

Artículo 2

ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE LA INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS Y GRADO DE MOLESTIA DE LOS ACÚFENOS EN PACIENTES QUE SE ENCUENTRAN BAJO TRATAMIENTO QUIMIOTERAPÉUTICO CON CISPLATINO

Lic. Dargoltz, María Elisa. Lic. Gordillo, María Cecilia

Resumen :El objetivo del presente estudio fue evaluar la presencia de acúfenos y el índice de severidad que presentan los mismos en pacientes que recibieron Cisplatino, fármaco que presenta como efecto colateral ototoxicidad. Fueron estudiados 30 pacientes que concurren a los servicios de oncología del Hospital Córdoba, San Roque y Sanatorio Allende. El estudio constó de tres entrevistas en las cuales se realizaron preguntas abiertas, semiabiertas y cerradas, incluyendo una escala de valoración subjetiva del índice de molestia del acúfeno. El seguimiento de cada paciente fue de dos ciclos.

Los resultados de la presente investigación corroboran y amplían resultados de otros autores referidos a la ototoxicidad del Cisplatino y la producción de acúfenos. Se prueba una correlación directamente proporcional entre la dosis del fármaco y el aumento significativo en la aparición de tinnitus, no así en cuanto a la duración del tratamiento. Asimismo, se postula la utilidad de un “Índice de Severidad del Acúfeno” propuesto en el presente trabajo, para ser aplicado en la búsqueda y detección precoz de patologías otológicas, como así también en el monitoreo prospectivo de distintas enfermedades y/o farmacoterapia.

Palabras claves: Acúfenos – Quimioterapia – Ototoxicidad – Cisplatino – Oncología.

Introducción

Se considera que en los países desarrollados, 1 de cada 5 muertes son por cáncer, patología que se ubica dentro de las tres principales causas de muerte a nivel mundial. El cáncer constituye la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares (Martellotto G. 2000). Por esta razón, se evidencia el creciente número de personas que requieren la utilización de diversos fármacos para llevar a cabo el tratamiento quimioterapéutico, entendiéndose por tal, al uso de determinados medicamentos para tratar distintos tipos de enfermedades. (Cervara Grau J.M , 2000) Al encontrarse dañadas las células ciliadas del oído interno se espera que el paciente manifieste dentro de los síntomas secundarios, zumbidos o acúfenos. Dentro de la Oncología Clínica el Cisplatino es uno de los más importantes agentes usados para el tratamiento de los pacientes con cáncer de testículo, ovario, cabeza y cuello, pulmón, esófago, estómago, cuello uterino o vejiga. (Loerer P.J. et.al., 1984) Los acúfenos, zumbidos o tinnitus (deriva del latín tinnere “campanilleo”) se definen como sonidos, pitidos, silbidos o ruidos extraños producidos por la excitación anormal de la cóclea o las vías auditivas y tienen cierto grado de continuidad. Estos son ruidos subjetivos percibidos por el paciente, en ausencia de toda estimulación auditiva exterior rara vez percibido por otras personas. (Badarocco, J. J. y cols., 1999; Boettiger O. B. et.al., 1999; Portmann M., 1979; Farreras V. y cols., 2000; Paparella M.M. y cols., 1987).

Objetivo general Determinar la incidencia, características y grado de molestia, de los Acúfenos en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento quimioterapéutico con Cisplatino. **Hipótesis** El efecto acumulativo del fármaco Cisplatino durante el

tratamiento quimioterápico produce daños progresivos en las células ciliadas del oído interno dando como consecuencia los acúfenos. Este efecto guarda relación con la dosis del medicamento y la investigación propuesta sostiene el supuesto de variaciones inherentes al tiempo de tratamiento, que permitan modificar el mismo según la progresión y severidad del acúfeno

Diseño experimental Con el fin de realizar el seguimiento de los pacientes oncológicos tratados con cisplatino se realizó un estudio Prospectivo Multicéntrico. La investigación se llevó a cabo en los servicios oncológicos del Hospital Córdoba, San Roque y Sanatorio Allende. **Población y muestra** Fueron entrevistados 120 pacientes que demandaban atención en los Servicios de Oncología y que se encontraban bajo tratamiento quimioterápico con cisplatino o en condiciones de iniciar el mismo. De la totalidad de entrevistados sólo se incluyeron en la investigación 30 sujetos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión que se detallarán a continuación. *Criterios de inclusión:*

Fueron incluidas en la muestra:

- Personas entre 21 y 60 años de edad;
- Pacientes a quienes se les diagnosticó cáncer de testículo, ovario, cabeza y cuello, pulmón, esófago, estómago, cuello uterino o vejiga;
- Aquellas personas que en ese momento estaban por iniciar o se encontraban en tratamiento quimioterápico con la droga cisplatino.

Criterios de exclusión: Se excluyeron de la muestra:

- Pacientes que estaban bajo tratamiento quimioterápico o con radiaciones en los cánceres de cabeza y cuello con anterioridad.
- Personas que tenían o que hubiesen tenido previo al momento de la entrevista acúfenos, otosclerosis, cirugías de oído, presbiacusia, diagnóstico de hipoacusia, que utilicen audífonos, hipertensión arterial, Diabetes, Meniere, etc.
- Sujetos que se encontraban bajo tratamiento psiquiátrico antes o durante la entrevista.
- Personas consumidoras de drogas ilegales.
- Pacientes que interrumpieron el tratamiento.

■ **Instrumentos** La Técnica empleada fue la encuesta y el instrumento la entrevista. La misma constó de preguntas abiertas, semiabiertas y cerradas adecuadas y adaptadas a todo nivel sociocultural. Las preguntas se formularon oralmente por el examinador y se completaron por el mismo. Los datos tomados en la primera entrevista se extrajeron del especialista oncólogo, del paciente y de su Historia Clínica, mientras que los obtenidos de la segunda y la tercera se tomaron exclusivamente del paciente. ■ **Cronograma** Previo a la primera sesión de tratamiento quimioterapéutico (paciente nuevo) o si el paciente lo había comenzado (en el ciclo que fuere) se le realizó una primera entrevista con el fin de determinar la muestra a estudiar. A quienes se incluyeron dentro de la misma se les tomó dos entrevistas a los 21 y 42 días correspondientemente. El tiempo estipulado de cada una fue de aproximadamente 15 minutos. Partiendo de los datos de la escala del Dr. Juan Debas se realizó una modificación de la misma con el fin de establecer un método cuantitativo para valorar el Índice de Molestia de los acúfenos. (Corresponde a las preguntas 4, 5 y 6 de las entrevistas II y III). La puntuación total será 15. Dichas modificaciones son las siguientes:

Puntaje

Intensidad Subjetiva	Muy Leve	1
	Leve	2
	Moderado	3
	Intenso	4
	Muy Intenso	5

Valoración	Durante todo el día	1
Temporal	De Vez en cuando	2

Enmascar Social	habitación sola/ o ó antes de dormir	1
	C/ televisión o radio encendidas	2
	ruidos intensos o voces de fondo	3

Disgusto	Poco	1
	Más o menos	2
	Mucho	3

Audición	Dif. Entender demás	1
	Nec. elevac. de voz	1

Total índice=		15
---------------	--	----

A continuación se presentarán los ítems que hacen referencia a la valoración del tinnitus en la ENTREVISTA II Y III. 1. ¿Actualmente siente zumbidos? SI – NO 2. a) ¿A que los podría comparar? (descripción del paciente)
 b) Se le hará escuchar al paciente un cassette que reproducirá los tonos puros del audiómetro. Tono similar a:

- 125 Hz:
- 1000 Hz:
- 2000 Hz:
- 8000 Hz:

3. ¿ Dónde lo siente?

Oído Derecho:

Oído Izquierdo:

Ambos (en los dos oídos):

Indiferenciable (En toda la cabeza): 4.1- ¿Para usted el zumbido es?

Muy Leve (grado 1)

Leve (grado 2)

Moderado (grado 3)

Intenso (grado 4)

Muy Intenso (grado 5) 4.2- Valoración temporal:

¿Lo escucha de vez en cuando? SI - NO

¿Lo escucha durante todo el día? SI - NO 4.3- Enmascaramiento social:

a-¿Cuando está en una habitación sola /o ó antes de dormir lo escucha? SI - NO

b-¿Cuando tiene encendida la televisión o la radio lo sigue escuchando? SI - NO

c-¿Cuando hay ruidos intensos o voces de fondo (Por ejemplo, en una reunión) lo sigue escuchando? SI – NO 4.4- Disgusto:

¿Le molesta el zumbido? SI - NO

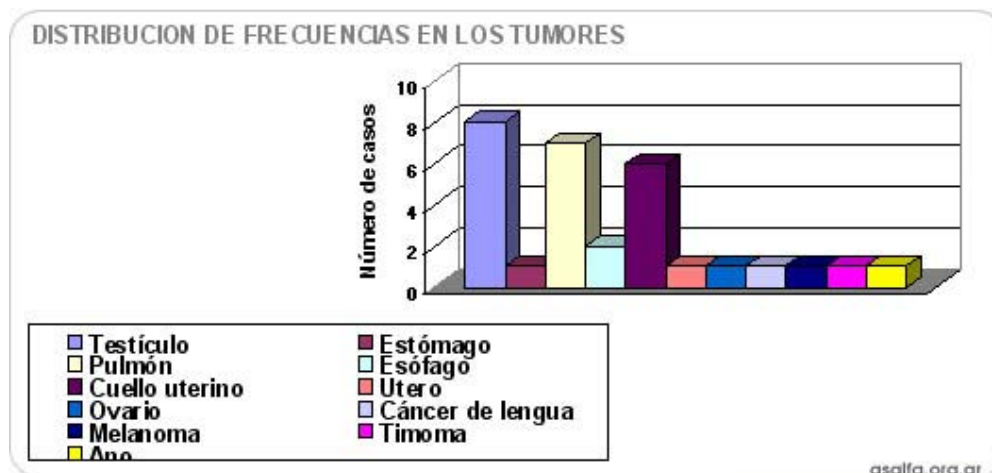
¿Le molesta... Poco Más o menos (Frecuentemente) Mucho 5- ¿ Es continuo (C) o pulsátil (P)? 6. ¿Tiene dificultades para entender a los demás? SI – NO

¿Necesitan que le eleven la voz en una conversación? SI – NO

Resultados

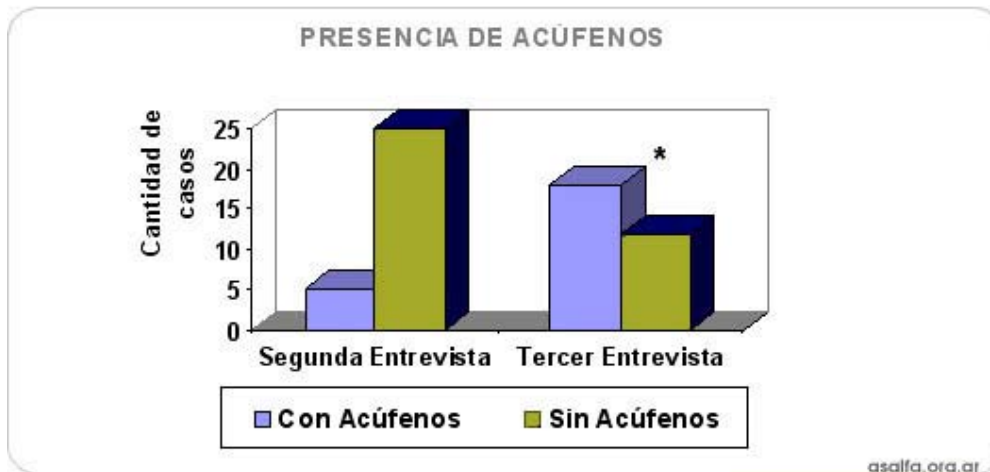
Descripción de la muestra

Del total de pacientes estudiados (30), 19 fueron hombres y 11 mujeres. En la distribución de frecuencia por edades, sin distinción de sexos, se encontró que la edad promedio de los 30 casos estudiados es de 44.03 años, con un mínimo de 20 años para el menor de los pacientes y de 62 el de mayor edad. Como podemos observar la mayor cantidad de pacientes se ubican entre los 45 y 55 años de edad.



La mayor casuística que se registra es en el tumor de testículo (8 casos), siguiendo en orden de frecuencia el tumor de pulmón (7), cuello uterino (6), esófago (2). Obtuvimos solo un caso correspondiente al tumor de estómago, timoma, melanoma, cáncer de lengua, ano y de ovario. El profesional oncólogo al encontrarse frente un paciente con un tumor busca determinar el estadio o período de la enfermedad en que se encuentra. De esta manera espera pronosticar y establecer un tratamiento adecuado para mejorar su calidad de vida. Se puede determinar que del total de casos, 11 pacientes padecen tumores estadificados en categoría T (extensión del tumor primario), 18 en M (metástasis) y solo uno de ellos en N (ganglios linfáticos regionales).

Ototoxicidad del Cisplatino

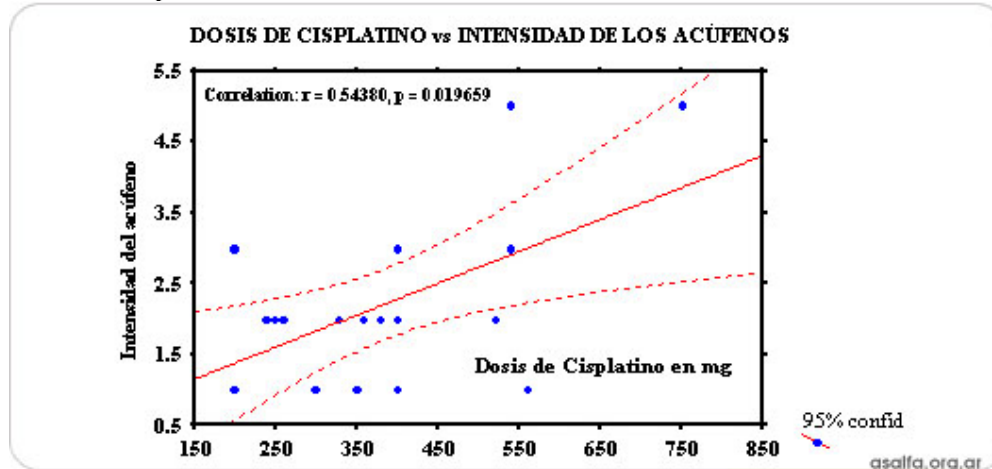


En cuanto al análisis del síntoma audiológico se evidenció que la frecuencia de los acúfenos aumenta significativamente al comparar la segunda y tercera entrevistas (Chi cuadrado: $p = 0.0195^*$). Es importante destacar que al momento de la primera entrevista, solo se quejaron de acúfenos aquellos pacientes que ya habían comenzado el tratamiento con Cisplatino.



El Análisis de Varianza (ANOVA) practicado sobre los valores del Índice de Severidad del Acúfeno destaca un significativo aumento en dicho índice en función del tratamiento con Cisplatino ($*p = 0,004$, Post-Hoc mediante Tukey HSD test: $p = 0,004$). La distribución de frecuencias en los valores del Índice de Severidad de Acúfenos puede observarse. El gráfico, muestra el modo en que se produce un corrimiento a la derecha (valores mayores) en el conjunto de los pacientes que padecen acúfenos, a medida que aumenta la dosis de tratamiento con Cisplatino.

Dosis de cisplatino vs. intensidad de los acúfenos



Un estudio de Correlación Estadística realizado mediante el Test de Spearman, solo muestra significación estadística de correlación positiva entre la dosis de Cisplatino que recibían los pacientes al momento de la tercer entrevista 3 versus la intensidad del tinnitus en ése momento 3 ($r = 0.54$, $p = 0.019659$, $n = 18$, Fig.6). Es decir que a medida que se incrementa la dosis de Cisplatino, la Intensidad de los acúfenos aumenta. Es importante destacar que no se encontró correlación alguna entre las características del tinnitus y el tiempo de Tratamiento. Asimismo, el análisis practicado sobre los datos de la segunda entrevista, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las variables estudiadas. Se muestra la correlación observada entre el total de Dosis vs. la intensidad del acúfeno al momento de la tercer entrevista.

Conclusión - Los resultados de la presente investigación corroboran y amplían informes previos que atribuyen al efecto acumulativo del fármaco Cisplatino durante el tratamiento quimioterapéutico la producción de daños ototóxicos.

- Este fármaco tan utilizado en la práctica oncológica actual debería ser administrado cautelosamente. Existe una relación proporcional comprobada entre las dosis y el aumento significativo del tinnitus no así en cuanto a la duración del tratamiento. De ello se desprende la sugerencia de estudiar los efectos de tratamientos más prolongados a menor dosis, para evitar este efecto colateral.

- Es posible que el “Índice de Severidad del Acúfeno” propuesto en el presente trabajo, pueda ser de utilidad futura en la detección precoz de patologías otológicas, como así también en el monitoreo prospectivo de distintas enfermedades y/ o farmacoterapia.

Bibliografía:

- 1- AGUILAR – MARKULIS N.V., BECKLEY S., PRIORE R., MATTLIN C. “Auditory ototoxicity effects on long-term cis- dichlorodiammine platinum II therapy in genitourinary cancer patients” J. Surg Oncol 1981; 16:111-123.
- 2- BADARACCO J.J., GONZALO DE SEBASTIÁN P.D., “Audiología Práctica” Editorial Médica Panamericana, 5ª Edición, 1999, 262 págs. (11-24; 127-130).
- 3- BALLANTYNE J.C., GROVES J. - “Manual de Otorrinolaringología”, Salvat Editores S. A., Barcelona – España, 1982. 675 págs. (174-179).
- 4- BECKER T.M. - “Quimioterapia del cáncer”, Editores Salvat S.A., Barcelona 1985 (España), 347 págs. (47-53).

- 5- BERGMANN J., BERTORA G.O., CLAUSSEN C.F., CLAUSSEN E.E., “Acúfeno o tinnitus” Neurofisiología Oftalmológica. 2002 Alemania. Online: http://www.vertigo-dizziness.com/castellano/acufenos_tinnitus.html
- 6- BIRO K., BAKI M., BUKI B., NOSZEK L., JOKUTI L. – “Detection of early ototoxic effect in testicular cancer patients treated with cisplatin by transiently evoked otoacoustic emission: a pilot study” PUB MED; National Library of Medicine – Oncology 1997 Sept-Oct; 54(5):387-90
- 7- BLACK F., MYERS E., SCHRAMM V., et.al. “Cisplatinum vestibular ototoxicity: Preliminary report” Laryngoscope 1982; 92: 1363-1368.
- 8- BLUMENREICH M.S., WOODEOCK T.M., JONES M., et al: “High-dose cisplatin in patients with advanced malignancies.” Cancer 55: 1118-1122, 1985
- 9- BOETTIGER O. B., BACHLER M.O. y WENGER R. C.C.- “Tinnitus en el niño” Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello Medicina y Cirugía de cabeza y cuello - Organo oficial de la Sociedad Chilena de Otorrinolaringología – Vol 59 N°1 Abril 1999 – 55 págs (33-38).
- 10- BOKEMEYER C., BERGER C.C., HARTMANN J.T., KOLLMANNNSBERGER C., SCHMOLL H.J., KUCZYK M.A., KANZ L. – “Analysis of risk factors for cisplatin – induced ototoxicity” Br. J. Cancer –1998 Apr; 77 (8): 1355-62.
- 11- CARDINAAL R.M., GROOT J.C., HUIZING E.H., VELDMAN J.E., SMOORENBURG G.F. “Dose-dependent effect of 8-day cisplatin administration upon the morphology of the albino guinea pig cochlea” - Hear Res 2000 Jun;144 (1-2):135-46.
- 12- CERVARA GRAU J.M. y GUTIERREZ A. -”Quimioterapia para el cáncer” Instituto Europeo de Medicina Virtual, 2000. Online: <http://www.worldwidehospital.com/h24h/hemnqt1.htm>
- 13- CIGES M., FERNANDEZ-CERVILLA F., CRESPO P.V., CAMPOS A. “Pantothenic acid and coenzyme A in experimental cisplatin-induced ototoxia” Acta Otolaryngol 1996 Mar;116(2):263-8.
- 14- CHABNER B. y LONGO D.L. - “Cancer Chemotherapy and Biotherapy” Principles and Practice – Editorial Hippicont Chavet, 1996 – 811 págs (371-372).
- 15- CHEN X, FRISINA RD, BOWERS WJ, FRISINA DR, FEDEROFF HJ. “HSV amplicon-mediated neurotrophin-3 expression protects murine spiral ganglion neurons from cisplatin-induced damage.” Mol Ther 2001 Jun;3(6):958-63.
- 16- CHIRINO V.A. - “Confederación médica de la República Argentina”, FTN Formulario Terapéutico Nacional, 8va Edición, 1999 - Editorial Compra - 501 págs.
- 17- CORTEZ FUNES H., DIAZ RUBIO E., GARCIA J., CONDE J.R., GERMA LUNCH - GUILLEM PORTA V., LOPEZ LOPEZ J.J., MORENO NOGUEIRA J.M., PEREZ MANGA G. - “Oncología Médica” Parte 1, Nova Sidonia Oncología, Libros Princeps. Grupo Aula S.A. Médica, 1999, 870 págs. (127-128; 137-138; 140-149).
- 18- DEBAS J. - “Estudio comparativo del Idebenoma vs. Placebo en el tratamiento del Tinnitus Subjetivo Idiopático Coclear” Otolaringológica Vol XVII-IV- Junio 1995.
- 19- FARRERAS V. P. y ROZMAN C. - “Medicina Interna” Decimocuarta Edición – Tomo I y II- Editorial Harcourt- 2000.
- 20- FEGHALI J.G., VAN DE WATER T.R., LIU W. - “L-n acetyl-cysteine protection against cisplatin- induced auditory neuronal and hair cell toxicity” Laryngoscope 2001 Jul; 111 (7): 1147-55.
- 21- FRANKLIN H. y WILLEMS P. - “Mechanisms of Disease - Genetic causes of hering loss” – The New England Journal of Medicine – Vol 342, Number 15, April, 2000. (1101-1109)

- 22- GIL CURBELO J.A. - Revista de Oncología – Curso sobre el tratamiento conservador del cáncer de cabeza y cuello “Características Generales de los tumores de cabeza y cuello- Vías de extensión según las diferentes localizaciones” Editorial Alpe, Volumen 24, n°3 , Año 2001.
- 23- GOODMAN Y GILMAN- “Las bases farmacológicas de la terapéutica”- 9na. Edición- Volumen II- Editorial Oficina Sanitaria Panamericana, Washington- 1996
- 24- GOMEZ RODRÍGUEZ J.E. - ONCOGEN - Oncólogos Asociados, S.C. “Quimioterapia contra el cáncer”, 2001. on line: <http://www.oncogen.com.mx/quimio/CDDP.html>
- 25- GROOT J.C, HAMERS F.P., GISPEN W.H., SMOORENBURG G.F. “Co-administration of the neurotrophic ACTH(4-9) analogue, ORG 2766, may reduce the cochleotoxic effects of cisplatin”. Hear Res 1997 Apr;106(1-2):9-19.
- 26- HAYES D.M., CVITKOVIC E., GOLBEY R.B., et.al. “High dose cis-platinum diammine dichloride: Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis” Cancer 1977; 39: 1372-1381.
- 27- HEIJMEN P.S., KLIS S.F., DE GROOT J.C., SMOORENBURG G.F. “Cisplatin ototoxicity and the possibly protective effect of alpha-melanocyte stimulating hormone”. Hear Res 1999 Feb;128(1-2):27-39.
- 28- HINOJOSA R., RIGGS L.C., STRAUSS M., MATZ G.J. - “Temporal bone histopathology of cisplatin ototoxicity” Am J Otol 1995 Nov;16(6):731-40.
- 29- HOEVE L.J., MERTENZUR B.I., RONDERBURG M., BROCAAS M.P., GROEN B.G. – “Correlations between cis-platinum dosage and toxicity in a guinea pig Model” Pub Med; Natinal Library of Medicine - “Arch Othorinolaryngol” 1988; 245(2): 98-102.
- 30- HUMES H.D., ANN N., ACAD SCI - “Insights into ototoxicity. Analogies to nephrotoxicity.” 1999 Nov 28;884:15-8.
- 31- KOPELMAN J., BUDNICK A.S., SESSIONS R.B., KRAMER M.B., WONG G.Y., New York – “Ototoxicidad de las altas dosis de cisplatino por la administración frecuente en pacientes con cánceres avanzados y normal audición” Pub Med; Natinal Library of Medicine – “Laryngoscope” 1988 Aug; 1998 (8):8858-64.
- 32- LATARJET, RUIZ LIARD - “Anatomía Humana”, Volumen I, Editorial Médica Panamericana, 1989, 953 págs, (479-507).
- 33- LAURELL G., ENGSTROM B., HIRSCH A., BAGGER, SJOBACK D. – “Ototoxicity of Cisplatin” Pub Med; National Library of Medicine – “J Androl” 1987 Feb; 10(1): 359-62.
- 34- LAURELL G. y BORGE E. – “Ototoxicity of cisplatin on ginaenocologycal cancer patients”. Pub Med; National Library of Medicine – “Scan Audiol”1988 17 (4): 241-7.
- 35- LAUTERMANN J., SONG B., MCLAREN J., SCHACHT J. - “Diet is a risk factor in cisplatin ototoxicity” Hear Res 1995 Aug;88(1-2):47-53.
- 36- LEHNHARD E. - “Práctica de la audiometría”- 1992 - Editorial Médica Panamericana- 278 págs. 37- LI G., FRENZ D.A., BRAHMBLATT S., FEGHALI J.G., RUBEN R.J., BERGGREN D., AREZZO J., VAN DE WATER T.R. - “Round window membrane delivery of L-methionine provides protection from cisplatin ototoxicity without compromising chemotherapeutic efficacy.” Neurotoxicology 2001 Apr.; 22 (2): 163-76.
- 38- LI L. - “Experimental study on cisplatinum ototoxicity” Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 1990 Aug;25(4):205-7, 254.
- 39- LOEHER P.J., EINHORN L.H. - “Cisplatin”. An Intern Med 100: 704-713, 1984.
- 40- LOPEZ-GONZALEZ M.A., GUERRERO J.M., ROJAS F., DELGADO F.

- “Ototoxicity caused by cisplatin is ameliorated by melatonin and other antioxidants.” J Pineal Res 2000 Mar;28(2):73-80.
- 41- MCKEAGE M.J. - “General vision of cancer” Drug Saf 1995 Oct.; 13 (4): 228-44.
- 42- MARTELLOTTO G. - “Anatomía Patológica” Tomo II - Hospital Nacional de Clínicas - 2000.
- 43- MELAMED S.B., KALTENBACH J.A., CHURCH M.W., BURGIO D.L., AFMAN C.E. - “Cisplatin- induced increases in spontaneous neural activity in the dorsal cochlear nucleus and associated outer hair cell loss” Pub Med; National Library of Medicine - Audiology 2000 Jan-Feb; 39 (1):24-9.
- 44- MERLO, J.C et. al. “Dorland’s Illustrated Medical Dictionary ”- XXIV Edición-1966- Editorial Inglesa- Saunders Company, Philadelphia and London.-Pages 1664-
- 45- MIETTINEN S., LAURELL G., ANDERSSON A., JOHANSSON R., LAURIKAINEN E. - “Blood flow-independent accumulation of cisplatin in the guinea pig cochlea” Acta Otolaryngol 1997 Jan;117(1):55-60.
- 46- MOROSO M.J., BLAIR R.L. - “A review of cis-platinum ototoxicity” Pub Med; National Library of Medicine - “J Otolaryngol” 1983 Dec; 12 (6): 365-9.
- 47- MUÑOZ RAZO C. - “Cómo elaborar y asesorar una investigación de tesis”, Prentice Hall Hispanoamericana, S. A., México, 1ª Edición 1998, 300 págs.
- 48- MURPHY G.P., LAWRENCE W.J.r., LENHARD R.E. J.r. - Oncología Clínica – Manual de la American Cancer Society – Organización Panamericana de la Salud- Editorial American Cancer Society – 2 Edición- 1996.
- 49- O’ DWYER P.J., JONSHON S.W., HAMILTON T.C. – CANCER: Principios y Práctica de Oncología: “Cisplatino y Análogos”, 5º Edición-2001, Volumen 1, Editorial Médica Panamericana, Arán Ediciones, 1533 págs.(417-427).
- 50- OLIVER C., MARTIN C. - Instituto Alexander Fleming - Guía Informativa sobre el tratamiento terapéutico para el paciente. 2001. On line :<http://www.oncologia.org.ar/quimioterapia.shtml>
- 51- PAPARELLA M.M., SHUMRICK D.A. - “Otorrinolaringología”, Tomo 2, 2º Edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires - 1987– pags. (1145 a 1907)
- 52- PORTMANN M. y PORTMANN C. - “Audiometría Clínica”, Toray Masson, S.A., Tercera Edición (1979), 350 págs. (66-67; 160).
- 53- QUIRÓS J.B. de, D’Elia N. - “La audiometría del adulto y del niño”, Editorial Paidós, 2º Edición (1980), 447 págs.(303-308).
- 54- RYBAK L.P., WHITWORTH C., SOMANI S. - “Application of antioxidants and other agents to prevent cisplatin ototoxicity.” Laryngoscope 1999 Nov;109(11):1740-4.
- 55- ROLAND T., SKEEL, M.D. - “Handbook of Cancer Chemotherapy” Tercera Edición 1991.548 págs. (87-138).
- 56- SABULSKY J. - “Investigación Científica en Salud - Enfermedad”, Editorial Médica Kosmos, Tercera Edición (2000), 353 págs.
- 57- SAITO T., ARAN J.M. - “Comparative ototoxicity of cisplatin during acute and chronic treatment” - ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1994 Nov-Dec;56(6):315-20.
- 58- SAITO T., ZHANG Z.J., YAMADA T., YAMAMOTO T., SHIBAMORI Y., SAITO H. - “Similar pharmacokinetics and differential ototoxicity after administration with cisplatin and transplatin in guinea pigs.” Acta Otolaryngol 1997 Jan;117(1):61-5.
- 59- SCHAEFER S.D, WRIGHT C.G., POST J.D., et.al. - “Cisplatin vestibular therapy toxicity” Cancer 1981; 47: 857-859.
- 60- SCHWEITZER V.G., DOLAN D.F.; ABRAMS G.E., et.al. - “Amelioration of cisplatin-induced ototoxicity by fosfomicin” Laryngoscope Journal of de American Laryngological, Rinological and Otolological Society, INC, Vol 96, 1986 – 1052 págs (948 - 974).

- 61- SHUBHADA N.A., ROBYN A. SCHAIFF - "El Manual Washington de Terapéutica Médica", 30 ma. Edición (2001) – Editorial Waverly Hispánica S.A. -629 págs (439-454).
- 62- SIE K.C., DESERRES L.M., NORTON S.J. - "Age-related sensitivity to cisplatin ototoxicity in gerbils." *Hear Res* 1999 Aug;134(1-2):39-47.
- 63- VAN ZEJIL L.G., CONIJIN E.A., RODENBURG M., TANGE R.A. BROCAAR M.P. – "Analysis of hearing loss due to cis-diamminedichloroplatinum-II." *Pub Med; National Library of Medicine – " Arch Otorhinolaryngol"* 1984; 239 (3): 255-62.
- 64- VANTRAPPEN G., RECTOR E., DEBRUYNE T. - "The ototoxicity of cisplatin: a clinical study" *Pub Med; National Library of Medicine – Arch Otorhinolaryngol Bel* 1990; 44(4):415-21.
- 65- YARDLEY M.P., DAVIES C.M., STEVENS J.C. – "Use of transient evoked otoacoustic emissions to detect and monitor cochlear damage caused by platinum -- containing drugs." *Pub Med; National Library of Medicine – Br J Audiol* 1998 Oct; 32 (5): 305-16.
- 66- ZENKER F., BARAJAS J.J. "Evaluation of Chronic Tinnitus Patients"- Santa Cruz de Tenerife, Spain. 1997. <http://www.vanaga.es/tcps/acu.htm>
- 67- ZERNOTTI M.E. - "Clínica Otológica", Editorial Kosmos, 1999, 85 págs. (9-20; 78).
- Online <http://www.viasalus.com/vs/B2C/cn/enciclopedia/ESP/ency/article/001289.jsp>

Lic. Dargoltz, María Elisa. Lic. Gordillo, María Cecilia.

Este trabajo fue realizado mediante el aporte y colaboración Institucional del Departamento de Investigaciones Biomédicas del Instituto de Neurociencias Córdoba.