

11237  
20/133



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA  
I. M. S. S.**

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES AUDITIVAS SECUNDARIAS A  
LA UTILIZACION DE CISPLATINO EN PACIENTES  
PEDIATRICOS CON NEOPLASIA MALIGNA**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA**

**PRESENTA:**

**DR. JORGE LUIS ORDOÑEZ HERNANDEZ**

**ASESOR: DR. HUGO RIVERA MARQUEZ**



MEXICO, D. F.

OCTUBRE DE 1987

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



## **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 está 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.

## INDICE GENERAL :

I.	TITULO DEL PROYECTO -----	1
II.	OBJETIVO -----	1
III.	ANTECEDENTES CIENTIFICOS -----	1
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----	4
V.	HIPOTESIS DE TRABAJO -----	4
VI.	DISENO EXPERIMENTAL -----	5
VII.	MATERIAL Y METODOS -----	5
VIII.	RUTA CRITICA -----	7
IX.	CONSIDERACIONES ETICAS -----	7
X.	RESULTADOS -----	7
XI.	DISCUSION -----	14
XII.	CONCLUSIONES -----	16
XIII.	BIBLIOGRAFIA -----	17

I. TITULO DEL PROYECTO:

FRECUENCIA DE ALTERACIONES AUDITIVAS SECUNDARIAS A LA UTILIZACION DE CISPLATINO, EN PACIENTES PEDIATRICOS CON NEOPLASIA MALIGNA.

II. OBJETIVO:

Conocer la frecuencia de alteraciones auditivas en pacientes pediátricos que reciben cisplatino, para el manejo de una variedad de tumorações malignas.

III. ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

El Cis-Diaminadicloro-Platino (CDDP, PlatinoI, Cisplatino) es un compuesto inorgánico, hidrosoluble, que está formado por iones de amonio y cloruro y un nú cleo de platino; que fué identificado en 1965 por Rosenberg y Colaboradores (1, 2, 3, 4).

El cisplatino se incorpora a la célula por difusión, perdiendo los iones de cloruro por hidrólisis, con formaación de dos sitios activos ligados, que van a actuar sobre el ADN, provocando desdoblamiento de la doble hélice del ADN (5, 6, 7, 8, 9). El Cisplatino tetiene efectos mutagénicos y carcinógeno (1).

La vía de aplicación más usada para la administración del cisplatino es la intravenosa, usándose diversos metodos (1, 10, 11, 12).

Desde 1975 se ha usado la sobrehidratación, iniciando 24 horas antes de la administración del cisplatino (1, 13), y durante la infusión del cisplatino se han em pleado diuréticos, con el fin de forzar la uresis y disminuir o evitar la nefrotoxicidad y otros efectos toxicos del cisplatino (1, 4, 13, 14, 15).

Después de la administración intravenosa de una dosis de cisplatino, los niveles plasmáticos de la droga de de

clinan bifásicamente, con una vida plasmática inicial de 17.3 a 27.7 minutos, y una vida plasmática final - de 5.7 a 8.5 días después de 15 minutos de infusión - (16, 17). Esto demuestra que la vida media plasmática del cisplatino no es constante, y se incrementa con el tiempo (4, 17). Más del 90% del cisplatino sanguíneo está ligado a proteínas plasmáticas (1, 4).

Se ha demostrado altas concentraciones de cisplatino en órganos como riñones, hígado, intestino, ovarios, útero y testículos (1, 4).

El cisplatino es eliminado principalmente por orina, y el porcentaje de la dosis excretada en orina es de 20% durante la infusión,  $25.5 \pm 4.2$  % en el primer día (17). El cisplatino se emplea en pediatría para el tratamiento de tumores sólidos malignos principalmente Sarcoma - Osteogénico, Neuroblastoma, Hepatoblastoma, Tumores de células germinativas, y carcinomas de Ovario, Vejiga, - Cabeza y Cuello (4,10,18,19,20,21,22,23,24).

Los efectos tóxicos más comunes reportados del cisplatino son: nefrotoxicidad (14,15,22,25,26,27), depresión de médula ósea (28), trastornos gastrointestinales (22, 29), neuropatía periférica (30,31,32,33), bradicardia -- (34), hiperuricemia (7), hipomagnesemia (30), reacciones alérgicas (35), y por último los efectos tóxicos -- sobre la función auditiva que son los que interesan a este trabajo: La ototoxicidad causada por el cisplatino se manifiesta por acufenos, otalgia y principalmente -- por disminución o pérdida de la agudeza auditiva para -- frecuencias altas comprendidas en un rango de 8 a 4 kHz y en su gran mayoría las lesiones son asintomáticas, y bilaterales, raramente son unilaterales (3,10,22,36,37, 38,39,40,41).

Schaeffer reporta lesiones sobre la función vestibular con el uso de cisplatino caracterizadas por vértigo y nistagmo (22, 32, 41, 42, 43).

Helson (37) encontró que los efectos tóxicos sobre la función auditiva en pacientes que reciben cisplatino, para el manejo de neoplasias malignas está en relación con la edad, frecuencia del tratamiento y dosis: a mayor edad hay más susceptibilidad de presentar ototoxicidad (10, 11, 37); cuando se usa el cisplatino en dosis convencionales de una sola aplicación se observa incremento de lesiones auditivas, que cuando se emplea en dosis fraccionada de 5 días (11, 12, 37, 44); a medida que la dosis acumulativa de cisplatino incrementa hay mayor susceptibilidad de desarrollar lesiones en oído interno (7, 37, 44).

En niños tratados con cisplatino se refiere que los primeros cambios significativos en los umbrales auditivos al realizar la audiometría sucede cuando la dosis acumulada de cisplatino es de 270mg/m<sup>2</sup> SC, y en el 88% de los niños cuando la dosis acumulada de cisplatino es de 450mg/m<sup>2</sup> SC o más presentan pérdida auditiva para frecuencias altas en el rango de 8 a 4 kHz (10, 45, 46).

Las lesiones histopatológicas encontradas en especímenes revisados con microscopio óptico demostró cambios degenerativos a nivel de las células ciliadas externas del órgano de Corti (38, 47); con microscopía electrónica las alteraciones encontradas en el oído interno son cambios degenerativos con vacuolización de las células ciliadas externas de la región basal del órgano de Corti, despulimiento y pérdida de mielina en la vaina del nervio coclear (22, 47, 48, 49, 50). Las células ciliadas internas del órgano de Corti, raramente están lesionadas y cuando esto sucede hay va-

cuolización de estas células. (50).

Las medidas de sobrehidratación y de forzar la uresis no disminuyen los efectos tóxicos producidos por el cisplatino sobre la función auditiva y vestibular (49, 50).

La pérdida auditiva causada por el cisplatino puede dejar en los niños alteraciones en el lenguaje que dificultan su rendimiento escolar (10).

La reversibilidad de la pérdida auditiva inducida por el cisplatino no ha sido reportada (10).

#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Al servicio de oncología pediátrica del Hospital General, Centro Médico "La Raza", ingresan pacientes con diversos tipos de tumoraciones malignas, en los cuales se emplea cisplatino para su manejo. En el servicio de Oncología se observan alteraciones auditivas en pacientes que reciben cisplatino, sin conocerse la frecuencia de tales alteraciones auditivas en nuestro medio.

#### V. HIPOTESIS DE TRABAJO:

El cisplatino con cierta frecuencia produce alteraciones auditivas.

HIPOTESIS DE NULIDAD: (H<sub>0</sub>)

El uso de cisplatino en pacientes pediátricos con diversas tumoraciones malignas, no produce alteraciones auditivas.

HIPOTESIS ALTERNA: (H<sub>1</sub>)

El uso de cisplatino en pacientes pediátricos con diversas tumoraciones malignas, si produce alteraciones auditivas.

#### VI. DISEÑO EXPERIMENTAL:

Observacional, prospectivo, longitudinal, comparativo, de efecto causa.

#### VII. MATERIAL Y METODOS:

##### MATERIAL:

El estudio se efectúa en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General, Centro Médico " La Raza " . La población a estudiar comprende todo naciente en edades pediátricas entre 5 a 18 años, se limita el estudio a niños mayores de 5 años, ya que los menores de esta edad no cooperan para la realización de las pruebas audiológicas. Se ingresa al estudio a los niños con diagnóstico de neoplasia maligna y que sean candidatos a recibir cisplatino o estén recibiendo -- cisplatino y que cumplan con los siguientes criterios: Criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes que inicien manejo con cisplatino.
- 2.- Pacientes que estén recibiendo cisplatino, pero que su evaluación audiológica realizada antes de ingresar al estudio no demuestre alteraciones funcionales auditivas.

##### Criterios de no inclusión:

- 1.- Pacientes candidatos a manejo con cisplatino, -- pero tienen datos clínicos o de laboratorio de Insuficiencia Renal.
- 2.- Pacientes que estén recibiendo cisplatino y al realizar la evaluación audiológica para ingresar al estudio, se demuestren alteraciones funcionales auditivas.
- 3.- Pacientes que tengan antecedentes clínicos de haber recibido medicamentos ototóxicos y al realizar la evaluación audiológica para ingresar -

al estudio, se demuestren alteraciones funcionales auditivas.

**Criterios de exclusión :**

- 1.- Pacientes que desarrollen Insuficiencia Renal después de haber ingresado al estudio.
- 2.- Pacientes que fallezcan durante el estudio.

**METODOS:**

A todos los pacientes aceptados en el estudio se les realizará pruebas audiológicas, antes de aplicar cada ciclo de cisplatino; además de los estudios de -- laboratorio y gabinete necesarios para la aplicación de cisplatino.

Se recolectarán los resultados de los estudios audiológicos en hojas de registro para cada paciente, con captación de los siguientes datos: Identificación, - edad, sexo, peso, talla, superficie corporal, diagnóstico, número de ciclo de cisplatino, dosis aplicada y acumulada de cisplatino, y resultados de las pruebas audiológicas.

Todos los pacientes 24 horas antes de recibir el -- cisplatino se sobrehidratan a 3000 ml/m<sup>2</sup> SC por vía intravenosa. El cisplatino se aplica a dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> SC, según técnica de protocolo del servicio -- de Oncología, se administra a intervalos de 3 a 6 - semanas, dependiendo del tipo de tumoración a tratar.

Antes de cada ciclo de cisplatino se realizará estudio audiológico, por el servicio de Otorrinolaringología, del Hospital General, Centro Médico " La Raza " . De encontrarse hipoacusia en tonos graves --

por debajo de 2000 Hz, se valorará la posibilidad de suspensión del cisplatino para evitar hipoacusias -- que afecten el lenguaje y el desarrollo psicomotor -- del paciente, sin interferir con el tratamiento de la enfermedad de fondo.

#### VIII. RUTA CRITICA:

El tiempo a emplear para la realización del estudio es de 8 meses. Se inicia la elaboración del proyecto en Marzo con una duración de 4 meses aproximadamente, en Marzo se comienza la selección de pacientes y realización de estudios audiológicos, y se terminará el estudio en 8 meses. El análisis y elaboración de los resultados se realizará en un mes.

#### IX. CONSIDERACIONES ETICAS:

Dado que el estudio audiológico que se realizará a los pacientes no implica manipulación extra, ni riesgo añadido, por lo que no se considera necesaria la autorización escrita de los familiares.

#### X. RESULTADOS:

Se incluyeron en el estudio un total de 17 pacientes, 11 de sexo masculino ( 64.7 % ) y 6 de sexo femenino ( 35.3% ). Las edades de los pacientes se encontraron dentro del rango de 6 años a 16 años, con una media de 11 años.

Los diagnósticos histopatológicos más frecuentes que se encontraron son: Sarcoma osteogénico 8 casos -- ( 47 % ), sarcoma de Ewing 5 casos ( 29.4 % ), tumor de senos endodérmicos 3 casos ( 17.6 % ) y teratoma-inmaduro 1 caso ( 6 % ). Las edades, sexo y diagnós-

tico de cada paciente se encuentran consignados en la tabla no. 1.

Los pacientes que iniciaron cisplatino durante el estudio fueron 6 casos ( 35.3 % ) y los pacientes que fueron admitidos en el trabajo y ya recibían cisplatino son 11 casos ( 64.7 % ).

De los 17 pacientes que ingresaron al estudio, ninguno de los casos desarrolló manifestaciones clínicas auditivas. 12 casos ( 70.5 % ) presentaron alteraciones auditivas durante el curso de aplicación del cisplatino, el 100 % de estas alteraciones auditivas fueron bilaterales ( tabla no. 2 y figura no. 2 ) 5 casos ( 29.5 % ) no desarrollaron ningún tipo de lesión auditiva ( tabla no. 2 y figura no. 1 )

De los 12 pacientes con alteraciones auditivas bilaterales, las lesiones se presentaron en el rango de frecuencia de 8 a 4 kHz así: 12 casos ( 100 % ) lesiones bilaterales para frecuencias de 8 kHz y 4 casos ( 33.3% ) lesiones bilaterales para frecuencias de 4 kHz. Ningún caso desarrolló lesiones auditivas para frecuencias bajas ( tabla no. 2 y figura no. 2 ).

La dosis acumulada promedio de cisplatino/m<sup>2</sup> SC en que se desarrollaron lesiones auditivas para frecuencia de 8 kHz es de 480mg/m<sup>2</sup> SC, esto correspondió a 4 ciclos de cisplatino aplicado ( tabla no.3) Con una dosis acumulada promedio de cisplatino de 967.5 mg/m<sup>2</sup> SC, se presentaron lesiones auditivas para frecuencias de 4 kHz ( tabla no. 3 ).

TABLA No. 1

Edades, sexos y diagnósticos de los pacientes estudiados

CASO	EDAD Años	SEXO	DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO
1	6	MASC.	SARCOMA OSTEOGENICO
2	13	FEM.	SARCOMA OSTEOGENICO
3	12	FEM.	TUMOR DE SENOS ENDODERMICOS
4	10	MASC.	TUMOR DE SENOS ENDODERMICOS
5	14	FEM.	SARCOMA OSTEOGENICO
6	6	MASC.	SARCOMA DE EWING
7	8	MASC.	SARCOMA OSTEOGENICO
8	14	FEM.	TUMOR DE SENOS ENDODERMICOS
9	10	MASC.	SARCOMA OSTEOGENICO
10	11	FEM.	SARCOMA DE EWING
11	13	MASC.	SARCOMA DE EWING
12	6	MASC.	SARCOMA OSTEOGENICO
13	15	MASC.	SARCOMA OSTEOGENICO
14	11	MASC.	SARCOMA OSTEOGENICO
15	10	MASC.	SARCOMA DE EWING
16	14	FEM.	SARCOMA DE EWING
17	16	MASC.	TERATOMA INMADURO

$\bar{x}$ : 11 años

\* Los primeros 6 casos son los pacientes que iniciaron cisplatino.

TABLA No. 2

Resultado de las pruebas audiológicas de los casos estudiados

CASO	TIPO DE LESION
1	Lesión bilateral a 8 kHz
2	Lesión bilateral a 8 kHz
3	Normal
4	Lesión bilateral a 8 kHz
5	Lesión bilateral a 8 kHz
6	Lesión bilateral a 8 kHz
7	Lesión bilateral a 8 kHz
8	Normal
9	Lesión bilateral a 4 kHz *
10	Lesión bilateral a 8 kHz
11	Normal
12	Lesión bilateral a 4 kHz *
13	Normal
14	Lesión bilateral a 4 kHz *
15	Lesión bilateral a 8 kHz
16	Normal
17	Lesión bilateral a 4 kHz *

17 casos 12 casos (70.5% lesiones auditivas

\* Además presentaron lesión auditiva bilateral a 8 kHz.

TABLA No. 3

Dosis acumulada de cisplatino en que los casos presentaron alteraciones auditivas.

CASO	DOSIS ACUMULADA DE CDDP mg/m2	
1	470 mg/m2	*
2	240 mg/m2	*
3	520 mg/m2	Normal
4	240 mg/m2	*
5	290 mg/m2	*
6	240 mg/m2	*
7	610 mg/m2	*
8	430 mg/m2	Normal
9	480 mg/m2	* 900 mg/m2 **
10	460 mg/m2	*
11	170 mg/m2	Normal
12	950 mg/m2	* 950 mg/m2 **
13	245 mg/m2	Normal
14	480 mg/m2	* 720 mg/m2 **
15	470 mg/m2	*
16	620 mg/m2	Normal
17	1.300 mg/m2	* 1.300 mg/m2 **
	8.215 mg/m2	3.870 mg/m2
	-	-
	X: 483 mg/m2	X: 967,5 mg/m2

\* Casos con lesiones bilaterales a 8 Khz.

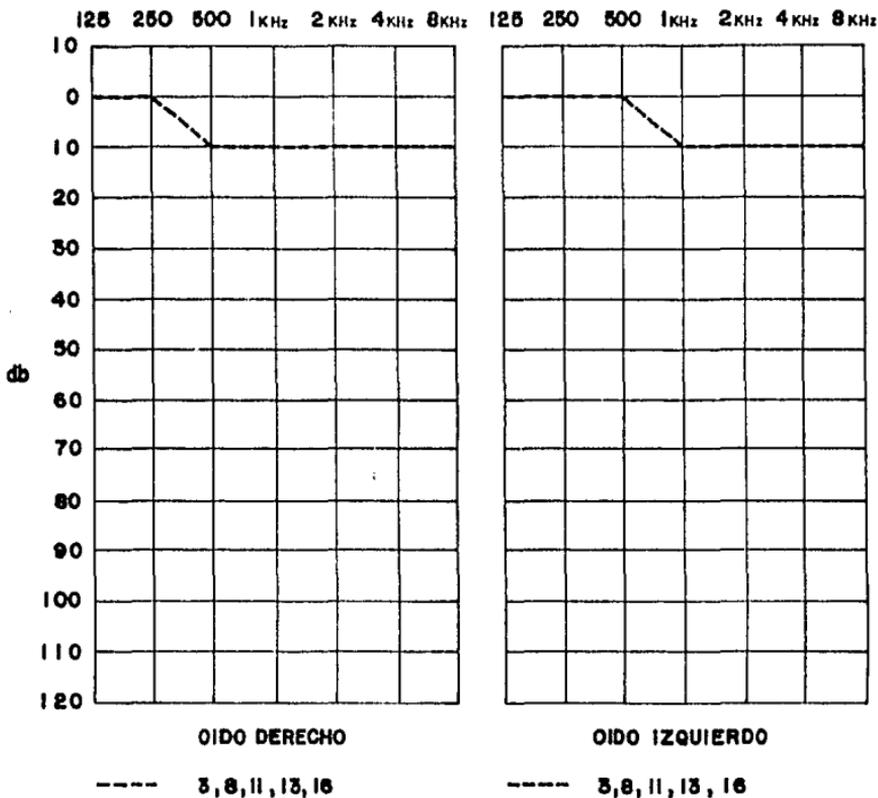
\*\* Casos con lesiones bilaterales a 8 y 4 kHz

GRAFICA No. 1

GRAFICA DE LOS ESTUDIOS AUDIOLÓGICOS DE  
LOS PACIENTES NORMALES

ESTUDIO AUDIOLÓGICO

ESTUDIO AUDIOLÓGICO

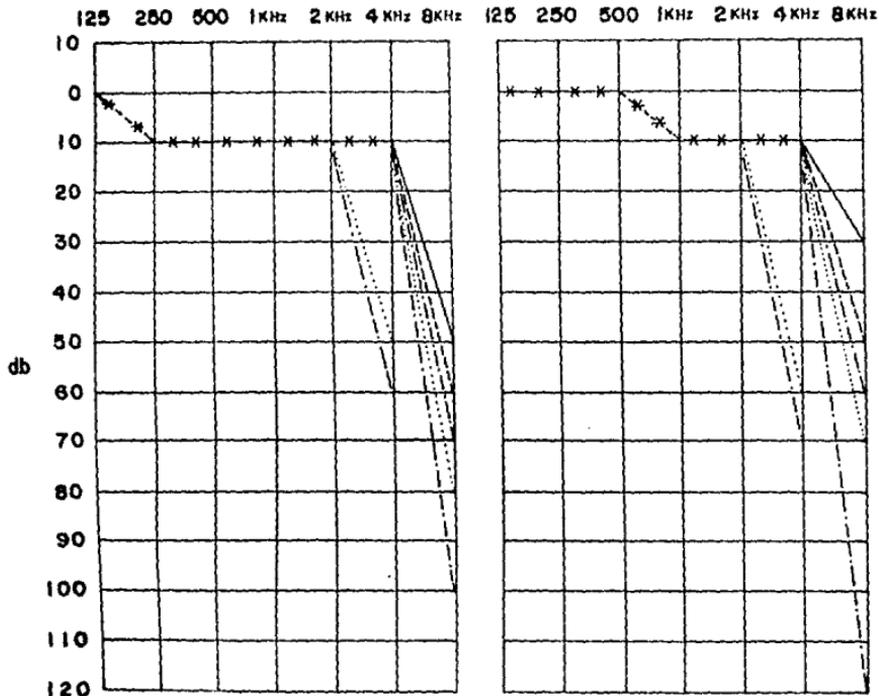


GRAFICA No. 2

GRAFICA DE LOS ESTUDIOS AUDIOLÓGICOS DE  
LOS PACIENTES CON CAIDA AUDITIVA.

ESTUDIO AUDIOLÓGICO

ESTUDIO AUDIOLÓGICO



OIDO DERECHO

OIDO IZQUIERDO

- 2, 6, 7, 10
- - - 1, 8, 15
- · · · 4
- · · · · 9, 14, 17
- - - - 12

- 7
- - - 1, 6
- - - 4, 10, 15
- · · · · 2, 5, 9, 14, 17
- - - - 12

\* : LOS NUMEROS REPRESENTAN LOS CASOS DEL ESTUDIO CON CAIDA AUDITIVA

## XI. DISCUSION:

En la literatura mundial se informa de la presencia de alteraciones auditivas en pacientes que reciben -- cisplatino, en porcentaje variable del 30 a 90 %. La gran mayoría de las lesiones reportadas son bilaterales y se encuentran en el rango de frecuencias altas entre 8 y 4 kHz, pocos estudios informan sobre lesiones auditivas en el rango de frecuencias bajas.

Nuestro estudio estuvo encaminado a determinar la --- frecuencia de alteraciones auditivas en pacientes que reciben cisplatino para el manejo de neoplasias malignas, para lo cual se realizó estudios audiológicos.

En los pacientes estudiados encontramos lesiones auditivas en un 70.5 % de los casos estudiados, lo cual es concordante con los reportes previos. De los casos con lesiones auditivas el 100 % de las lesiones son bilaterales, esto concuerda con la gran mayoría de -- los reportes previos, pocos autores han informado de lesiones auditivas unilaterales, en el presente trabajo no se presentó ningún caso de lesión auditiva unilateral.

En un 100 % las lesiones auditivas encontradas en este estudio, están ubicadas en el rango de frecuencia de 8 a 4 kHz; nosotros no encontramos ningún caso de lesión auditiva para frecuencias bajas, como há sido informado en la literatura.

En el presente estudio encontramos que las alteraciones auditivas tienen relación con la dosis acumulada promedio de cisplatino, es así como, una dosis acumulada promedio de cisplatino de 480 mg/m<sup>2</sup> en la que -- nuestros casos desarrollaron lesiones auditivas para 8 kHz. Machaney y colaboradores reportaron una dosis

acumulada promedio de cisplatino de 450 mg/m<sup>2</sup> en la que sus pacientes presentaron lesiones auditivas. Todas las lesiones auditivas en el presente trabajo son de tipo neurosensorial, por cortipatía secundaria al uso de cisplatino, por lo que estas lesiones son irreversibles, esto está de acuerdo con lo informado en la literatura internacional .

El Pediatric Oncology Group Study ( PGO ) Phase II- (Sexauer y Khan) hicieron una clasificación de ototoxicidad en pacientes que reciben cisplatino:

GRADO	OTOTOXICIDAD
0	Normal
1	Tinnitus
2	Pérdida auditiva para frecuencias altas.
3	Pérdida auditiva para bajas frecuencias ( Necesita ayuda con <u>ap</u> <u>ra</u> <u>t</u> <u>o</u> <u>a</u> <u>u</u> <u>d</u> <u>i</u> <u>t</u> <u>i</u> <u>v</u> <u>o</u> )
4	Sordera profunda

En el presente estudio el 100 % de las lesiones auditivas encontradas están en el grado 2 de la anterior-clasificación.

Algunos autores ( Machaney, Sexauer y Khan ) reportan lesiones auditivas que afectan la zona del lenguaje, la cual está comprendida en el rango de frecuencias - de 250 a 2.000 Hz, ésto há sido reportado en pacien tes con carcinoma de Cabeza y Cuello, los cuales reci ben radioterapia a cráneo para su manejo, con lo cual se incrementa la susceptibilidad al daño auditivo, la

combinación de radioterapia a cráneo junto con la -- aplicación de cisplatino para el control de esta enfermedad, hace que las lesiones auditivas se presenten en una forma más temprana y afecten frecuencias bajas, en el presente estudio no hubo paciente con estas características.

## XII. CONCLUSIONES:

- 1.- Los pacientes pediátricos con neoplasia maligna, en los que se usa cisplatino para su manejo, con una dosis acumulada promedio de 480mg/m<sup>2</sup>, presentan un alto riesgo de desarrollar -- lesiones auditivas tipo hipoacusia, para frecuencias altas entre 8 y 4 kHz.
- 2.- Todo paciente que vaya a iniciar terapia con cisplatino, debe tener pruebas audiológicas -- basales, y el próximo audiológico como mínimo se debe realizar cuando acumule una dosis de -- 480 mg/ m<sup>2</sup> de cisplatino, que es cuando se --- incrementa el riesgo de presentar lesiones auditivas. Cuando se llegue a la dosis de 480mg/m<sup>2</sup> se realizarán estudios audiológicos antes -- de administrar cada ciclo de cisplatino, con -- el fin de detectar en forma oportuna las lesiones auditivas causadas por el uso del medicamento.
- 3.- De presentarse hipoacusia en la zona del lenguaje , se debe valorar la suspensión del cisplatino, si la suspensión de este no interfiere con el manejo de su enfermedad de fondo. Evi

tando una sordera profunda en un paciente que puede estar potencialmente curado de su padecimiento maligno, quedando con una lesión auditiva profunda e irreversible:

### XIII. BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Goodman y Gilman; Cisplatino. Las bases farmacológicas de la terapéutica, sexta edición --- 1981:1268 - 1269.
- 2.- Rosenberg B, Van Camp L, Trosko JE: Platinum -- compounds a new class of potent anti - tumor - agents. Nature 1969; 222:385-386
- 3.- Rybak LP: Cisplatinum associated hearing loss- J. Laryngol - Otol 1981:95:745-747.
- 4.- Rozenzweig M, Von Hoff DD, Slavik M: Cis-Dia--mminedichloro Platinum ( II ) a new cancer --- drug. Ann Intern Med 1977; 86:803-812.
- 5.- Cohen GL, Bauer WR, Barton JK, and Lippard SJ: Binding of cis- and trans-dichlorodiammine --- platinum (II) to ADN: Evidence for unwinding and shortening of the double helix. Science -- 1979;203:1014-1016.
- 6.- Mansy S., Rosenberg B, Thompson AJ: Binding of cis and transdichlorodiammine platinum (II) On ADN. Cancer Chemother Rep 1975;59:643-646.
- 7.- Munchausen LL, Rahn RO: Biologic and chemical effect of Cis-dichlorodiammineplatinum (II) on ADN. Cancer Chemother Rep 1975;60:100-104.
- 8.- Rosenberg B, Van Camp I, Thomson AJ: The Inhibi

tando una sordera profunda en un paciente que puede estar potencialmente curado de su padecimiento maligno, quedando con una lesión auditiva profunda e irreversible:

### XIII. BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Goodman y Gilman; Cisplatino. Las bases farmacológicas de la terapéutica, sexta edición --- 1981:1268 - 1269.
- 2.- Rosenberg B, Van Camp L, Trosko JE: Platinum -- compounds a new class of potent anti - tumor - agents. Nature 1969; 222:385-386
- 3.- Rybak LP: Cisplatinum associated hearing loss- J. Laryngol - Otol 1981:95:745-747.
- 4.- Rozenzweig M, Von Hoff DD, Slavik M: Cis-Diamminedichloro Platinum ( II ) a new cancer --- drug. Ann Intern Med 1977; 86:803-812.
- 5.- Cohen GL, Bauer WR, Barton JK, and Lippard SJ: Binding of cis- and trans-dichlorodiammine --- platinum (II) to ADN: Evidence for unwinding and shortening of the double helix. Science -- 1979;203:1014-1016.
- 6.- Mansy S., Rosenberg B, Thompson AJ: Binding of cis and transdichlorodiammine platinum (II) On ADN. Cancer Chemother Rep 1975;59:643-646.
- 7.- Munchausen LL, Rahn RO: Biologic and chemical effect of Cis-dichlorodiammineplatinum (II) on ADN. Cancer Chemother Rep 1975;60:100-104.
- 8.- Rosenberg B, Van Camp I, Thomson AJ: The Inhibi

- tion of growth or cell division in *Escherichia Coli* by different ionic species of platinum -- complexes. *J Biol Chem* 1967;242:1347-1352.
- 9.- Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T: Inhibition of cell division in *Escherichia Coli* by electrolysis products from a platinum electrode. - *Nature* 1965;205-698-699.
  - 10.- Mchaney VA, Thibadoux G; Green AA: Hearing --- loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *J Pediatr* 1983;102(2): 314-317.
  - 11.- Reddel RR, Kefford RF: Ototoxicity in patients receiving cisplatin: Importance of dose and -- method of drug administration *Cancer Treat Rep* 1982;66:19-32.
  - 12.- Salem P; Cis-Diamminedichloroplatinum (II) by 5 días continuous infusion: A new schedule -- with minimal toxicity *Cancer* 1984;15(4):837--840.
  - 13.- Hayes D, Evitkovic E, Golbey R: High dose --- Cisplatin-diamminedichloride: Amelioration - of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977;39:1372-1375.
  - 14.- Hrushesky WJ, Shimp WW: Lack of age-dependent- Cisplatin-nephrotoxicity. *Am J Med* 1984;76(4): 579-584.
  - 15.- Womer RB: Renal toxicity of cisplatin in children. *J. Pediatr* 1985;106(4):659-663.
  - 16.- Schaefer SD, Wright CH: Cisplatin vestibular toxicity. *Cancer* 1981;47;857-859.
  - 17.- Vermorken JB: Some new pharmacokinetic aspect of cisplatinum. (CDDP) AACR-ASCO 1980 Concerning Cisplatinum 5.
  - 18.- Bruckner HW, Cohen CC: Chemotherapy of gynecol

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 19 -

- logical tumors with platinum (II). J Clin Hematol Oncol 1976;3:121-139.
- 19.- Einhorn LH, Donohue JP: Cis-Diamminedichloro-Platinum, Vinblastine, and Bleomycin: Combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med 1977;87:293-298.
- 20.- Einhorn LH, Donohue JP, Williams SD: The role cis-platinum in solid tumor therapy. J Med 1979 300:289-291.
- 21.- Higby DJ, Wallace HK, Albert D: Diamminodichloro-Platinum in the chemotherapy of testicular tumors. J. Urol 1974;112:100-104.
- 22.- Schweitzer VG, Dolan DF, Amelioration of cisplatin-induced ototoxicity by Fosfomycin. Laryngoscope 1986;96:948-958.
- 23.- Stewart DJ: Cisplatin Plus Cytosine Arabinoside in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Am J Clin Oncol 1986;9-- (3): 200-203.
- 24.- Witshaw E, Kromer T: Phase II study Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced adenocarcinoma of the ovary. Cancer Treat Rep 1976;60:-- 55-60
- 25.- Blackley JD, Hill JD: Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. Ann Intern Med 1981;95:628-632.
- 26.- Dentino M, Friedrich CL, Einhorn LH: Long term effect of Cis-Diamminedichloride-Platinum - - - ( CDDDP ) renal function and structure in man.

- Cancer 1978;4:1274-1281.
- 27.- Kelsen DP: Cisplatin nephrotoxicity, correlation with plasma platinum concentrations. Am J Clin Oncol 1985;8(1):77-86.
  - 28.- Von Hoff DD, Muggia FM: Toxic effect of cis--dichlorodiammine-platinum (II) in man. Cancer Treat Rep 1979; 63:1527-1531.
  - 29.- Meyer BR: Optimizing metoclopramide control - of Cisplatin induced emesis. Ann Intern Med.- 1984;100(3):393-395.
  - 30.- Ashraf M: Cisplatinum-induced hypomagnesemia and periheral neuropathy. Gynecol Oncol 1983; 16(3):309-318.
  - 31.- Rosenfield CS, Broder L: Cisplatin autonomic neuropathy. Cancer Treat Rev 1984 (4):659-660
  - 32.- Thompson S, Kornfeld M:Cisplatin neuropathy. Cancer 1984;54:1270-1275.
  - 33.- Valero JP: Peripheral neuropathy produced by Cisplatin. Rev Esp Oncol 1984;31(3):511-513
  - 34.- Schalaeffe F:Cisplatin induced bradycardia Drug Intell Clin Pharm 1983;17(12):899-904
  - 35.- Von Hoff DD, Slavik M:Allergic reactions to cisplatinum.Lancet 1976;1:90.
  - 36.- Chapman P:Rapid onset hearing loss after -- cisplatinum therapy: Case reports and literature review. J. Laryngol Otol 1982; 96:-- 159-162.
  - 37.- Helson L, Okonkwo E: Cisplatinum ototoxicity. Clin Toxicol 1978;13:469-478.
  - 38.- Marco AJ, González MD, Pellin A: estudio --- experimental de la ototoxicidad del Cisplatinum. Anal ORL Iber-Amer 1985;2:157-166.
  - 39.- Nakai Y, Konishi K: Ototoxicity of the can-

- cer drug Cisplatin: An experimental study. --  
Acta Otolaryngol 1982;93:227-232.
- 40.- Piel IJ, Meyer D: effects of cisplatin on hearing function in man. Cancer Chemother Rep. - 1974;58:871-874.
- 41.- Schaefer SD, Post J: Ototoxicity low and moderate dose cisplatin. Cancer 1985;56:1934-1939-
- 42.- Owen BF, Myers EN: Cisplatin vestibular ototoxicity; Preliminary report. Laryngoscope 1982;92:1363-1368.
- 43.- Schweitzer VG, Rarey KE, Dolan DF: Vestibular-morphological analysis of the effects of cisplatin analogs, CBDCA (JM-8) and Chip (JM-9). Laryngoscope 1986;96:959-974
- 44.- Stura M: Ototoxicity Following the administration of high doses of cisplatin in children with malignant neoplasms. Pediatr Med Chir --- 1985;7(6):851-854.
- 45.- McManey VA, Hayes FA: Auditory Function of children Cisplatin chemotherapy. Proc Am Assoc. Cancer Res and Asco Abstracts 1981;22:401.
- 46.- Tange RA: The importance of high-tone audiometry in monitoring for ototoxicity. Arch Otorhinolaryngol 1985;242(1):77-81
- 47.- Johnsson LG, Hawkins JE: Sensory and neural degeneration with aging, as seen in microdissections of the human inner ear. Ann Otol --- Rhinol Laryngol 1982; 81:179-193.
- 48.- Rosenhall E, Rubin W: Degenerative changes in the human vestibular sensory epithelia. Acta Otolaryngol 1975; 79:67-80
- 49.- Strauss M, Towfigh H: Cisplatin ototoxicity

- Clinical experience and temporal bone histopathology. *Laryngoscope* 1983;93:1554-1559.
- 50.- Wright CG, Schaeffer S: Inner ear histopathology in patients with cis-platinum. *Laryngoscope* 1982;92:1408-1413.
- 51.- Sexauer Ch L, Khan A, Burger P: Cisplatin in -- recurrent brain tumors. A POG Phase II Study. *Cancer* 1985;56:1497-1501
- 52.- Khan A, D'Souza B, Wharam M D : Cisplatin therapy in recurrent Childhood brain tumors. *Cancer Treat Rep* 1982;66:2013-2020.