

## ARTICULO

**Reacciones adversas renales y hematológicas producidas por cisplatino y carboplatino con concurrente radioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino.**

Ana C. Lo Presti<sup>1</sup>, Yalitz Aular<sup>1</sup>, Luisa Morales<sup>1,2</sup>, Eliécer Payares<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud.

<sup>2</sup> Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño, Valencia Edo. Carabobo.

**Correspondencia:** Ana C. Lo Presti.

**E-mail:** [clopresti@hotmail.com](mailto:clopresti@hotmail.com)

**Recibido:** Abril 2007 **Aprobado:** Noviembre 2007

**RESUMEN**

El cisplatino (CDDP) y carboplatino (CDBP) son agentes antineoplásicos que asociados a la Radioterapia (Rt) son usados en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio localmente avanzado, con su uso se han reportado reacciones adversas medicamentosas (RAMs) tales como la nefrotoxicidad y mielosupresión. Tomando en consideración lo antes expuesto, se decidió realizar un estudio de serie de casos a fin de determinar posibles reacciones adversas renales y hematológicas producidas por CDDP (40mg/m<sup>2</sup>) y CDBP (AUC=2) asociados a Rt, para ello se realizó una ficha de recolección de información donde se evaluaron retrospectivamente 22 pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio localmente avanzado, en el Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño, quienes recibieron estos tratamientos durante el periodo Nov 2003- Nov 2004. Se evaluaron niveles de Clearance de creatinina (Clcr), creatinina sérica y glóbulos blancos a lo largo del tratamiento. Las pacientes fueron divididas en 2 grupos: Grupo CDDP-Rt (n=16) y grupo CDBP-Rt (n=6). Los resultados expresados como media  $\pm$  DS y análisis porcentual, mostraron nefrotoxicidad y leucopenia grado I y II con el tratamiento CDDP-Rt, evidenciados por una disminución significativa en niveles de Clcr y leucocitos ( $p < 0,01$ ), sin cambios significativos en valores de leucocitos y creatinina sérica en el grupo CDBP-Rt. En 5 pacientes que recibieron CDBP-Rt como reemplazo del tratamiento CDDP-Rt se observó una remisión del 60% de la nefrotoxicidad grado II presentada durante el tratamiento CDDP-Rt. Se concluye que el CDDP resultó ser más nefrotóxico y mielosupresor que el CDBP, y que la detección precoz de estas RAMs permite tomar medidas que redundan en la remisión de las mismas.

**Palabras clave:** Nefrotoxicidad, leucopenia, cisplatino, carboplatino, RAMs.

**ABSTRACT****Adverse Renal and Haematologic Reactions from Cisplatin and Carboplatin with Concurrent Radiotherapy in Cervical Cancer Patients**

Cisplatin and carboplatin are antineoplastic agents associated with radiotherapy (Rt) used in patients with cervical cancer. Their use in patients with locally

advanced cancer has caused adverse reactions such as nephrotoxicity and myelosuppression. Based on this fact, a research study was carried out in order to determine the possible adverse renal and hematological reactions produced by CDDP (40mg/m<sup>2</sup>) and CDBP (AUC=2), both associated with radiotherapy. For this purpose, a data collection sheet was developed to evaluate 22 patients with in locally-advanced cervical cancer at the "Dr. Miguel Pérez Carreño" Oncology Institute, where patients with this specific condition were treated from November 2003 to Nov 2004. Creatinine clearance levels, creatinine serum levels, and white blood-cell counts were assessed throughout the treatment. Patients were divided into two groups: CDDP-Rt (n=16) and CDBP-Rt (n=6). Results expressed as median  $\pm$  SD and percentage analysis demonstrated level I & II nephrotoxicity and leukopenia with the CDDP-Rt treatment, revealed by a significant decrease in the Clcr and leukocyte levels ( $p < 0,01$ ), with no significant changes in the levels of leukocyte and serum creatinine in the CDBP-Rt group. In 5 patients that received CDBP-Rt treatment instead of the CDDP-Rt treatment, a 60% remission rate was observed in the level II nephrotoxicity present during the CDDP-Rt treatment. It was concluded that the CDDP treatment was more nephrotoxic and myelosuppressive than the CDBP treatment, and that premature detection of these RAMs would allow taking remission-favoring measures.

**Key words:** Nephrotoxicity, leukopenia, cisplatin, carboplatin, RAMs.

### INTRODUCCION

El cisplatino y el carboplatino son agentes antineoplásicos utilizados como terapia para tratar diversos tipos de cáncer, entre los cuales se encuentra la segunda neoplasia maligna con mayor incidencia en mujeres de Venezuela (1), el cáncer de cuello uterino. En el tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadio localmente avanzado, el cisplatino y el carboplatino pueden ser utilizados en monoterapia (2,3), en combinación con otros antineoplásicos o con radioterapia concurrente (4,5)

El cisplatino solo o asociado a otras terapias antineoplásicas posee gran efectividad contra el cáncer de cuello uterino, sin embargo, las reacciones adversas que produce son múltiples y el grado de toxicidad para el paciente es muy elevado. Entre las reacciones adversas atribuidas al cisplatino se encuentran los vómitos y náuseas, nefrotoxicidad, mielosupresión, neurotoxicidad y ototoxicidad, entre otras (4,5).

El carboplatino fue desarrollado con el objeto de disminuir los efectos adversos del cisplatino, especialmente la nefrotoxicidad. Sin embargo, su uso con otras terapias antineoplásicas ha sido asociada a reacciones adversas tales como náuseas, vómitos, neurotoxicidad, alteraciones electrolíticas, hepatotoxicidad, alergia y mielosupresión (4), siendo esta última la de mayor incidencia. Además, algunos autores (4,6) han descrito que su eficacia no es la misma que la producida por el cisplatino como tratamiento para pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio localmente avanzado.

Diversas investigaciones (4) han revelado que las reacciones adversas atribuidas a estos fármacos son dosis acumulativas.

La detección y seguimiento de las reacciones adversas medicamentosas (RAM's) constituye una herramienta de control que puede ayudar a prevenir los altos niveles de toxicidad de estos medicamentos de manera que le permitirá al médico tratante ajustar la terapia antineoplásica para evitar las complicaciones derivadas de las reacciones adversas que se puedan

presentar en las pacientes que están recibiendo tratamientos con estos fármacos.

El objetivo de esta investigación fue evaluar las posibles reacciones adversas renales y hematológicas en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio localmente avanzado que recibieron tratamiento con cisplatino y carboplatino concurrente con Radioterapia en el Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño en Valencia, Edo. Carabobo, lo que podría contribuir a disminuir la aparición de reacciones adversas que lesionen la vida de las pacientes, de esa misma manera, se pueden realizar ajustes tempranamente en las dosis o cambios en la medicación contribuyendo de esta forma al uso racional y seguro de fármacos citostáticos.

### MATERIALES Y METODOS:

La presente investigación corresponde a un estudio de serie de casos en pacientes de sexo femenino con cáncer de cuello uterino en estadio localmente avanzado (IIB-IIIb), quienes recibieron cisplatino a dosis de  $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$  x 6 ciclos semanales y carboplatino ( $\text{AUC}=2$ ) x 6 ciclos semanales con concurrente Radioterapia Externa (4500 cGy fraccionados a 180 cGy) en el Instituto Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño. Valencia. Estado Carabobo en el periodo Noviembre 2003- Noviembre 2004. Todas las pacientes que recibieron cisplatino previo a cada aplicación cumplieron hidratación con Sol. 0,9% generosa, y posterior a la dosis de cisplatino, 70cc en bolus de Manitol al 18% y dos ampollas de furosemida de 20mg cada una.

Se seleccionaron 22 pacientes que presentaron las características que se muestran en la Tabla 1:

**Tabla 1.** Caracterización de las pacientes:

Caracterización de las pacientes	Tratamiento con Cisplatino-Radioterapia	Tratamiento con Carboplatino-Radioterapia
Número de pacientes	16	6
Estadio de la enfermedad	Estadio IIb: 25% Estadio IIIb: 75%	Estadio IIb: 50% Estadio IIIb: 50%
Promedio de edad	52 años	37 años
Dosis utilizada	$40\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ x 6 ciclos semanal	La dosis se calcula según la fórmula de Calvert: $\text{mg} = [\text{Clcr} + 25(\text{constante}) \times \text{ABC}]^{(29)}$ durante 6 ciclos semanal
Radioterapia Externa	4500cGy fraccionados a 180 cGy/día (de lunes a viernes con descanso fines de semana)	4500cGy fraccionados a 180 cGy/día (de lunes a viernes con descanso fines de semana)

**Procedimiento:** La recolección de los datos se basó en la revisión de historias clínicas, utilizando como instrumento una ficha de recolección de la información con los siguientes datos: número de la historia, nombres de la paciente, estadio de la enfermedad, tratamiento antineoplásico, dosis, inicio y culminación del tratamiento, duración del tratamiento, número de ciclos, niveles de indicadores renales (clearance de creatinina y creatinina sérica) y niveles de indicadores hematológicos (glóbulos blancos). Para analizar los cambios en los indicadores fueron utilizados los criterios de toxicidad de medicamentos antineoplásicos según la Organización Mundial de la Salud (7)

El monitoreo de estos indicadores se realizó tomando en cuenta los valores de los indicadores antes del inicio del tratamiento (evaluación pretratamiento), una evaluación luego de su comienzo entre el primer y segundo ciclo (I evaluación en tratamiento) y la segunda evaluación realizada entre el tercer y quinto ciclo de tratamiento (II evaluación en tratamiento). Los resultados presentados como media  $\pm$  DS y porcentajes fueron analizados por t student utilizando el programa estadístico SPSS versión 12.

## RESULTADOS

Los valores de creatinina sérica de las pacientes que recibieron tratamiento con cisplatino concurrente con radioterapia a la dosis estándar de 40 mg/m<sup>2</sup>, se mantienen dentro de los valores normales, sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores pretratamiento; en contraste, el clearance de creatinina mostró una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) de sus valores de 109,27  $\pm$  34,6 mL/min (evaluación pretratamiento) a 71,66  $\pm$  28,6 mL/min (II evaluación en tratamiento), (Tabla 2).

**Tabla 2.** Promedio de valores renales durante el tratamiento con cisplatino-radioterapia.

Cisplatino - radioterapia	Evaluación pretratamiento (Basal)	Evaluación (en tratamiento)	II Evaluación (en tratamiento)	Intervalo de valores
Creatinina sérica (mg/dL)	0,77 $\pm$ 0,16	0,93 $\pm$ 0,29	0,86 $\pm$ 0,37	(1,8-0,3)
Clearance de Creatinina (mL/min)	109,51 $\pm$ 27,1*	79,07 $\pm$ 30,2	71,66 $\pm$ 28,6*	(164,6-34,6)

\* =  $p < 0,01$ ; n=16

En relación al grado de nefrotoxicidad, la tabla 3 muestra que de las diez y seis pacientes quienes recibieron tratamiento con cisplatino concurrente a radioterapia; dos presentaron nefrotoxicidad grado I (12, 5 %) y siete (43,75 %) presentaron nefrotoxicidad grado II, a partir del segundo ciclo de tratamiento.

**Tabla 3.** Distribución porcentual del grado de nefrotoxicidad en pacientes con cisplatino - radioterapia como tratamiento.

Tratamiento	Grado I (No. ptes)	Porcentaje (%)	Dosis/ ciclos	Grado ii (No. ptes)	Porcentaje (%)	Dosis/ ciclos
Cisplatino (mg/m <sup>2</sup> ) - radioterapia	2	12,5%	40/2	7	43,75%	40/2-4

\*Grados de toxicidad según la OMS (7) n=16

El tratamiento con cisplatino-radioterapia fue reemplazado por carboplatino-radioterapia en cinco de las siete pacientes que presentaron nefrotoxicidad grado II, observándose que en el 60% de las pacientes la nefrotoxicidad desaparece en los ciclos siguientes; en una de las cinco pacientes (20%) la nefrotoxicidad se mantuvo igual y en otra la nefrotoxicidad pasa de grado II a I (20%). (Tabla 4).

**Tabla 4.** Cambios observados en el clearance de creatinina con el cambio de tratamiento de CDDP-RT a CB-RT.

Pacientes con tratamientos alternos de CDDP-Rt y Cb-Rt	Clearance de creatinina (mL/min) / ciclo de tratamiento con CDDP-Rt	Clearance de creatinina (mL/min) / ciclo de tratamiento con
Paciente 1	55,3/3* (Grado II)	36,6/5 (Grado II)
Paciente 2	48,4/4* (Grado II)	63,8/3 (Grado I)
Paciente 3	52/3* (Grado II)	88,4/3 (Grado 0)
Paciente 4	66,8/3* (Grado II)	84,3/2 (Grado 0)
Paciente 5	48,3/2* (Grado II)	77,6/3 (Grado 0)

\* Cambio de tratamiento de CDDP-Rt a Cb-Rt.

En cuanto al tratamiento carboplatino-radioterapia, los valores de creatinina sérica y clearance de creatinina se mantuvieron dentro de los rangos normales, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

En cuanto a los niveles de glóbulos blancos en las pacientes tratadas con cisplatino-radioterapia, se encontró que los mismos disminuyeron significativamente ( $p < 0,01$ ) (Tabla 5).

**Tabla 5. Promedio de valores de globulos blancos durante el tratamiento con cisplatino-radioterapia.**

CISPLATINO - RADIOTERAPIA	Evaluación pretratamiento (Basal)	I Evaluación (en tratamiento)	II Evaluación (en tratamiento)	Intervalo de valores
<b>Glóbulos blancos (x10<sup>3</sup>/μL)</b>	10,3±3,1*	5,55±1,93	4,19±2,65*	(15-2,3)

Valores: Media ± DS; \* = p < 0,01 n=16

El 50% de las pacientes de este grupo mostraron leucopenia grado I y el 31,25% lo presentaron grado II a partir del tercer ciclo de tratamiento (Tabla 6).

**Tabla 6. Distribución** porcentual del grado de leucopenia con el tratamiento cisplatino-radioterapia.

Tratamiento	Grado I (No. Ptes)	Porcentaje (%)	Dosis/ ciclos	Grado II (No. ptes)	Porcentaje (%)	Dosis/ ciclos
<b>Cisplatino (mg/m<sup>2</sup>) - radioterapia</b>	5	50%	40/3-5	3	31,25%	40/3-5

n= 10

En cuanto a los valores de glóbulos blancos durante el tratamiento carboplatino-radioterapia, estos no mostraron diferencia estadísticamente significativa con los valores pretratamiento (Tabla 7). Sin embargo, se observó una disminución de estos valores.

**Tabla 7.** Promedio de valores de globulos blancos durante el tratamiento con carboplatino - radioterapia

Carboplatino - Radioterapia	Evaluación pretratamiento (Basal)	I Evaluación (en tratamiento)	II Evaluación (en tratamiento)	Intervalo de valores
<b>Glóbulos blancos (x10<sup>3</sup>/μL)</b>	10,3±2,73	11,3±5,34	5,94±2,82	(13,9-2,0)

Valores: Media ± DS ; n=6

En cuanto al grado de leucopenia (Tabla 8), a partir del segundo ciclo de tratamiento se presentó toxicidad grado I en una de las seis pacientes (16,16%) y grado II en igual número de las mismas (16,16%).

**Tabla 8.** Distribución porcentual del grado de leucopenia con el tratamiento carboplatino-radioterapia.

Tratamiento	Grado I (No. ptes)	Porcentaje (%)	No. ciclos	Grado II (No. ptes)	Porcentaje (%)	No. ciclos
Carboplatino (AUC=2) - radioterapia	1	16,16%	2	1	16,16%	148/2

n= 6

### DISCUSION

Diversos estudios fase II (8,9) randomizados y controlados han reportado un aumento en la sobrevida de pacientes, utilizando regimenes quimioterápicos usando cisplatino y/o carboplatino concurrente con radioterapia, para el tratamiento de cáncer de útero avanzado. Sin embargo, se ha notado que el incremento de la sobrevida está relacionado con significativa toxicidad gastrointestinal, hematológica y renal.

En este sentido, en el presente estudio donde se evaluaron los indicadores renales y hematológicos de pacientes con cáncer de útero, se observó que los valores de creatinina sérica en las pacientes se mantuvieron sin cambios; sin embargo, el clearance de creatinina mostró una disminución estadísticamente significativa en la II evaluación en tratamiento, en relación a los valores pre-tratamiento; de manera similar en un estudio (10) en el que participaron 92 pacientes con cáncer de pulmón tratados durante seis ciclos, pero utilizando dosis mucho más elevadas de cisplatino (80 mg/m<sup>2</sup>) que en ésta investigación, reportaron variaciones significativas en el clearance de creatinina (50 mL/min) con respecto al valor inicial (90 mL/min) en el 35 % de los pacientes. Además, en un estudio (11) para evaluar las reacciones adversas renales en doce pacientes con linfomas malignos, divididos en dos grupos, uno que recibió cisplatino a la dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> diarios por seis días y el otro grupo cisplatino (60 mg/m<sup>2</sup>) asociado a manitol (como terapia coadyuvante); se observó en ambos grupos alto grado de toxicidad renal con necrosis tubular aguda y aumento significativo de los valores de creatinina sérica a diferencia del presente estudio, señalando estos mismos autores que la diuresis inducida por manitol en un grupo de pacientes disminuyó el riesgo de daño renal más severo con respecto al otro grupo, de manera similar a la presente investigación, pues la nefrotoxicidad observada fue grado I y grado II, sin evidencias de nefrotoxicidad grado III y IV, lo que podría ser debido a la aplicación de planes de terapia profiláctica antes de los ciclos de tratamiento con cisplatino, pues las pacientes recibieron hidratación con solución salina 0,9 % y diuréticos como la furosemida o el manitol, lo que contribuye a disminuir la incidencia y severidad de la nefrotoxicidad, tal y como lo señalan algunos estudios (4,11).

En este mismo orden de ideas, los resultados obtenidos en esta investigación evidencian que el clearance de creatinina es un indicador de daño renal muy sensible si se compara con la creatinina sérica como indicador de esta disfunción. Estos hallazgos se ponen de manifiesto durante el estudio debido a que mientras los niveles de clearance de creatinina en un 90 % de los pacientes descienden significativamente

durante el tratamiento, los niveles de creatinina sérica se mantienen entre valores normales. En este sentido, Banchemo y col.(12) señalan que el clearance de creatinina es una medida cercana del Índice de Filtración Glomerular (IFG) y que la creatininemia es útil para estimar el IFG cuando la función renal se mantiene estable, mientras que cuando existe variación en la función renal, la creatininemia no es útil y debe medirse el clearance de creatinina. Además, una revisión de radiosensibilizantes en cáncer de cervicouterino (13) señala que aunque menos del 10 % de las pacientes con cáncer uterino avanzado con obstrucción ureteral uni o bilateral, presentan valores anormales de creatinina, es posible que puedan existir cambios subclínicos de la función renal, a pesar que la creatinina se mantenga dentro de los límites normales.

En relación a los indicadores hematológicos durante el tratamiento cisplatino-radioterapia, se observó disminución significativa de los glóbulos blancos. El 50 % de las pacientes mostró leucopenia grado I y el 31,25 % grado II y anemia grado II y trombocitopenia grado III, a partir del tercer ciclo de tratamiento. Sin embargo, no se evidenció relación entre las dosis acumuladas y la toxicidad hematológica presentada por las pacientes, resultados similares a los observados en un estudio (14), en pacientes con cáncer de cuello uterino que recibieron dosis de cisplatino semejantes a los de la presente investigación, leucopenia grado I y II. Cabe señalar que diversos estudios (15,16) destacan que la radioterapia produce mielosupresión, como uno de sus principales efectos adversos; por lo que la toxicidad hematológica que el cisplatino produce por sí solo será potenciada.

Algunas publicaciones (17) reportan casos de toxicidad renal en pacientes con cáncer de cuello uterino, quienes recibieron dosis de carboplatino similares a la presente investigación, concurrente con radioterapia durante ocho semanas. Sin embargo, no se observaron tales modificaciones en esta investigación, por el contrario, las cinco pacientes en las que se constituyó la terapia cisplatino radioterapia por carboplatino-radioterapia por presentar nefrotoxicidad grado I y II, mostraron una remisión y/o disminución de la misma en la mayoría de ellas, lo que esta en concordancia con el planteamiento que el carboplatino posee escasa toxicidad renal, lo que lo sitúa como una alternativa para ser usada comúnmente con radioterapia, sobre todo en una población que frecuentemente presente datos de disfunción renal como consecuencia de la obstrucción ureteral, por la extensión de la enfermedad a la pared pélvica o a la vejiga (13).

En relación a los indicadores hematológicos, a partir del segundo ciclo se presentó leucopenia I y leucopenia y trombocitopenia grado II, sin observarse relación entre la dosis acumulada y la toxicidad hematológica; resultados similares (leucopenia grado II) han sido observados por otros autores (17,18.) en pacientes con cáncer de cuello uterino, quienes recibieron carboplatino (150 mg) y radioterapia por ocho semanas. Así mismo, algunos reportes del uso de Carboplatino concurrente con radioterapia en un estudio fase I – II en 12 pacientes con cáncer de cuello uterino usando una dosis total de 504 mg/m<sup>2</sup> en 42 días, evidencian leucopenia grado II como la toxicidad más frecuente (19).

Más recientemente (20), un estudio fase I en 24 pacientes con cáncer cervical III B, divididas en cuatro grupos, tratadas con radioterapia estándar y seis aplicaciones de carboplatino semanal con los siguientes niveles de dosis 100 mg/m<sup>2</sup>, 116 mg/m<sup>2</sup>, 133 mg/m<sup>2</sup> y 150 mg/m<sup>2</sup>, resultando el

tratamiento bien tolerado, presentándose leucopenia y/o neutropenia en el 50 % y 33 % de las pacientes con las dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> y 133 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente; sugiriendo estos autores el uso de esta última dosis para otros estudios, pues los rangos de respuesta clínica reportados eran similares a los obtenidos con el cisplatino estándar.

Cabe destacar que algunos autores (21,22) plantean que la leucopenia en pacientes que reciben carboplatino es muy significativa, incluso mayor a la reportada con el cisplatino; no observándose lo mismo en el presente estudio, pues con la terapia cisplatino-radioterapia se presentan mayores reacciones adversas renales y hematológicas que con el tratamiento carboplatino-radioterapia, sin encontrarse relación entre la dosis acumulada y la aparición de las reacciones adversas.

Los resultados presentados corroboran que la detección temprana de cambios de los indicadores ya citados constituye una herramienta de control que puede contribuir a prevenir los altos niveles de toxicidad de estos medicamentos, de manera que le permitirá al médico tratante ajustar la terapia antineoplásica para evitar las complicaciones derivadas de las reacciones adversas y/o tóxicas que se puedan presentar en las pacientes que están recibiendo tratamiento con estos fármacos, por lo que se hace necesario realizar monitoreos periódicos de indicadores renales (clearance de creatinina y creatinina sérica) y hematológicos (glóbulos blancos, glóbulos rojos, plaquetas), con la finalidad de ajustar los regímenes de dosificación de cisplatino y carboplatino solos o asociados a otras terapias antineoplásicas. Además sería de gran utilidad la utilización de la ficha de notificación espontánea de reacciones adversas a fármacos, diseñada por el CENAVIF (23), en los servicios de oncología, ajustándola a la aplicación de citostáticos, tomando en cuenta que su uso de manera sistemática es necesario para llevar un correcto reporte, no sólo de las reacciones adversas renales y hematológicas, sino de todos los efectos secundarios resultantes del uso de los antineoplásicos que pueden ser de mal pronóstico para el paciente oncológico en recuperación.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Bravo J, Vitoria M. Ciclo celular y carcinogénesis: Expresión de la proteína p16 en lesiones pre-neoplásicas y neoplásicas de cuello uterino. *Revista Científica Estudiantil* 2006; 4(4):176-187.
2. Hinojosa L, Dueñas A. Papel de la quimioterapia en el tratamiento de carcinoma cervicouterino. *Rev Inst Nac Cancerol* 2000; 46(1):47-57.
3. Serman F. Cancer Cervicouterino: Epidemiología, Historia Natural y Rol del Virus Papiloma Humano. *Rev chil obstet ginecolol* 2002; 67(4):318-323.
4. American Society of Health Sistem Pharmacists (AHFS). Cisplatin. *Drug Information* 2002; 937-954.
5. Gebbia V, Caruso M, Testa A, Mauceri G, Borsellino N, Chiarenza M et.al. Vinorelbine and Cisplatin for the treatment of recurrent and/or Metastatic Carcinoma of the Uterine Cervix. *Oncology* 2002; 63:31-37.
6. De Vita, J. *Prácticas de Oncología. Cáncer*. 5<sup>ta</sup> ed. Editorial Médica Panamericana. México 1996. p. 1440-1454.
7. ASHP. Guidelines on the pharmacist's role in drug use evaluation. *Am J Hosp Pharm* 1988; 45:385-386.

8. Einstein M., Novetsky A., Garg M. et al. Survival and Toxicity Differences Between 5-Day and Weekly Cisplatin in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer. 2007. *Cancer*. 109 (1): 48-53.
9. Green J., Kirwan J., Tierney J. et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst. Rev.*, July 20 2005: CD002225.
10. Chang G, Yang T, Shih C, Lin L, Lee H, Chiang C. Serial measured non small cell lung cancer receiving cisplatin based chemotherapy. *J Formos Med Assoc* 2003;102(4):257-61.
11. Gonzales H, Hayes C, Cvitkovic E, Stenberg S. The renal pathology in clinical trials of cisplatinum (II) diamminedichloride. *Cancer* 1977;39(4): 1362-1371.
12. Banchemo P, Lyber S. Uso de quimioterapia en la insuficiencia renal. *Rev Med Uruguay* 2003; 20:145-149.
13. Cetina L., Weyman T., García-Arias A., Candelaria M., Dueñas A. Radiosensibilizantes en cáncer cervicouterino. *Cancerología*. 2006; 1(1): 4-29.
14. Serkies K, Jassem J. Concurrent weekly cisplatin and radiotherapy in routine management of cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005;10(3):201-203.
15. Chabner B., Amrein P., Druker B., Dror M., Mitsiades C., Goss P., Ryan D., Ramachandra S., Richardson P., Supko J., Wilson W. Fármacos antineoplásicos. En: Brunton L., Lazo J., Parker K. editores. *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*; 11va. ed. Español; Mc Graw Hill. México 2007; p. 1315-1403.
16. Flores J. Quimioterapia antineoplásica II. Agentes alquilantes. Antibióticos. Agentes varios. En: Flores J., Armijo J. y Mediavilla A., editores. *Farmacología Humana*. 4ª ed. Masson. Barcelona. España 2004. p. 1059-1078.
17. Mejía U, De la Huerta R. Radioterapia y quimioterapia en el tratamiento cervicouterino. *Rev Sanid Milit Mex* 2004; 58(2):68-74.
18. Corn B, Micaily B, Dunton C, Séller P, Valicenti R, Anderson L. Concomitant irradiation and dose-escalating carboplatin for locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Am J Clin Oncol* 1998;21(1):31-35.
19. Micheletti E, La Face B, Bianchi E, Cagna E, Apostoli P, Ruggeri G, Verardi R, Sartori E: Continuous infusion of carboplatin during conventional radiotherapy treatment in advanced squamous carcinoma of the cervix uteri IIB-IIIB (UICC). A phase I/II and pharmacokinetic study. *Am J Clin Oncol* 1997, 20:613-620.
20. Dueñas-Gonzalez A, Cetina L, Sanchez B, Gomez E, Rivera L, Hinojosa J, Lopez- Graniel C, Gonzalez-Enciso A, de la Garza J: A phase I study of carboplatin concurrent with radiation in FIGO stage IIIB cervix uteri carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, 56:1361-1365.
21. O'Dwyer P, Stevenson J, Johnson S. Clinical Pharmacokinetics and Administration of Established Platinum Drugs. *Drugs* 2000; 59(4):19-27.
22. Go R, Adjei A. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J clin oncol* 1999; 17(1): 409-422.
23. Boletín Informativo del CENAVIF. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", 1995, 1 (1): 1-12.