioterapia.

La quimioterapia es limitada para el tratamiento. Se piensa que la actividad del fármaco se afecta por la vascularidad tumoral deficiente originada por cirugía y radiación previa. La uropatía obstructiva altera la dosificación de los fármacos. Las recidivas pélvicas ocasionan infección e inanición, lo cual merma el estado de funcionamiento de la paciente y su tolerancia al tratamiento. Se ha observado actividad con un fármaco simple con mitomicina, melfalán, fluorouracilo, clorambucil, desoxorubicina, bleomicina, metotrexato, carboplatino, e ifosfamida. El cisplatino se ha estudiado extensamente, y muestra índices de respuesta favorable de 20 a 50%. La dosis óptima es 50 mg/m<sup>2</sup>, sin ventajas sobre la supervivencia a dosis más alta. La respuesta dura aproximadamente de 4 a 6 meses, con supervivencia de la paciente de cerca de nueve meses. No se ha probado que la terapéutica combinada sea superior a los fármacos simples. El cisplatino, o una combinación, la cual constituyen una alternativa razonable. La duración del tratamiento no es clara, pero se han observado ventajas con la quimioterapia prolongada. Con frecuencia es difícil medir de manera objetiva la enfermedad, particularmente en la pelvis radiada. Muchas veces es necesario basarse en indicadores subjetivos, como alivio del dolor, mejoría en el estado de funcionalidad y aumento en la sensación de bienestar, como lineamiento sobre la eficiencia del tratamiento. De ordinario se observan respuestas favorables en el transcurso de dos ciclos; estas se presentaron con escasa frecuencia en sitios previamente radiados, y pocas veces originan remisión completa de varios años de duración. Probablemente de 4 a 6 cursos de quimioterapia constituyen el tratamiento adecuado.

La hidroxiurea, administrada concomitantemente con radioterapia, incrementó los

índices de respuesta favorable en comparación con la radioterapia sola. Sin embargo la supervivencia a largo plazo en ambos grupos es la misma. La quimioterapia, ya se ha administrado por vía intravenosa o arterial, con anterioridad a la radioterapia, ha mostrado altos índices de respuesta favorable, pero no-prolongación de la supervivencia. La radioterapia con comitente y la quimioterapia sistémica muestra el mismo fenómeno.



## **2. Medicamentos utilizados en quimioterapia para el tratamiento de cáncer cervico uterino**

En los últimos 20 años, gracias a la identificación de tratamientos curativos de diversos cánceres mortales, nuevos medicamentos se han incorporado al uso clínico contra cuadros patológicos que antes no admitían tratamiento o se prestaban sólo en forma locales de terapia, como la cirugía y radiación. En la actualidad la quimioterapia coadyuvante es el método que complementa sistemáticamente el tratamiento local de los cánceres.

La naturaleza del tratamiento oncológico y sus métodos fundamentales cambia constantemente. Los protocolos clínicos exploran ahora geneterapias, manipulaciones del sistema inmunitario, estimulación de los elementos hematopoyéticos normales, inducción de diferenciación en tejidos tumorales, e inhibición de la angiogénesis.

En años recientes la identificación de nuevos fármacos se ha ampliado desde el área de los productos naturales más comunes y sustancias semisintéticas como el etopósido, hasta campos totalmente nuevos de investigación que representan la obtención de nuevos conocimientos sobre biología oncológica.

En el cuadro 3 se pueden observar algunos agentes quimioterapéuticos utilizados para el tratamiento del cáncer cérvico uterino, así como se puede observar en la figura 7 los mecanismos y sitios de acción de estos.

### **2.1 El ciclo celular de células normales y neoplásicas :**

Resulta esencial conocer a fondo la cinética de los ciclos celulares para el empleo adecuado de la generación actual de antineoplásicos.

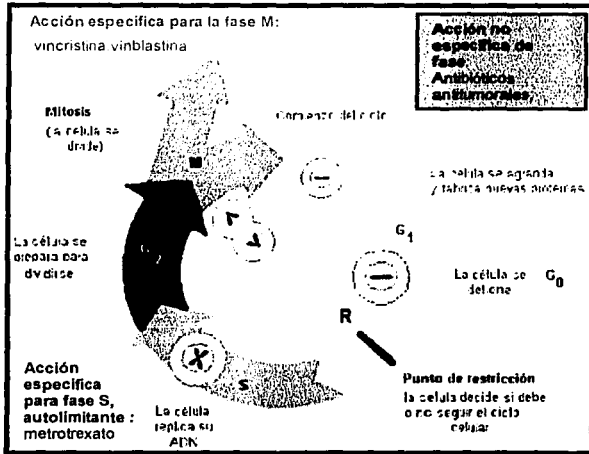
Muchos de los agentes citotóxicos más potentes actúan en fases específicas del ciclo, y por consiguiente actúan sólo contra células que están en proceso de división. Por ello las neoplasias del ser humano que muestran mayor susceptibilidad a las medidas quimioterápicas son las que tienen una gran fracción de proliferación y crecimiento, es decir, un elevado porcentaje de células que están en proceso de división. Asimismo, los tejidos normales que proliferan con rapidez (médula ósea, folículos pilosos y epitelio intestinal) pueden ser lesionados

por algunos de estos antineoplásicos potentes, toxicidad que suele limitar la utilidad de los productos farmacológicos.

Entre células de diversos tipos se advierten diferencias en la duración del ciclo, pero todas muestran un patrón semejante en el proceso de división.

Dicho ciclo puede describirse en la forma siguiente (figura. 4): 1) fase presintética ( $G_1$ ), 2) fase de síntesis de DNA ( $S$ ), 3) fase postsintética, un intervalo que sigue al término de la síntesis de DNA ( $G_2$ ), y 4) aparición de la mitosis ( $M$ ), es decir, las células en fase  $G_2$ , que contienen un doble complemento de DNA, se dividen en dos células hijas  $G_1$ . Cada una puede reanudar inmediatamente el ciclo celular o pasar a una etapa no proliferativa conocida como  $G_0$ . Las células de algunos tejidos especializados se diferencian en células funcionales, que ya no se dividen.

Por otra parte, muchas células, en particular las de neoplasias de crecimiento lento, pueden permanecer en el estado  $G_0$  por largo tiempo, sólo para ser reclutadas y emprender el ciclo de división en una fecha ulterior. Casi todos los antineoplásicos actúan de manera específica en procesos como la síntesis de DNA o el huso mitótico. Otros bloquean la síntesis de precursores de DNA o dañan la integridad de dicho ácido nucleico. Casi todos los antineoplásicos conocidos tienen su mayor eficacia contra células en fase de proliferación activa, pero algunos (llamados con especificidad de fase del ciclo celular como el metotrexato) afectan las células únicamente durante la fase  $S$  o en la mitosis (por ejemplo los alcaloides de la vinca) y no destruirán células que no estén en fase de división. Las células dañadas que cruzan el umbral  $G_1/S$  experimentan apoptosis o muerte celular programada, si el gen p53 está intacto y ejerce su función normal de control cronológico. Si hay mutación del gen mencionado y no se lleva a cabo la desviación hacia la vía de la apoptosis, las células lesionadas y potencialmente mutadas prosiguen a través de la fase  $S$  y así aparecerán como una población farmacorresistente (figura 6). Por tal razón, es de máxima importancia conocer la cinética de los ciclos celulares y los elementos que regulan la proliferación de células normales y cancerosas, para diseñar los regímenes terapéuticos actuales y la búsqueda de nuevos fármacos.



**Figura. 4. Ciclo celular y su relación con los efectos antitumorales de los fármacos.**

***G<sub>1</sub>*** es el periodo que media entre la mitosis y el comienzo de la síntesis de DNA. Se dice que las células en reposo (inactivas, que aún no se preparan para la división celular) están en la fase **G<sub>0</sub>** de la fase **G<sub>1</sub>**. **S** es el periodo de síntesis de DNA, **G<sub>2</sub>** el intervalo premitótico, y **M** el periodo de mitosis.

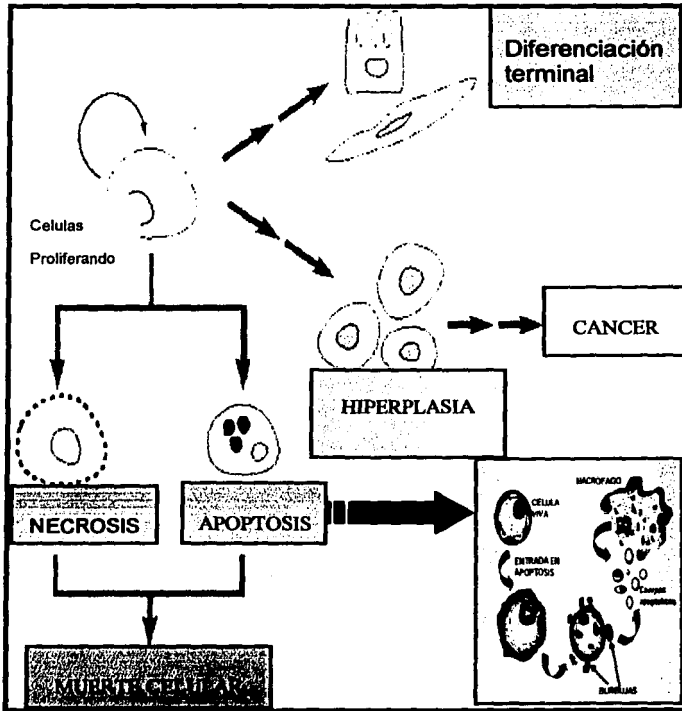


Figura 5. Proliferación Celular

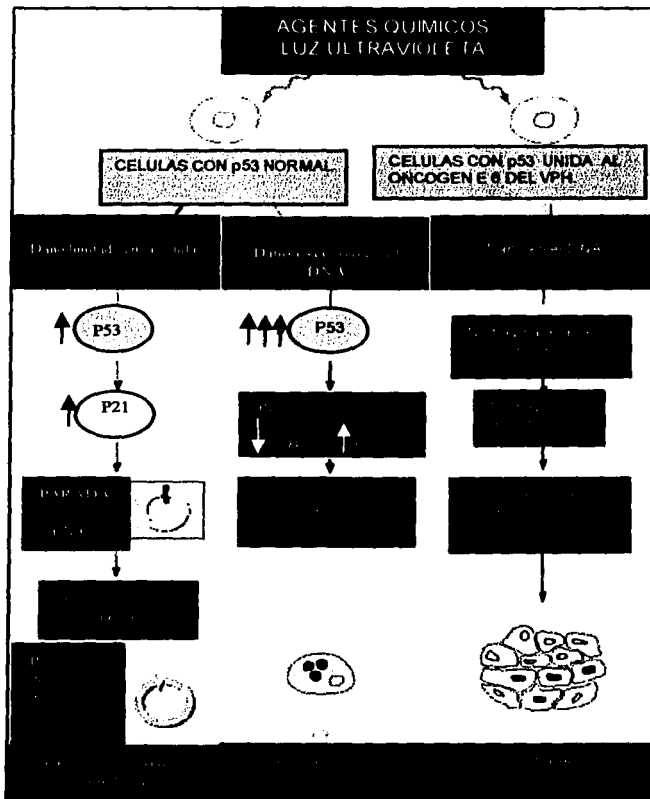


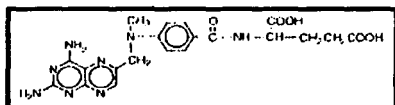
Figura 6. Función normal de p 53 y unido al oncogen del VPH.

**2.2. Equilibrio y eficacia terapéuticos.** No todos los fármacos ni todos los regímenes son inocuos o adecuados para todos los enfermos, a pesar de que existan semejanzas en el cuadro inicial y las etapas de su enfermedad. Hay que considerar factores obvios, como serían las funciones de riñones e hígado, la reserva de médula ósea y el estado de función general del individuo, así como problemas médicos coincidentes. Sin embargo, más allá de estas consideraciones están otros factores menos cuantificables, como el posible curso natural del mino, que se intenta tratar, la voluntad del enfermo para someterse a tratamientos rigurosos, los beneficios y riesgos a largo plazo.

En términos generales se acepta que en los enfermos que tienen un estado nutricional satisfactorio, sin alteraciones metabólicas graves, infecciones ni otras complicaciones, es más factible obtener una mejoría notable con los antineoplásicos que en personas con debilidad profunda. En circunstancias óptimas el paciente también debe tener funciones renales, hepáticas y de médula ósea adecuadas, no sufrir deterioro por la invasión tumoral, no haber sido sometido a quimioterapias previas ni a radiación. Sin embargo, se han obtenido mejorías impresionantes con la quimioterapia, incluso en sujetos con enfermedad avanzada. Aún están en fase de estudio los métodos que permitirían pronosticar con precisión la reactividad de un tumor particular a un agente específico; no obstante, se hacen esfuerzos por definir mejores criterios clínicos y de laboratorio para la selección racional de pacientes antes del tratamiento. A pesar de los esfuerzos para prever la aparición de complicaciones, los antineoplásicos, a semejanza de otros fármacos potentes que tienen sólo selectividad moderada, pueden causar efectos tóxicos profundos. En dichas circunstancias el médico debe contar con medios adecuados para emprender medidas vigorosas de sostén; algunas de ellas se han adoptado ampliamente (por ejemplo., transfusión de plaquetas, alopurinol para evitar la hiperuricemia como complicación, antieméticos más potentes, como son los antagonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, y el uso empírico de antibióticos de amplio espectro en el paciente neutropénico con fiebre).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS MEDICAMENTOS QUE SE UTILIZAN EN LA QUIMIOTERAPIA

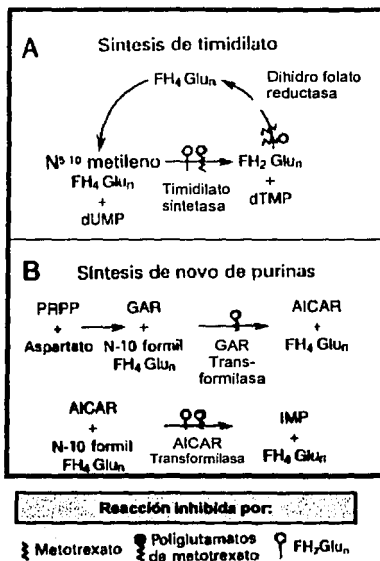
#### 3.1. METOTREXATO (ANÁLOGO DE ACIDO FOLICO)



**Figura 8. Estructura química del Metotrexato**

Los antifolatos, es decir, los antagonistas del ácido fólico, ocupan un sitio especial entre los quimioterapéuticos antineoplásicos, porque produjeron las primeras remisiones notables aunque temporales de la leucemia <sup>19</sup> y también fueron los primeros en curar un tumor sólido como el coriocarcinoma.<sup>20</sup> La cura regular del coriocarcinoma por el metotrexato generó enorme ímpetu para hacer investigaciones sobre la quimioterapia oncológica. El interés por los antagonistas del folato se intensificó con la introducción de regímenes de dosis altas, con disminución de la toxicidad para el huésped por el folato reducido leucovorina (ácido folínico, factor citrovoro); los métodos mencionados ampliaron la utilidad del metotrexato para incluir tumores como el sarcoma osteógeno, que no mejoraba con dosis menores.

El reconocimiento de que el metotrexato, un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, inhibe también directamente las enzimas que dependen de folato en la síntesis de novo de la purina y del timidilato, orientó la atención a obtener análogos antifolato que se dirigieran específicamente como "blancos" del metotrexato a estas otras enzimas folatodependientes (figura 9). Los inhibidores específicos antifolato de la timidilato sintetasa incluyen IO-propargil-5,8-dideazafolato (PDDF, CB3717) y compuestos similares.<sup>21,22</sup> El ácido 5,8-dideazatetrahidrofólico (DDATHF) representa el primer inhibidor antifolato del ribonucleótido de glicinamida transformilasa, que está en fase de estudio en seres humanos.<sup>23</sup>



**Figura 9. Sitios de acción del metotrexato y sus poliglutamatos.**

AICAR, aminoimidazol carboxamida  
 dTMP, timidinmonofosfato  
 dUMP, desoxiuridinmonofosfato  
 FH<sub>2</sub>Glu<sub>n</sub>, poliglutamato de dihidrofolato  
 FH<sub>4</sub>Fglu<sub>n</sub>, poliglutamato de tetrahidrofolato  
 GAR, ribonucleótido de glicinamida  
 IMP, inosinmonofosfato  
 PRPP, 5-fosforribosil-1-pirofosfato.



### 3.1.1. Relación entre estructura y actividad.

El ácido fólico es un factor esencial de los alimentos, y de él deriva una serie de cofactores de tetrahidrofolato que aportan grupos de carbono únicos para la síntesis de precursores de DNA (timidilato y purinas) y RNA (purinas).

La enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) es el sitio principal de acción de casi todos los análogos de folato estudiados hasta la fecha (figuras 9, 10 ). La inhibición de DHFR ejerce efectos tóxicos por depleción parcial de los cofactores de tetrahidrofolato que se necesitan para la síntesis de purinas y timidilato <sup>24</sup>, y por inhibición directa de las enzimas folatodependientes del metabolismo de purina y timidilato por parte de poliglutamatos del metotrexato y de los poliglutamatos de dihidrofolato que se acumulan al inhibirse DHFR<sup>25,26</sup> ( figura 9). Los inhibidores de DHFR difieren en su potencia relativa para bloquear enzimas de diferentes especies. Se han identificado agentes que ejercen poco efecto en enzimas humanas, pero poseen intensa actividad contra infecciones bacterianas y parasitarias. En cambio, el metotrexato es un inhibidor eficaz de DHFR en todas las especies investigadas. Los estudios cristalográficos han indicado las bases atómicas de la enorme afinidad del metotrexato por DHFR<sup>27,28,29</sup> y la especificidad de especie de diversos inhibidores de DHFR.<sup>30,31</sup>

El ácido fólico y muchos de sus análogos son muy polares, por lo que apenas si cruzan la barrera hematoencefálica y necesitan mecanismos específicos de transporte para penetrar en células de mamíferos.<sup>32,33</sup> Dentro de las células se agregan residuos de glutamilo adicionales a la molécula, por acción de la foliopoliglutamato sintetasa.<sup>34</sup> Se han identificado poliglutamatos de metotrexato intracelulares, incluso con seis residuos glutamil. Estos poliglutamatos de mayor peso son virtualmente incapaces de cruzar las membranas celulares, lo cual genera un mecanismo de atrapamiento que pudiera explicar la retención duradera del metotrexato en tumores y tejidos normales como el hígado. Los datos indican que los folatos poliglutamilados tienen una afinidad mucho mayor que el monoglutamato por las enzimas folatodependientes que se necesitan para la síntesis de purina y timidilato, pero no por DHFR.

Se han identificado nuevos antagonistas del folato que aprovechan diferencias en el sistema de penetración del ácido fólico entre algunos tumores y los tejidos normales, como sería médula ósea. El análogo 10-deaza, 10-etil aminopterina (figura 10) es transportado al interior de algunos tumores con mayor eficacia que a los tejidos normales, y es un excelente inhibidor de DHFR; este nuevo compuesto promisorio está en fase de evaluación clínica.<sup>35</sup> También se han sintetizado antagonistas de folato liposolubles, con la intención de "esquivar" el sistema obligado de transporte por la membrana y facilitar la penetración de la barrera hematoencefálica. Uno de los primeros compuestos valorado en cuanto a actividad clínica es el trimetrexato (figura10).

### **3.1.2. Mecanismo de acción.**

Para actuar como cofactor en reacciones de transferencia de un carbono, el ácido fólico debe antes ser reducido por DHFR a la forma de tetrahidrofolato (FH4). Por mecanismos enzimáticos se agregan al FH4 fragmentos de un solo carbono en diversas configuraciones, después de lo cual puede ser transferido en reacciones específicas de síntesis. En un fenómeno metabólico fundamental catalizado por la timidilato sintetasa (figura 9), el 2'-desoxiuridilato (dUMP) es transformado en timidilato, componente esencial del DNA. En la reacción mencionada se transfiere un grupo de un carbono al dUMP a partir de el 5,10-metileno FH4, y el cofactor folato reducido se oxida en dihidrofolato (FH2). Para actuar de nuevo como cofactor se necesita la reducción de FH2 en FH4 por acción de DHFR. Los inhibidores como el metotrexato poseen enorme afinidad por DHFR y evitan la formación de FH4, con lo que se produce una deficiencia intracelular aguda de algunas coenzimas de folato y una acumulación enorme del poliglutamato de FH2 que es un sustrato inhibidor tóxico. Cesan las reacciones de transferencia de un carbono que son de máxima importancia para la síntesis de novo de nucleótidos purínicos y timidilato, y hay interrupción ulterior de la síntesis de DNA y RNA (así como otras reacciones metabólicas vitales). Los efectos tóxicos del metotrexato pueden ser anulados si se administra leucovorina (N5-formil FH4 ácido folínico).

La leucovorina, que es una coenzima de folato totalmente reducida, se incorpora a las células a través de un sistema de transporte mediado por portador específico y es transformada en otros cofactores de folato activos.<sup>36</sup>

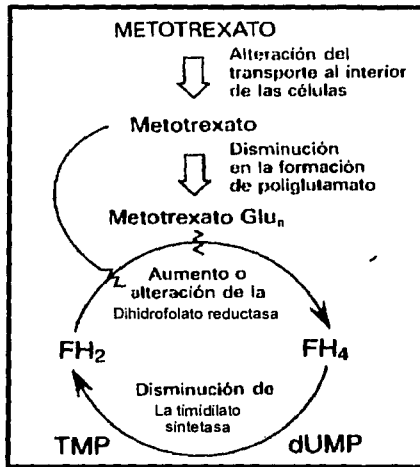
El metotrexato, al igual que casi todos los antimetabolitos, muestra selectividad parcial por células tumorales y toxicidad contra todas las células normales en división rápida, como las del epitelio intestinal y la médula. Los antagonistas del ácido fólico destruyen células durante la fase S del ciclo celular, y tienen su mayor eficacia cuando inician la fase logarítmica de su proliferación.

### **3.1.3. Mecanismo de resistencia a los antifolatos.**

Se han identificado algunos mecanismos bioquímicos de resistencia adquirida al metotrexato (figura 10): 1) transporte deficiente de metotrexato al interior de las células<sup>37,38</sup>, 2) producción de formas alteradas de DHFR con menor afinidad por el inhibidor<sup>39</sup> 3) mayores concentraciones de DHFR intracelular<sup>40</sup>, 4) menor capacidad para sintetizar poliglutamatos de metotrexato<sup>41</sup> y 5) menor actividad de timidilato sintetasa.<sup>42</sup> A los pocos días de administrar metotrexato, aumentan las concentraciones de DHFR en células leucémicas, fenómeno que tal vez refleje la inducción de la síntesis de nueva enzima. Investigaciones recientes han demostrado que la concentración intracelular de la proteína DHFR es regulada a nivel de la eficiencia de la traducción del mRNA, por medio de un mecanismo de autorregulación en el cual dicha proteína puede ligarse a su propio RNA mensajero y controlar la eficiencia de traducción del mismo.<sup>43</sup> Con lapsos grandes de tratamiento aparecen poblaciones de células tumorales que contienen niveles extraordinariamente mayores de DHFR; dichas células contienen múltiples copias génicas de DHFR en cromosomas doble-minúsculos mitóticamente inestables o en regiones estables de tinción homogénea o amplisomas de cromosomas de células neoplásicas. Desde que se le consideró explicación de la resistencia al metotrexato<sup>44</sup>, se piensa que la amplificación génica interviene en la resistencia a muchos agentes antitumorales, como el fluorouracilo y la pentostatina (2-desoxicoformicina).<sup>45</sup> Las pruebas refuerzan la conclusión de que la amplificación

génica de DHFR tiene importancia clínica en algunos pacientes.<sup>42</sup>

Para superar la resistencia, las dosis altas de metotrexato con leucovorina pueden permitir la penetración del fármaco en células con defectos de transporte, y también la acumulación intracelular de metotrexato en concentraciones que inactivan los niveles elevados de DHFR.



**Figura 10 Mecanismo de resistencia de las células tumorales al metotrexato.**

**TMP, timidinofosfato**  
**dUMP, desoxiuridinmonofosfato**  
**FH<sub>2</sub>, dihidrofolato**  
**FH<sub>4</sub>, tetrahidrofolato**  
**Glu<sub>n</sub>, poliglutamato.**

### **3.1.4. Intoxicación general y acción citotóxica.**

Los efectos tóxicos primarios del metotrexato y otros antagonistas del folato utilizados contra el cáncer se producen en células en fase de división rápida de la médula ósea y del epitelio gastrointestinal. Entre cinco y diez días de haber administrado el fármaco se alcanza una incidencia máxima de mucositis, mielosupresión y trombocitopenia que, salvo en caso de disminución en la excreción del medicamento, muestran reversión rápida después de ese lapso.

Además de intoxicación aguda, el metotrexato causa neumonitis, que se caracteriza por infiltrados inflamatorios dispersos que muestran regresión rápida cuando se interrumpe el tratamiento. En algunos casos puede "probarse de nuevo" con el fármaco, sin efectos tóxicos. El origen no es totalmente alérgico.

### **3.1.5. Absorción, destino y eliminación.**

En dosis menores de 25 mg/m<sup>2</sup> el metotrexato se absorbe fácilmente en las vías gastrointestinales, pero cantidades mayores se absorben de manera incompleta, por lo que se prefiere administrarlas por vía intravenosa. Se obtienen concentraciones máximas de 1 a 10 mM en plasma después de usar dosis de 25 a 100 mg/m<sup>2</sup> y se logran concentraciones de 0.1 a 1 mM después de dar dosis altas por venoclisis, como 1.5 g/m<sup>2</sup> o más.<sup>24</sup> Cuando se da por vía intravenosa, el medicamento desaparece del plasma por un mecanismo trifásico.<sup>46</sup> Después de la primera fase, de distribución rápida, surge una segunda, que refleja la depuración por los riñones (vida media de dos a tres horas). La fase terminal tiene una vida media de ocho a 10 h; esta vida terminal media, si se prolonga extraordinariamente en casos de insuficiencia renal, quizás ocasione los principales efectos tóxicos del fármaco en médula ósea y vías gastrointestinales. La distribución del metotrexato en espacios corporales como las cavidades pleural o peritoneal se realiza con lentitud. Sin embargo, si hay expansión de dichos espacios, como sería por líquido de ascitis o derrame pleural, ellos pueden actuar como sitio de depósito y liberación del fármaco y, en consecuencia, hay un

incremento duradero de las concentraciones plasmáticas y toxicosis más intensa. Alrededor de 50% del metotrexato se liga a proteínas plasmáticas y puede ser desplazado de la albúmina plasmática por diversos medicamentos, como sulfonamidas, salicílicos, tetraciclinas, cloranfenicol y fenilhidantoina; hay que tener enorme cuidado si se utilizan dichos medicamentos junto con el artineoplásico. Del fármaco absorbido, 40 a 50% de una dosis pequeña (2.5 a 15 g/kg), y hasta 90% de una dosis mayor (150 g/kg), se excretan sin modificaciones en la orina en un plazo de 48 h, pero ante todo en las primeras ocho a doce horas. Una cantidad pequeña de metotrexato también se excreta por heces, quizá por las vías biliares. El metabolismo del fármaco en seres humanos suele ser mínimo. Sin embargo, después de dosis altas se acumulan los metabolitos e incluye el 7-hidroxi-metotrexato que puede ser nefrotóxico.<sup>24</sup> La excreción del metotrexato por los riñones se realiza por una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. De ese modo, el uso concomitante de fármacos que disminuyen el flujo sanguíneo por los riñones (como serían anti-inflamatorios no esteroides) y los que son nefrotóxicos (como el cisplatino) o son ácidos orgánicos débiles (como aspirina o piperacilina) retrasan la excreción del metotrexato y ocasionan mielosupresión profunda.<sup>47,48,49</sup> Hay que tener enorme precaución al tratar a personas con insuficiencia renal.

El metotrexato se retiene por largo tiempo en la forma de poliglutamatos; por ejemplo, durante semanas en los riñones y meses en el hígado. Hay datos también de recirculación entero-hepática.

Es importante destacar que las concentraciones de metotrexato en líquido cefalorraquídeo son sólo 3% de las correspondientes a la circulación general en equilibrio dinámico; por tal motivo, es probable que los regímenes de dosis estándar no destruyan células neoplásicas del sistema nervioso central. Cuando se dan dosis altas de metotrexato ( $>1.5 \text{ g/m}^2$ ), seguidas de "rescate" con leucovorina, pueden alcanzarse concentraciones citotóxicas del metotrexato en el sistema nervioso central.

### 3.1.6. Aplicaciones terapéuticas.

La administración de metotrexato en dosis altas tiende a generar toxicosis grave, por lo que deben utilizarla sólo quimioterapeutas expertos que puedan vigilar en forma seriada las concentraciones de metotrexato en plasma. Si las cifras del fármaco medidas 48 h después de la administración son de 1 mM o mayores, deben administrarse dosis más altas de leucovorina (100 mg/m<sup>2</sup>) hasta que la concentración plasmática del metotrexato disminuya a menos de la cifra umbral tóxica de  $2 \times 10^8$  M.<sup>47</sup> Con precauciones apropiadas, los protocolos anteriores son relativamente atóxicos. Es indispensable conservar la diuresis con un gran volumen de orina alcalina, porque el metotrexato se precipita en los túbulos renales si la orina es ácida. En presencia de derrames de origen canceroso, la eliminación lenta puede ocasionar toxicosis profunda.

### 3.1.7. Toxicidad clínica.

Los efectos tóxicos primarios del metotrexato, según se señaló, se manifiestan en la médula ósea y el epitelio intestinal. Los pacientes que la sufren pueden estar en peligro de mostrar hemorragia espontánea o una infección mortal, y pueden necesitar transfusión profiláctica de plaquetas y antibióticos de amplio espectro si tienen fiebre. Los efectos adversos suelen desaparecer en término de dos semanas, pero en individuos con función renal deficiente que excretan con lentitud el medicamento puede haber supresión duradera de la médula ósea.

Es importante disminuir la dosis del fármaco en proporción a cualquier decremento en la depuración de creatinina. Otros efectos tóxicos del metotrexato son alopecia, dermatitis, neumonitis intersticial, nefrototoxicosis, deficiencia en la oogénesis, aborto espontáneo y teratogénesis. La disfunción hepática suele ser reversible, pero a veces culmina en cirrosis después de la administración continua por largo tiempo. La administración intrarraquídea del metotrexato suele causar meningismo, y una respuesta inflamatoria en líquido cefalorraquídeo. En raras ocasiones se advierten convulsiones, coma y muerte. La leucovorina no revierte la neurotoxicosis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### 3.2. FLUOROURACILO (ANALOGO DE PIRIMIDINA)

Los agentes de esta categoría incluyen fármacos diversos e interesantes que tiene capacidad para inhibir la biosíntesis de nucleótidos pirimídicos, o remedar la acción de estos metabolitos naturales, al grado que interfieren en funciones celulares vitales, la síntesis o la función de ácidos nucleicos . El 5 - fluorouracilo (figura 11), inhibe eficazmente la función de RNA, el procesamiento y la síntesis de timidilato o ambas funciones.

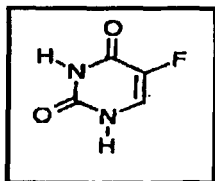


Figura11. Estructura química de 5-fluorouracilo (5-FU)

#### 3.2.2. Mecanismo de acción.

Para ejercer su actividad citotóxica como se representa en la figura 12, el 5 - fluorouracilo necesita conversión enzimática hasta la forma de nucleótido (ribosilación y fosforilación). Se sabe de varios mecanismos para la formación del nucleótido de 5'-monofosfato (F- UMP) en células animales. El 5-FU puede ser transformado en fluorouridina por la uridinfosforilasa, para seguir hasta F-UMP por la uridincinasa o reaccionar directamente con 5-fosforribosil - 1 - pirofosfato, (PRPP), en una reacción catalizada por la orotatofosforribosil transferasa, una enzima, hasta, formar F-UMP. Para este último compuesto se cuenta con varias vías metabólicas, incluidas la incorporación de RNA. Una secuencia relativa que es crucial para la actividad antineoplásica incluye reducción del nucleótido difosfato por la enzima difosfato de ribonucleótido reductasa hasta el nivel de

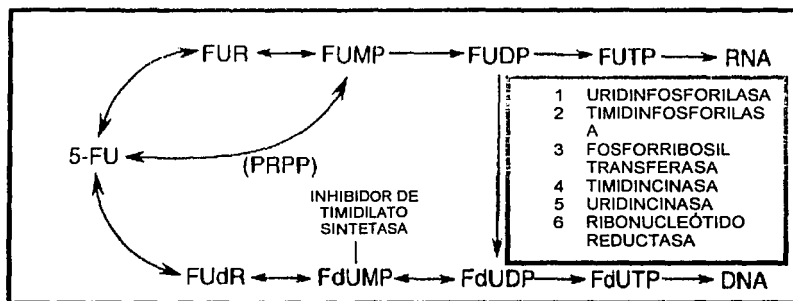


desoxinucleótido y la formación final de 5-fluoro-2'-desoxiuridina-5'-fosfato (F-dUMP), 5-FU también puede ser convertido directamente en 5-FUdR desoxirribósido por la timidinfosforilasa y en el siguiente paso a F-dUMP, que es un inhibidor potente de la síntesis de timidilato por acción de la timidincinasa. Esta vía metabólica compleja para la obtención de F-dUMP puede ser "esquivada" por el empleo de desoxirribonucleósido de fluorouracilo - floxuridina (fluorodesoxiuridina, FUdR) que es convertido directamente en F-dUMP por la timidincinasa.

La interacción entre F-dUMP y la enzima timidilato sintetasa ocasiona delección de TTP, un constituyente necesario de DNA (figura 12 ). El cofactor de folato, 5,10-metilentetrahidrofolato y F-dUMP, forman un complejo ternario de enlaces covalentes con la enzima; dicho complejo inhibitor se asemeja al estado de transición que se forma durante la reacción enzimática normal cuando se transforma dUMP en timidilato. El complejo fisiológico evoluciona hasta la síntesis de timidilato por transferencia del grupo metileno y dos átomos de hidrógeno tomados del folato para formar dUMP, pero esta reacción es bloqueada por el complejo inhibitor, por estabilidad del enlace de flúor y carbono en F-dUMP; de ello hay una inhibición sostenida de la enzima.<sup>50</sup>

El 5-fluorouracilo también es incorporado en RNA y DNA. En células tratadas con el antineoplásico, F-dUTP y dUTP (el sustrato que se acumula después de bloquear la reacción de timidilato sintetasa), se incorporan en DNA en lugar de TTP fisiológico agotado. No se ha precisado la importancia de la incorporación de F-dUTP y dUTP en el ácido ácido.<sup>51</sup> Es probable que la incorporación del desoxiuridilato, el fluorodesoxiuridilato o ambos compuestos en el DNA ponga en marcha un proceso de separación - reparación; dicho proceso puede ocasionar rotura del filamento de DNA, porque para la reparación de este ácido se necesita TTP, pero falta este sustrato a consecuencia de la inhibición de la timidilato sintetasa.<sup>52</sup> La incorporación de 5-FU en RNA también ocasiona toxicosis, como consecuencia de los efectos principales en el procesamiento y las funciones de RNA.<sup>53,54</sup>

Se han identificado mecanismos bioquímicos que guardan relación con la resistencia a los efectos citotóxicos del 5-FU o la floxuridina; los mecanismos en cuestión incluyen pérdida de la actividad de las enzimas (o actividad menor) necesarias para activar el 5-FU, disminución del nivel de la pirimidinmonofosfato cinasa (que disminuye la incorporación en RNA); amplificación de la timidilato sintetasa<sup>55</sup> y alteración de la timidilato sintetasa que no es inhibida por F-dUMP.<sup>56</sup> Investigaciones recientes han demostrado que el nivel de timidilato sintetasa es controlado estrictamente por un mecanismo de retroalimentación autorreguladora por el cual la proteína timidilato sintetasa interactúa con su propio RNA mensajero y controla su eficiencia de traducción; este mecanismo permite la modulación rápida del nivel de timidilato sintetasa necesario para la división celular y también puede ser un medio importante por el cual las células cancerosas se vuelvan rápidamente insensibles a los efectos del 5-fluorouracil.<sup>57,58</sup> Al parecer, algunas células cancerosas poseen concentraciones insuficientes de 5,10-metilentetrahidrofolato, por lo que no forman niveles máximos del complejo ternario inhibido, con la timidilato sintetasa. La adición de folato exógeno en la forma de 5-formil-tetrahidrofolato (leucovorina) intensifica la formación del complejo en experimentos de laboratorio y clínicos, y muestra una mayor respuesta al 5-FU en estudios en seres humanos.<sup>59,60</sup> Excepto los fondos comunes insuficientes de folato intracelular, no se sabe cuál de los demás mecanismos (si los hay) conlleva resistencia clínica al 5-FU y sus derivados.<sup>61</sup> Además de la leucovorina, otros agentes se han combinado con 5-FU en esfuerzos por intensificar la actividad citotóxica por medio de modulación bioquímica. Los agentes en cuestión y los mecanismos propuestos de interacción se muestran en el cuadro 1. Las combinaciones más interesantes en clínica con el 5-FU incluyen metotrexato, interferón, leucovorina o cisplatino, todos los cuales están en investigación para establecer su utilidad clínica definitiva. El metotrexato, al inhibir la síntesis de purina y agrandar los fondos comunes celulares de PRPP, intensifica la activación de 5-FU y también su actividad antitumoral, pero hay que utilizarlo antes de este último en vez de después del fluorouracilo.



**Figura 12 . Mecanismo de acción de 5-fluorouracilo (5-FU)**

**FUDP, floxuridindifosfato**

**FUMP, floxuridinmonofosfato**

**FUTP, floxuridintrifosfato**

**FUdR, fluorodesoxiuridina**

**FdUDP, fluorodesoxiuridindifosfato**

**FdUMP, fluorodesoxiuridinmonofosfato**

**FdUPT, fluorodesoxiuridintrifosfato**

**PRPP, 5-fosforribosil-L-pirofosfato.**

### 3.2.3. Absorción, destino y eliminación

5-FU y floxuridina se administran por vía parenteral, porque después de ingeridos, su absorción es impredecible e incompleta. La degradación metabólica se realiza en muchos tejidos, en particular el hígado. La floxuridina es transformada en 5-FU por las fosforilasas de timidina o desoxiuridina, y este último compuesto es inactivado por reducción del anillo pirimidínico, reacción que está a cargo de la dihidropirimidindeshidrogenasa presente en hígado, mucosa intestinal y otros tejidos. La deficiencia hereditaria de esta enzima hace que aumente enormemente la sensibilidad al fármaco.<sup>62</sup> (Lu y col., 1993). Los sujetos excepcionales que no tienen dicha enzima pueden manifestar efectos de intensa toxicidad del fármaco después de recibir dosis habituales. El producto de dicha reacción 5-Fluoro - 5, 6-

dihidrouracilo se degrada finalmente en  $\alpha$  fluoro - $\beta$  - alanina.<sup>63,64</sup>

La administración, intravenosa rápida de 5-FU produce concentraciones plasmáticas de 0.1 a 1.0 mM; la vida media plasmática es de 10 a 20 min. La excreción por orina, después de una dosis única intravenosa de 5-FU explica sólo 5 a 10% en 24 h. El hígado contiene grandes concentraciones de dihidropiridindeshidrogenasa, por lo que no es necesario modificar la dosis del fármaco en individuos con disfunción de dicha glándula, tal vez porque hay degradación del medicamento en sitios extrahepáticos o por la cantidad extraordinaria de esta enzima en dicha glándula. En goteo intravenoso continuo durante 24 a 120 h se logran concentraciones plasmáticas de 5-FU en límites de 0.5 a 8.0  $\mu$ M. El fármaco penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo y después de administrarle dosis habitual se detectan incluso durante 12 h concentraciones mayores de 0.01 mM.<sup>65</sup>

#### **3.2.4. Aplicaciones terapéuticas 5 - Fluorouracilo**

La experiencia acumulada con este fármaco (Aduvicol) indica que produce respuestas parciales en 10 a 30% de pacientes con carcinomas metastásicos de la glándula mamaria vías gastrointestinales, se han señalado efectos beneficiosos en hepatoma y en los carcinomas de ovario, cuello uterino, vejiga, próstata, páncreas y zonas bucofaríngeas. La dosis recomendada en individuos de "riesgo promedio" con buen estado nutricional y función hematopoyética adecuada es de 12 mg/ kg/día durante cuatro días en inyección rápida, seguidos de 6mg/kg en días sucesivos alternos hasta un total de cuatro dosis si no se observan efectos tóxicos. En dicho régimen, la dosis diaria máxima se ha establecido arbitrariamente en 800 mg. Otros regímenes utilizan dos diarias de 500 mg/m<sup>2</sup> durante cinco días, repetidos en ciclos mensuales. Si se usa junto con leucovorina habrá que disminuir las dosis diarias de 5-FU entre 375 y 425 mg/m<sup>2</sup> durante cinco días, a causa de mucositis y diarrea.

### **3.2.5. Toxicidad clínica.**

Los síntomas adversos incipientes en un ciclo de tratamiento son anorexia y náusea; después de ellos surgen estomatitis y diarrea, que constituyen signos prodromáticos fiables que se han administrado una dosis suficiente. En todas las vías gastrointestinales surgen úlceras en la mucosa, que pueden ocasionar diarrea fulminante, choque y muerte, ante todo en individuos que reciben 5 - FU en venoclisis continua o los que reciben 5 - FU con leucovorina. Los principales efectos tóxicos de regímenes con administración intravenosa rápida son consecuencia de la acción mielosupresora de los fármacos. La leucopenia más profunda por lo común surge entre nueve y catorce días después de la primera inyección del fármaco. También se observa a veces trombocitopenia y anemia. No es raro advertir la caída del cabello, que a veces culmina con alopecia total, cambios ungueales, dermatitis e hiperpigmentación y atrofia de la piel. Se sabe de algunas manifestaciones neurológicas, como el síndrome cerebeloso agudo, y se ha observado una mielopatía después de la administración intrarraquídea de 5 - FU. También hay informes de toxicidad para el corazón, en particular dolor retrosternal agudo, con signos de izquemia en electrocardiograma.

### 3.3. VINBLASTINA Y VINCRISTINA (ALCALOIDES DE VINCA)

#### 3.3.1. Propiedades químicas

Los alcaloides de la Vinca (figura 13), agentes antimitóticos, son compuestos diméricos asimétricos.

Las diferencias pequeñas de estructura ocasionan cambios extraordinarios en la toxicidad y espectro antitumoral en los alcaloides de la Vinca.

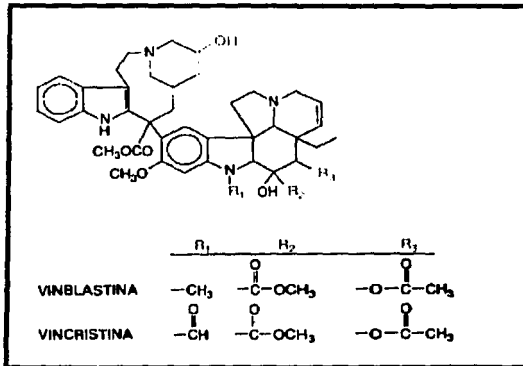


Figura 13. Estructura química de vinblastina y Vincristina.

#### 3.3.2. Mecanismos de acción.

Los efectos de los alcaloides de la Vinca son específicos de cada fase del ciclo celular, bloqueando las células que están en mitosis. Las actividades biológicas de estos productos se explican por su capacidad de ligarse específicamente a la tubulina y bloquear la facultad de dicha proteína para polimerizarse en microtúbulos. Cuando las células se incuban con la vinblastina hay disolución de los microtúbulos, y se forman cristales fuertemente regulares que contienen 1 mol

de vinblastina unida, por cada mol de tubulina. Por la alteración de los microtúbulos del aparato mitótico se detiene la división celular en metafase. Al no haber un huso mitótico intacto, los cromosomas pueden dispersarse en todo el citoplasma (mitosis "de explosión") o agruparse en cúmulos raros, como esferas o estructuras estelares. La incapacidad de segregar ordenadamente los cromosomas durante la mitosis quizá culmine en la muerte celular. Las células normales y las cancerosas expuestas a los alcaloides de la vinca muestran cambios característicos de la apoptosis.<sup>66</sup>

Además de su intervención definitiva en la formación de los husos mitóticos, los microtúbulos intervienen en otras funciones celulares, como movimiento, fagocitosis y transpone axónico. Los efectos adversos de los alcaloides de la vinca, como su neurotoxicidad, quizá se deban a perturbación de las funciones mencionadas.

### **3.3.3. Acciones citotóxicas.**

Vincristina y vinblastina, poseen efectos antitumorales potentes y selectivos, si bien sus efectos en tejido normal difieren en grado considerable. La vincristina es un componente estándar de regímenes para tratar leucemias y tumores sólidos y se usa a menudo en el tratamiento de linfomas en adultos. La acción mielosupresora limitada de la vincristina la convierte en un componente útil de diversos regímenes de combinación, en tanto que la falta de neurotoxicidad de la vinblastina constituye una ventaja neta en los linfomas recidivantes y en combinación con el cisplatino. La vincristina se ha utilizado ante todo en protocolos experimentales con cisplatino en el tratamiento de cáncer del pulmón.

### **3.3.4. Mielosupresión**

La leucopenia más profunda después de usar vinblastina se observa siete a diez días después de administrar dicho fármaco. La vincristina en las dosis usuales, de 1.4 a 2 mg / m<sup>2</sup>, disminuye poco los elementos formes de la sangre. Los dos

agentes producen caída del cabello y celulitis local si se extravasan. En raras ocasiones, después de usar vincristina surge el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

### **3.3.5. Toxicidad en el sistema nervioso.**

Los dos derivados mencionados pueden causar síntomas neurotóxicos, pero la vincristina tiene efectos acumulativos predecibles. Los signos más frecuentes y tempranos son insensibilidad y hormigueo de las extremidades, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, y debilidad de los músculos distales de las extremidades. Los cambios sensoriales por lo común no justifican la disminución inmediata de la dosis, pero la pérdida de la función motora debe obligar al clínico a reevaluar el plan terapéutico, y en casi todos los casos a interrumpir el uso del fármaco. En raras ocasiones ocurre parálisis de cuerdas vocales o pérdida de la función de los músculos extraoculares. Las dosis altas de vincristina ocasionan estreñimiento u obstipación intensos. La aplicación intrarraquídea inadvertida de vincristina causa neurotoxicosis central devastadora e invariablemente mortal, con convulsiones y coma irreversible.<sup>67</sup>

### **3.3.6. Absorción, destino y eliminación.**

Los dos fármacos se metabolizan extensamente en el hígado, y los productos conjugados y los metabolitos se excretan por la bilis.<sup>68</sup>

Sólo una fracción pequeña de la dosis administrada (menos de 15%) aparece sin modificaciones en la orina. En individuos con disfunción hepática (bilirubina mayor de 3 mg/dl) es conveniente disminuir 75% de la dosis de cualquiera de los alcaloides de la Vinca, aunque no se han establecido pautas firmes para hacer ajustes de dosis. La farmacocinética de cada uno de estos compuestos es similar, y su vida media es de 1 a 20 h para la vincristina, de 3 a 23 h para la vinblastina.<sup>68</sup>



### **3.3.7. Aplicaciones terapéuticas.**

El sulfato de vinblastina (Velban, Velsar) se aplica por vía intravenosa; hay que tomar precauciones especiales para no extravasarla en plano subcutáneo, porque puede causar irritación y úlceras dolorosas. El fármaco no debe inyectarse en una extremidad con deficiencia circulatoria. Después de una sola dosis de 0.3 mg/kg de peso corporal la mielosupresión llega a su máximo en un lapso de siete a 10 días. Si no se logra un nivel moderado de leucopenia (unas 3 000 células/ mm<sup>3</sup>) la dosis semanal puede aumentarse poco a poco a incrementos de 0.05 mg/kg.

### **3.3.8. Toxicidad clínica vinblastina.**

La leucopenia que surge después de administrar vinblastina suele alcanzar su grado máximo en término de siete a diez días, después de lo cual se observa recuperación del cuadro hematológico en término de siete días. Otros efectos tóxicos de la vinblastina se refieren a las manifestaciones neurológicas. A veces se detectan alteraciones gastrointestinales como náusea, vómito, anorexia y diarrea. Se ha señalado también el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (ADH), así como casos de toxicidad cardíaca isquémica. En ocasiones el enfermo muestra caída del cabello, mucositis bucal y dermatitis. La extravasación durante la inyección puede ocasionar celulitis y flebitis, La inyección local de hialuronidasa, y la aplicación de calor moderado en la zona, pueden ser útiles para dispersar el medicamento.

El sulfato de vincristina (Oncovin, Vincasar pfs y otros), en combinación con corticosteroides, constituye el tratamiento más indicado para inducir la remisión de leucemias en niños; las dosis óptimas de estos fármacos son: vincristina intravenosa, 2 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada semana, y prednisona oral, 40 mg/m<sup>2</sup>/día. Si el fármaco se administra con una frecuencia mayor que cada siete

días, o en dosis más altas, las manifestaciones tóxicas parecen aumentar, sin mejoría proporcional en la tasa de respuestas.

La vincristina tiene un espectro de actividad clínica semejante al de la vinblastina, pero hay diferencias notables entre ellas. Un signo importante es la resistencia cruzada incompleta entre las dos, dato extraordinario ante la enorme semejanza de sus estructuras químicas y su mecanismo común de acción. Se emplea con mecloretamina, prednisona y procarbazona (el llamado régimen MOPP) siendo el tratamiento estándar en fases avanzadas de la enfermedad (III y IV).<sup>70</sup>

### **3.3.9. Toxicidad clínica vincristina.**

Los síntomas tóxicos de la vincristina provienen principalmente del ataque del sistema nervioso. Las manifestaciones más intensas en esta esfera pueden evitarse o revertirse al interrumpir el uso del fármaco o disminuir la dosis en cuanto se observa disfunción motora. Puede evitarse estreñimiento intenso, que a veces ocasiona cólico y obstrucción, por medio de un programa profiláctico de laxantes y agentes hidrófilos, y dicho problema por lo regular surge sólo con dosis mayores de 2 mg/m<sup>2</sup>.

La alopecia se observa en cerca de 20% de personas que reciben vincristina; sin embargo, siempre es reversible, a menudo sin necesidad de interrumpir el uso del producto. La leucopenia, aunque menos común que con la vinblastina, puede aparecer con la vincristina y se han señalado casos ocasionales de trombocitopenia, anemia, poliuria, disuria, fiebre y síntomas gastrointestinales. También se ha indicado la aparición de toxicidad isquémica del corazón. En algunos casos, durante la administración de vincristina se ha observado síndrome de hiponatremia, aunado a una concentración alta de sodio en orina y secreción inapropiada de hormona antidiurética. Ante el rápido efecto de los alcaloides de la vinca es aconsejable asumir precauciones apropiadas para evitar la complicación de la hiperuricemia, lo cual se logra mediante la administración de alopurinol.

### 3.4. ETOPOSIDO (EPIPODOFILOTOXINA)

Un glucósido semisintético de principio activo podofilotoxina, muestran notable actividad terapéutica en algunas neoplasias del ser humano, como sería la leucemia en niños, el carcinoma de células pequeñas, tumores testiculares, e.t.c.. El derivado se denomina etopósido (VP-16-213).

El etopósido (figura 14) no tiene efectos en la estructura y función microtulares en las concentraciones usuales.

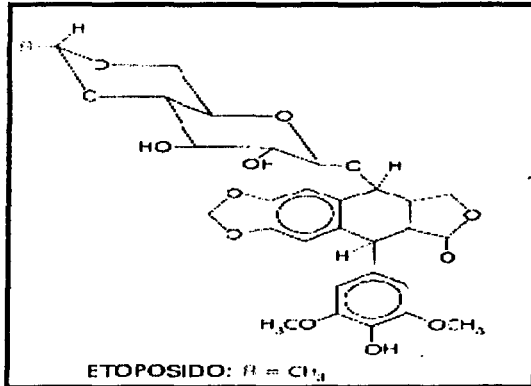


Figura 14. Estructura química del Etoposido

#### 3.4.1. Mecanismo de acción

El etopósido y el tenipósido muestran semejanza en sus efectos y en su espectro contra tumores en el ser humano. A diferencia de la podofilotoxina, no detienen las células en mitosis, sino que forman un complejo ternario con una topoisomerasa II y DNA. Este complejo ocasiona roturas en el DNA de doble filamento, pero el paso del filamento y el "resellado" u obturación de la rotura que normalmente surgen después de que la topoisomerasa se liga a DNA, quedan inhibidos por la acción

del fármaco. La enzima queda unida al extremo libre de la cadena o filamento roto de DNA, de modo que se acumulan roturas en el ácido desoxirribonucleico y la célula muere.<sup>71</sup> Las células que estén en las fases S y G2 del ciclo son más sensibles al etoposido y al tenipósido. Las células resistentes muestran amplificación del gen *mdr-1*, que codifica el transportador de salida medicamentosa P-glicoproteína, mutación o subexpresión de la topoisomerasa II, o mutaciones del gen supresor tumoral p53, un componente necesario de la apoptosis o vía de la muerte celular.<sup>72</sup>

#### **3.4.2. Absorción, destino y eliminación**

La administración oral de etopósido (Vepesid; VP-l6-213) ocasiona una absorción variable del fármaco, de 50% en promedio. Con la inyección intravenosa se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 30 mg/ml; se advierte un patrón bifásico de depuración, con una vida media terminal de seis a ocho horas en sujetos con función renal normal. Cerca de 40% de una dosis administrada se excreta intacta por la orina. En individuos con función renal deficiente debe disminuirse la dosis en proporción a la reducción de la depuración de creatinina.<sup>73</sup> Las concentraciones de etopósido en el líquido cefalorraquídeo son de 1 a 10% de las correspondientes al plasma.

#### **3.4.3. Toxicidad clínica.**

Un efecto tóxico del etopósido que limita su dosificación es la leucopenia, que alcanza su grado máximo entre 10 y 14 días del uso del fármaco; el restablecimiento ocurre a las tres semanas. La trombocitopenia es menos frecuente, y por lo regular no tan intensa. En 15% de los sujetos tratados por vía intravenosa y en 55% de los tratados por vía oral surgen náusea, vómito, estomatitis y diarrea. La alopecia es común, pero reversible. Se ha observado fiebre, flebitis, dermatitis y reacciones alérgicas que incluyen anafilaxia. La toxicidad para el hígado es particularmente evidente después de administrar dosis

altas con fines experimentales. En lo que se refiera al etopósido y al tenipósido, la toxicidad es mayor en personas con disminución de la albúmina sérica, efecto que depende del decremento de la unión del etopósido a proteínas.<sup>74</sup>

### 3.5. DOXORRUBICINA (ANTIBIÓTICO)

Este antibiótico antracíclico y sus derivados se cuentan entre los agentes antitumorales más importantes. Es producido por el hongo *Streptococcus peuceitius* var; la doxorrubicina posee actividad más amplia contra neoplasias del ser humano, incluso algunos tumores sólidos. La utilidad clínica de este agente queda limitada por la rara aparición de cardiomiopatía, cuya presencia depende de la dosis total del fármaco; suele ser irreversible. En la búsqueda de sustancias con gran actividad antitumoral pero poca toxicidad en corazón, se han preparado y estudiado cientos de derivados antraciclínicos y compuestos similares.

#### 3.5.1. Propiedades químicas.

Posee una estructura anular tetraciclínica con un azúcar poco común, la daunosamina, unida por enlace glucosídico. Los agentes citotóxicos de esta categoría tienen fracciones quinona e hidroquinona en anillos vecinos, lo cual les permite actuar como agentes receptores y donadores de electrones. La estructura química de doxorrubicina, es la siguiente:

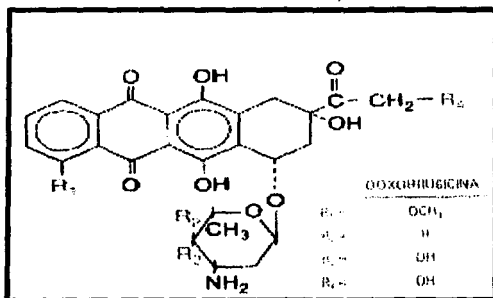


Figura 15. Estructura química de la Doxorrubicina

### 3.5.2. Mecanismos de acción.

La doxorubicina se intercala en DNA y de ese modo afecta muchas funciones de éste que inhiben la síntesis de DNA y RNA. Se producen roturas en filamentos solos o dobles, como ocurre en el intercambio de cromátides hijas. Por tanto, la antraciclina es mutágena y carcinógena. Se piensa que la rotura de DNA es mediada por la acción de la topoisomerasa II<sup>75</sup> o por la generación de radicales libres. Las antraciclina reacciona con la reductasa de citocromo P450 en presencia del fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamida reducido (NADPH), para formar productos intermediarios radicales de semiquinona, que a su vez reaccionan con oxígeno para producir radicales de anión en superóxido. Este genera peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo

(-OH) fuertemente destructores de las células. La interacción de doxorubicina con el hierro<sup>76</sup> estimula notablemente la producción de radicales libres. Además, las reacciones de transferencia de electrones intramoleculares, propias de los intermediarios semiquinónicos hacen que se generen otros radicales y, por ello, surgen agentes potentes de alquilación. Según los expertos, defensas enzimáticas como la superóxido dismutasa y la catalasa contribuyen notablemente a proteger a las células contra la toxicidad de las antraciclina, y dichas defensas pueden ser intensificadas por antioxidantes exógenos como el  $\alpha$ -tocoferol o por el quelador de hierro ADR-529 (llamado antes ICRF-187), o la amifostina (WR-2721; llamada antes etiofos) y su metabolito activo (WR-1065), que protege de toxicidad al corazón.<sup>77,78</sup> La antraciclina también interactúa con las membranas celulares, y alteran sus funciones, lo cual puede revestir importancia en los efectos antitumorales y la toxicidad cardiaca de dichos medicamentos.<sup>79</sup>

Los compuestos que inhiben la función de DNA, provocan toxicidad máxima durante la fase S del ciclo celular. Con bajas concentraciones del fármaco las células pasan por la fase mencionada y fallecen en G2.

En poblaciones de células tumorales expuestas a la antraciclina se advierte resistencia pleiotrópica a ellas; al parecer, es consecuencia de la salida

apresurada de la antracíclica y otros agentes desde las células. Se ha dicho que tal fenómeno intermedio interfiere la glucoproteína P sintetizada en gran cantidad, como consecuencia de amplificación génica.<sup>80</sup> Otros cambios bioquímicos en células resistentes son una mayor actividad de glutatión, peroxidasa<sup>81</sup> y disminución de la actividad de topoisomerasa II.<sup>82</sup>

### **3.5.3. Absorción, destino y eliminación**

Doxorrubicina se administra comunmente por la vena y desaparece rápidamente en plasma. La curva de desaparición de la doxorrubicina es multifásica y su vida medias de eliminación. En el corazón, los pulmones, los riñones, el hígado y el bazo se advierte una captación rápida de los medicamentos. Los productos no cruzan la barrera hematoencefálica.

La doxorrubicina se elimina por conversión metabólica en compuestos menos activos o inactivos. La doxorrubicina se transforma en doxorrubicinol, agliconas y en otros derivados.

### **3.5.4. Aplicación terapéutica**

El clorhidrato de doxorrubicina.(Adramicin, Rubrex) se distribuye en presentación intravenosa. La dosis recomendada, de 60 a 75 mg/m<sup>2</sup> en goteo intravenoso rápido en una sola sesión, se repite después de 21 días. El operador tendrá mucho cuidado de no ocasionar extravasación, porque el fármaco posee intensa acción vesicante local y puede causar necrosis tisular.

El fármaco posee actividad demostrable en carcinomas del cuello uterino.<sup>83</sup>



### 3.5.5. Toxicidad clínica

Las principales complicaciones que limitan la dosis son la mielosupresión y la leucopenia, que suele alcanzar su grado máximo durante la segunda semana de la terapia; el cuadro hematológico se recupera hacia la cuarta semana; la trombocitopenia y la anemia por lo común siguen un patrón similar, pero son menos intensas. Es frecuente observar estomatitis, trastornos gastrointestinales y alopecia, pero son reversibles. Las estrías eritematosas cerca del sitio de administración intravenosa (estrías de doxorubicina) constituyen una reacción alérgica local benigna, que es importante no confundir con extravasación. En ciertos casos se advierte hiperemia facial, conjuntivitis y epifora. El medicamento puede mostrar grave toxicidad local en tejidos radiados como piel, corazón, pulmones, esófago y mucosa gastrointestinales; estas reacciones pueden surgir incluso cuando no se administran concomitantemente la farmacoterapia y la radioterapia.

La cardiomiopatía es una característica singular de los antibióticos antracíclínicos. Pueden surgir dos tipos de cardiomiopatías. 1) Una forma aguda se caracteriza por datos electrocardiográficos anormales, con alteraciones de la onda ST-T y arritmias; un cuadro breve que rara vez constituye un problema grave. Los estudios cineangiográficos han demostrado disminución aguda reversible en la fracción de expulsión 24 h después de administrar una sola dosis. Una manifestación demasiado intensa del daño agudo del miocardio, el "síndrome de pericardi-miocarditis", puede caracterizarse por perturbaciones graves en la conducción de impulsos e insuficiencia congestiva franca que a menudo se acompaña de derrame pericárdico. 2) La toxicidad crónica acumulativa relacionada con las dosis se manifiesta por insuficiencia cardíaca congestiva que no mejora con digitálicos. En estos casos la mortalidad rebasa 50%. Una dosis total de doxorubicina de apenas 250 mg/m<sup>2</sup> puede resultar tóxica para el miocardio.

### 3.6. BLEOMICINA (ANTIBIÓTICO)

La bleomicina constituye un grupo importante de agentes antineoplásticos, como producto de fermentación de *Streptomyces verticillus*. El medicamento utilizado en seres humanos es una mezcla de dos péptidos quelantes de cobre, bleomicinas A2 y B2. Los fármacos de esta categoría difieren solamente en su amino terminal que puede ser alterado al agregar algunas aminos al medio de fermentación. Es grande la variación en la toxicidad y la actividad antitumoral de las diversas bleomicinas producidas por fermentación.

Las bleomicinas han despertado interés por su notable actividad antitumoral contra carcinomas escamosos de cabeza, cuello y pulmones, linfomas y tumores testiculares, y su novedosa capacidad de desdoblar DNA. Tienen efecto mielo supresor e inmunosupresor mínimo, pero causan efectos adversos cutáneos y pulmonares raros. Sus toxicidades no se sobreponen con las de otros fármacos, y poseen un mecanismo peculiar de acción. Por ambas razones las bleomicinas han adquirido gran importancia en combinación con otros quimioterápicos.

#### 3.6.1. Propiedades químicas

Las bleomicinas son glucopéptidos básicos hidrosolubles. Las estructuras de las bleomicinas A2 y B2 se ilustran en la figura 16. El centro la molécula de bleomicina es una estructura compleja ligada al metal que contiene un cromóforo pirimidínico unido a propionamida una cadena lateral  $\beta$ -aminoalanina amida, y los azúcares L-glucosa y 3-O carbamoil-D-manosa. Unidos al núcleo están una cadena tripeptídica y un ácido bitiazol carboxílico terminal; este último segmento se liga al DNA. Las bleomicinas forman complejos con diversos metales, como cobre y hierro.

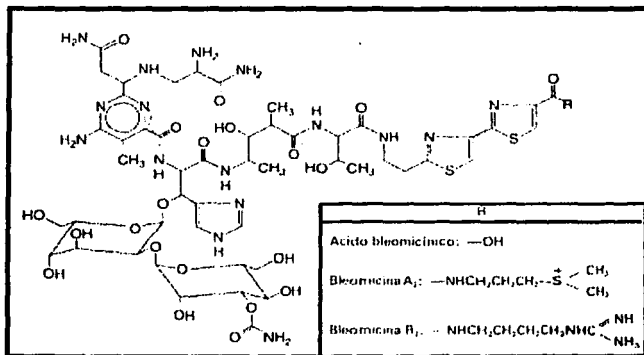


Figura 16. Estructura química de la Bleomicina A2 y B2

### 3.6.2. Mecanismo de acción

Las bleomicinas tienen diversas propiedades bioquímicas interesantes, pero su acción citotóxica es consecuencia de su facultad de fragmentar el DNA. Los estudios *in vitro* indican que causan acumulación de células en la fase G2 de su ciclo, y muchas de éstas muestran aberraciones cromosómicas que incluyen roturas de cromátidas, huecos y fragmentos, así como translocaciones.<sup>84</sup>

La bleomicina causa rotura de DNA al interactuar con oxígeno y hierro. En presencia de oxígeno y un agente reductor como el ditiotreitól, el complejo metal-fármaco se activa y actúa mecánicamente en la forma de oxidasa ferrosa, y de este modo transfiere electrones del hierro al oxígeno molecular para producir especies activadas de dicho gas.<sup>85,86</sup> Se ha demostrado también que los complejos de metal y bleomicina se activan por la acción con la enzima flavínica reductasa de citocromo P450-NADPH. La bleomicina se liga a DNA a través de su péptido amino terminal y el complejo activado genera radicales libres que se encargan de la rotura de la cadena de DNA.<sup>87</sup>

La bleomicina es degradada por una hidrolasa que aparece en tejidos normales diversos, como el hígado; la actividad de hidrolasa es pequeña en piel y pulmones.<sup>88</sup> Algunas células resistentes a este antibiótico contienen niveles altos de actividad de hidrolasa.<sup>89</sup> En otras líneas celulares resistentes, otros mecanismos, como la intensificación de la capacidad para reparar DNA, pueden culminar en resistencia.<sup>90</sup>

### **3.6.3. Absorción, destino y eliminación.**

La bleomicina se administra por vía parenteral o se instala en la vejiga para el tratamiento local del cáncer de ese órgano.<sup>91</sup> Después de goteo intravenoso se detectan en la piel y en los pulmones de animales de experimentación concentraciones del fármaco relativamente grandes, y dichos órganos se vuelven sitios importantes de toxicidad. Por su gran masa molecular, la bleomicina cruza en mínima proporción la barrera hematoencefálica.

Después de administración intravenosa rápida de una dosis de  $15\text{U}/\text{m}^2$  en plasma, se observan concentraciones máximas de 1 a  $5\text{mU}/\text{ml}$ . La vida media de eliminación es de unas tres horas. La concentración promedio "en equilibrio" de bleomicina en plasma de personas que reciben goteo intravenoso continuo de 30 U/día durante cuatro a cinco días es, en promedio,  $0.15\text{ mU}/\text{ml}$ . En circunstancias normales, cerca de 66% de los fármacos se excretan por la orina, quizá por filtración glomerular. Las concentraciones plasmáticas aumentan en grado extraordinario si se administran las dosis corrientes a sujetos con deterioro renal y estos pacientes están expuestos al grave peligro de mostrar efectos tóxicos en pulmones. La dosis de bleomicina debe disminuirse en casos de insuficiencia renal profunda.<sup>92</sup>

#### **3.6.4. Aplicaciones terapéuticas.**

El sulfato de bleomicina (Blenoxane) se administra en presentación intravenosa. La dosis recomendada es de 10 a 20 U/m<sup>2</sup> aplicadas cada semana o dos veces por semana por vías intravenosa o intramuscular; también puede aplicarse en inyección subcutánea o por instalación intrapleurales o intracísticas. Hay que aplicar con enorme cautela los ciclos totales que rebasen 250 U, por el incremento extraordinario en la toxicidad pulmonar si se rebasa dicha dosis total. Sin embargo, se han registrado casos de toxicosis pulmonar con dosis menores.

La bleomicina es un agente altamente eficaz contra tumores de células germinativas, es fuertemente activa cuando se combina con cisplatino y vinblastina o cisplatino y etopósido.<sup>93</sup>

#### **3.6.5. Toxicidad clínica**

La bleomicina ocasiona poca mielosupresión y, por tanto, su uso entraña ventajas notables si se le combina con otros citotóxicos. No obstante, origina notable toxicidad cutánea, que incluye hiperpigmentación, hiperqueratosis, edema e incluso úlceras. Los cambios mencionados pueden comenzar con adolorimiento e hinchazón de la porción distal de los dedos de la mano y evolucionar hasta llegar a lesiones eritematosas ulceradas en codos, nudillos y zonas de presión. Los cambios cutáneos suelen dejar hiperpigmentación residual en los puntos mencionados y pueden reaparecer cuando los pacientes reciben otros antineoplásicos.

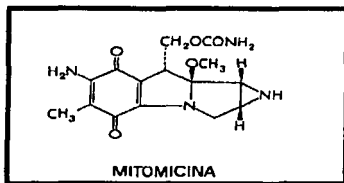
La reacción adversa más grave a la bleomicina es la toxicosis pulmonar, que comienza con tos seca, estertores finos e infiltrados difusos en vasos pulmonares según la imagen radiográfica y puede evolucionar a fibrosis pulmonar mortal. Los cambios radiográficos pueden ser idénticos a los de infección o tumor intersticiales, y evolucionar hasta formar cavidades, atelectasia o colapso lobular e incluso consolidación. Se ha observado que 5 a 10% de los enfermos que reciben bleomicina presentan toxicosis pulmonar de interés clínico y, en promedio, 1%

fallecen de esta complicación. Casi todos los que se recuperan presentan mejoría notable de la función pulmonar; pero la fibrosis puede ser irreversible.<sup>94</sup> Las pruebas de la función pulmonar no son útiles para detectar el comienzo de esta complicación. La capacidad de difusión de CO disminuye en personas que reciben dosis mayores de 250 U. El peligro guarda relación con la dosis total y se incrementa cuando se excede de dosis totales de 250 U, y en personas mayores de 70 años de edad o que presentan neumopatía subyacente; dosis únicas de 30 U/m<sup>2</sup> o más, también conlleva a una mayor toxicidad para los pulmones. La administración de grandes concentraciones de oxígeno inspirado durante la anestesia o la inhaloterapia puede agravar o desencadenar toxicidad pulmonar en individuos que recibieron en épocas anteriores el fármaco.<sup>86</sup> No se sabe de alguna terapia específica contra la lesión pulmonar por bleomicina, excepto la asistencia sintomática corriente y los cuidados pulmonares (neumopatía).

Otras manifestaciones tóxicas de la bleomicina consiste en hipertermia, cefalea, náusea y vómito, así como una reacción peculiar y fulminante aguda en sujetos con linfomas que se caracteriza por hipertermia profunda, hipotensión y colapso cardiorespiratorio sostenido; al parecer no es una reacción anafiláctica clásica, y quizá dependa de la liberación de un pirógeno endógeno. La reacción mencionada ha ocurrido en 1% de pacientes de linfomas y ha culminado en la muerte; por ello se recomienda que este tipo de enfermos reciban como dosis de prueba una unidad de Bleomicina, seguida de una hora de observación, antes de administrar el fármaco en los planes posológicos estándar. Durante el uso del antibiótico en cuestión se ha señalado exacerbaciones inexplicadas de la artritis reumatoide.

### 3.7. MITOMICINA (ANTIBIÓTICO)

Antibiótico de *Streptomyces caespitosus*. La mitomicina (figura 17), contiene un grupo arizidina y otra quinona en su estructura, así como un anillo mitosano, y cada uno de ellos participa en las reacciones de alquilación de DNA.



**Figura 17. Estructura química de la Mitomicina**

#### 3.7.1. Mecanismo de acción.

Después de reducción química espontánea o enzimática de la quinona en el interior de la célula y de la pérdida del grupo metoxi, la mitomicina se vuelve un agente de alquilación bifuncional o trifuncional. La reducción surge de manera preferente en células hipóxicas y en algunos sistemas experimentales. El fármaco inhibe la síntesis de DNA y los enlaces cruzados de dicho ácido en la posición N6 de la adenina o la posición O6 o N7 de la guanina. Además, la mitomicina ocasiona rotura monocatenaria de DNA y roturas cromosómicas. Es un radiosensibilizante potente, y ha resultado teratógeno y carcinógeno en roedores. La resistencia se ha atribuido a su activación deficiente, a la inactivación intracelular de la quinona reducida, y a la salida de fármacos mediada por glucoproteínas P.

### **3.7.2. Absorción, destino y eliminación.**

La mitomicina se absorbe en forma inconstante en vías gastrointestinales y, por tanto, es necesario administrarla por vía intravenosa. Desaparece rápidamente de la sangre después de la inyección y su vida media de eliminación es de 25 a 90 min. Las concentraciones máximas en plasma son de 0.4mg/ml después de aplicar dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>. Se distribuye extensamente en todo el organismo, pero no se la detecta en el cerebro. La mitomicina es inactivada por metabolismo o conjugación química, y menos de 10% del fármaco activo se excreta por la orina o la bilis.

### **3.7.3. Aplicaciones terapéuticas**

La mitomicina se administra en goteo intravenoso y su extravasación puede ocasionar lesión local grave. La dosis usual de 6 a 10mg/m<sup>2</sup> puede administrarse en la vena en un solo goteo rápido cada seis semanas, y por lo común se aplica como parte de un régimen por combinación con 5- FU, cisplastino o doxorubicina, en carcinomas del cuello uterino, para tratar el carcinoma del cuello uterino. La dosis se modifica con base en el cuadro de recuperación hematológica.

### **3.7.4. Toxicidad clínica**

El principal efecto tóxico es la mielosupresión, que se caracteriza por leucopenia y trombocitopenia extraordinarias, después de dosis altas las cifras más bajas de leucocitos y trombocitos pueden aparecer tardíamente y ser acumulativas y la recuperación presentarse sólo después de seis a ocho semanas de pancitopenia. Se han observado también náuceas, vómito, diarrea, estomatitis, dermatitis, fiebre y malestar general. La manifestación tóxica más peligrosa de la mitomicina es un síndrome urémico - hemolítico que según los expertos es consecuencia del daño endotelial inducido por ella. Las personas que han recibido más de 50mg/m<sup>2</sup> de



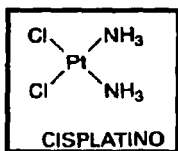
dosis total pueden presentar en brevísimo plazo hemólisis, anormalidades neurológicas, neumonía intersticial y lesión glomerular que culmina en insuficiencia renal, todas con carácter agudo. La incidencia de insuficiencia renal aumenta a 28% en personas que reciben dosis totales de  $70\text{mg}/\text{m}^2$  han producido insuficiencia cardíaca congestiva. También puede potenciar la cardiotoxicidad de la doxorubicina cuando se utiliza junto con éste fármaco.

### 3.8. CISPLATINO

El cis-diaminodiclorplatino II (cisplatino) es una de las sustancias más activa de sistemas tumorales experimentales, y ha resultado tener gran utilidad clínica.<sup>95</sup> Después de esa fecha se han sintetizado y probado más de mil compuestos con platino. Uno de ellos, el carboplatino, recibió aprobación para el tratamiento de cánceres ováricos en 1989 en Estados Unidos, en tanto que otros están en fase de evaluación. El cisplatino posee amplia actividad como antineoplásico, y es especialmente útil en el tratamiento de cánceres epiteliales. Se ha vuelto el fundamento de regímenes curativos de cáncer del cuello uterino y otros.

#### 3.8.1. Propiedades químicas.

El cis-diaminodiclorplatino II (cisplatino) (figura 18) es un complejo con platino, que es hidrosoluble, inorgánico y divalente. En la actualidad están en fases iniciales de estudio en seres humanos otros complejos con platino, algunos de los cuales no tienen resistencia cruzada con cisplatino en los estudios preclínicos; incluyen tetraplatino, ormiplatino, iroplatino, oxaliplatino.<sup>96</sup> En cada caso, la coordinación del platino divalente o tetravalente con diversos aductos orgánicos disminuye su toxicidad en riñones y estabiliza el ion metálico, pero ninguno de los complejos posee efectos clínicos particulares como agentes tumorales en ese punto de su evolución. En el carboplatino se incorpora platino en una molécula más compleja que contiene carbono.



**Figura 18. Estructura química del Cisplatino**

### 3.8.2. Mecanismo de acción.

El cisplatino al parecer penetra en las células por difusión. Los átomos de cloruro pueden ser desplazados directamente por reacción con nucleófilos como los tioles; el reemplazo de cloruro por agua genera una molécula con carga positiva, que quizá sea la que se encargue de formar la especie activada del fármaco para reaccionar con ácidos nucleicos y proteínas. La hidratación es favorecida por el cloruro en bajas concentraciones. Las concentraciones altas del anión estabilizan el fármaco, lo cual explica la eficacia de la diuresis de cloruro para evitar la nefrotoxicidad. La hidrólisis de carboplatino elimina el grupo bidentado ciclobutano dicarboxilato y esta reacción de activación se produce con mayor lentitud en el caso del carboplatino que con el cisplatino. Los complejos de platino reaccionan con DNA y forman enlaces cruzados dentro de cada filamento y entre uno y otro filamentos. El N7 de la guanina es muy reactivo y se forman también fácilmente enlaces cruzados con platino entre guaninas adyacentes en el mismo filamento de DNA, y enlaces cruzados de guaninadenina. La formación de enlaces cruzados entre los filamentos es un proceso mas lento y ocurre en menor magnitud. Los aductos de DNA formados por cisplatino inhiben la réplica y la transcripción DNA y ocasionan roturas y codificación inexactas. La capacidad de los pacientes para formar y conservar aductos de DNA - platino en leucocitos de sangre periférica ha sido correlacionada con la respuesta al tratamiento que indica que pudieran influir en la respuesta factores farmacogenéticos o exposiciones ambientales que son comunes para el tumor y los tejidos normales.<sup>97</sup> En la actualidad no hay relación concluyente entre un solo tipo de aducto de DNA bioquímico y su citotoxicidad.<sup>98,99</sup>

La especificidad del cisplatino en relación con la fase del ciclo celular parece diferir en diversos tipos de células, aunque durante la fase S son más intensos los efectos en los enlaces cruzados. A pesar de que el cisplatino es mutágeno, teratógeno y carcinógeno, se han señalado casos raros de leucemia en individuos que recibieron dichos fármacos.<sup>100</sup>

No se conocen en detalle las causas de la resistencia de células tumorales al cisplatino y sus análogos. Los diversos análogos difieren en su grado de

resistencia cruzada con el cisplatino en sistemas tumorales de experimentación. El carboplatino tiende a compartir la resistencia cruzada en casi todos los tumores de experimentación, en tanto que no la comparten el oxaliplatino y los análogos tetravalentes, dato que ha despertado enorme interés en la evaluación clínica. En células de experimentación diversos factores influyen en su sensibilidad al cisplatino, como serían la acumulación del fármaco en el interior de ellas, los niveles intracelulares de glutatión y otros sulfhidrilos, como la metalotioneína, que se ligan al fármaco y lo inactivan<sup>101</sup> y la rapidez de la reparación de los aductos de DNA.<sup>102</sup> El aducto de cisplatino con DNA produce una acodadura en la hélice, cambio que es reconocido por proteínas específicas del grupo de alta movilidad,<sup>103</sup> lo que parece inhibir el proceso de reparación. Las etapas enzimáticas que reparan los aductos de cisplatino-DNA quizá incluyen una separación de la base afectada, seguida de inserción de la nueva base y religación del filamento afectado por una enzima reparadora de la ablación o separación ERCC-1 se ha detectado en cánceres ováricos resistentes de la mujer.<sup>104</sup>

### **3.8.3. Absorción, destino y eliminación.**

Después de administración intravenosa rápida de las dosis corrientes, el cisplatino tiene una vida media de eliminación inicial desde el plasma de 25 a 50 min; después de ese lapso disminuyen las concentraciones del fármaco total, la ligada y la libre, con una vida media de 24 h o más. Más de 90% del platino en la sangre está ligado en forma covalente a proteínas plasmáticas. En riñones, hígado, intestinos y testículos, se detectan concentraciones altas del cisplatino, pero es poca su penetración en el sistema nervioso central. Solamente una porción pequeña del fármaco se excreta por los riñones en las primeras seis horas. Para las 24 h se excreta incluso 25% y para los cinco días se recupera en la orina incluso 43% de la dosis administrada. Cuando se da por goteo en vez de inyección rápida, la vida media plasmática es más breve, y es mayor la cantidad de fármaco excretado. Al parecer es mínima la excreción de cisplatino por bilis o intestinos.<sup>105</sup>

#### **3.8.4. Aplicaciones terapéuticas.**

El cisplatino (Platinol) se expende para aplicación intravenosa. La dosis usual es de 20 mg/m<sup>2</sup>/día durante cinco días o 100 mg/m<sup>2</sup> una vez cada cuatro semanas. Se ha utilizado en dosis de hasta 40 mg/m<sup>2</sup>/día durante cinco días consecutivos, solo o junto con ciclofosfamida, para el tratamiento de cáncer de cuello uterino avanzado, pero resulta muy tóxica para riñones, aparato auditivo y sistema nervioso central.<sup>106</sup> Para evitar la toxicosis renal se recomienda hidratar al paciente mediante la introducción de 1 a 2 litros de solución salina normal en venocisis antes de la quimioterapia. Luego se diluye la cantidad adecuada de cisplatino en solución glucosada y salina, y se administra por la vena en un lapso de seis a ocho horas. El aluminio reacciona con el cisplatino y lo inactiva, por lo cual es importante no utilizar aguja u otro equipo que contenga aluminio en la preparación o administración del fármaco.

El cisplatino produce en forma constante respuestas en cánceres de cuello uterino, vejiga, cabeza, cuello y endometrio, así como en carcinoma de células pequeñas de pulmón y en algunas neoplasias de niños. Como dato interesante la cisplatinina también sencibiliza las células a los efectos citotóxicos de la radioterapia.

#### **3.8.5. Toxicidad clínica.**

Desde hace tiempo se ha eliminado el riesgo de nefrotoxicosis inducida por cisplatino, gracias al empleo sistemático de hidratación y diuresis. Sin embargo, esta última no modifica en forma alguna la ototoxicidad del cisplatino, que se manifiesta por tinnitus y pérdida de la audición en la gama de altas frecuencias (4 000 a 8 000 Hz). La ototoxicidad puede ser unilateral o bilateral; tiende a ser más frecuente y grave con dosis repetidas y puede ser más intensa en niños. En casi todos los enfermos surgen náusea y vómito intenso, que por lo común se controlan con ondansetrón, o dosis altas de corticosteroides. En dosis más altas, o después de múltiples ciclos de tratamiento, el cisplatino causa neuropatía

periférica que puede empeorar cuando se interrumpe su uso. A veces hay mielosupresión leve o moderada, con leucopenia, trombocitopenia y anemia transitorias. Son frecuentes las perturbaciones de electrólitos, como hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatemia. Se han observado hipocalcemia e hipomagnesemia secundarias a pérdida de electrólitos por riñones, y pueden producir tetania. Se recomienda la medición sistemática de las concentraciones de magnesio en plasma. Se sabe de casos de hiperuricemia, convulsiones, anemia hemolítica y anomalidades cardiacas. En término de minutos de administrar el cisplatino pueden surgir reacciones similares a las anafilácticas que se caracterizan por edema de la cara, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión, y es importante tratarlas por inyección intravenosa de adrenalina, con corticosteroides o antihistamínicos.

### 3.9. CARBOPLATINO.

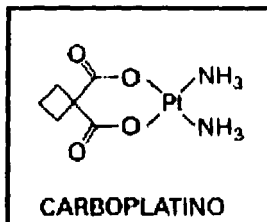


Figura 19. *Estructura química del carboplatino*

El mecanismo de acción y el espectro de actividad clínica del carboplatino (CBDCA. JM-8) son semejantes a los del cisplatino; sin embargo se identifican diferencias notables en las propiedades químicas, farmacocinéticas y toxicológicas de los dos compuestos.<sup>107,108,109</sup>

El carboplatino es menos reactivo que el cisplatino y no se liga a las proteínas plasmáticas en grado importante; en consecuencia, no hay cantidades apreciables de especies de bajo peso molecular que contengan platino (excepto el propio carboplatino) en el plasma, y gran parte del medicamento es eliminado sin cambios en la orina, con una vida media de dos a seis horas. El platino del medicamento se liga de manera irreversible a las proteínas plasmáticas, y esta fracción del metal desaparece lentamente (vida media de cinco días o más).

Los seres humanos toleran relativamente bien el carboplatino, y en ellos hay una frecuencia menor de náusea, neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad que con el cisplatino. Por el contrario, el efecto tóxico que limita la dosificación es la mielosupresión, que se advierte más bien en la forma de trombocitopenia. En el tratamiento de cánceres específicos parece ser igual la actividad de uno y otro compuestos. Sin embargo, el carboplatino es una alternativa eficaz en sujetos con tumores "reactivos" que no toleran el cisplatino por deficiencia en la función renal, náusea rebelde, alteración notable de la audición o neuropatía. Además, puede utilizarse en dosis altas, junto con "rescatete" de médula ósea o de células precursoras periféricas. La dosis de carboplatino debe ajustarse al decremento de

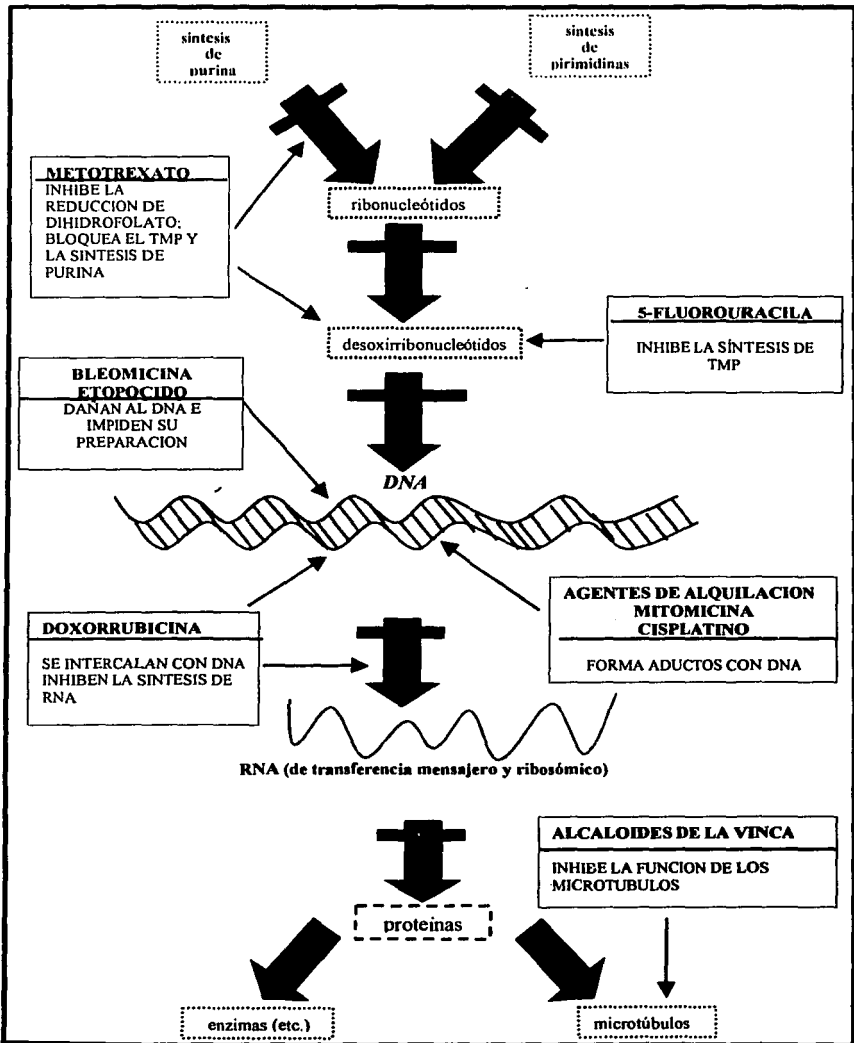
la depuración de creatinina en sujetos en quienes este último parámetro es menor de 60 mg/ml.<sup>110</sup> Calvert y colaboradores (1989) proponen la fórmula siguiente para dosis:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

en la cual AUC "por alcanzar" (área debajo de la curva de concentración plasmática x tiempo) es del orden de 5 a 7 mg /ml/ min, para que haya una toxicidad aceptable en individuos que reciben carboplatino como agente único (GFR = filtración glomerular).

El carboplatino (Paraplatin) se administra en goteo intravenoso en un lapso mínimo de 15 min. La dosis usual es de 360 mg/m<sup>2</sup> una vez cada





**Figura 7. Resumen de mecanismos y sitios de acción de quimioterapéuticos utilizados en cáncer cérvico uterino**

CLASE	TIPO DE AGENTE	NOMBRE GENÉRICO	SITIO DE ACCIÓN	DOSIS USUAL	VIA DE ADMINISTRACIÓN
<i>Antimetabolitos</i>	Análogo de ácido fólico	Metotrexato (ametopterina)	Inhibe la dihidrofolato reductasa	250 mg/m <sup>2</sup> a 7.5g/m <sup>2</sup>	Intravenosa (intermitente)
	Análogo de pirimidina	Fluorouracilo (5-fluorouracilo; 5-FU)	Convertido a un nucleótido "fraudulento" inhibe a la timidilato sintetasa	12 mg/kg A 6 mg / kg o 500 mg / m <sup>2</sup> 800mg/m <sup>2</sup>	Intravenosa ( embolo )
<i>Productos naturales</i>	Alcaloides de Vinca	Vinblastina (VLB)	Se une a la tubulina e inhibe la formación de microtúbulos	0.3 mg / kg	Intravenosa
		Vincristina	Inhibe la función de los microtubulos	2mg / m <sup>2</sup>	Intravenosa
	Epipodofilotoxinas	Etopósido	Daña al DNA e impide su preparación	50mg / m <sup>2</sup> A 100mg/m <sup>2</sup>	Intravenoso (goteo)
	Antibióticos	Doxorubicina	Se intercala en el DNA y estabiliza el complejo DNA topoisomerasa II	60mg / m <sup>2</sup> A 75 mg / m <sup>2</sup>	Intravenoso (goteo rápido)
		Bleomicina	Daña al DNA e impide su preparación	10 U/m <sup>2</sup> A 20 U / m <sup>2</sup>	Intravenosa Intramuscular
		Mitomicina (mitomicina C)	Forma aductos con DNA	6 mg/m <sup>2</sup> A 10 mg / m <sup>2</sup>	Intravenoso (goteo rápido)
<i>Agentes diversos</i>	Platinos Complejos por coordinación	Cisplatino ( cis-DDP)	Causa ruptura de cadena en el DNA	20mg / m <sup>2</sup> A 100 mg / m <sup>2</sup>	Intravenosa
		Carboplastino	Causa ruptura de cadena en el DNA	360 mg / m <sup>2</sup>	Intravenoso (goteo)

**Cuadro 3. Medicamentos Quimioterápicos útiles en el cáncer de cuello uterino**

## **TRATAMIENTO NO FARMACOLOGICO**

El tratamiento varía de acuerdo al grado y extensión de la neoplasia intraepitelial cervical, la edad de la paciente y los problemas médicos concurrentes. El tratamiento de la enfermedad invasora temprana se realizará principalmente mediante cirugía (cuadro 4), y siempre debe ser precedido por biopsia.<sup>4,3</sup>

### **4.1. Cauterización o criocirugía**

El uso ya sea de electrocauterización o de congelación es eficaz para las lesiones pequeñas no invasoras del cuello uterino sin extensión endocervical.<sup>4</sup>

### **4.2. Laser de CO2**

Este método bien controlado disminuye la destrucción tisular. Se dirige colposcópicamente. Puede usarse con lesiones visibles, grandes, incluyendo la vaporización de la zona de transformación del cuello uterino.<sup>4</sup>

### **4.3. Resección con asa**

Cuando la NIC es claramente visible en su totalidad, suele usarse un asa de alambre para practicar una biopsia por escisión.<sup>4</sup>

### **4.4. Conización del cuello uterino**

La conización es la extirpación quirúrgica de la totalidad de la zona de transformación y del conducto endocervical.<sup>4</sup>

### **4.5. Seguimiento**

Con la recurrencia es posible, especialmente durante los primeros dos años después del tratamiento, como la tasa de resultados falsos negativos de una prueba citológica cervical simple es de 20%, es imperativo realizar un seguimiento cercano.<sup>4</sup>

### **4.6. Cirugía.**

Cuando se trata de lesiones de etapa IB, las opciones son cirugía o radioterapia. La cirugía consiste en histerectomía de diversos grados de radicalidad, con uso selectivo de linfadenectomía.<sup>4</sup>

#### 4.7. Radioterapia.

La radioterapia desempeña una función esencial en el tratamiento del cáncer cervical. Es útil en todas las etapas, se usa principalmente en la etapa IB o en etapas más altas de la enfermedad no susceptibles a histerectomía radical.

<b>Etapa</b>	<b>Datos clínicos</b>	<b>Procedimiento quirúrgico</b>
la1	Invasión temprana del estroma (1 mm).	Conización o histerectomía simple.
la2	Invasión de 1 a 3 mm Con invasión de espacio vascular linfático Invasión de 3 a 5 mm <1 cm de ancho >1 cm de ancho	Histerectomía radical modificada con o sin disección de ganglios linfáticos pélvicos. Histerectomía radial modificada con linfadenectomía pélvica.
lb	>5 mm de invasión ≤ 3 cm de diametro	Histerectomía radical con linfadenectomía pélvica.

**Cuadro 4. Tratamiento quirúrgico del cáncer invasor temprano del cuello uterino**

**Estadio 0 (carcinoma in situ).** El tratamiento puede consistir de:

1. Conización.
2. Cirugía con rayo láser.
3. Procedimiento de escisión electroquirúrgica (LEEP).
4. Criocirugía.
5. Cirugía para eliminar el área cáncerosa, cuello uterino y útero (total abdominal o histerectomía vaginal) para aquellas mujeres que no pueden o no desean tener niños.

**Estadio I.** El tratamiento depende de la profundidad de invasión del tumor:

- I-a**
1. Histerectomía abdominal total, con o sin salpingooforectomía bilateral.
  2. Conización.
  3. Histerectomía radical, con o sin disección de ganglios linfáticos.
  4. Radioterapia.
- I-b**
1. Radioterapia.
  2. Histerectomía radical ampliada con o sin radioterapia.

**Estadio II.** El tratamiento depende de la profundidad de invasión del tumor:

- II-a**
1. Radioterapia.
  2. Histerectomía abdominal total, con o sin salpingooforectomía bilateral.
- II-b**
1. Radioterapia.
  2. Ensayos clínicos de nuevas formas de radioterapia / quimioterapia.

**Estadio III.** El tratamiento podría consistir en:

- III-a** Radioterapia.
- III-b** Ensayos clínicos de nuevas formas de radioterapia / quimioterapia.

**Estadio IV.** El tratamiento podría consistir en:

**IV-a** 1. Radioterapia.

2. Ensayos clínicos de nuevas formas de radioterapia / quimioterapia.

**IV-b** 1. Radioterapia para aliviar los síntomas como el dolor.

2. Quimioterapia.

**RECIDIVAS.** El tratamiento de la recidiva local podría consistir en:

1. Cirugía para extraer el colon inferior, el recto o vejiga (dependiendo del lugar al que se ha diseminado el cáncer) junto con el cuello uterino, útero y vagina (exenteración).

2. Radioterapia y quimioterapia.

Si el cáncer ha recurrido fuera de la pelvis, se puede optar a una prueba clínica con quimioterapia sistémica.

**Cuadro 5. Resumen del Tratamiento del cáncer cérvico uterino por Estadios**

## **5. Tratamiento alternativo y complementario contra el cancer**

### **El término tratamiento estándar o convencional:**

Se refiere a tratamientos médicos corrientes que se han puesto a prueba siguiendo una serie estricta de pautas, y que han resultado ser seguros y eficaces, los resultados de tales estudios han sido analizados por otros médicos o científicos de la misma especialidad y se han publicado en revistas médico-científicas prestigiosas, los tratamientos utilizados en la medicina convencional han sido aprobados por la administración de medicinas y alimentos.

### **Los tratamientos investigativos:**

Son terapias que se estudian en una prueba clínica, las pruebas clínicas son proyectos de investigación que determinan si un nuevo tratamiento resulta eficaz y seguro para los pacientes, antes de que un medicamento u otro tratamiento pueda utilizarse con regularidad para tratar a los pacientes, éste se estudia y se pone a prueba con sumo cuidado, primeramente en el laboratorio y luego en animales, una vez concluidos estos estudios, y si la terapia ha demostrado ser segura y prometedora, ésta se pone a prueba para ver si ayuda a los pacientes. Después que estas pruebas cuidadosas con los pacientes demuestren que el medicamento u otro tratamiento es seguro y eficaz, la Administración de Medicinas y Medicamentos podrá aprobarlo para ser usado con regularidad. Sólo entonces el tratamiento pasa a ser parte del grupo estándar y corriente de terapias demostradas que se utilizan para tratar las enfermedades en seres humanos.

### **El término terapia alternativa:**

Se refiere a los tratamientos que se promueven como curas del cáncer. La eficacia de éstos no está demostrada, porque no se han comprobado científicamente, o se pusieron a prueba, pero resultaron ineficaces. A menudo, éstos son promovidos por personas que se encuentran fuera del campo médico. Si se usan en lugar de un tratamiento estándar, el paciente puede perjudicarse, bien sea por la falta de un tratamiento beneficioso, o porque el tratamiento alternativo resulte realmente dañino.

**El término no demostrado:**

Puede resultar confuso, debido que a veces se utiliza para referirse a tratamientos basados en escasos datos científicos, aunque también puede referirse a tratamientos o pruebas que estén aún en vías de investigación.

**El término terapia complementaria:**

Se refiere a métodos de apoyo que se utilizan para complementar o añadirse a los tratamientos corrientes. Como ejemplos podemos mencionar la meditación para reducir el estrés, el té de menta para aliviar las náuseas y la acupuntura para eliminar el dolor de espalda crónico. Los métodos complementarios no curan las enfermedades, sino más bien controlan los síntomas y aumentan la sensación de bienestar.

**El término terapia integrante:**

Se refiere a la administración combinada de una terapia convencional o corriente con una terapia complementaria.

**El término curanderismo:**

Se refiere a la promoción de métodos a los que se atribuye la facultad de prevenir, diagnosticar o tratar un cáncer, los cuales se sabe que son ineficaces, o cuya eficacia no ha sido demostrada. Dichas promociones suelen ir más allá de un consejo amistoso bienintencionado, o bien requieren el pago de un cargo o una donación.

Existen muchos métodos complementarios que se puede utilizar con seguridad junto con el tratamiento estándar para ayudar a aliviar los síntomas o efectos secundarios, mitigar el dolor y disfrutar más de la vida. A continuación presentamos una lista parcial de ciertos métodos complementarios que algunas personas han hallado útiles, cuando los emplean junto con el tratamiento médico:



Algunos tratamientos complementarios beneficiosos:

aromaterapia

terapia artística

biorretroalimentación

ajo, té de hierbas

terapia de masaje

meditación

terapia musical

oración, prácticas espirituales

tai-chi

yoga.

## 6. DISCUSIÓN

En la bibliografía se ha reportado que el cáncer cérvico uterino es una de las neoplasias malignas más frecuentes en México, ya que desafortunadamente un 90% de las pacientes que acuden al médico, es por la presencia de hemorragia vaginal poscoito, secreción vaginal fétido, dolor pélvico, inflamación de miembros inferiores los cuales son indicadores de CACU en etapa invasiva, por lo que el tratamiento está basado principalmente en estos estadios, siendo estos, de tipo mecánico (cirugías) y / o químicos (medicamentos quimioterapeuticos), y / o radiológicos.

Para determinar el tratamiento óptimo de pacientes con CACU se propone en la bibliografía que el informe histopatológico sea ordenado y completo de la siguiente manera:

- 1) qué tipo de procedimiento se realizó
- 2) qué estructuras u órganos están presentes
- 3) tipo histológico y grado del tumor
- 4) tipo de lesión precursora presente (NIC, adenocarcinoma in situ)
- 5) tamaño del tumor en extensión
- 6) profundidad de invasión máxima medida a partir de la membrana basal
- 7) cuánto mide la pared del cervix, esto es, la lesión dentro de la misma pared; es decir, cuánto le falta para llegar al extremo opuesto de su origen
- 8) si hay evidencia de tumor unifocal o multifocal
- 9) si el tumor invade espacios vasculares o linfáticos
- 10) si el tumor se extiende a la vagina, paracolpos, parametrios o útero
- 11) si el tumor involucra un margen de resección, especificarlo y
- 12) si hay enfermedad metastásica, número de ganglios y el sitio de los mismos.

Para tratar pacientes con carcinoma de cervix en estadios clínicos tempranos (IB2 a IIA) contiene diferentes modalidades, dependiendo del tipo de cáncer, a continuación las mencionaremos:

1. *Quimioterapia neoadyuvante*: esta modalidad terapéutica es superior al tratamiento convencional con radioterapia. Las respuestas globales con este programa de quimioterapia son del 83.6%, el corto intervalo de tiempo entre la aplicación de cada ciclo (10 días) hace factible el mantenimiento de la respuesta cuando existe, con poca probabilidad de progresión de la enfermedad. Además en 23 días finaliza el tratamiento, las pacientes pueden ser llevadas a cirugía dentro de las dos siguientes semanas. Otra característica de este esquema de quimioterapia es la baja toxicidad, reportándose sólo en pocos casos toxicidades grado 3 y 4.

2. *Quimioterapia adyuvante*: este tipo de terapia es para las pacientes con estadios clínicos tempranos, con recurrencia pobre, también se utilizan dosis altas de quimioterapia con el esquema ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) como tratamiento adyuvante en pacientes en estudio temprano pero con factores de recurrencia alto.

3. *La adición de quimioterapia a la radioterapia (secuencia) ó la quimioterapia sola* como tratamiento adyuvante al parecer tiene utilidad; sin embargo, no es frecuente su uso ya que se ha experimentado muy poco este tipo de terapia, por lo que no se ha determinado bien el beneficio del tratamiento .

4. *Quimioterapia-radioterapia concomitante adyuvante*: se utiliza con gran frecuencia en pacientes con estadios clínicos IA2, IB, IIA, con factores pronósticos de alto riesgo de recaída (ganglios pélvicos, bordes quirúrgicos positivos infiltración a parametrios). En este tipo de terapia se ha reportado que al utilizar radiación sola o radiación más cuatro ciclos de cisplatino 70mg/m<sup>2</sup> y 4g/m<sup>2</sup> de 5-FU en infusión intravenosa de 96hrs, la supervivencia para el grupo con quimioterapia es de 87%, comparado con 77% para el grupo de radioterapia sola.

5. *Tratamiento definitivo con quimioterapia / radioterapia concomitante adyuvante*: para pacientes con estadios IB2 se reporta que aumenta la supervivencia, como por ejemplo cuando se utiliza la radioterapia con cisplatino semanal seguidos con histerectomía extrafocal, teniéndose resultados satisfactorios.

6. *Quimioterapia / radioterapia concomitante*: es la exclusión de enfermas con metástasis a ganglios paraaórticos documentadas histológicamente, lo cual se refleja evidentemente en mejores resultados al excluir pacientes de mal pronóstico (que presentan deficiencia real, hepática u otro que disminuyan el sistema inmune).

#### ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS (IIIB A IVA)

Los tratamientos convencionales de la pacientes con enfermedades avanzadas, que desafortunadamente **son las observadas con mayor frecuencia en México**, se inicia utilizando la quimioterapia como modalidad neoadyuvante la cual se ha fundamentado en:

- 1) la evidencia de que la irrigación vascular intacta de los tumores facilita la penetración de la droga,
- 2) el hecho de que existe mayor tolerancia a la quimioterapia en pacientes no radiados previamente,
- 3) la posibilidad de erradicar metástasis subclínica y
- 4) la mayor probabilidad de control de radioterapia o cirugía, como resultado de existir menos carga tumoral.

*1. La quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia*: disminuye el grado de supervivencia, y la toxicidad global aumenta, hay una repoblación acelerada por las células tumorales resistentes a la quimioterapia y la interferencia o dificultad para completar el tratamiento definitivo con radioterapia, este tratamiento disminuye la supervivencia de las pacientes por lo que no es ampliamente recomendado.

*2. Quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía* es el mejor tratamiento locoregional, pero es posible que el control local y la supervivencia podría mejorarse al utilizar más esquemas de quimioterapia.

*3. Quimioterapia concomitante con radioterapia como tratamiento definitivo*: para este tipo de tratamiento, los agentes más utilizados son el cisplatino, fluorouracilo y mitomocina C, no existen datos sólidos que demuestren un efecto favorable sobre la supervivencia. El tratamiento concomitante debe emplearse en lugar de radioterapia sola en las pacientes con carcinoma de cerviz localmente avanzado.

El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI) recomiendan el uso de quimioterapia concomitante en las pacientes (evidentemente cuya condición médica lo permita) con tumores localmente avanzados ( del IB2 al IVA).El cisplatino semanal es menos tóxico e igualmente efectivo que los regímenes que utilizan 5-FU junto con el platino por lo que el esquema sería el más recomendable.

## **7. CONCLUSIONES**

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico y no farmacológico del cáncer cérvico uterino.

Dependiendo del grado de avance de la lesión neoplásica, es como se decide cuál medicamento o combinación de medicamentos es la mejor, así como la dosis, método de administración y la frecuencia y duración del tratamiento.

El tratamiento de CACU dependiendo de la etapa puede ser de tipo: mecánico y /o químico y / o radiológico.

A pesar de que en general son desalentadores los resultados con los esquemas de quimioterapia actualmente disponibles, la observación de respuestas globales significativas y en algunos casos espectaculares, debe fortalecer la investigación de nuevos fármacos y la identificación de pacientes que podrían beneficiarse con la utilización de la misma.

El tratamiento complementario es para CACU avanzado, y es con la finalidad de darles una mejor calidad de vida ya que este tipo de tratamiento ayuda al paciente a controlar algunos síntomas.

Lo mejor para es la prevención del CACU es el uso del condón, mejores hábitos higiénicos y controles citológicos semestrales o mensuales dependiendo de los factores de riesgo.

## 8.GLOSARIO

- Adenoacantoma** Adeno carcinoma en el cual algunas células o la mayor parte de ellas muestra diferenciación escamosa;d.t. Adenocandroide.
- Adenocarcinoma** Carcinoma derivado del tejido glandular o quel en el cual las células tumorales forman estructuras glandulares identificables; los adenocarcinomas pueden clasificarse según el cuadro predominante de disposición celular como papilas, alveolares y así sucesivamente, o según un producto particular de las células.
- Adenoma** Tumor epitelial benigno en el cual las células forman estructuras glandulares identificables o enn el cual las células provienen del epitelio glandular.
- Adenomiosis** Estado benigno que se caracteriza por penetración del endometrio en la musculatura uterina, a veces concomitante con crecimiento excesivo de esta última.
- Aguda** Implica comienzo rápido y breve duración.
- Anaplático** Que restaura una parte perdida o faltante.2.Caracterizado por anaplasia; dícese de las células
- Anaplasia** Perdida de la diferenciación de la célula y de su orientación mutua y con la armazón axil y los vasos sanguíneos, características del tejido tumoral.

<b>Anemia</b>	Disminución en el número de eritrocitos por milímetro cúbico a cifras subnormales de la cantidad de hemoglobina o del valor de eritrocitos por 100mm de sangre; ocurre cuando se altera el equilibrio entre la pérdida de sangre. <b>Secundaria.</b> Nombre empleado originalmente para diferenciar la anemia de una enfermedad previa o concomitante de la anemia que se suponía trastorno fundamental del sistema hematopoyético; la distancia es anticuada por lo que hoy se sabe que la anemia es un síntoma y por ello siempre será secundaria.
<b>Angiogénesis</b>	Desarrollo de los vasos. <b>Tumoral</b> Inducción del crecimiento de vasos sanguíneos a partir del tejido circundante hacia un tumor macizo por un factor químico, difusible liberado por las células neoplásicas.
<b>Antidiurética</b>	Que inhibe la producción de orina.
<b>Atipia</b>	Estado o condición de irregularidad o no conformidad con un tipo.
<b>Axil</b>	Axial, relativo al eje de una estructura o parte.
<b>Biopsia</b>	Extirpación y examen, usualmente microscópico, de tejido de un cuerpo vivo, para establecer un diagnóstico preciso.
<b>Braquiterapia</b>	En radioterapia, tratamiento con radiación ionizante aplicada a la superficie del cuerpo o localizada a corta distancia del área corporal sometida a tratamiento. Cf teleterapia



<b>Cáncer</b>	Tumor cuyo curso natural suele conducir a la muerte. Las células cancerosas a diferencia de las de un tumor benigno, tiene la propiedad de invasión y de metástasis y son muy anoplásticas. Se clasifican en carcinomas y sarcomas. <b>ulcero</b> . Úlcera redonda
<b>Carcinoma</b>	Neoplasia maligna constituida por células epiteliales, que tiende a infiltrar a los tejidos adyacentes y originan metástasis. <b>de células escamosas</b> . carcinoma que se desarrolla del epitelio escamoso y tiene células cúbicas
<b>Cario-</b>	Prefijo que denota relación con el núcleo.
<b>Célula</b>	Cualquiera de las diminutas masas protoplasmáticas que constituyen un tejido organizado
<b>Ciático</b>	Perteneiente o relativo al izquíon o situado cerca cerca de él, como el nervio ciático
<b>Citoscopia</b>	Exámen de las células.
<b>Cirugia</b>	Rama de la medicina que trata enfermedades, traumatismos y deformidades de este tipo. Trabajo realizado por el cirujano. <b>Con rayo láser</b> consiste en el uso de un haz de luz intensa para eliminar células cancerosas.
<b>Con-</b>	con, junto
<b>Concomitante</b>	Que acompaña; accesorio; unido con otro.

<b>Conización</b>	Extirpación de un cono de tejido , como en la extirpación parcial del cuello uterino.
<b>Colostomía</b>	Creación quirúrgica de un orificio entre el colon y la superficie del cuerpo; también designa el orificio o estoma producido de esta manera
<b>Coloscopia</b>	Exámen de la vagina y del cuello uterino por medio del colposcopio.
<b>Colposcopio</b>	Originalmente,especulo para examinar la vagina; en la actualidad, instrumento que se introduce en la vagina para examinar los tejidos de la vagina y del cuello uterino valiendose de amplificación.
<b>Colposcópico</b>	Perteneciente o relativo a colposcopio o a la colposcopia.
<b>Coriocarcinoma</b>	Tumor epitelial maligno de células trofoblásticas, formado por proliferación anormal de células cúbicas y sincitiales del epitelio placentario, sin producción de vellosidades coriónicas.Casi todos los casos nacen en el útero y aparecen después de las hidatiformes, de aborto o durante el embarazo normal . Carioepitelioma.
<b>Criocirugía</b>	Consiste en la eliminación del cáncer por congelamiento.
<b>Crónica</b>	Implica evolución lenta y larga duración.
<b>Displasia</b>	Anomalías celulares en el epitelio del cuello uterino, que puede empezar en forma de hiperplasia de células basales y progresar a anaplasia.
<b>d.t</b>	dicese también.

<b>Edema</b>	Presencia de volúmen exesivamente grande de líquido en los espacios intracelulares del cuerpo; suele aplicarse a la acumulación demostrable de líquido excesivo en el tejido subcutáneo.
<b>Enema</b>	Inyección de un líquido en el recto; lavativa, especialmente la medicamentosa o alimenticia. <b>de bario</b> Suspensión de bario que se administra en forma de lavativa y que se retiene en el intestino durante el exámen radiológico; la presencia de deformidades del intestino, producidas por neoplasia u otras anomalías. d.t. Enema de contraste.
<b>Endometriosis</b>	Estado en el cual en diversos sitios de ña cavidad pélvica se presenta tejido aberrante que guarda semejanza más o menos completa con la mucosa del útero y que contiene característicos elementos del endometrio granuloso y del estroma.
<b>Encefálico, ca</b>	Perteneciente o relativo a la encefalítis.
<b>Encefalítis</b>	Inflamación del encéfalo
<b>Escamoso</b>	Células en forma aplanadas semejantes a placas.
<b>Escisión</b>	Fisión, desdoblamiento. <b>Electroquirúrgica (LEEP)</b> usa una corriente eléctrica que pasa por un aro de alambre delgado el cual sirve como cuchilla.
<b>Estroma</b>	Tejido o matriz de sostén de un órgano, en contraste con su elemento funcional o parénquima.

- Exenteración** Si el cáncer se ha diseminado afuera del cuello uterino o los órganos femeninos, puede ser necesario extraer el colon inferior, recto o vejiga (dependiendo del lugar al que se haya diseminado el cáncer) junto con el cuello uterino útero y vagina. La paciente puede necesitar cirugía plástica para formar una vagina artificial (vaginoplastía) después de esta operación.
- Exofítico, ca** Que crece hacia fuera; en oncología que prolifera en el exterior o en el epitelio de superficie de un órgano o de otra estructura, en el cual se originó la neoplasia.
- Fibroma** Tumor formado principalmente por tejido fibroso o conectivo completamente desarrollado.
- Fístula** Trayectoria o comunicación anormal, generalmente entre dos órganos internos, o que conduce de un órgano a la superficie del cuerpo; suele designarse según los órganos o las partes con las que se comunica.
- Hemangioma** Tumor benigno que consiste en vasos sanguíneos neoformados.
- Hematógeno, na** Producido por la sangre o derivado de ella; que se disemina por la circulación o por la corriente sanguínea.
- Hidronefrosis** Distensión de la pelvis y los cálices renales por orina, resultante de obstrucción del uréter, con atrofia del parénquima renal.
- Histerectomía** Operación que consiste en extirpar el útero. Se efectúa por la pared abdominal o a través de la vagina.

**Histerectomia radical**

Es una operación en la cual se extrae el cuello del útero, el útero y parte de la vagina. También se extraen los ganglios linfáticos del área (Los ganglios linfáticos: son estructuras pequeñas en forma de alubia que se encuentran por todo el cuerpo y cuya función es producir y almacenar células que combaten las infecciones).

**Histología**

Rama de la anatomía que se refiere a la estructura microscópica, la composición y la función de los tejidos. Patológica: histología de los tejidos enfermos.

**Histopatología**

gistología patológica

**Homeostasia**

Tendencia a la estabilidad en estados corporales normales (medio interno) del organismo. Se logra por un sistema de mecanismos de control activado por retroalimentación negativa.

**Horm. Antidiurética**

Hormona secretada por el núcleo supraóptico del hipotálamo, almacenado en la hipófisis posterior y liberada por una señal de osmoreceptores en el núcleo. Posee efecto específico sobre las células epiteliales de la porción distal del tubo uterino y estimula la resorción de agua, independientemente de sólidos, lo cual origina concentraciones de la orina. También tiene actividad vasopresora.

**In situ**

Sitio natural o normal; confinado al sitio de origen sin invasión de los tejidos vecinos.

<b>Intraepitelial</b>	Que está situado dentro de las células del epitelio.
<b>Leucoplaquia</b>	Enfermedad caracterizada por el desarrollo de manchas blancas engrosadas que no pueden desprenderse y que aveces manifiestan tendencia a las fisuras, sobre la mucosa de los carrillos, las encías o la lengua.
<b>Leucoplasia</b>	Leucoplaquia
<b>Leio-</b>	Prefijo que denota relación con una superficie lisa.
<b>Linfadenectomía</b>	Extirpación quirúrgica de uno o más linfáticos.
<b>Linfoma</b>	Término general que se aplica a cualquier trastorno neoplásico del tejido linfoide, incluso la enfermedad de Hodgkin. El linfoma benigno es raro. El término linfoma se emplea a menudo de manera aislada para indicar linfoma maligno.
<b>Metaplasia</b>	Cambio en el tipo de células del adulto en un tejido, hasta una forma que no es normal para dicho tejido. <b>Escamosa</b> Transformación en el epitelio ciliado pseudoestratificado en epitelio plano estratificado, como sucede en ciertas alteraciones patológicas.
<b>Metástasis</b>	Transparencia de enfermedad de un órgano o una parte hacia otro sitio no directamente relacionado. La capacidad de hacer metástasis es una característica de todos los tumores malignos. Crecimiento de microorganismos patógenos sobre células anormales, a distancia del sitio primariamente afectado por el proceso morbido.

<b>Mórbido</b>	Pertenciente o relativo a la enfermedad, afectado por ella o que la induce; enfermo.2. Insano o anormal, como un deseo o un temor mórbido.
<b>Mortalidad</b>	Son todas aquellas enfermedades, estados morbosos y lesiones que la muerte o ue contribuyero a ella y las circunstancias del accidente o de la violencia que produjeron dichas lesiones.
<b>Neo-</b>	Prefijo que significa nuevo o extraño.
<b>Neoplasia</b>	Formación de un neoplasma; es decir, multiplicación progresiva de células bajo condiciones que no producirán, o no interrumpirán, la multiplicación de las células normales
<b>Neoplasma</b>	Cualquier crecimiento nuevo y anormal; específicamente, un nuevo crecimiento tisular incontrolado y progresivo. Los neoplasmas malignos se distinguen de los benignos en que los primeros manifiestan un grado mayor de anoplasia y tienen las propiedades de invasión y metástasis.
<b>Pallativo</b>	Que proporciona alivio, pero no cura.2. Medicamento que tiene esa acción.
<b>Papiloma</b>	Tumor benigno ramificado o tubulado derivado del epitelio.
<b>Para-</b>	Significa además, más allá, aparte de.
<b>Paracolpio</b>	Tejido conectivo y demás tejidos que rodean la vagina.

<b>Parametrio</b>	Extensión de la cubierta subserosa de la porción supracervical del útero hacia el lado correspondiente, entre las capas del ligamento ancho.
<b>Pielograma</b>	Roentgenograma de riñón y uréter, que ilustra especialmente, la pelvícula renal.
<b>Pólipo</b>	Excrecencia mórbida o neoplasia que hace protrusión desde una mucosa. Se aplica a las protuberancias de cualquier mucosa.
<b>Proctoscopia</b>	Exámen rectal mediante el proctoscopio.
<b>Quimioterapia</b>	Tratamiento de las enfermedades por agentes químicos; se aplicó inicialmente al uso de sustancias químicas que afectan desfavorablemente al agente causal, pero no perjudica al paciente
<b>Queratina</b>	Principal escleroproteína de epidermis, pelo, uñas, tejidos córneos y matriz orgánica del esmalte dental. Es una proteína muy insoluble, contiene grandes cantidades de azúfre en forma de cristina y produce además tirosina y leucina bajo descomposición
<b>Queratinoso, sa</b>	Que contiene queratina o que es de su naturaleza
<b>Radioterapia</b>	Tratamiento de las enfermedades mediante radiaciones ionizantes
<b>Sacabocado</b>	Instrumento para indentar, perforar o extirpar un disco un segmento de tejido o material.
<b>Sarcoma</b>	Tumor constituido por una sustancia del tejido conjuntivo embrionario; tejido compuesto de células muy apiñadas embebidos en una sustancia fibrilar u homogénea, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, etc.



<b>Susceptible</b>	Capáz de recibir una impresión; que puede someterse fácilmente a influencia. 2. Sujeto que al parecer no se ha vuelto inmune a una enfermedad infecciosa por medios naturales o artificiales.
<b>Tasa de mortalidad</b>	Expresa la frecuencia relativa de ocurrencia de muerte dentro de un intervalo específico en una población determinada. población en riesgo.
<b>Tumor</b>	Tumefacción, uno de los principales signos de la inflamación, aumento mórbido de tamaño. 2. Crecimiento nuevo de tejido en el que la multiplicación de las células es incontrolable y progresivo; d.t. Neoplasia y neoplasma.
<b>Teleterapia</b>	Tratamiento en el que la fuente del agente terapéutico se encuentra a distancia del cuerpo, en contraste con la terapéutica del contacto o braquiterapia.
<b>Uropatía</b>	Cualquier cambio patológico de las vías urinarias. <b>Obstruictiva</b> cualquier cambio patológico de las vías urinarias a causa de obstrucción.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Murgía Pedro. Epidemiología de la mortalidad general en México, 1990 - 1995 Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica EPIDEMIOLOGIA Sistema único de información.No21, vol. 14, semana 21, del 18 al 24 de mayo de 1997.
- 2.-Pérez Palacios G., Murguía Martínez P. Programa de Salud Reproductiva. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica EPIDEMIOLOGIA Sistema único de información.No36, vol. 14, semana 36, del 31 de agosto al 6 de septiembre de 1997.
- 3.-Blanchard Janna S., Randolph Broun E., et. al. Oncología clínica Edit. El manual moderno . 3,4 pp1998.
- 4.-Adelman C. D., Adler J.S., et. al. Diagnóstico clínico y tratamiento 36 ed Edit. El manual moderno.71-73pp 2001
- 5.- Brisson, J.,et al Risk factor for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low and high-grade lesions. Am.J.Epidemiol. 140: 700-710. 1994
- 6.-Lazcano Ponce,E.C.,M. Hernández Avila, L. López, P. Alonso de Ruiz, A Torres Labatón,G. González Lira, I Romieu. Factores de riesgo reproductivo e historia de la vida sexual asociados a cáncer cervical en México. Revista de investigación clínica, vol 47 (5) 377-385 1995.
- 7.-Herández Avila, M. E. C. Lazcano Ponce,J. Berumen Campos, A. Cruz Valdéz, P. Alfonso de Ruiz, G. González Lira. Human papilloma virus 16-18 Infection and cervical cáncer in México: A case – control study, Archives of medical research vol28 (2) pp265-271 1997

- 8.-Lazcano Ponce, E.C.,P. Nágera Aguilar, E. Buiatt, P. Alonso de Ruíz, P. Kuri, L. Cantoral M. Hernández Avila. The cervical cáncer screening program in México. Problems with access and coverage, cáncer causes and cotrol vol 8, 698-704, 1997.
- 9.-Hernández, Avila, M.E.C. Lazcano Ponce, P. Alfonso de Ruiz, I.Romieu. Evaluation of the cervical cáncer screening program in México: a population based case control study, international Journal of Epidemiology, vol 27. 1-7 1998.
- 10.-Garduño Rivera M., Cardoso Gutiérrez H. El desafio de la epidemiología Contribución al estudio de la etiología y prevención del cáncer del cuello del útero Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica EPIDEMIOLOGIA Sistema único de información.No38, vol. 16, semana 38, del 19 al 25 de septiembre de 1999.
- 11.-Martínez Vázquez Ma. de los Angeles., Palacios Zavala Ethel La detección oportuna del cáncer cérvico uterino Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica EPIDEMIOLOGIA Sistema único de información.No14, vol. 15, semana 14, del 5 al 11 de abril de 1998.
- 12.-Secretaría de Salud (SSA). La perspectiva de género en la salud reproductiva 1996.
- 13.-Salmerón Cástro, Jorge,F. Franco Marina, E. Salazar Martínez, E. Lazcano Ponce. Panorama epidemiológico de la mortalidad por cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social: 1991 – 1995, Salud Pública de México. Vol. 39, no 4. 266-273. 1997.
- 14.-Lazcano ponce, E.E.,E. Buiatt, P. Nágera Aguilar,P. Alonso de Ruiz, Hernández Avila. Evaluación model of the National Program for Early Cervical Cáncer Detection and Proposals for a New Approach,cáncer cauces and control. Vol 9. 1998.

15.-Lazcano ponce, E.C., et al 1997.

16.-Hernández Avila, M., et al 1997

17.-Lizano, M., A. García Carrancá. Las variantes moleculares del papiloma virus humano tipo 16,18 y 45 en tumores del cuello uterino en México , Gaceta médica de México, vol 133 (suplemento 1), 43 – 48 .1997.

18.-Berumen, J. E. R., Unger, L. Casas, P. Figueroa. Amplification of human papiloma viruses types 16 and 18 in cervical cancer. Human Pathology, vol.26, 676 –681. 1995.

19.-Farben, S., Diamond, L.K., Mercer, R.D., Sylvesten, R.F., and Wolff, V.A  
Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic antagonist 4  
amethopteroylglutamic acid (aminopterín). N. Engl. J. Med., 1948, 238:787—793.

20.-Hertz, R. Folic acid antagonists: effects on the cell and the patient. Clinical staff  
conference at N.I.H. Ann. Intern. Med., 1963, 59: 931 – 956.

21.-Cheng, Y.C., Dutschman, G.E., Starnes, M.C., Fisher. M.H., Nanayathi, N.T,  
and Nair, M.G. Activity of the new antifolate N<sup>10</sup>-propargyl-5,8-dideazafolate and its  
polyglutamates against human dihydrofolate reductase, human thymidylate  
synthetase, and KB cells containing different levels of dihydrofolate reductase.  
Cancer Res., 1985,45:598—600.

22.-Calvert, A.H., Newell, D.R., Gumbrell, L.A., O'Reilly, S., Bornell, M., Boxall,  
F.E., Siddik, Z.H., Judson, I.R. Gore, ME., and Wiltshaw, E. Carboplatin dosage:  
prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol.,  
1989, 7:1748—1756.

- 23.-Beardsley,G.P.,Taylor,E.C.,Grindley,G.B.,et al . Seaza derivatives of tetrahydrofolic acid. A new class of folate antimetabolite. In, Chemistry and Biology of Pteridines. De Gruyter, Berlin 1986 953-957.
- 24.-Chu, E and Allegra, C.J. Antimetabolites. In, Cancer Chemotherapy:Principles and practice, 2<sup>nd</sup> ed.J.B.Lippincott Co., Philadelphia, 1995.
- 25.-Allegra. C.J., Hoang, K, Yeh, G.C.,Drake, J.C., and Baram, J. Evidence for direct inhibition of *de novo* purine synthesis in human MCF7 breast cells as a principal mode of metabolic inhibition by methotrexate.J.Biol.Chem., 1987b, 262:13520—13526.
- 26.-Allegra, C.Ji.. Fine, RL.. Drake, J.C., and Chabner, RA. The effect of.methotrexate on intracellular folate pools in human MCF-7 breast cancer cells: evidence for direct inhibition of purine synthesis.J.Biol.Chem., 1986,261:6478—6485.
- 27.-Kraut,J., and Matthews, D.A. Dihydrofolate reductase. In, Biological macromolecules and assemblies, vol 3. John Wiley & Sons, New York, 1987, pp 1-
- 28.-Schweitzer, B.I., Srimatkandada, S., Gritsman, H., Sheridan, R., Venkataraghavan, R., and Bertino, J.R. Probing the role of two hydrophobic active site residuos in the human dihydrofolate reductase by sito-directed mutagenesis. J.Biol.. Chem., 1989, 264:20786—20795.
- 29.-Bystroff, C., and Kraut, J. Crystal structure of unliganded Escherichia coli dihydrofolate reductase. Ligand induces conformational changes and cooperativity in binding. Biochemistry, 1991,30:2227—2239.

30.-Matthews, D.A., Bolin, J.T., Burrige, J. M. Filman, D.J., Volz, K.W., Kaufman, B.T., Beddell, C.R., Champness, J. N., Stammers, D.K. and Kraut, J. Refined crystal structures of *Echerichia coli* and chicken liver dihydrofolate reductase containing bound trimethoprim. *J. Biol. Chem.*, 1985, 260: 381 – 391.

31.-Stone, S.R., and Morrison, J.P. Mechanim of inhibition of DHFRs from bacterial and vertebrate sources by various classes of folate analogues. *Biochem. Biophys. Acta* 1986,869:275—285.

32.-Elwood. P.C. Molecular cloning and characterization of the human folate binding protein cDNA from placenta and malignant tissue culture(KB) cell. , *J.Biol.Chem.*, 1989, 264: 14893 – 14901.

33.-Dixon, K.H., Lanpher, B.C., Chiu, J, Kelley, K., and Cowan. K.R. A novel cDNA restores reduced folate carrier activity and methótrexate sensivity to transport deficient cells.*J. Biol. Chem.*, 1994, 269:17-20.

34.-Cichowicz, D.J., and Shane, B. Mammalian folylpoly- $\gamma$ -glutamate synthetase. 1. Purification and general properties of the hog liver enzyme. *Biochemistry*, 1987, 26:504—512.

35.-Grant,S.C., Kris, M.G., Young, C.W., and Sirotnak, F.M. Edatrexate, an antifolate with antitumor activity: a review. *Cancer Invest.*, 1993, 11: 36 – 45

36.-Boarman, DM., Baram, J.,and Allegra, C.J. Mechanims, of leucovorinu reversal of methotrexate cytotoxicity in human MCF-7 breast cancer cells. *Biochem. Pharmacol.*, 1990.40:2651—2660

- 37.- Assaraf, Y.G., and Schimke, R.T. Identification of methotrexate transport deficiency in mammalian cells using fluoresceinated methotrexate and flow cytometry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1987, 84: 7154-7158.
- 38.- Trippett, T., Schlemmer, S., Elisseyeff, Y., Goker, E., Wachter, M., Steinherz, P., Tan, C., Berman, E., Wright, J.E., Rosowsky, A., Schweitzer, B., and Bertino, J.R. Defective transport as a mechanism of acquired resistance to methotrexate in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1992, 80: 1158, 162
- 39.- Srimatkandada, S., Schweitzer, B.I., Moroson, B.A., Dube, S., and Bertino, J.R. Amplification of a polymorphic dihydrofolate reductase gene expressing an enzyme with decreased binding to methotrexate in a human colon carcinoma cell line, HCT-8R4, resistant to this drug. *J. Biol. Chem.*, 1989, 264: 3524 - 3528.
- 40.- Pauletti, G., Lai, E., and Attaddi, G. Early appearance and long-term persistence of the submicroscopic extra chromosomal elements containing the amplified DHFR genes in human cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 87: 2955 - 2959.
- 41.- Li, W. W., Lin, T. J., Schweitzer, B.I., Tong, W. P., Niedzwiecki, D., and Bertino, J.R. Intrinsic resistance to methotrexate in human soft tissue sarcoma cell lines. *Cancer Res.*, 1992, 52: 3908 - 3913.
- 42.- Curt, G.A., Jolivet, J., Carney, D.N., Bailey, B.D., Drake, J.C., Clendeninn, N.J., and Chabner, B.A. Determinants of the sensitivity of human small-cell lung cancer cell lines to methotrexate. *J. Clin. Invest.*, 1985, 76: 1323-1329.
- 43.- Chu, E., Takimoto, C.H., Voeller, D., Grem, J.L., and Allegra, C.J. Specific binding of human dihydrofolate reductase protein to dihydrofolate reductase messenger RNA in vitro. *Biochemistry*, 1993, 32: 4756 - 4760.

- 44.-Schmke, R.T., Kaufman, R, J., Alt, F.W., and Kellems, R.F. Gene amplification and drug resistance in cultured murine cell. *Science*, 1978, 202 : 1051 – 1055.
- 45.- Stark, G.R., and Wahl, G. M. Gene amplification. *Annu. Rev. Biochem.*, 1984, 53:0447- 491.
- 46.- Sonneveld, P., Schultz, F.W., Nooten. K., and Hahlen, K. Pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in plasma and bone marrow of children receiving low-dose oral methotrexate, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1986, 18:111—116.
- 47.-Stoller, R.G., Hande, K.R., Jacobs, S.A., Rosenberg, S.A., and Chabner, B.A. Use of plasma pharmacokinetics to predict and prevent methotrexate toxicity. *J. Med.*, 1977, 297:630—634,
- 48.-Iven, H., and Brasch, H. The effects of antibiotics and uricosuric drugs on the renal elimination of methotrexate and 7 – hydroxymethotrexate in rabbits. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1988, 21:337 – 342.
- 49.-Thyss, A Milano, G., Kubar, J., Namer, M., and Schneider, M. Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet*. 1986, 1:256—258.
- 50.- Santi,D.V., McHenry,C.S., and Sommer, H. Mechanisms of interaction of thymidylate synthetase with 5-fluorodeoxyuridylate. *Biochemistry* 1974, 13: 471 – 481.
- 51.-Canman, C.E., Lawrence, T.S., Shewach, D. S., Tang, H. Y., and Maybaum, J. Resistance to fluorodeoxyuridine-induced DNA damage and cytotoxicity correlates with an elevation of deoxyuridine triphosphate activity and failure to accumulate Deoxyuridine triphosphate. *Cancer Res.*, 1993, 53: 5219-5224.



- 52.-Mauro, D.J., De Riel, J.K., Tallarida, R.J., and Sirover, M.A. Mechanims of excision of 5- fluorouracil by uracil DNA glycosylase in normal human cell. *Mol. Pharmacol.*, 1993,43: 854-857.
- 53.-Armstrong, R.D. RNA as atarget for antimetabolites. In *Developments in cancer chemotherapy*, vol 2. CRC Pres, Boca Raton, FL, 1989, pp 154 – 174.
- 54.-Danenborg. P.V, Shea, L.C.C., and Danenbeng, K. Effect of 5-fluorouracil substitution on the self-splicing activity of *Terahymena* ribosomal RNA. *Cancer Res.*, 1990, ,50:1757—1753.
- 55.-Washtein, W.L. Thymidylate synthetase levels as a factor in 5-fluoro- rodeoxyuridine and methotrexate cytotoxicity in gastrointestinal tumor cells. *Mol. Pharmacol.*, 1982. 21 : 723-728
- 56.-Barbour, K.W., Berger, S.H., and Berger, F.G. Single amino acid substitution defines a naturally occurring genetic variant of human thymidlate synthase. *Mol.Pharmacol.*, 1990,37:515—518.
- 57.-Chu, E., Koeller, D.M., Casey, J.L., Drake, J.C., Chabner, B.A., Elwood, P.C., Zinn,S., and Allegra, C.J. Autoregulatlion of human thymidylate synthase messenger RNA translation by thymidylate synthase. *Proc. Natl. Acad Scit USA.*, 1991,88:8977—8981.
- 58.-Swain, SM., Lippman, M.E. Egan, E.F., Drake, J.C., Steinberg, S.M., and Allegra, C.J. Fluorouracil and high-dose leucovorin in previously treated patients with metastasic breas cancer.J. *Clin. Oncol.* 1989, 7:890-899.

59.-Ullman, B., Lee, M., Martin, D.W., Jr., and Santi, D.V. Cytotoxicity of 5-fluoro-2'-deoxyuridine: requirement for reduced cofactors and antagonism by methotrexate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1978,75:980—98 3.

60.-Grogan, L., Sotos, G.A., and Allegra, C.J. Leucovorin modulation of fluorouracil. *Oncology*, 1993, 7:63 – 72

61.-Grem, J.L., Hoth, D.F., Hamilton, J.M., King, S.A., and Leyland-Jones, B. Overview of current status and future detection of clinical trials with 5- fluorouracil in combination with folinic acid. *Cancer Treat. Rep.*, 1987,71:1249-11264.

62.- Lu, Z., Zhang, R., and Diasio, R.B. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity in human peripheral blood mononuclear cell and liver: population characteristics, newly identified deficient patients, and clinical implication in 5 – fluorouracil chemotherapy. *Cancer Res.*, 1993, 53:5433 – 5438.

63.-Heidelberger, C. Fluorinated pyrimidines and their nucleosides. In, *Antineoplastic and immunosuppressive Agents, Pt. II* Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, vol 38. Springer-Verlag, Berlin, 1975, pp 193-321.

64.-Zhang, R., Soong, S –J., Liu, T., Barnes, S., and Diasio, R.B. Pharmacokinetics and Tissue distribution of 2-fluoro- $\beta$ -alanine in rats. Potential relevance to toxicity pattern of 5-fluorouracil, *Drug Metab. Dispos.*, 1992,20:113—119.

65.- Grem, J.L. 5-Fluoropyrimidines. In, *Cancer Chemotherapy: Principles and Practice*, 2<sup>nd</sup> ed, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1995.

66.- Smets, L.A. Programmed cell death (apoptosis) and response to anticancer drugs. *Anti-Cancer, Drugs*. 1994, 5:3—9.

- 67.-William, M.E., Walker, A.N., Bracikowski, J.P, Garner, L.,Wilson. K. D.,and Carpenter, J. T. Ascending myeloencephalopathy due to intrathecal vincristine sulfate .A fatal chemotherapeutic error, *Cancer*,; 1983, 51:2041—2147.
- 68.-Zhou, X.J., and Rahmani, R. Preclinical and clinical pharmacology of vinca alkaloids. *Drugs*, 1992,44 suppl4:1-16.
- 69.- Marquet, P., Lachatre, G., Debord, J., Eichler, B., Bonnaud, F., and Nicot, G. Pharmacokinetics of vinorelbine in man. *J. Clin. Pharmacol.*,1992, 42:545 – 547.
- 70.- De Vita, V.T., Jr. The consequences of the chemotherapy of Hodgkin's disease. *Cancer*, 1981, 47:1-13
- 71.-POMMIER,y.,Fesen, M.R., and Goldwasser, F. Topoisomerase II inhibitors; the epipodophylotoxins, m-AMSA, and the ellipticine derivatives.In , *Cancer Chemotherapy: Principles and Practice*, 2<sup>nd</sup> ed.J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1995
- 72.-Lowe, S.W., Ruley, H. E. , Jacks, T., and Housman, D. E. p53- Dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell*, 1993, 74: 957 – 967
- 73.-Arbuck, S.G., Douglass,H.O., Crom, W.R., Goodwin, P.,E. Silk,Y., Cooper C., and Evansa, W.E. Etoposide pharmacokinetics in patients with normal and abnormal organ function *J. Clin.Oncol.*, 1986, 4:1690- 1995
- 74.-Stewart, C.F., Arbuck, S.G., Fleming, R.A., and Evans, W.E. Retation of systemic exposure to unbound etoposide and hematologic toxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1991, 50:385—393.

- 75.-Tewey, K.M., Chen, G.L., Nelson, E.M., and Liu, L.F. Intercalative anti-cancer drugs interfere with the breakage-reunion reaction of mammalian DNA topoisomerase II. *J. Biol. Chem.*, 1984,259:9182—9187.
- 76.-Myers,C.E. Role of iron in anthracycline action. In, *Organ-Directed Toxicities of Anticancer Drugs*. Martinus Nijhoff, Boston, 1988,pp 117-30.
- 77.-Speyer, J., Green, M.D., Kramer, E., Rey, M., Sanger, J., Ward, C., Dubin,N., Ferrans, V., Stecy, P. Zeleniuch-Jacquotte, A., Wernz, J., Feit, F., Slater, W., Blum, R., and Muggia, F. Protective effect of the bispiperazinedione 1CRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer.*J. Med.* 1988, 319:745—752,
- 78.-Bhanumathi, P., Saleesh, E.D., and Vasudevan, DM. Creatinine phosphokinase and cardiotoxicity in adriamycin chemotherapy and its modification by WR-1065. *Biochem. Arch.*, 1992, 8:335.
- 79.-Tritton, T.R., Murphree, S.A., and Sartorelli, A.C. Adriamycin: a proposal on the specificity of drug action. *Biochem, Biophys. Res. Commun.*, 1978, 84:802—808,
- 80.-Endicott,J.A., and Ling, V. The biochemistry of P- glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Ann. Rev.Biochem.*, 1989,58: 137-171.
- 81.-Sinha, B.K., Mimnaugh, E.G., Rajagopalan, S., and Myers, C.E. Adriamycin activation and oxygen free radical formation in human breast tumor cells: protective role of glutathione peroxidase in adriamycin resistance, *Cancer Res.*, 1989,49:3844—3848.
- 82.-Deffie, A.M., Batra, J.K., and Goldenberg, G.J. Direct correlation between DNA topoisomerase II activity and cytotoxicity in adriamycin-sensitive and -resistant P388 leukemia cell lines, *Cancer Res.*, 1989, 49:58—62,

83.-Calebresi.P.,Schein, P.S., and Rosenberg, S.A.. Medical oncology 2<sup>nd</sup> ed., Mc Graw- Hill, New York,1993.

84.-Twentyman, P.R. Bleomycin—mode of action with particular reference to the cell cycle. *Pharmacol, Ther.*, 1983, 23:417—441.

85.-Burger, R.M., Projan, S.J., Horwitz, S.B., and Peisach, J. The DNA cleavage mechanism of iron-bleomycin. Kinetic resolution of strand scission from, base propenal release. *J. Biol. Chem.* 1986, 261:15955— 15959.

86.-Lazo, J.S.,and Chabner, B.A. Bleomycin. In, *Cancer Chemotherapy:Principles and Practice*, 2<sup>nd</sup> ed. J.B.Lippincott Co., Philadelphia1995

87.-Grollman, A. P., Takeshita, M., Pillai, K.M., and Johnson, F. Origin and cytotoxic properties of base propenals derived from DNA. *Cancer Res.*, 1985, 45: 1127 – 1131.

88.-Sebtí, S.M., DeLeon, J.C., and Lazo, J.S. Purification, characterization, and amino acid composition of rabbit pulmonary bleomycin hydrolase. *Biochemistry*, 1987, 26:4213—4219.

89.-Sebtí, S.M., Jani, J.P., Mistry, J.S., Gorelik, E., and Lazo, J.S. Metabolic inactivation: a mechanism, of human tumor resistant to bleomycin. *Cancer Res.*, 1991, 51:227—232

90.-Zockerman, J.E., Rafftn, T.A.. Brown, J.M., Newman, R.A., Etiz. B.B., and ,Sikic, B.I. In vitro selection and characterization of a bleomycin-resistans subline of B16 melanoma, *Cancer, Res.*, 1986, 46:1748—1753.

91.-Bracken, R.B., Johnson, D.E., Rodriguez, L., Samuels, M.L., and Ayala, A. Treatment of multiple superficial tumors of bladder with intravesical bleomycin. *Urology* 1977, 9:161—163.

92.-Dagleish, A.G., Woods, R.L., and Levi, J.A. Bleomycin pulmonary toxicity: its relationship to renal dysfunction. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1984, 12:313—3 17.

93.-William, S.D., and Einhorn, L.H. Neoplasm of the testis. In *Medical Oncology*, New York 1985, pp1077-1088.

94.-Van Berneveled, P.W., Sleijfer, D.T., van der Mark, T.W., Mulder, N.H., Koops, H.S., Sluiter, H.J., and Peset, R. Natural course of bleomycin-induced pneumonitis: a follow- up study. *Am. Rev. Respir. Dis* 1987, 135:48-51.

95.-Rosenberg, B. Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy. *1973*, 60:399-406.

96.-Kelland, L.R. New platinum antitumor complex. *Crit. Rev. Oncol Hematol*, 1993, 15:191-219.

97.-Parker, R.J., Gill, I., Tarone, R., Vionnet, J.A., Grunberg, S., Muggia, F.M., and Reed, E. Platinum – DNA damage in leukocyte DNA of patients receiving carboplatin and cisplatin chemotherapy, measured by atomic absorption spectrometry. *Carcinogenesis*, 1991, 12: 1253 – 1258

98.-Comess, K.M., Burstyn, J.N., Essigmann, J.M., and Lippard, S.J. Replication Inhibition and translesion synthesis on templates containing site-specifically placed cis-diamminedichloroplatinum(II) DNA adducts, *Biochemistry*, 1992, 31:3975 3990.

- 99.-Redd, E., Yupsa, S.H., Zwelling, L.A., Ozols, R.F. and Poirier, M. C. Quantitation of cis-diamminedichloroplatinum II (cisplatin) - DNA - intrastrand adduct in testicular and ovarian cancer patients receiving cisplatin chemotherapy. *J. Clin. Invest.*, 1986, 77: 545 - 550
- 100.-Jeha, S., Jaffe, N., and Robertson, R. Secondary acute nonlymphoblastic leukemia in two children following treatment with a cis-diamminedichloroplatinum-II-based regimen for osteosarcoma. *Med. Pediatr. Oncol.*, 1992, 20: 71-74.
- 101.-Meijer, C., Mulder, N.H., Hospers, G.A.P., Uges, D.R.A., and de Vries, E.G. The role of glutathione in resistance to cisplatin in a human small cell lung cancer cell line. *J. Cancer*, 1990, 62: 72 - 77.
- 102.-Parker, R.J., Eastman, A., Bostick-Bruton, F., and Reed, E. Acquired cisplatin resistance in human ovarian cancer cells is associated with enhanced repair of cisplatin - DNA lesions and reduced drug accumulation. *J. Clin. Invest.*, 1991, 87: 772 - 777.
- 103.-Huang, J.C., Zamble, D.B., Reardon, J.T., Lippard, S.J., and Sancar, A. HMG - domain proteins specifically inhibit the repair of the major DNA adduct of the anticancer drug cisplatin by human excision nuclease. *Prod. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1994, 91: 10394 - 10398.
- 104.-Dabholkar, M., Vionnet, J., Bostick - Bruton, F., Yu, J.J., and Reed, E. Messenger RNA levels of XPAC and ERCCI in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. *J. Clin. Invest.*, 1994, 94: 703 - 708.
- 105.-Bajoiln, D.F., Bost, G.J., Alcock, N.W., Niedzwiecki, D., Gallina, E., and Shurgot, B. Pharmacokinetics of cis-diamminedichloroplatinum(II) after administration in hypertonic saline. *Cancer Res.*, 1986, 46: 5969-5972.

106.-Ozols, R.F., Corden, B.J., Jacob, J., Wesley, M.N., Ostchega, Y., and Young, R.C. High- dose cisplatin in hipertonic saline. *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100:19 – 24.

107.-Von Hof,D.D. Whither carbaplatin? A replacement for or an alternative to cisplatin? *J.Clin.Oncol.*, 1987,5:169-171.

108.-Muggia,F.M.Overview of carboplatin:replacing,complemeting, and extending the therapeutic horizons of cisplatin. *Semin. Oncol.*, 1989, 16 suppl. 5:7-13.

109.-Ozols, R.F. Optimal dosing with carboplatin. *Semin. Oncol.*, 1989, 16: 14-18

110.-Van Echo, D.A., Egorin, M.J., and Aisner , J. The pharmacology of carbioplatin. *Semin. Oncol.* 1989, 6. Suppl.5:1-6.