



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

**“DETECCIÓN DE HIPOACUSIA EN NIÑOS CON TUMORES SÓLIDOS
MANEJADOS CON CISPLATINO O CARBOPLATINO ATENDIDOS EN
HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO”**

ALUMNO: PATRICIA JUÁREZ CHÁVEZ

DIRECTORES

DR. FRANCISCO ALEJO GONZÁLEZ, ONCÓLOGO PEDIATRA

DRA. MA. CRISTINA GONZALEZ AMARO, NEONATÓLOGO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN CLÍNICA

CO – DIRECTORES

DRA. MYRIAM ARACELY REYNA BARRIENTOS, ESPECIALIDAD EN
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y OTONEUROLOGÍA

DR. FRANCISCO JESÚS ESCALANTE PADRÓN, NEONATÓLOGO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN CLÍNICA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN

TÍTULO DE TESIS
“DETECCIÓN DE HIPOACUSIA EN NIÑOS CON TUMORES SÓLIDOS
MANEJADOS CON CISPLATINO O CARBOPLATINO ATENDIDOS EN
HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

PRESENTA
PATRICIA JUÁREZ CHÁVEZ

Firmas

Dr. Francisco Alejo González Médico adscrito al HC “Dr. Ignacio Morones Prieto”	
Co – asesores Dra. Cristina González Amaro Médico adscrito al HC “Dr. Ignacio Morones Prieto” Maestría en Ciencias Médicas e Investigación Clínica	
Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón Médico adscrito al HC “Dr. Ignacio Morones Prieto” Maestría en Ciencias Médicas e Investigación Clínica	
Dra Myriam Aracely Reyna Médico adscrito al HC “Dr. Ignacio Morones Prieto”	

Sinodales	
Dr. Antonio Bravo Oro Médico adscrito al HC “Dr. Ignacio Morones Prieto”	

Dr. Francisco Goldaracena Orozco Médico adscrito al HC "Dr. Ignacio Morones Prieto	
Dr. José René Andrade García Médico adscrito al HC "Dr. Ignacio Morones Prieto	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. Francisco Alejo González Coordinador de la Especialidad en Pediatria Médica

RESUMEN

Introducción:

En los últimos años se ha incrementado la supervivencia de los pacientes oncológicos pediátricos, la aparición de complicaciones es uno de los principales factores limitantes de la eficacia del tratamiento de los mismos.

La terapia de platino es utilizada extensamente en el tratamiento del cáncer infantil, una de sus complicaciones es la ototoxicidad, reportada en estudios previos en un 13 a 95%. El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia de hipoacusia en los pacientes del servicio de oncología pediátrica del Hospital Central con tumores sólidos que fueron diagnosticados en el periodo de 2003-2013 y que fueron tratados con cisplatino o carboplatino.

Sujetos y métodos:

Se realizó un estudio en 24 pacientes menores de 16 años de edad al diagnóstico, de tipo observacional, transversal, prospectivo, Los pacientes completaron los protocolos correspondientes de quimioterapia y actualmente se encuentran en vigilancia con diagnóstico de tumor de células germinales (TCG), retinoblastoma, tumor de sistema nervioso central (SNC), sarcoma óseo (SO), tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP), hepatoblastoma, sarcoma de tejidos blandos (STB). En los pacientes estudiados, se evaluaron los umbrales de tonos puros de conducción aérea a frecuencias de 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hertz (Hz) en decibeles (dB) con audiometría tonal.

Se estudiaron las emisiones otoacústicas (EOA) tipo productos de distorsión y se realizó timpanometría para descartar patología de oído medio que pudiera alterar el resultado tanto de la audiometría como de las EOA. Para evaluar el grado de pérdida auditiva, se usó la clasificación de Brock.

Resultados:

De los 24 pacientes estudiados, se detectó hipoacusia por medio de EOA en 14 pacientes (58.3%), mientras que por medio del estudio de audiometría tonal, sólo se detectó pérdida auditiva en 6 de los 24 pacientes estudiados (25%). 12 pacientes fueron de género masculino y 12 femenino, la edad al diagnóstico de cáncer fue de 10 meses a 15 años (promedio de 6.6 años), 11 fueron menores de 5 años al



diagnóstico (45%). En cuanto a la radiación de cráneo, solo se administró a tres pacientes con promedio de 68.7 Gray (Gy), de los que dos tuvieron hipoacusia detectada por EOA.

Conclusiones:

El estudio de elección es EOA por ser el que mayor número de pacientes detectó. A pesar de que por audiometría se detectó la mitad de pacientes afectados, esta permite hacer un diagnóstico donde se puede dar graduación respecto a escalas de pérdida auditiva.

Se considera conveniente realizar estudios basales de EOA y audiometría a todos los pacientes que van a recibir quimioterapia con platino y posteriormente hacer seguimiento con EOA. En los pacientes que ésta resulte anormal realizar audiometría para tener valores cuantificados de pérdida auditiva.

No hay correlación entre la dosis de cisplatino o carboplatino con la afección en los hertz y decibeles.



DEDICATORIAS

A mis padres, Rocío, Miguel Ángel y Marco que me dieron el apoyo necesario y seguirán siendo mi inspiración.



AGRADECIMIENTOS

A mis compañeros y maestros porque durante este tiempo fueron como mi familia, compartiendo éxitos y tristezas, guiándonos con sus conocimientos.

ÍNDICE

RESUMEN.....	I
DEDICATORIAS.....	III
AGRADECIMIENTOS	IV
INDICE.....	1
INDICE DE FIGURAS.....	2
INDICE DE CUADROS.....	3
INDICE DE GRÁFICAS.....	4
INDICE DE ABREVIATURAS.....	5
ANTECEDENTES.....	6
JUSTIFICACIÓN.....	25
OBJETIVOS.	26
SUJETOS Y MÉTODOS.	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	30
ÉTICA.....	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN.....	42
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.	44
CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFÍA.	46
ANEXOS.	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Química del cisplatino.....	11
Figura 2. Células ciliadas externas.....	13
Figura 3. Química del carboplatino.....	15
Figura 4. Nomenclatura en audiograma.....	22
Figura 5. Audiometría normal.....	22
Figura 6. Hipoacusia neurosensorial.....	24

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro1. Casos de cáncer en menores de 20 años según grupo de edad	6
Cuadro 2. Distribución de los diagnósticos de cáncer en niños (0-14 años) y adolescentes (15-19 años) y sexo.....	7
Cuadro 3. Casos de cáncer en menores de 20 años según tipo histológico de tumor y sexo 2005-2010.....	8
Cuadro 4. Supervivencia por cáncer a 4 años en los menores de 18 años a Enero 2013. RNCA.....	9
Cuadro 5. Supervivencia en tumores sólidos HCIMP (2007-2012).....	9
Cuadro 6. Grados de pérdida auditiva de Brock.....	18
Cuadro 7. Escala de Chang.....	18
Cuadro 8. Escala de SIOP.....	19
Cuadro 9. Daño detectado por EOA y Género.....	34
Cuadro 10. Variables.....	28
Cuadro 11. Grupos etarios y daño en EOA.....	35
Cuadro 12. Cisplatino.....	38
Cuadro 13. Carboplatino.....	39
Cuadro 14. Asociación entre dosis de Cisplatino y frecuencia en Hz de EOA.....	40
Cuadro 15. Hipoacusia detectada por EOA y Audiometría, de acuerdo a la dosis acumulada de Cisplatino.....	40
Cuadro 16. Concordancia entre detección de hipoacusia.....	41

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución por tipo de cáncer.....	32
Gráfica 2. Resultados de pacientes estudiados con emisiones otoacústicas.....	33
Gráfica 3. Detección de hipoacusia por EOA.....	34
Gráfica 4. Evaluación de frecuencias en EOA.....	35
Gráfica 5. Detección de hipoacusia por EOA en pacientes menores de 5 años al diagnóstico.....	36
Gráfica 6. Detección de hipoacusia por audiometría.....	36
Gráfica 7. Pérdida auditiva detectada por audiometría según Escala de Brock....	37

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

RCNA: Registro de cáncer en niños y adolescentes
TCG: Tumor de células germinales
SNC: Sistema nervioso central
SO: Sarcoma óseo
TNEP: Tumor neuroectodérmico primitivo
STB: Sarcoma de tejido blando
dB: Decibeles
EOA: Emisiones otoacústicas
EOAPD: Emisiones otoacústicas productos de distorsión
Gy: Gray
Hz: Hertz
HCIMP: Hospital Central Ignacio Morones Prieto
CTAE: Criterios de toxicidad común para efectos adversos
EUA: Estados Unidos de América
BHL: Barrera hematólaberíntica
ASHA: Asociación Americana del habla, lenguaje y audición
ADN: Ácido desoxirribonucleico
TPMT: Tiopurina metal transferasa
COMT: Catecol-o-metiltransferasa
GST: Glutamilttransferasa
OMS: Organización Mundial de la Salud
NCI: Instituto Nacional de Cáncer
CTEP: Programa de evaluación de terapia de cáncer
CCG: Grupo de cancer en niños
SIOP: Sociedad internacional de oncología pediátrica
NAC: N-acetil- cisteína
STS: Tiosulfato de Sodio
CAE: Conducto auditivo externo

ANTECEDENTES

La población menor de 18 años en nuestro país representa el 50 % de acuerdo al el último censo poblacional realizado en la República Mexicana. En nuestro país, el cáncer en población de 0 a 18 años de edad se ha convertido en un creciente problema de salud pública, ya que representa la segunda causa de muerte infantil ¹. Se estima que anualmente existen entre 5000 y 6000 casos nuevos de cáncer en niños.

La población perteneciente al Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA) durante el periodo 2005-2010, tiempo de vigencia de dicho sistema de registro, asciende a 3 569 pacientes con neoplasia en menores de 20 años, cuya distribución por sexo muestra un predominio masculino, con el 54.9% del total de los casos. En cuanto a la distribución por edad, la mayor concentración de los casos inscritos se ubica en el grupo de 10 a 14 años (53.4%), seguido del grupo de 5 a 9 años (30.7%).

¹ Cuadro 1.

Cuadro 1. Casos de cáncer en menores de 20 años según grupo de edad y sexo.

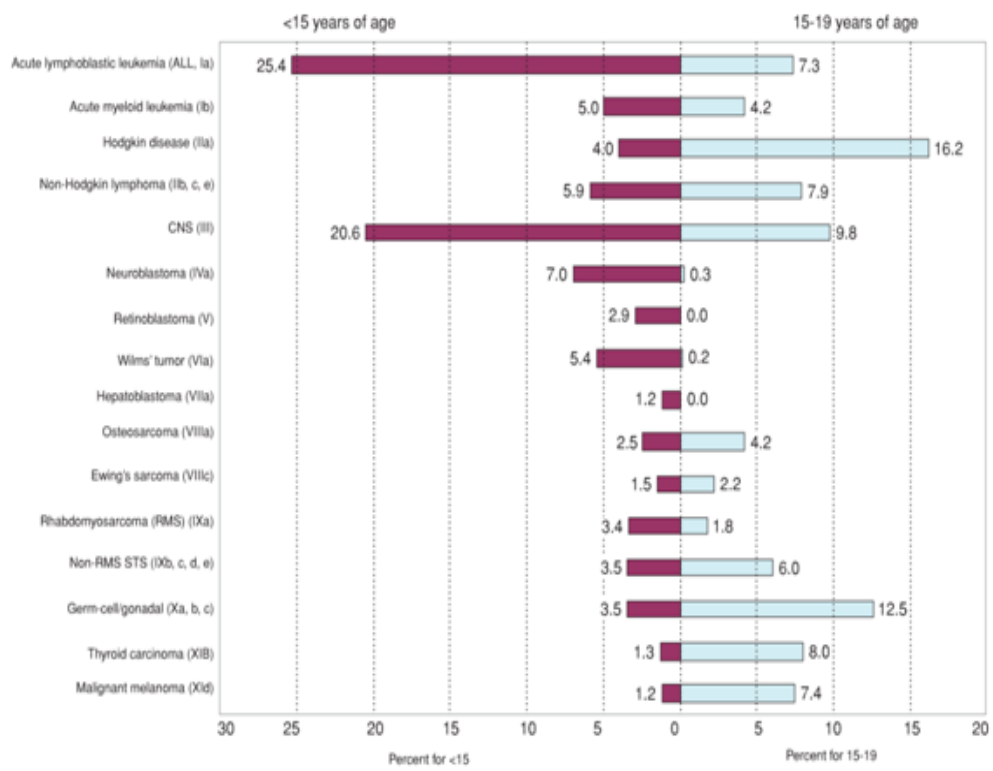
Grupos de edad	Masculino			Femenino			Total	
	Núm.	% grupo	% del total	Núm.	% grupo	% del total	Núm.	%
< 1	2	66.7	0.1	1	33.3	0.0	3	0.1
1-4	45	50.6	1.3	44	49.4	1.2	89	2.5
5-9	615	56.1	17.2	481	43.9	13.5	1,096	30.7
10-14	1,012	53.1	28.4	895	46.9	25.1	1,907	53.4
15-19	274	60.2	7.7	181	39.8	5.1	455	12.7
Subtotal	1,948	54.9	54.6	1,602	45.1	44.9	3,550	99.5
Total	1,959	54.9	54.9	1,610	45.1	45.1	3,569*	100.0

Fuente: CENAVECE/DGER/RCNA, 2005-2010.

* Incluye 19 casos no identificados

Las enfermedades oncológicas más frecuentes en los niños menores de 15 años descritas a nivel mundial son las leucemias, tumores del SNC, linfomas, tumores del sistema nervioso simpático y nefroblastoma (tumor de Wilms).² Cuadro 2.

Cuadro 2. Distribución de los diagnósticos de cáncer en niños (0-14 años) y adolescentes (15-19 años) en Estados Unidos de América (EUA).²



En nuestro país, existen algunas diferencias en la frecuencia de las neoplasias, siendo las más frecuentes las leucemias, linfomas, tumores SNC, tumores óseos, TCG y STB. Cuadro 3

Cuadro 3. Casos de cáncer en menores de 20 años según tipo histológico de tumor y sexo 2005-2010, RCNA México

Tipo histológico*	Sexo				Total
	Masculino	%	Femenino	%	
I Leucemia	375	54.3	316	45.7	691
II Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales	252	64.0	142	36.0	394
III Tumores del Sistema Nervioso Central	148	54.0	126	46.0	274
IV Tumores del Sistema Nervioso Simpático	39	49.4	40	50.6	79
V Retinoblastoma	51	54.8	42	45.2	93
VI Tumores renales	78	56.9	59	43.1	137
VII Tumores hepáticos	25	62.5	15	37.5	40
VIII Tumores óseos	99	52.4	90	47.6	189
IX Sarcomas de tejidos blandos	87	55.1	71	44.9	158
X Tumores de células germinales	87	54.0	74	46.0	161
XI Carcinomas y otras neoplasias epiteliales	10	38.5	16	61.5	26
XII Neoplasias inespecíficas	28	45.9	33	54.1	61
Subtotal	1,279	55.5	1,024	44.5	2,303
Total	1,959	54.9	1,610	45.1	3,569*

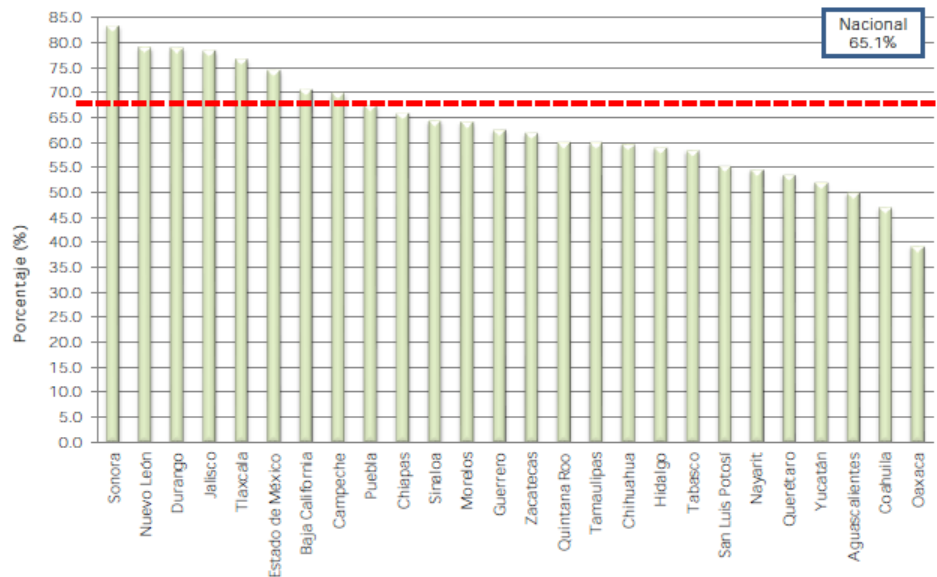
Fuente: CFNAVFCF/DGF/RCNA, 2005-2010

** Incluye 1,266 casos sin dato

*Según Clasificación Internacional de Cáncer en la Niñez

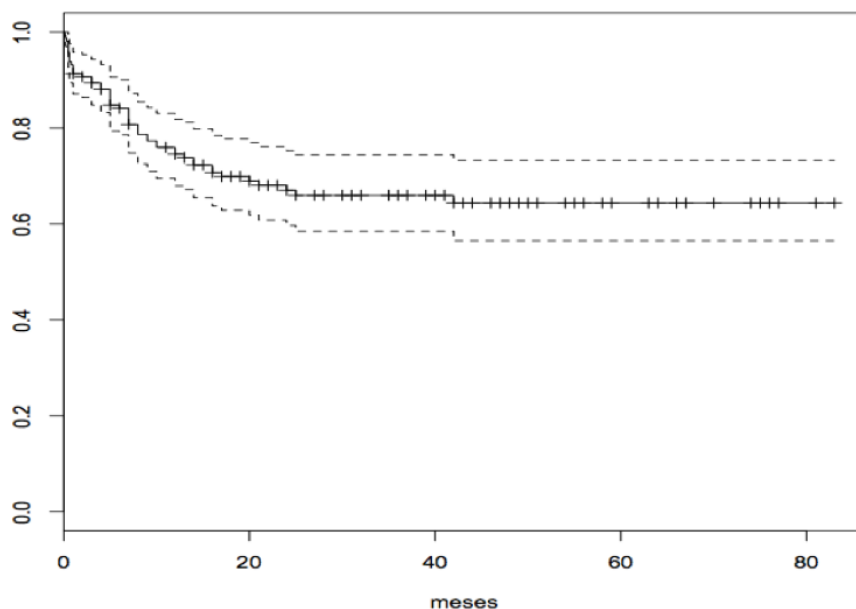
La supervivencia estimada de los pacientes oncológicos a nivel mundial es superior al 80%.² En nuestro país, se considera que en la actualidad es del 65.1% a 4 años para todas las neoplasias en general de acuerdo al RCNA, con algunas en las que la supervivencia es cercana al 85% (Linfoma, Retinoblastoma, Tumor de Wilms en etapas tempranas).¹ Cuadro 4

Cuadro 4. Supervivencia en menores de 18 años con cáncer en México. (RCNA Enero 2013)



De acuerdo a Piña-Alejo, la supervivencia en niños con tumores sólidos en el Hospital Central Ignacio Morones Prieto (HCIMP) en el servicio de oncología pediátrica es de 64.4%, en revisión realizada en 2014³. Ver cuadro 5

Cuadro 5. Supervivencia global en niños con tumores sólidos HCIMP (2007-2012)



Dado el incremento en la supervivencia de los pacientes oncológicos pediátricos, la aparición de complicaciones o secuelas son los principales factores limitantes de la eficacia del tratamiento de los mismos. Actualmente se considera indispensable la

vigilancia a largo plazo de los sobrevivientes de neoplasia pediátrica ya que las secuelas del tratamiento o de la propia neoplasia ameritan vigilancia a largo plazo basada en las guías.⁴ Durante el tratamiento (quimioterapia, radioterapia), es importante conocer que los efectos secundarios pueden aparecer durante y al transcurrir de los años, su daño puede ser progresivo e irreversible.

Las complicaciones relacionadas con el tratamiento antineoplásico más frecuentemente se presentan en los sistemas endócrino, cardiovascular, neurológico, renal, gonadal, etc.

Una de las posibilidades de secuela al tratamiento oncológico de los pacientes es la disminución de la audición, principalmente en pacientes que recibieron cisplatino o carboplatino.⁴

Concepto de ototoxicidad

Se define como ototoxicidad a las alteraciones transitorias o definitivas de la función auditiva, vestibular o de ambas, provocadas por fármacos o por sustancias químicas no farmacológicas. Las principales manifestaciones asociadas a ototoxicidad son acúfenos, vértigo, hipoacusia neurosensorial unilateral y bilateral, hasta anacusia.^{5, 6}

Clínica de la ototoxicidad

Las drogas ototóxicas pueden causar síntomas cocleares y/o vestibulares. La clínica habitual incluye acúfenos y/o hipoacusia inicialmente en la región de frecuencias desde 4000 a 8000 Hz, aunque también puede extenderse a las frecuencias del habla que oscilan de 500 a 3000 Hz con extremos de 250-6000 Hz.^{6,7} En algunos casos se presentan síntomas vestibulares acompañado o posterior a los síntomas auditivos.

Entre los principales fármacos ototóxicos destacan los antibióticos, especialmente de la familia de los aminoglucósidos (estreptomicina, gentamicina, tobramicina, neomicina, kanamicina, amikacina), diuréticos de asa, salicilatos, cloroquina, mostaza nitrogenada, bleomicina, cisplatino, carboplatino.⁸

Características del cisplatino

Historia

Los complejos de platino son agentes citotóxicos que fueron identificados por Rosenberg y colaboradores en 1965, observaron que cuando hacían pasar una corriente eléctrica entre dos electrodos de platino, se inhibía el crecimiento de E. Coli debido a la composición de compuestos de platino inorgánico en presencia de iones cloruro y amonio.⁶

Química

El cis-diamino-dicloro-platino (cisplatino) es un complejo inorgánico, hidrosoluble, que contiene un átomo de platino rodeado por dos átomos de cloro y dos moléculas de amonio en posición cis.^{5,6} Figura 1

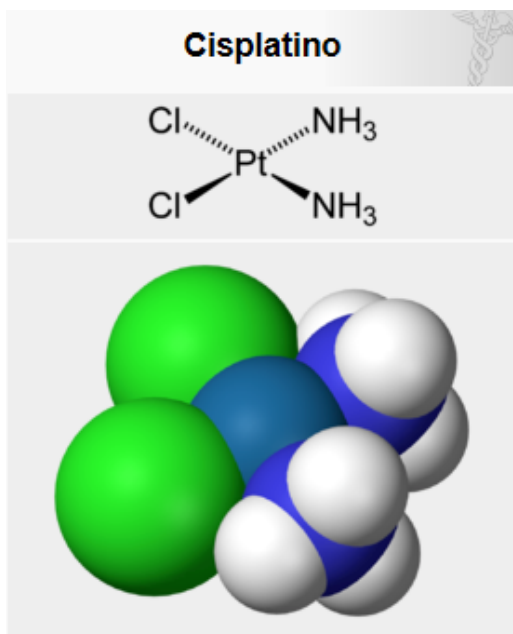


Figura 1. Química del cisplatino

Mecanismo de acción.

El cisplatino penetra en las células por difusión. Los átomos de cloruro pueden ser desplazados en forma directa por su reacción con nucleófilos como los tioles; es probable que la hidrólisis del cloruro sea la responsable de las formas activadas del fármaco, que actúa con ácidos nucleicos y proteínas.

Las concentraciones bajas de cloruro favorecen la hidrólisis, en tanto que las altas inactivan el cisplatino. Los complejos de platino pueden reaccionar con el ADN formando uniones intracatenarias e intercatenarias. También se ha demostrado la unión covalente de las proteínas con el ADN. Actúa preferentemente sobre las bases del ADN, debido a su gran nucleofilia.^{5,6.}

Estas lesiones de ADN producidas por el platino alteran la función de la hebra, bloqueando la replicación del ADN, inducen la detención del ciclo celular en G2, inhiben la transcripción del ARN y finalmente promueven la muerte celular a través de la apoptosis.^{5,6.}

Absorción, destino y excreción:

No es efectivo cuando se usa por vía oral. Después de la administración rápida por vía intravenosa en dosis habituales, el fármaco tiene una vida inicial de 25 a 50 minutos en el plasma; posteriormente, las concentraciones declinan con una vida media de 58 a 73h.

Más del 90% del platino que se encuentra en sangre se encuentra unido a proteínas plasmáticas.

Vía de administración y dosis

Presentación: Polvo liofilizado y solución (1mg/ml), uso inyectable, frascos de 10 y 50 mg, la dosis varía entre 100-400 mg/m².⁵

Toxicidad del cisplatino.

El principal blanco en la ototoxicidad coclear por cisplatino son las células ciliadas externas de la cóclea, observándose inicialmente la pérdida de la tercera fila de estereocilios de las células ciliadas externas de la espira basal tras la administración de la droga.

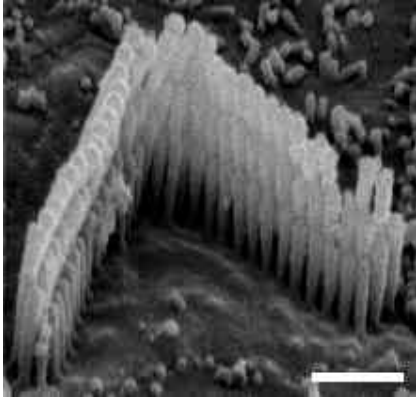


Figura 2. Células ciliadas externas

La aplicación de cisplatino produce radicales libres de oxígeno, depleción de antioxidantes e incremento de la peroxidación lipídica en la cóclea.

El incremento de aniones superóxido y peróxido de hidrógeno induce un flujo de iones calcio y cambios patológicos en las células cocleares hasta la muerte celular, manifestada como la pérdida de células ciliadas externas e internas y como disminución de la audición.^{6, 24}

En contraste de las células tumorales, las células cocleares proliferan lentamente; en las células ciliadas de la cóclea, la alquilación en la mitocondria conduce a la liberación de factores proapoptóticos y la generación de niveles tóxicos de especies de oxígeno reactivas los cuales pueden iniciar mecanismos de muerte celular mediante la activación de caspasas.⁹ El cisplatino también induce la degeneración de la estría vascular, disminuyendo en número de células marginales e intermedias así como del ganglio espiral. Las células sensoriales del oído interno residen dentro de la barrera hemato laberíntica (BHL). Cualquier desajuste en la integridad celular o incremento en la permeabilidad celular entre las células endoteliales adyacentes en la BHL se induce la pérdida del potencial endolinfático con consecuente pérdida de la sensibilidad auditiva.^{9,16}

Aplicaciones terapéuticas.

El cisplatino es una droga efectiva en el tratamiento de diversas neoplasias en la edad pediátrica, principalmente tumores de células germinales, del SNC y osteosarcoma, retinoblastoma.^{5,6,11,13} Sin embargo tiene efectos secundarios

importantes, como nefrotoxicidad, toxicidad gastrointestinal, neuropatía periférica y central, daño en la médula ósea, además de ser altamente emetogénico.⁵ La ototoxicidad se presenta con un margen muy amplio, [del 13-95%, evaluado mediante escalas como gradiente de Brock, Escala de la Asociación Americana del habla, lenguaje y audición (ASHA), Escala de Chang, escala Instituto Nacional de Cáncer Criterios de Toxicidad Común para efectos adversos (CTCAE v3.0)],^{10,11,14,15}.

En 2004 Patrizia Bertolini et al evaluaron a 120 pacientes que recibieron cisplatino mas carboplatino mediante audiometría tonal, potenciales evocados de tallo cerebral y EOA producto de distorsión, con mediciones antes de terminar tratamiento, donde solo el 5% de los pacientes mostraron ototoxicidad grado 2, en contraste, este grado se observó en un 11% en las evaluaciones tempranas después de la terapia y un 44% después de más de 2 años de seguimiento.

Kristin R et al en 2007 en Oregon, describen la correlacionan hipoacusia con la terapia de platino, al realizar un estudio en donde el 62.5% de los pacientes tienen hipoacusia medida por audiometria tonal y 81% en EOA producto de distorsión, los pacientes tenían evaluaciones audiológicas basales, entre 2 a 10 monitorizaciones durante la quimioterapia

Wendy Landier et al en 2014 estudian en 333 pacientes la relacion de la dosis acumulada de cisplatino mayor de 400 mg/m², la medicion audiológica se relaizó antes de la primera exposición de cisplatino, después de acumular 400 mg/m² de cisplatino y después de una dosis mieloablativa de 1700mg/m² de carboplatino, encontrando 8% de los pacientes con hipoacusia según escala de Brock en la primera evaluación, 30% en la segunda evaluación.

CARACTERÍSTICAS DE CARBOPLATINO

Es un compuesto inorgánico de metal pesado que contiene un átomo central de platino y posee un ligando bidentado de dicarboxilato como grupo exterior.^{5,12,21,22}

Figura 3

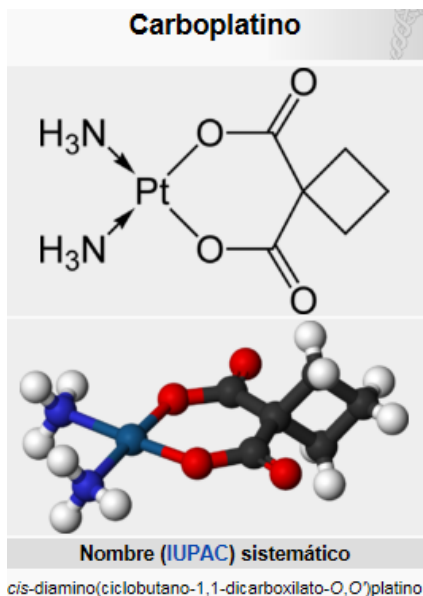


Figura 3. Química del carboplatino

Mecanismo de acción

Tiene propiedades bioquímicas similares a cisplatino. La mayor parte del carboplatino está en su forma original y no ligado a proteínas, por lo que es menos reactivo que el cisplatino^{5,21} Se une al ácido desoxirribonucleico (ADN) para producir enlaces cruzados intra e inter hebras que modifican la estructura del ADN e inhiben la síntesis de ADN. Induce muerte de las células ciliares de la cóclea, siendo las células ciliares internas más susceptibles a carboplatino.^{5,9, 22.}

Presentación: Concentrado 10mg/ 1ml, de uso inyectable, frasco ampula de 150 mg, dosis habituales de 350-600 mg/m².

Puede utilizarse dosis altas como acondicionamiento para trasplante de médula osea.

Propiedades farmacocinéticas

Eliminación y excreción

Carboplatino se excreta principalmente por el riñón. Tiene una vida media de 2h, una porción pequeña se liga irreversiblemente a las proteínas plasmáticas y poco a poco desaparece con una vida media de más de 5 días.

Efectos indeseables:

El carboplatino es químicamente menos reactivo que el cisplatino, por lo que tiene menos toxicidad a nivel renal, auditivo, gastrointestinal, SNC. Por otra parte, el efecto tóxico que limita la dosis es la mielosupresión y en particular trombocitopenia.^{5,20.}

GENÉTICA DE LA OTOTOXICIDAD

La toxicidad por platino muestra variabilidad interindividual significativa ya que el 20% o más de los niños aparentemente no están afectados. Estas observaciones han llevado a la hipótesis que los factores genéticos pueden hacer que algunas personas sean más susceptibles a los efectos adversos del cisplatino. Se conocen variaciones genéticas en dos genes específicos, tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) y catecol-O-metiltransferasa (COMT) teniendo fuerte asociación con la ototoxicidad inducida por cisplatino en niños.^{9,13,18.} Del mismo modo, los genes implicados en la reparación del ADN aducto del cisplatino pueden aumentar el riesgo de toxicidad asociada a cisplatino. También se ha observado, a través de estudios de polimorfismos de nucleótido simple, que la presencia del alelo-A de rs2075252 de la megalina, una lipoproteína de baja densidad expresada en las células del túbulo proximal del riñón y en las células marginales del oído interno, es mayor en pacientes tratados con cisplatino que presentaron alteraciones auditivas.^{9,13}

La Glutation-S- transferasa (GSTM1 y GSTT1) son isoenzimas involucradas en el proceso de detoxificación celular. Estudios en animales sugieren que se han encontrado en la cóclea y juegan un rol protector de ototoxicidad.^{9,13.} En un estudio reciente se realizó la determinación del genotipo de los polimorfismos GST M1, GST T1, y del gen megalina en 68 pacientes diagnosticados con tumores sólidos que recibieron quimioterapia basada en cisplatino. Después de terminar el tratamiento, se demostró por medio de audiometría, pérdida auditiva en el 79.4% de los pacientes de acuerdo a la clasificación de Brock. El genotipo de GSTT1 y el alelo rS228171 del gen megalina ocurrieron en más alta frecuencia en pacientes con daño coclear (P= 0.023), concluyendo que pueden ser factores de riesgo para

ototoxicidad.¹³ Todos los estudios hechos hasta la fecha están limitados por el hecho de que son retrospectivos, por lo tanto se necesita la evaluación de las variaciones genéticas de forma prospectiva.^{9,13.}

GRADOS DE OTOTOXICIDAD Y CLASIFICACIÓN

La ototoxicidad de platino es neurosensorial y típicamente bilateral, inicialmente dañando la audición en altas frecuencias y progresando a bajas frecuencias.

Actualmente existen dos principales tipos de criterios para la evaluación de ototoxicidad.^{9,14,20}

1.- Métodos de evaluación que dependen del cambio de la audición respecto al basal:

a) Criterios de Toxicidad Común (Criterios establecidos por la OMS)

b) Criterios de Toxicidad Común para efectos adversos (CTCAE). Desarrollada por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) y el Programa de Evaluación en la Terapia de cáncer (CTEP). Comprende de 4 puntos o escalas de evaluación subjetiva y objetiva de la pérdida auditiva.^{9,14,15} Anexo 1

c) Criterios de Protocolo del Grupo de Cáncer en niños A9961Children's Cancer Group (CCG)^{9,14}

d) Escala del Hospital Infantil de Boston. Children's Hospital Boston (CHB)⁹

2.- Métodos de evaluación desarrollados específicamente para niños, que miden los niveles de audición absolutos

a) Escala de Brock. Cuadro 6

Desarrollada específicamente para la evaluación de la pérdida de la audición relacionada con platino. Consta de 5 puntos basados en la progresión de la pérdida desde altas a bajas frecuencias.^{9,14,18}

Cuadro 6. Grados de pérdida auditiva de Brock

Grado	Umbral
0	< 40 dB HL a 500-8000 Hz
1	≥40 dB a 8000 Hz
2	≥40 dB a 4000-8000 Hz
3	≥40 dB a 2000-8000 Hz
4	≥40 dB a 1000-8000 Hz

b) Escala de Chang. Cuadro 7

Es una modificación de la escala de Brock. Direcciona déficits funcionales causados por pérdidas > de 40 dB y a intervalos no evaluados en la escala de Brock.^{14,15}

Cuadro 7. Escala de Chang

Grado	
0	≤ 20 dB a 1000, 2000 y 4000 Hz
1a	≥40 dB a cualquier frecuencia 6000 a 12000 Hz
1b	<20 dB y >40 dB a 4000 Hz
2a	≥40 dB a 4000 Hz
2b	>20 y <40 dB a cualquier frecuencia <4000 Hz
3	≥40 dB a 2000 o ≥40 dB a 3000 Hz
4	≥40 dB a ≥ 1000 Hz

c) Escala de SIOP (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica) Cuadro 8.^{14,15}

Cuadro 8. Escala de SIOP

Grado	Parámetros
0	≤20 dB HL en todas las frecuencias
1	>20 dB HL pérdida auditiva neurosensorial por arriba de 4000 Hz
2	>20 dB pérdida auditiva neurosensorial a 4000Hz y por arriba
3	>20 dB a 2000 o 3000 Hz y por arriba
4	>40 dB a 2000 Hz y por arriba

La clasificación de ototoxicidad debe ser objetiva, sensible, confiable, válida, funcionalmente relevante, aplicable a los resultados obtenidos a cualquier edad, simple de entender y describir.⁹

Los principales factores de riesgo para ototoxicidad por cisplatino

Los niños tratados con quimioterapia de platino (cisplatino y carboplatino) pueden desarrollar alteración auditiva e incluso están en riesgo de pérdida permanente de audición neurosensorial, irreversible y generalmente bilateral.^{10,11,14,18}

1. El tipo de platino:

El cisplatino es más ototóxico que el carboplatino; sin embargo el incremento de la dosis de la droga o la sensibilidad específica de la población al carboplatino, pueden hacer que éste llegue a condicionar alta toxicidad auditiva.^{4,12,20}

2. Dosis: Mayores de 400mg/m² así como el ritmo de la infusión.^{4,13,20,24}

3. Factores del huésped

Edad: Los grupos etáreos menores de 5 años tienen mayor riesgo de sufrir hipoacusia inducida por cisplatino.^{15,23,24}

Género: Masculino

Otros factores: insuficiencia renal, susceptibilidad genética.^{9,10}

4. Terapia adicional ototóxica: Radiación al cráneo, uso de aminoglucósidos u otros antibióticos, diuréticos de asa, etc.^{6,9, 10, 14,24}

IMPACTO DE LA OTOTOXICIDAD EN LOS NIÑOS.

La pérdida auditiva es una secuela permanente que le sigue a terapia con platino y/o radiación de cráneo en los tumores malignos de la edad pediátrica.^{22, 23.} Comparado con adultos y adolescentes, los niños pequeños requieren de audibilidad para el reconocimiento y comprensión del habla. Los niños pequeños no tienen las bases del lenguaje o la madurez para llenar los espacios cuando el acceso acústico está comprometido. La ototoxicidad por platino inicialmente afecta la audición en altas frecuencias^{14,18,23,24} cuando están preservadas las bajas frecuencias, los niños continúan escuchando el sonido de vocales, entonación y nasalidad.

La pérdida de audición en altas frecuencias causa dificultad para distinguir consonantes de alta frecuencia que son críticos para la inteligibilidad del lenguaje y esto entorpece seriamente el reconocimiento del habla en presencia de ruido de fondo.^{9,18,24} Para los niños en desarrollo que están aprendiendo el lenguaje hablado a través de escuchar, la pérdida de audición es muy significativa en la comunicación y educación.²¹ En niños más grandes y adolescentes tiene impacto sobre la facilidad de escuchar y puede afectar negativamente el éxito educacional y el desarrollo social así como emocional.^{10,20,21}

Otoprotección

Varios agentes prometedores otoprotectores están en desarrollo clínico y preclínico.

Estudios preclínicos:

Los agentes activados de platino reaccionan con antioxidantes moleculares, particularmente glutatión y metalotioneinas. En las células cancerígenas con alto nivel de glutatión, el platino puede ser ligado efectivamente por el glutatión, inhibiendo la unión de ADN y reduciendo la eficacia quimioterapéutica en estos tumores. La ototoxicidad inducida por cisplatino es reducida en modelos animales por una variedad de antioxidantes, como N-acetil-cisteína (NAC), alfatocoferol, ácido lipoico, tiosulfato de sodio (STS), salicilato, ebselen, D-metionina y amifostina, melatonina, ácido pantoténico.^{17,29,30}

Estudios clínicos

Los antioxidantes que se han probado como otoprotectores en estudios clínicos en humanos que recibieron quimioterapia de platino son amifostina y tiosulfato de sodio. La evaluación de amifostina, no proporcionó otoprotección con la dosis y horario sugerido y fue acompañado de efectos secundarios severos, principalmente hipocalcemia severa.^{9,13}

El uso de tiosulfato de sodio, según un estudio publicado en 2015, disminuye la ototoxicidad por cisplatino, en un estudio llevado a cabo con altas dosis de cisplatino intraarterial.¹⁹

AUDICIÓN Y MÉTODOS DE EVALUACIÓN

Se denomina frecuencia al número de veces que las vibraciones se repiten por unidad de tiempo. Se mide en ciclos/segundo, esta medida también recibe el nombre de Hz. El oído humano normal funciona adecuadamente para percibir los sonidos cuyas frecuencias estén comprendidas entre los 20 y los 20.000 Hz. El rango de frecuencias conversacionales de la voz humana está entre 250 y 3.000 Hz y algunos fonemas se encuentran situados entre los 4.000 y los 8.000 Hz.

El rango de intensidad esta comprendido entre 0 y 20 dB, la disminución de 20 dB o más se define como hipoacusia de acuerdo a la Asociación Americana del habla, lenguaje y audición, puede comprender a todas o sólo algunas de las frecuencias.

I. Evaluaciones fisiológicas

Los estudios mas utilizados son la timpanometría y EOA. Estas pruebas no requieren la participación activa del paciente.^{24,25.}

La timpanometría es un método de evaluación objetivo de la función de oído medio y externo y determina si el paciente tiene patología conductiva. Es la medida de la compliancia de la membrana timpánica y del oído medio.^{24,25}

Las emisiones otoacústicas evalúan la función de las células ciliadas externas de la cóclea. Cuando el sonido estimula las células ciliadas externas, estas células se alargan y se contraen produciendo vibraciones que son devueltas como sonido en

el oído medio y externo, el cual puede ser medido por una sonda pequeña portadora de un altavoz y de un micrófono.^{16,24,25,27}

Los principales tipos de emisiones otoacústicas son:

Emisiones otoacústicas espontáneas:

Es el sonido emitido por la cóclea en ausencia de estimulación.

Emisiones otoacústicas evocadas transitorias:

sonidos emitidos por la cóclea en respuesta a una estimulación breve tipo click.

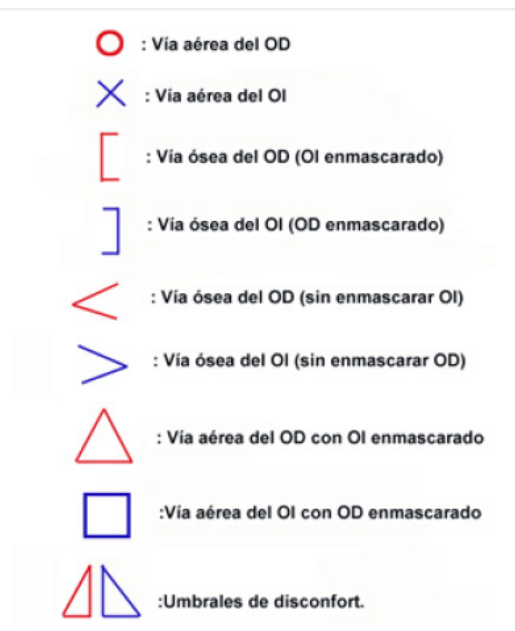
Emisiones otoacústicas productos de distorsión (EOAPD):

Son los sonidos emitidos por la cóclea en respuesta a una estimulación continua de dos sonidos puros presentados simultáneamente. Las EOAPD son aquellas que son provocadas por un barrido de dos tonos puros simultáneos de diferente frecuencia. A esos tonos puros se les denomina F1 y F2, y generan una respuesta con una amplitud de más de 3-5 dB con relación al ruido de fondo y que depende de la relación entre ellos.^{25,27}

II. AUDIOMETRÍA

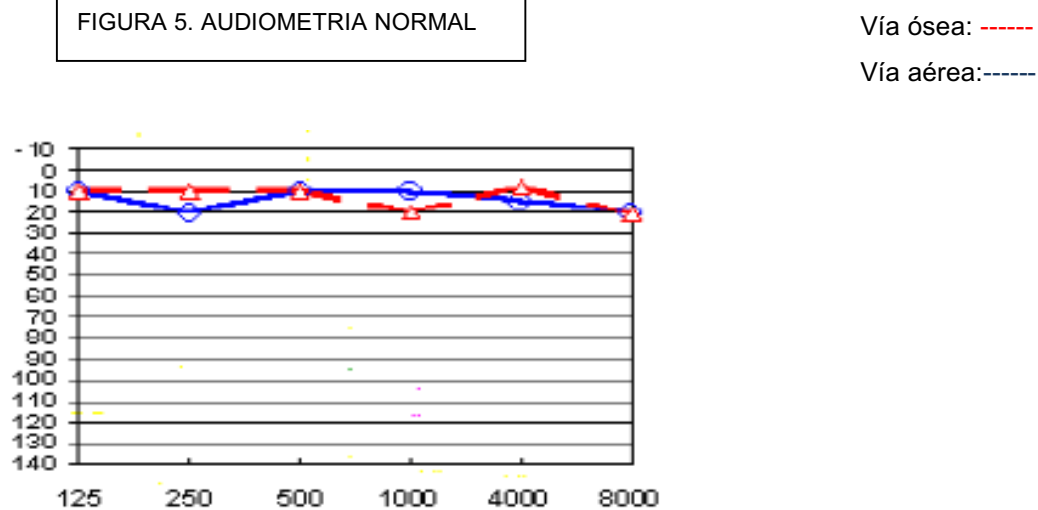
En esta evaluación en la que se requiere participación del individuo. En ella se miden las siguientes frecuencias 125, 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 6000 y 8000 Hz., y hasta 20,000 Hz en audiometría de alta frecuencia.²³ La técnica del examen es encontrar el umbral auditivo, definido como la intensidad mínima para oír una determinada frecuencia. El estímulo utilizado son las frecuencias descritas y entregadas, a intensidades variables por el audiómetro, que las hace llegar al oído, de dos maneras. La primera es un estímulo aéreo y la segunda es un estímulo óseo y que consiste en un estímulo aplicado en la región mastoidea. El estímulo aéreo sigue el camino hacia conducto auditivo externo (CAE), oído medio para llegar al oído interno. En cambio el vibrador óseo transmite directamente el sonido al oído interno.^{25,26,28.}

Figura 4. La nomenclatura utilizada en el audiograma es la siguiente.



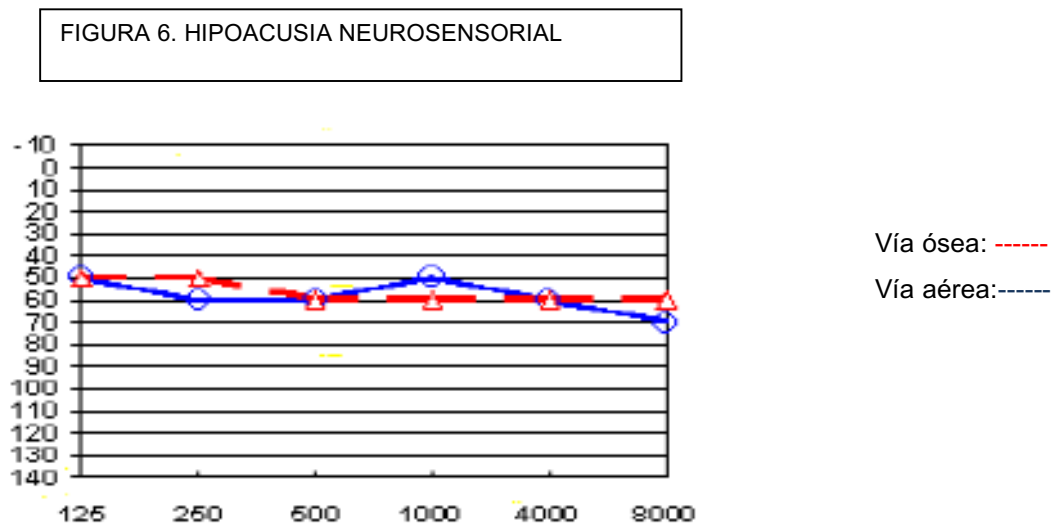
En términos de la audiometría una audición normal es aquella en que todos los sonidos estudiados (aéreos y óseos) se encuentra entre 0 y 20 dB. Figura 5^{7,28}

FIGURA 5. AUDIOMETRIA NORMAL



Se denomina hipoacusia a la incapacidad de oír normalmente, cualquiera que sea el grado de esta. Si la pérdida de audición se encuentra entre 20 y 40 dB la hipoacusia es leve. En caso de pérdida entre 40 y 60 la hipoacusia es moderada. La hipoacusia es severa si la pérdida se encuentra entre 60 y 80 dB y profunda si la pérdida es mayor de 80 dB. La intensidad normal de una conversación fluctúa entre 50 y 60 dB. Las patologías que pueden afectar al oído pueden ocurrir en el oído externo, en el oído medio y en oído interno o vías centrales.⁷

Si el daño es a nivel del oído interno dará lo mismo como se conduzca el sonido ya que por la vía aérea y por la vía ósea existirá la misma pérdida. A esta hipoacusia se le denomina hipoacusia neurosensorial ^{7,28} Figura 6.



JUSTIFICACIÓN.

La audición normal es de vital importancia para el desarrollo de lenguaje. La pérdida de la audición es el obstáculo más aislante que el niño pueda sufrir, una discapacidad que provoca alteraciones del desarrollo y del aprendizaje y dificultad para la integración social y laboral.

Es conocido que ciertos fármacos pueden lesionar el epitelio sensorial del oído interno, produciendo pérdida auditiva y/o alteraciones del equilibrio, que puede ser de tipo severo e irreversible.

Como factores relacionados con este efecto nocivo se señalan la permanencia del fármaco en el oído interno que depende del tiempo de circulación en la sangre, la cual a su vez depende de la duración y dosis administrada y de los mecanismos renales de eliminación.

Pero también se sabe que existe una predisposición genética a dichos efectos tóxicos que en los últimos años están siendo objeto de investigación.

El cisplatino y carboplatino son fármacos utilizados en oncología que puede secundariamente afectar diferentes órganos y al igual que los aminoglucósidos, tiene efectos indeseables sobre las células sensoriales auditivas produciendo daños irreversibles.

No se conoce la prevalencia de hipoacusia en los pacientes del servicio de oncología pediátrica con tumores sólidos de nuestro hospital "Dr. Ignacio Morones Prieto" que son tratados con cisplatino o carboplatino y su detección oportuna puede favorecer medidas de intervención temprana e incluso recibir el beneficio del implante coclear o dosis de reducción según sea el caso.

OBJETIVOS.

- ▶ Determinar la frecuencia de hipoacusia medida con EOA en pacientes del servicio de Oncología pediátrica tratados con cisplatino o carboplatino.

Objetivo secundario

Evaluar si existe concordancia en la detección de hipoacusia medida con EOA y audiometría.

Conocer la correlación entre la dosis acumulada de cisplatino/carboplatino con los dB y Hz encontrados en la audiometría y EOA.

Establecer la frecuencia de hipoacusia de acuerdo a grupos etarios y género.

SUJETOS Y MÉTODOS.

Criterios de inclusión: pacientes menores de 16 años de edad al momento del diagnóstico, atendidos en el servicio de Oncología pediátrica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” por tumor sólido, que hayan recibido terapia con cisplatino o carboplatino durante el período de 2003 a 2013. Los pacientes completaron los ciclos correspondientes de quimioterapia y actualmente se encuentran en vigilancia con diagnóstico de TCG, retinoblastoma, tumor de SNC, sarcoma óseo, tumor neuroectodérmico primitivo, hepatoblastoma, sarcoma de partes blandas. Los pacientes fueron identificados mediante el registro del servicio de oncología pediátrica y se revisaron los expedientes para recabar los datos acerca del diagnóstico, sexo, edad, número de registro, procedencia, tipo y dosis de quimioterapia, fecha del inicio de la vigilancia, los cuales fueron recolectados en una base de datos.

Criterio de exclusión: fueron pacientes que no se lograron localizar y que tuvieron timpanometría anormal posterior a valoración y tratamiento en el servicio de Otorrinolaringología.

Criterio de eliminación: pacientes que no completaron las evaluaciones audiológicas.

El estudio es de tipo transversal, descriptivo. No se hizo cálculo de muestra ya que el universo fueron todos los pacientes que cumplieron con las características.

Las variables dosis cisplatino y carboplatino son variables continuas y contribuyen cada una con un término, la variable género es dicotómica y también contribuye con un término.

Cuadro 10. Variables

Variable	Definición operacional	Medida	Tipo de variable
Hipoacusia	Disminución de 20 dB o más en una frecuencia.	SI=1 NO=2	Dicotómica
Tipo de platino	Fármacos antineoplásicos que contienen platino	Cisplatino=1 Carboplatino=2	Dicotómica
Dosis acumulada	Dosis total administrada durante el tratamiento	Mg/m ²	Continua
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Número de años	Continua
Sexo	Características fenotípicas	Mujer=1 Hombre =2	Dicotómica

PLAN DE TRABAJO

Se realizó inicialmente timpanometría, los pacientes que tuvieron enfermedad en oído externo o medio, fueron referidos al servicio de otorrinolaringología para tratamiento y se reevaluaron después de la resolución de dicho problema, un paciente fue referido por otitis media.

La evaluación audiológica se realizó en todos los pacientes que terminaron el tratamiento de quimioterapia con cisplatino y carboplatino, mediante audiometría convencional, timpanometría y emisiones otoacústicas en el departamento de audiología del Hospital Central por médico audiólogo.

Se evaluaron los umbrales de tonos puros de conducción aérea a frecuencias de 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz en dB con audiometría tonal (Audiómetro diagnóstico de marca interaustic AD229 e).

Se realizaron EOAPD, para el estudio de función coclear evaluando las frecuencias de 1000, 2000, 4000, 8000 Hz. Se estudiaron ambos oídos y se consideró como indicativo de lesión de células ciliadas donde hubo una diferencia menor de 5 dB sobre la señal de ruido de fondo. se utilizó un equipo de emisiones otoacústicas-productos de distorsión Vivosonic integrity versión 5.1.

Para evaluar el grado de pérdida auditiva, se usó la clasificación de Brock (grado 0-4 Anexo 1) para la detección temprana de la pérdida auditiva en altas frecuencias inducida por terapia de platino, el grado 0 es considerado audición normal, grado 1 pérdida auditiva leve, grado 2 pérdida auditiva moderada y grado 3 y 4 pérdida auditiva severa.

No hay un criterio universal aceptado para los cambios ototóxicos en EOA. Para este estudio una diferencia menor de 5 dB sobre la señal de ruido de fondo se definió como sin respuesta y que es indicativo de lesión de células ciliadas externas, basado en el trabajo de Hall ³¹.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis descriptivo se realizó de acuerdo al tipo de variables: las continuas se expresarán como promedio mas menos DE y las categóricas como proporciones, se realizaron pruebas de normalidad (Shapiro Wilk) y de homogeneidad de varianza (Levene). Cuando tengan una distribución paramétrica se realizó t de Student, en el caso contrario, la prueba U de Mann Witney. Para las variables categóricas se realizó estadístico exacto de Fisher. Para el análisis de correlación entre dosis acumulada y EOA se usó correlación de Spearman. Un valor de $p \leq 0.05$ se consideró significativo. Se utilizó el programa estadístico SPSS v21.

ÉTICA.

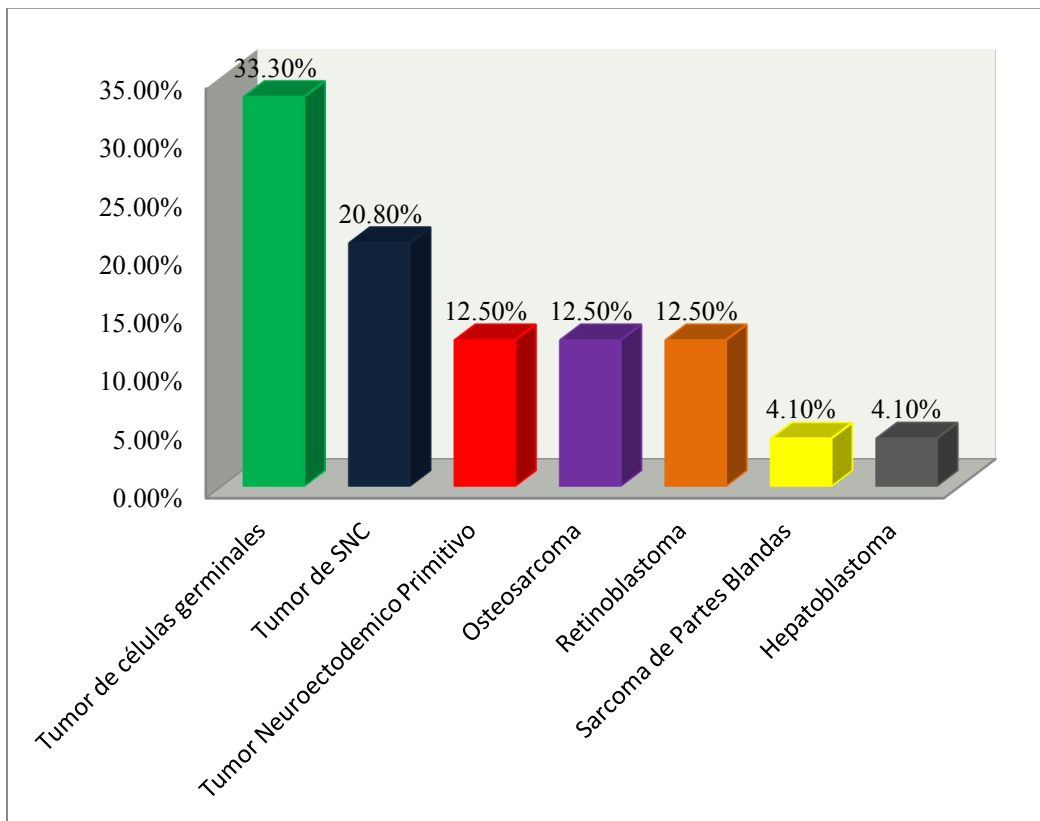
Se sometió y se aprobó por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto. El tratamiento y las maniobras diagnósticas que se utilizaron son parte habitual de la vigilancia y se consideran de riesgo menor por lo que por lo que no transgreden las normas de la declaración de Helsinki adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y hasta la enmendada en la 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013. A las Leyes y Códigos de México como el artículo 100 de la Ley General de Salud y el artículo 20 donde señala que se entiende por consentimiento bajo información el acuerdo por escrito mediante el cual el sujeto de investigación, o en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Investigación sin riesgo

RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 27 pacientes, de los cuales se realizó el estudio en 24 (88.8%) ya que tres (11.2%) no regresaron al seguimiento. 12 pacientes fueron de género masculino y 12 femenino, la edad al diagnóstico de cáncer fue de 10 meses a 15 años (promedio de 6.6 años), 11 fueron menores de 5 años al diagnóstico (45%).

La edad al momento de la evaluación audiológica fue de 3 a 21 años (promedio de 10.4). La distribución por tipo de cáncer fue: TCG 8 pacientes (33.3%), tumor de SNC 5 pacientes (20.8%), TNEP 3 pacientes (12.5%), OS 3 pacientes (12.5%), retinoblastoma 3 pacientes (12.5%), STB 1 paciente (4.1%), hepatoblastoma 1 paciente (4.1%). Ver gráfica 1.



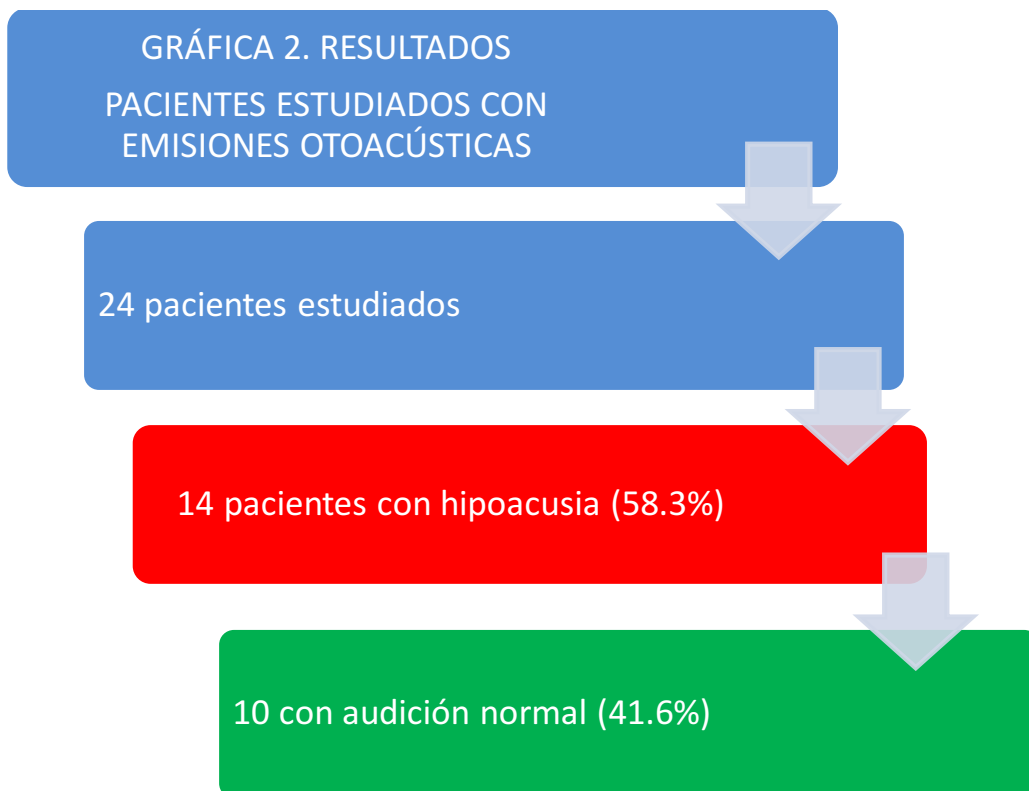
Gráfica 1. Distribución por tipo de cáncer

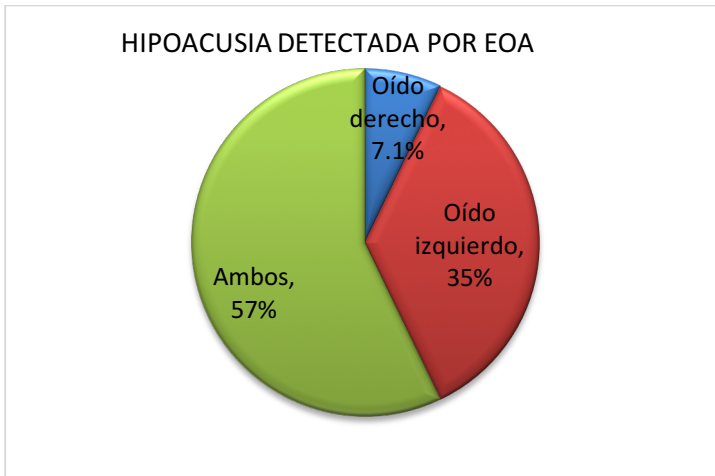
EVALUACIÓN DE AGUDEZA AUDITIVA

- EMISIONES OTOACÚSTICAS

Por medio de EOA se detectaron 14/24 pacientes con hipoacusia (58.3%). Gráfica 2. La mayoría de los pacientes tuvieron afección a ambos oídos (N=ocho (57%), cinco lado izquierdo (35%) y uno en el lado derecho (7.1%). Gráfica 2.

De los pacientes afectados, ocho fueron del sexo masculino y seis del sexo femenino. Gráfica 3





Gráfica 3. Detección de hipoacusia por EOA.

No hubo significancia estadística en cuanto al sexo. Cuadro 9

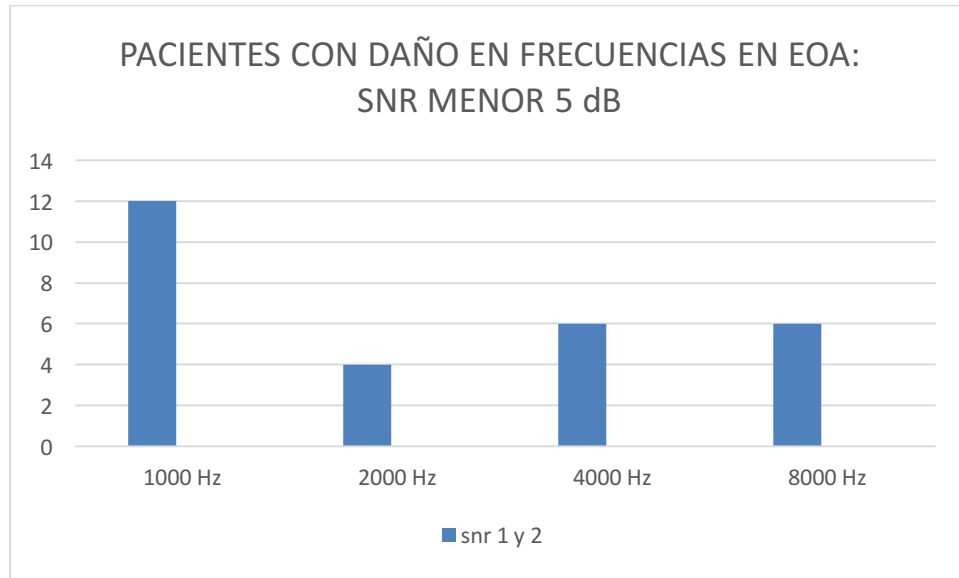
Cuadro 9. Daño detectado por EOA y Género

Recuento

		Género		Total
		Masculino	Femenino	
Daño detectado por EOA	No	4	6	10
	Sí	8 (57%)	6 (42%)	14
Total		12	12	24

Estadístico exacto de Fisher $p= 0.68$

En la gráfica 4 se describen las frecuencias evaluadas así como el número de pacientes con daño en células ciliadas externas.



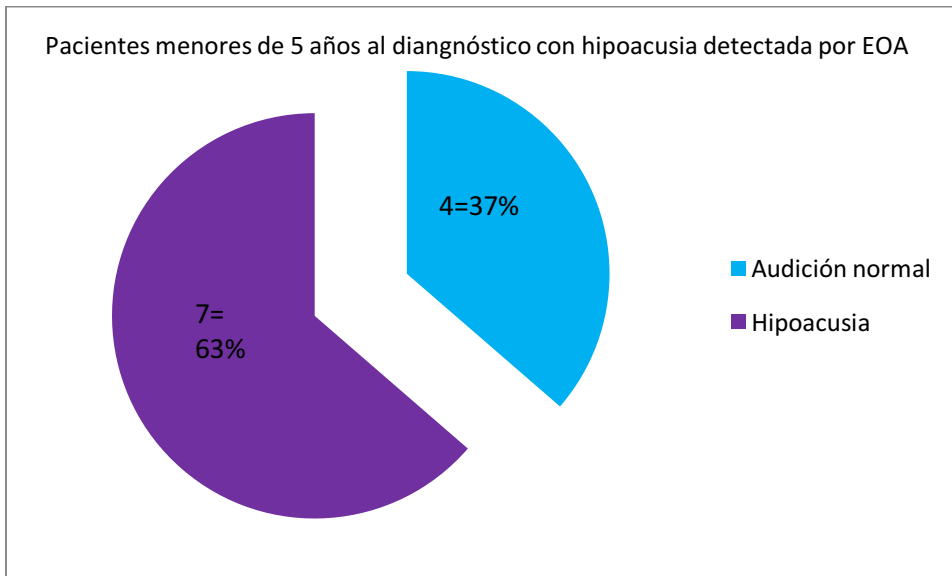
Gráfica 4. Evaluación de frecuencias en EOA

De los 24 pacientes evaluados, 11 fueron menores de 5 años al momento del diagnóstico, de ellos siete (63%) desarrollaron daño en EOA. En el grupo de 5-9 años hubo seis pacientes, cuatro (16.6%) presentaron daño; el tercer grupo de 10-15 años estuvo formado por siete pacientes de los cuales tres (12.5%) presentaron daño en EOA. Ver cuadro 11.

Cuadro 11. Grupos etarios y daño en EOA

Grupos de pacientes por edad	Total (n)	Número de pacientes con daño en EOA
0-4 años	11	7
5-9 años	6	4
10-15 años	7	3

Los pacientes menores de 5 años fueron 11/24, de los cuales siete tuvieron hipoacusia detectada por EOA.

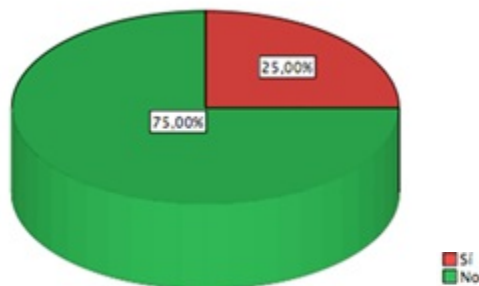


Gráfica 5. Detección de hipoacusia por EOA en pacientes menores de 5 años al diagnóstico.

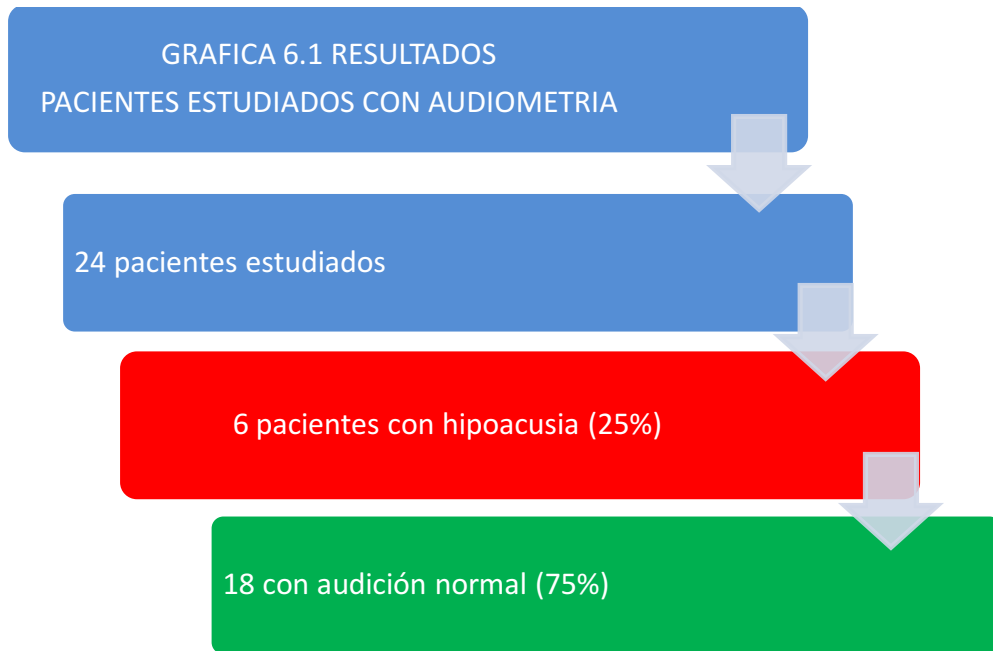
En cuanto a la administración de radioterapia a cráneo, solo se administró a tres pacientes con promedio de 68.7 Gy, de los que dos tuvieron hipoacusia detectada por EOA.

- AUDIOMETRÍA

Respecto a la audición mediante audiometría tonal, sólo se detectó pérdida auditiva en 6 de los 24 pacientes estudiados (25%). Gráfica 6 y 6.1



Gráfica 6. Detección de hipoacusia por audiometría.



La pérdida auditiva detectada por medio de audiometría de acuerdo a la escala de Brock fue la siguiente: 3/24 (12.5%) se encontraron en grado 1, que corresponde a pérdida auditiva leve; 2/24 (8.3%) se localizaron en grado 2 equivalente a pérdida auditiva moderada y 1/24 (4.1%) en grado 3, pérdida auditiva severa. Los pacientes que tuvieron hipoacusia detectada por audiometría, tuvieron alteración en EOA. Ver gráfica 7.

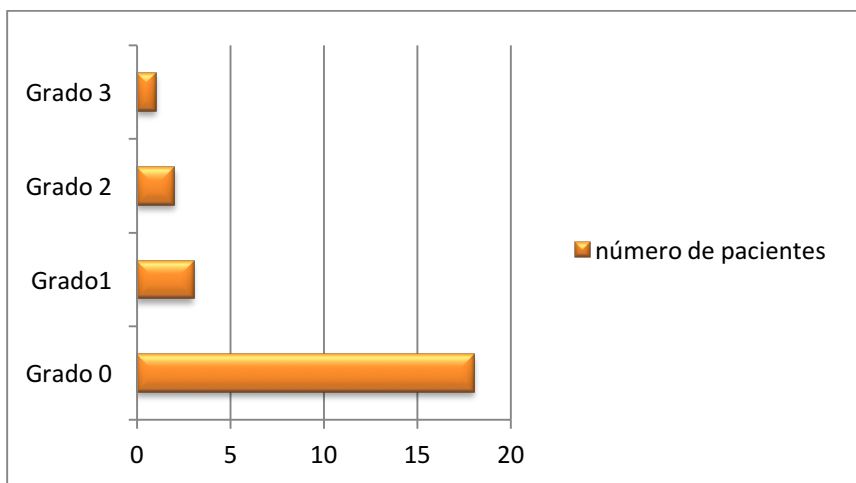


Gráfico 7. Pérdida auditiva detectada por audiometría según Escala de Brock.

- EVALUACIÓN DE AGUDEZA AUDITIVA CON RELACIÓN A DOSIS ACUMULADA DE CISPLATINO Y CARBOPLATINO.

De los 24 pacientes estudiados, 16 recibieron cisplatino, la dosis acumulada promedio fue de 833,4mg/m²; 11 pacientes se detectaron con hipoacusia mediante EOA (75%) y cinco pacientes mediante audiometría (31.2%). Cuadro 12

Cuadro 12. Cisplatino			
	Hipoacusia detectada por EOA		p
	Si	No	
	n=11	n=5	
Dosis Cisplatino mg/m² , Mediana (RIQ) (Rango)	605 (422) (128.5 - 2596)	362.4 (1284) (173-2181)	0.743 **
	Hipoacusia detectada por Audiometría		p
	Si	No	
	n=5	n=11	
Dosis Cisplatino mg/m² , Mediana (RIQ) (Rango)	652 (341.5) (352 -774)	480 (1989) (128.5- 2596)	0.83 **

Se aplicó carboplatino a 8 pacientes, la dosis acumulada promedio fue de 1819.8mg/m²; tres pacientes tuvieron hipoacusia detectada por EOA (37.5%) y un paciente detectada por audiometría. (12,5%). Cuadro 13.

Cuadro 13. Carboplatino			
	Hipoacusia detectada por EOA		p
	Si	No	
	n=3	n=5	
Dosis Carboplatino mg/m², Media ± DE	1832 ± 1241	1812.6 ± 1341	0.98 *
	Hipoacusia detectada por Audiometría		p
	Si	No	
	n=1	n=7	
Dosis Carboplatino mg/m², Media ± DE		1722.7 ± 1274	

* t de Student; ** U de Man Whitney

Se hizo la correlación de dosis acumulada de cisplatino con la afección en las diferentes frecuencias auditivas mediante EOA y no se encontró asociación entre la dosis acumulada de cisplatino y las frecuencias en Hz de EOA. ($p = >0.05$) ver cuadro 14

Cuadro 14. Asociación entre dosis de Cisplatino y frecuencia en Hz de EOA.

Dosis Cisplatino		1000 Hz	2000Hz	4000 Hz	8000Hz
SNR1 der	Spearman	-0.087	-0.001	-0.333	-0.256
	p	0.749	0.996	0.208	0.837
SNR 1 Izq	Spearman	-0.215	0.435	-0.015	0.028
	p	0.424	0.092	0.957	0.918
SNR 2 der	Spearman	-0.087	0.253	-0.149	0.193
	p	0.720	0.345	0.583	0.474
SNR 2 izq	Spearman	0.106	-0.253	-0.050	-0.169
	p	0.696	0.344	0.854	0.531

En base al factor de riesgo dosis acumulada mayor de 400mg/m² de cisplatino, se evaluaron 2 grupos, el grupo 1 correspondió a pacientes que tuvieron menos de 400 mg/m², el grupo 2 más de 400 mg/m², con el daño en EOA y audiometría, no fué significativa la correlación. Cuadro 15

Cuadro 15. Hipoacusia detectada por EOA y Audiometría, de acuerdo a la dosis acumulada de Cisplatino.

Grupo	n	Dosis acumulada de Cisplatino Mediana (RIQ)	Hipoacusia por EOA	p*	Hipoacusia por Audiometría	p*
Grupo 1 Menor de 400mg/m ²	6	270 (18-362)	3/6 (50%)	0.3	1/6 (16.7%)	0.58
Grupo 2 Mayor de 400mg/m ²	10	748 (464-2596)	8/10 (80%)		4/10 (40%)	

* Estadístico exacto de Fisher.

Se evaluó la concordancia de detección de hipoacusia mediante EOA y audiometría mediante Chi-cuadrado de Pearson con un valor de $p= 0.019$.

Cuadro 16. Concordancia entre detección de hipoacusia

			Hipoacusia		Total
			No	Si	
Detección hipoacusia	EOA	Recuento	10	14	24
		% dentro de Hipoacusia	35,7%	70,0%	50,0%
	Audiometría	Recuento	18	6	24
		% dentro de Hipoacusia	64,3%	30,0%	50,0%
Total		Recuento	28	20	48
		% dentro de Hipoacusia	100,0%	100,0%	100,0%

DISCUSIÓN.

El efecto ototóxico sigue siendo un problema importante que limita la aplicación de la terapia de platino, ya que no se han establecido medios de prevención como un tratamiento estándar. La pérdida auditiva disminuye la integración social, éxito académico y desarrollo de lenguaje y habla.

En este estudio se evaluó la pérdida auditiva en 24 pacientes que recibieron terapia con platino. En total 58.3% desarrollaron pérdida auditiva, medido por EOA y 25% fueron identificados por audiometría, según la escala de Brock, lo cual corresponde a lo reportado según Kristin R et al en 2007 en Oregon. Así mismo, el mayor porcentaje de los casos detectados con hipoacusia correspondió a los pacientes que recibieron cisplatino (75% mediante EOA y 31.2% por audiometría), contra los pacientes que recibieron carboplatino (37.5% mediante EOA y 12.5% mediante audiometría) lo cual también corresponde a lo reportado por la literatura mundial.

Contrariamente a lo descrito Wendy Landier et al en 2014 relacionado con la dosis acumulada, en nuestros pacientes no se correlacionó con la pérdida auditiva, esto puede ser porque la hipoacusia no depende de la dosis administrada sino de la susceptibilidad individual del paciente dada por su carga genética y su epigenética, además el número de pacientes evaluados no nos permite realizar estudios estadísticos concluyentes, por lo que es muy importante para todos los pacientes pediátricos tratados con terapia de platino tener un monitoreo para detectar tempranamente la pérdida auditiva, independientemente de la dosis acumulada de cisplatino o carboplatino.

En nuestro grupo de pacientes se encontró que el haber recibido platino antes de los cinco años de edad condicionó mayor frecuencia de ototoxicidad (63%) y radiación a cráneo (66%) aunque el análisis estadístico no mostró diferencia significativa corresponde a lo mencionado por Brock en el 2012.

La hipoacusia fué mas frecuente en pacientes masculinos como esta descrito por Yancey et al en 2012.

Estos resultados deben tomarse en cuenta como una tendencia y se pueden explicar por el tamaño del universo.

Por medio de EOA la principal afección se presentó en 1000 Hz, lo cual refleja daño coclear subclínico y que puede progresar a pérdida auditiva, el daño en estas

frecuencias no corresponde a las frecuencias que afecta la terapia de platino que son entre 4000 y 8000 Hz descritas por Bass en un reported de Children Oncology Group en 2016, esto puede explicarse por que las EOA valoran la función coclear.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Dentro de las limitaciones del estudio está que solo se realizó una medición audiológica, no se realizó examen basal ni seriado en cada aplicación de cisplatino o carboplatino, ya que es el método estándar para la monitorización de ototoxicidad; tampoco se llevó registro de la administración de otros agentes ototóxicos como vancomicina, anfotericina B y furosemide, así como de la función renal, ya que algunos pacientes tuvieron internamientos por sepsis o estancia en terapia intensiva.

Otra limitante es el tamaño del universo.

Perspectivas

En base al presente trabajo se exhorta a toda la población médica que tenga relación con pacientes oncológicos tratado con cisplatino y carboplatino que deben de realizar dentro del protocolo de manejo en forma inherente la realización de evaluación audiológica al momento del diagnóstico, así como seriadas, llevar registro de fármacos ototóxicos ya mencionados y conjuntamente con el servicio de genética, buscar los genes implicados.

Este estudio sirvió a nuestro hospital para darnos cuenta que no se había hecho el seguimiento audiológico a nuestros pacientes oncológicos pediátricos, tal vez porque no se contaba con departamento de audiología la cual fue una gran limitante. Esperamos que después del presente trabajo se realice en forma protocolaria, en los pacientes que tienen daño en EOA realizarles evaluación de función auditiva cada 6 meses.

Se considera conveniente realizar estudio prospectivo con la identificación de genes implicados en la ototoxicidad de terapia de platino.

CONCLUSIONES

La frecuencia de hipoacusia en pacientes que completaron tratamiento con terapia de platino fue de 58.3% medido por EOA y de 25% por audiometría.

Todos los pacientes tratados con cisplatino o carboplatino necesitan una evaluación basal y a largo plazo, ya que se desconoce de estos pacientes cuantos ya presentaban hipoacusia por alguna otra causa.

Los menores de cinco años son una población que está mas vulnerable a la hipoacusia.

El grado I de ototoxicidad según escala de Brock predominó en los pacientes evaluados mediante audiometría y concuerda con lo descrito en la literatura, por lo que se debe continuar la monitorización de estos pacientes, ya que subestima la cantidad de pacientes afectados.

El estudio de elección para evaluar función auditiva son las EOA por la mayor posibilidad de detección de daño coclear, no se necesita la participación activa del paciente, se puede realizar en pacientes que por la corta edad no cooperan, el costo es mínimo y actualmente, dada la promoción del tamiz neonatal, un gran número de hospitales cuentan con este medio lo que evitaría traslados innecesarios.

A pesar de que por audiometría se detectan menos pacientes, esta permite hacer un diagnóstico donde se puede dar graduación respecto a escalas de pérdida auditiva, por lo que se considera un estudio complementario indispensable.

No encontramos correlación entre dosis de cisplatino o carboplatino con la afección en los hertz y decibeles.

BIBLIOGRAFÍA.

1. SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México. Junio de 2011. Consulta 2015
2. Pizzo P, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Sexta edición. Editorial Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011, páginas 2-17.
3. Piña C, Alejo F, Fonseca P. Supervivencia en pacientes atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en el periodo 2007-2012. Tesis de residencia. San Luis Potosí, 2014
4. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancer. Sección 20. Version 4.0 Octubre 2013. COG www-survivorshipguideline.org
5. Calabresi P, Chabner B. Agentes antineoplásicos. En: Capítulo 51. Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Editorial panamericana, 1991: 1209-1211.
6. Santos F, González E, Molina J. Ototoxicidad por cisplatino. *Medicina Universitaria* 2002;4(17):230-2
7. Villalba A. Atención educativa de los alumnos con necesidades educativas especiales derivadas de una deficiencia auditiva. Conselleria de Cultura Educación y ciencia 1996. Capítulo 1 pp 1-16
8. Mercado V, Burgos R, y Muñoz C. Ototoxicidad por medicamentos. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [online]. 2007, vol.67, n.2, pp. 167-177. ISSN 0718-4816.
9. Brock P, Knight K, Freyer D, Campbell K, Steyger P, Blakley B, EA. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2408-17. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1110. Epub 2012 Apr 30.
10. Knight K, Kraemer D, Winter C, Neuwelt E. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 1; 25(10):1190-5.
11. Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, et al. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jul 15;59(1):144-148. doi: 10.1002/pbc.24138. Epub 2012 Mar 19
12. Bhagata S, Bass J, Qaddoumi I, Brennan R, Wilson M, Wub J, Rodriguez Galindo C, Paglialongae A, Tognola G. Time-Frequency Analysis of Transient-

Evoked Otoacoustic Emissions in Children exposed to Carboplatin Chemotherapy. *Audiol Neurotol.* 2013; 18(2): 71–82. doi:10.1159/000343909.

13. Choeyprasert W, Sawangpanich R, Lertsukprasert K, Udomsubpayakul U, Songdej D, Unurathapan U, Pakakasama S, Hongeng S. Cisplatin-induced ototoxicity in pediatric solid tumors: the role of glutathione S-transferases and megalin genetic polymorphisms. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013 May;35(4):e138-43. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182707fc5.

14. Landier W, Knight K, Wong FL, Lee J, Thomas O, Kim H, Kreissman SG, Schmidt ML, Chen L, London WB, Gurney JG, Bhatia S. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 20;32(6):527-34. doi: 10.1200/JCO.2013.51.2038. Epub 2014 Jan 13.

15. Bass JK, Huang J, Onar-Thomas A, Chang KW, Bhagat SP, Chintagumpala M, Bartels U, Gururangan S, Hassall T, Heath JA, McCowage G, Cohn RJ, Fisher MJ, Robinson G, Broniscer A, Gajjar A, Gurney JG. Concordance between the chang and the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) ototoxicity grading scales in patients treated with cisplatin for medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Apr;61(4):601-5. doi: 10.1002/pbc.24830. Epub 2013 Nov 1.

16. Toral-Martiñón R, Poblano A, Collado-Corona M, González R. Efectos del cisplatino en la función auditiva en niños con cáncer. Evaluación por emisiones otoacústica *Gac Méd Méx* Vol. 139 No. 6, 2003

17. Ozkul Y, Songu M, Basoglu MS, Ozturkcan S, Katilmis H. Evaluation of the protective effect of α -lipoic acid on cisplatin ototoxicity using distortion-product otoacoustic emission measurements: an experimental animal study. *J Craniofac Surg.* 2014 Jul;25(4):1515-8. doi: 10.1097/SCS.0000000000000881.

18. Yasui N, Adachi N, Kato M, Koh K, Asanuma S, Sakata H, Hanada R. Cisplatin-induced hearing loss: the need for a long-term evaluating system. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014 May;36(4):e241-5. doi: 10.1097/MPH.0000000000000028.

19. Ishikawa E, Sugimoto H, Hatano M, Nakanishi Y, Tsuji A, Endo K, Kondo S, Wakisaka N, Muroto S, Ito M, Yoshizaki T. Protective effects of sodium thiosulfate for cisplatin-mediated ototoxicity in patients with head and neck cancer. *Acta Otolaryngol.* 2015 Sep;135(9):919-24. doi: 10.3109/00016489.2015.1035797. Epub 2015 Apr 10.

20. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N, Hartmann O. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Oct;26(10):649-55.

21. Nitz A, Kontopantelis E, Bielack S, et al. Prospective evaluation of cisplatin- and carboplatin-mediated ototoxicity in paediatric and adult soft tissue and osteosarcoma patients. *Oncology Letters*. 2013;5(1):311-315. doi:10.3892/ol.2012.997.
22. Bhagat S, Bass J, White S, et al. Monitoring carboplatin ototoxicity with distortion-product otoacoustic emissions in children with retinoblastoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010 Oct;74(10):1156-63. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.07.004. Epub 2010 Jul 29.
23. Crepaldi de Almeida EO, Umeoka WG, Viera RC, de Moraes IF. High frequency audiometric study in cancer-cured patients treated with cisplatin. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008 May-Jun;74(3):382-90.
24. Bass J, Knight K, Yock T et al. Evaluation and management of hearing loss in survivors of childhood and adolescent cancers: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1152-1162.
25. Comité Español de Audiofonología. Manual técnico para la utilización de la guía para la valoración integral del niño con discapacidad auditiva. Madrid: Real Patronato sobre discapacidad. 2007.
26. Toral-Martiñón R, Collado-Corona M, Mora-Magaña I, Gutiérrez-Castrellón P, González S. Evaluación de la ototoxicidad del cisplatino por el área bajo la curva audiométrica en Retinoblastoma. *Cir Ciruj* 2006;73:79-82.
27. Uribe R, Durand J. Bases técnicas y fisiológicas de las emisiones otoacústicas transitorias. AN ORL MEX Vol 50 No 4, 2005.
28. Delgado J. Detección precoz de hipoacusia infantil. En: Recomendaciones PrevInfad/PAPPS [en línea] Actualización oct 2007. Disponible en <http://www.aepap.org/previnfad/Audicion.htm>
29. Mehmet D, Niyazi A, Sedat A, et al. Effect of Transtympanic Injection of Melatonin on Cisplatin-Induced Ototoxicity. *J Int Adv Otol* 2015; 11(3): 202-6 • DOI: 10.5152/iao.2015.1094
30. Yuksel T, Emrah S, Mehmet K, M. et al. The Effect of Dexpanthenol on Ototoxicity Induced by Cisplatin. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology* Vol. 9, No. 1: 14-20, March 2016 <http://dx.doi.org/10.21053/ceo.2016.9.1.14>
31. Hall J. Handbook of otoacoustic emissions. Primera edición. 1999 Editorial Cengage Learning p 140 ISBN-13:978-1565938731 ISBN-10:1565938739.

ANEXOS

1. Escala de evaluación

AUDITIVO/OÍDO

GRADO

Efecto Adverso	Nombre corto	1	2	3	4	5
Audición: pacientes con / sin audiograma basal e inscrito en un programa de monitoreo.	Audición (programa de monitoreo)	Cambio del umbral o la pérdida de 15 - 25 dB en relación con la línea de base, promediado en 2 o más pruebas continuas de frecuencias en al menos una oído; o cambios subjetivo en ausencia de un cambio del umbral de grado 1.	Cambio del umbral o la pérdida de > 25 a 90 dB, en promedio de 2 pruebas continuas de frecuencias en al menos un oído.	Pérdida de la audición suficiente para indicar intervención terapéutica incluyendo audífonos (por ejemplo, ≥20 dB NS bilateral en la frecuencia del habla; ≥30dB NS unilateral; requiriendo servicios adicionales relacionados con habla y lenguaje.	Indicación audiológica de implante coclear requiriendo servicios adicionales relacionados con habla y lenguaje.	-
Audición: pacientes sin audiograma basal e inscrito en un programa de monitoreo.	Audición: (sin programa de monitoreo)	-	La pérdida de audición no requiere audífonos o intervención	La pérdida de audición requiere audífonos o intervención	Pérdida auditiva bilateral profunda (>90 dB)	-
Otitis de oído externo (no infeccioso)	Otitis externa	Otitis externa con eritema y descamación seca.	Otitis externa con descamación húmeda, descarga de cerumen o edema aumentado; perforación de la membrana timpánica; timpanostomía.	Otitis externa con mastoiditis, estenosis u osteomielitis.	Necrosis de tejido blando o hueso.	Muerte
Otitis del oído medio (no infeccioso).	Otitis media.	Otitis serosa	Otitis serosa, intervención médica indicada.	Otitis con descarga, mastoiditis.	Necrosis del canal de tejido blando o hueso.	Muerte

Tinnitus	Tinnitus	-	Tinnitus que no interfiere con actividades de la vida diaria.	Tinnitus que interfiere con actividades de la vida diaria.	Inhabilitar	-
		Leve	Moderado	Severo	Pone en peligro la vida/ Inhabilitación.	Muerte



Hospital Central
"Dr. Ignacio Morones Prieto"



San Luis Potosí, S.L.P. . a 18 de Noviembre de 2014.

Dra. Patricia Juárez Chávez
R2 Pediatría
Investigador principal

Por este conducto se le comunica que el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación de esta Institución, han sido enterados de la revisión y aprobación, por parte de su Comité Académico, del protocolo titulado:

"Detección de Ototoxicidad con EOA y Audiometría en niños con cáncer tratados con cisplatino y carboplatino en el Hospital Central"

El número de registro es: **108-14**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a este comité.

De igual forma, pido sea tan amable de comunicarnos la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

Atentamente,

Dr. Carlos Gilberto Alonso Rivera
Presidente
Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

C.C.P. Archivo

 **Hospital Central**
Dr. Ignacio Morones Prieto

◆ 18 NOV. 2014 ◆

**COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION**
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.

"2014. Año de Octavio Paz"

