



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**CENTRO MÉDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE**

**INCIDENCIA DE OTOTOXICIDAD SECUNDARIA A TERAPIA CON
PLATINOS Y/O RADIOTERAPIA CRANEAL EN SUPERVIVIENTES DE
CÁNCER INFANTIL**

Número de Registro: 442.2017

Tesis de postgrado para obtener el título de médico especialista en
Pediatría

Presenta:

Dra. Claudia Mariel Castellanos Lafont

Asesor de tesis:

Dra. Alma Edith Benito Reséndiz

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza e Investigación del CMN “20 de Noviembre”

Dr. Miguel Ángel Pezzotti y Rentería
Profesor titular

Dra. Alma Edith Benito Reséndiz
Asesor del trabajo de tesis

Dra. Claudia Mariel Castellanos Lafont
Médico residente

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, porque sus tiempos son perfectos, y darme la fuerza para realizar mi sueño

A mis padres Jaime y Griselda quienes fueron mi pilar, mi fortaleza y mi ejemplo para nunca desistir

A mis hermanos Paola, Rafael y Eliana por motivarme día a día y sentir su cariño a pesar de la distancia

A mis profesores Dr. Eduardo Ordoñez, Dra. Fernanda Acosta, Dra. Juanita Hernández, Dr. Gerardo Zaragoza, Dra. Mirna Suarez y Dr. Miguel Ángel Pezzotti por su paciencia, dedicación y transmitirme sus conocimientos

A mi asesora de tesis Dra. Alma Benito, por su apoyo, tiempo y dedicación en este proyecto

A mis hermanas de residencia Andrea y Merlys quienes son mi segunda familia e hicieron este viaje más divertido.

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
ABREVIATURAS.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
Introducción	4
Antecedentes.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	16
JUSTIFICACIÓN.	16
OBJETIVOS	16
Objetivo general.....	16
Objetivos específicos.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS	17
Diseño y tipo de estudio.....	17
Población de estudio	17
Universo de trabajo.....	18
Tiempo de ejecución.....	18
Criterios de inclusión	18
Criterios de exclusión	18
Criterios de eliminación	18
Tipo de muestreo.....	18
Cálculo de la muestra	19
Técnicas y procedimientos empleados.....	19

Análisis estadístico	19
Descripción operacional de las variables.....	20
ASPECTOS ÉTICOS	21
RECURSOS	21
Recursos Humanos	21
Recursos Materiales	22
Recursos Financieros	22
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFIA	35
ANEXOS	40

RESUMEN

Introducción: El cáncer constituye una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial. Dentro de las alternativas terapéuticas para el tratamiento de este tipo de padecimientos, los agentes a base de platino, constituyen parte de los regímenes quimioterapéuticos más exitosos para varios tipos de neoplasias malignas, Sin embargo las principales limitaciones de su utilidad clínica son el aumento en la incidencia de quimio resistencia y sus efectos secundarios adversos, incluyendo toxicidad gastrointestinal, nefrotoxicidad, mielotoxicidad, neurotoxicidad periférica y ototoxicidad.

Los hallazgos histopatológicos de la ototoxicidad demuestran alteraciones que generalmente dan lugar a hipoacusias neurosensoriales bilaterales, con una intensidad que puede variar desde leve hasta profunda.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional analítico de un solo centro que determino la presencia de ototoxicidad mediante la realización de audiometría o potenciales evocados auditivos en pacientes supervivientes de cáncer infantil tratados con quimio y/o radioterapia craneal.

Resultados: Se encontraron 74 pacientes tratados con platinos y/o radioterapia craneal de los cuales 35 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 1 pacientes excluido por presentar hipoacusia previo a tratamiento oncológico, de los 34 pacientes el 60% presento pérdida auditiva, en relación a dosis acumulada, tipo de quimioterapia, presencia o no de radioterapia.

Discusión:

Los pacientes supervivientes de cáncer infantil tratados con platinos y/o radioterapia presentan ototoxicidad secundaria.

Palabras clave: Incidencia, ototoxicidad, platinos, cáncer

ABSTRACT

Introduction: Cancer is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Among the therapeutic alternatives for the treatment of this type of ailments, platinum-based agents are part of the most successful chemotherapeutic regimens for several types of malignant neoplasms. However, the main limitations of their clinical utility are the increase in incidence of chemo resistance and its adverse side effects, including gastrointestinal toxicity, nephrotoxicity, myelotoxicity, peripheral neurotoxicity and ototoxicity.

The histopathological findings of ototoxicity show alterations that generally give rise to bilateral sensorineural hearing loss, with an intensity that can vary from mild to profound.

Material and methods: A descriptive, retrospective, analytical observational study of a single center that determined the presence of ototoxicity by performing audiometry or auditory evoked potentials in surviving patients of childhood cancer treated with chemo and / or cranial radiotherapy.

Results: We found 74 patients treated with platinum and / or cranial radiotherapy of which 35 patients met the inclusion criteria, 1 patient excluded due to hearing loss prior to oncological treatment, of the 34 patients 60% presented with hearing loss, in relation to cumulative dose, type of chemotherapy, presence or not of radiotherapy.

Discussion:

Survivors of childhood cancer treated with platinum and / or radiotherapy have secondary ototoxicity.

Key words: incidence, ototoxicity, platinum, cancer

ABREVIATURAS

CMN: Centro Médico Nacional

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

dB: Decibeles

Hz: Hertz

NCI: National Cancer Institute

ADN: Acido Desoxirribonucleico

CDDP: Cisplatino

FDA: Food and Drug Administration

mg: miligramos

m²: metro cuadrado

kHz: Kiloherzio

RT: Radioterapia

K+: Potasio

JCIHS: Joint Committee on Infant Hearing Screening

Gy: Gray

SIOP: Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica

AVD: Actividades de la vida diaria

MARCO TEÓRICO

Introducción

Los padecimientos oncológicos en la edad pediátrica representan un reto diagnóstico y terapéutico, que ha llevado a la búsqueda de alternativas que permitan aumentar el porcentaje de supervivencia del paciente con la menor cantidad posible de efectos adversos.

Si bien, se ha comprobado que la terapia con agentes antineoplásicos resulta eficaz contra un gran espectro de estos padecimientos, es conocido también un importante número de efectos adversos y secundarios, principalmente el daño a órganos blanco, como el riñón y el oído, que contribuyen al detrimento de la calidad de vida de los supervivientes. La presente investigación describe la incidencia de ototoxicidad en pacientes pediátricos diagnosticados con padecimientos oncológicos que, como parte de su tratamiento, recibieron quimioterapia con algún derivado de platino.

La terapia con cisplatino y sus derivados es altamente efectiva en el tratamiento de diversas tumoraciones de órganos sólidos, siendo el efecto secundario dosis-limitante más frecuente la lesión del oído interno (ototoxicidad), mediada por daño al órgano coclear, que da como resultado una hipoacusia neurosensorial bilateral irreversible dosis dependiente.

Para analizar la incidencia de este efecto secundario en nuestro medio, se realizara un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo donde se documentara la incidencia de hipoacusia neurosensorial en pacientes oncológicos supervivientes en edad pediátrica que durante su tratamiento hayan recibido terapia con platinos. Se pretenden demostrar los cambios en la capacidad auditiva mediante la comparación de los resultados de pruebas audiométricas y de potenciales evocados auditivos realizados pre y pos terapia con platino, así como establecer la relación entre la

dosis utilizada en los pacientes, el padecimiento oncológico presentado, la duración del tratamiento, la terapia coadyuvante y el grado de ototoxicidad de los mismos.

Antecedentes.

El cáncer constituye una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial.¹ Tan solo en la región de América Latina y el Caribe, durante el 2012, se diagnosticaron 29 mil casos nuevos en menores de 15 años de edad, siendo el tipo de cáncer más común la leucemia linfoblástica aguda.¹

En México, de acuerdo con cifras de la Secretaria de Salud, durante 2015, la morbilidad hospitalaria por tumores malignos más alta, tanto en mujeres como en hombres menores de 20 años, es por cáncer en órganos hematopoyéticos.²

Dentro de las múltiples alternativas terapéuticas para el tratamiento de este tipo de padecimientos, los agentes a base de platino, como el cisplatino, constituyen parte de los regímenes quimioterapéuticos más exitosos para varios tipos de neoplasias malignas, principalmente de órganos sólidos (Armstrong et al, 2006, Galluzzi et al, 2012)³ Sin embargo las principales limitaciones de su utilidad clínica son el aumento en la incidencia de quimio resistencia y sus efectos secundarios adversos. Estos efectos secundarios incluyen toxicidad gastrointestinal, nefrotoxicidad, mielotoxicidad, neurotoxicidad periférica y ototoxicidad (Ver Tabla 1).³

Se define como ototoxicidad a la ocurrencia de una acción toxica sobre el sistema vestibular, coclear, o ambos, ocasionada por diversas sustancias químicas, como fármacos antineoplásicos o antibióticos, conocidos como ototóxicos, y cuyas manifestaciones clínicas pueden tener un inicio súbito o progresivo.⁴ Audiométricamente se define como ototoxicidad a la pérdida auditiva neurosensorial de más de 25 dB en cualquier intervalo de frecuencia comprendido entre 250 y 8,000 Hz.⁴

Los hallazgos histopatológicos de la ototoxicidad demuestran alteraciones en las células ciliadas externas e internas, con disminución de las células ganglionares y malformaciones del oído medio.⁵ Estas alteraciones generalmente dan lugar a hipoacusias neurosensoriales bilaterales, con una intensidad que puede variar desde leve hasta profunda. ⁵ En modelos experimentales de cócleas de rata se demuestra la mayor afectación de la base coclear en comparación con el ápex, lo que explica que se alteren más tempranamente las frecuencias agudas en el estudio audiométrico.⁶

Se ha documentado que más del 60% de los pacientes pediátricos tratados con cisplatino desarrollan una pérdida auditiva irreversible ⁷. Con dosis acumuladas de cisplatino iguales o superiores a 400 mg / m², el deterioro auditivo es altamente prevalente, con afectación típica bilateral.⁸

El sistema de Criterios de Toxicidad Comunes (*Common Toxicity Criteria*) del National Cancer Institute (NCI) de Estados Unidos, fue creado en 1983 para el reconocimiento y clasificación de los efectos adversos de la quimioterapia en pacientes con cáncer ⁹. En 2009 se realizó una actualización de los Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0*), que clasifica el grado de severidad (ver tabla 2) por aparatos y sistemas de los efectos asociados al uso del tratamiento médico en los pacientes con cáncer, incluyendo los trastornos auditivos y laberínticos (ver tabla 3).

10

Aunque existe un espectro considerable en la variabilidad de síntomas asociados a la hipoacusia inducida por platinos, en un 7% de los casos la aparición de acúfenos constituye la primera manifestación de ototoxicidad. ¹¹ Aunado a la afectación de la función auditiva, se estima que del 19 al 42% de los pacientes tratados con platinos desarrollara tinnitus de manera permanente. ¹²

6.1 Mecanismos de ototoxicidad mediada por platinos

Los platinos pertenecen al grupo de fármacos antineoplásicos, llamados alquilantes, que inhiben la síntesis de ADN, además de poseer propiedades inmunosupresoras, citotóxicas, radiosensibilizantes y antibacterianas.¹³ El cis-diaminodichloroplatino (cisplatino, CDDP) fue el primer anticancerígeno derivado de platino en ser identificado y aprobado para su uso por la FDA. La resistencia adquirida e intrínseca de algunos tipos de cáncer a este fármaco ha propiciado el desarrollo de compuestos derivados, como el oxaplatino y el carboplatino, que disminuyen el porcentaje de efectos secundarios adversos, manteniendo la tumorotoxicidad.⁷

Los mecanismos moleculares de la pérdida auditiva inducida por cisplatino implican la generación de especies reactivas de oxígeno con aumento de la peroxidación lipídica y el agotamiento de sustancias antioxidantes como el glutatión, lo que contribuye a un aumento del estrés oxidativo, al que además se suma el daño a los ácidos nucleicos y la nitrosilación de proteínas cocleares, dando como resultado disfunción mitocondrial intracelular y la inducción de la apoptosis de la celularidad del oído interno, por medio de la activación del sistema de caspasas.¹⁴ El daño de las células marginales genera una disminución de la captación de potasio (K⁺) en la estría vascular produciendo una alteración de la secreción de K⁺ en la endolinfa, con disfunción y pérdida de células ciliadas.¹⁵

Los efectos ototóxicos tempranos del cisplatino pueden manifestarse incluso horas después de su aplicación y causan afectación en la capacidad de audición de las frecuencias altas a 6 kHz, 8 kHz y superiores.¹⁴ Estudios de seguimiento de ototoxicidad por cisplatino a largo plazo, con evaluaciones audiométricas seriadas, muestran alteración de los umbrales auditivos en 28 a 77% de los pacientes, lo que al principio implica la afectación en la audición de frecuencias altas y posteriormente, incluso de manera progresiva, afectación de las frecuencias más bajas, con incapacidad del individuo para la percepción del habla.¹²

Un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado en adultos con diagnóstico de carcinoma avanzado de células escamosas de cabeza y cuello, con seguimiento a largo plazo, que comparo la administración simultánea de panitumumab mas radioterapia (RT) a dosis altas contra la administración de cisplatino más radioterapia a dosis convencionales, demostró un mayor número de síntomas relacionados con toxicidad gastrointestinal (nauseas, vomito), otológica (perdida de la audición) y dermatológica (mucositis) en este último grupo. ¹⁶

6.2 Factores de riesgo para ototoxicidad mediada por platinos

Además de los mecanismos moleculares y bioquímicos participantes en la ototoxicidad, se ha demostrado que existe variabilidad genética heredada dentro de los individuos que reciben terapia con CDDP a dosis farmacológicas similares, debido principalmente a mutaciones en el ADN mitocondrial, lo que interviene en la aparición de la afectación auditiva en un 38 a 47%. ¹⁷

De acuerdo con el Joint Committee on Infant Hearing Screening (JCIHS), el uso de agente quimioterápicos se encuentra clasificado como un indicador de riesgo para el desarrollo de hipoacusia neurosensorial en la infancia, lo que permite identificar a la población pediátrica con mayor predisposición a la afectación auditiva a corto y largo plazo ¹¹. Esto se traduce en una susceptibilidad individual a la ototoxicidad por este fármaco. ¹¹ (ver tabla 4).

En un estudio observacional ,retrospectivo, donde se evaluó la ototoxicidad en 102 pacientes pediátricos con diagnóstico médico de neuroblastoma, hepatoblastoma, osteosarcoma y tumor de células germinales tratados con cisplatino, se demostró que la dosis acumulativa, los esquemas de dosificación, así como el género y la edad del paciente también tienen influencia directa sobre el perfil de toxicidad. ¹⁸ Siendo la dosis acumulativa el factor de riesgo más relevante, se han realizado estudios prospectivos que demuestran un aumento en los niveles orgánicos de CDDP en los 15 meses posteriores a su administración,

encontrándose las concentraciones más altas en los ganglios nerviosos de la raíz dorsal, siendo el 10% de estas concentraciones reactivo a largo plazo, favoreciendo la aparición de toxicidad tardía.¹⁹

Otros factores predisponentes para desarrollar ototoxicidad por platinos son el intervalo de esquemas de dosificación, la historia previa de hipoacusia, el diagnóstico de tumoraciones de cabeza y cuello, la hipoalbuminemia, el uso concurrente de otros agentes ototóxicos y la prescripción de radioterapia complementaria.²⁰ Un análisis reciente de los factores de riesgo genéticos y no genéticos relacionados con la ototoxicidad inducida por CDDP, concluyo que el sexo masculino, el cotratamiento con Aminoglucocidos y la mutación genética de la enzima glutatión transferase relacionaron significativamente con el riesgo de presentación de la misma.²¹

Se ha observado ototoxicidad severa en 18.2% de niños tratados con radioterapia y quimioterapia basada en cisplatino. El incremento en la dosis a la cóclea se asoció con incremento en la severidad de la pérdida auditiva.²²

Zuur et al. (2007) Demostraron que el cambio en los umbrales auditivos entre pruebas audiométricas realizadas pre y postratamiento con platinos fue mayor en sujetos cuya audición fue mejor al inicio de la quimioterapia, estableciendo que los niveles de audición pretratamiento en los umbrales de 1 y 2 kHz pueden utilizarse como factor predictivo independiente de la pérdida auditiva tras el uso de CDDP.²³ En un estudio retrospectivo, de cohorte, en pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, tratados con dosis altas de cisplatino y radioterapia concomitante, se logró establecer un modelo estadístico que relaciona la pérdida auditiva severa a largo plazo con el nivel basal de audición del paciente, la dosis de cisplatino utilizada y la cantidad de radiación incidida sobre la cóclea.²⁴

6.3 Evaluación de las manifestaciones clínicas de la ototoxicidad mediada por platinos en pacientes pediátricos

La realización de una evaluación audiológica en los pacientes expuestos a cisplatino, con o sin factores de riesgo concomitantes, debe estar orientada a la determinación del grado y tipo de pérdida auditiva, así como la categorización de la misma con la finalidad de evaluar el abordaje terapéutico más adecuado en cada caso.²⁵

La pérdida auditiva afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes oncológicos pediátricos y dificulta gravemente el desarrollo del lenguaje en edades tempranas con efectos irreversibles a largo plazo.²⁰ Teniendo en cuenta que los dos primeros años de vida constituyen el periodo crítico para la adquisición del lenguaje hablado, la edad de presentación de la hipoacusia es un factor determinante para el diagnóstico (ver tabla 4).²⁶

Dentro del espectro de pruebas audiológicas para la detección de la hipoacusia, existen métodos de evaluación subjetivos y objetivos, los primeros dependen directamente de la observación de la respuesta del niño ante estímulos sonoros de manera automática o voluntaria y los segundos se basan en la detección y cuantificación de los cambios fisiológicos que ocurren en las estructuras anatómicas ante ondas auditivas.²⁷ Los métodos objetivos como la timpanometría y los potenciales evocados auditivos tiene la ventaja de su aplicación desde edades tempranas, ofreciendo un panorama topográfico de la afectación auditiva, sin embargo los métodos subjetivos, como la audiometría tonal y vocal permiten al examinador evaluar aspectos relacionados con el desarrollo del lenguaje.²⁸

La medición de la hipoacusia ocasionada por el CDDP se ha hecho tradicionalmente por audiometría tonal (ver figura 1) y recientemente por emisiones otoacústicas²⁸. Se realizó un estudio comparativo entre un grupo de pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello tratados con CDDP, contra pacientes que no recibieron tratamiento con fármacos potencialmente ototóxicos,

con la finalidad de detectar criterios específicos de las afectaciones auditivas del fármaco en audiometrías seriadas, sin embargo los resultados no son concluyentes.²⁹

El grado de hipoacusia está definido por la intensidad de la pérdida auditiva, medida por audiometría tonal, en el oído con mejor capacidad de audición. Su conocimiento y clasificación permite relacionar el tipo de repercusiones sobre el lenguaje en la población pediátrica expuesta (ver tabla 5).²⁶ El gradiente de Brock es una escala de clasificación de la ototoxicidad por cisplatino, que requiere un mínimo de daño de 40 dB en cada frecuencia considerada como afectada en la audiometría para determinar su clasificación.²⁸

Mediante timpanometría, se puede realizar el cálculo del reflejo acústico estapedial que, aunque no es útil para la predicción de la pérdida auditiva, si es fundamental para el tamizaje de pacientes pediátricos con riesgo de hipoacusia, con predicción de audición normal en un 80%.³⁰

Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) constituyen la prueba audiométrica más aceptada y difundida para la estimación del umbral auditivo en pacientes pediátricos que no son capaces de colaborar para la realización de una audiometría tonal. Los potenciales evocados auditivos de estado estable (PAEE), permiten una determinación más específica de frecuencias y umbral auditivo, lo que coadyuvaría en una intervención audiotprotésica temprana.

31

En 2010, Chang y Chinosornvatana propusieron una escala de clasificación de ototoxicidad basada en niveles absolutos de umbral auditivo que mejor correlacionan las categorías de pérdida auditiva con las recomendaciones clínicas utilizadas en diversos ensayos clínicos (ver Tabla 6).³¹ El esquema de clasificación de Chang, que originalmente fue diseñado para evaluar el nivel de audición después de quimioterapia con CDDP en la población pediátrica, ha sido utilizada como una

herramienta predictiva de la pérdida de audición en sujetos adultos que recibieron tratamiento con platinos, con una sensibilidad de 73.33 %.²³

En 2012, un panel de expertos publicó la escala de clasificación de ototoxicidad SIOP (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica) Boston, la cual se basa en medidas absolutas de umbral auditivo y es sensible a la pérdida auditiva de alta frecuencia, así como al deterioro leve de la función auditiva(ver Tabla 6).³²

6.4 Perspectivas en la prevención de la ototoxicidad por platinos

Evidencia creciente en estudios prospectivos realizados en supervivientes de cáncer infantil tratados con platinos reafirman que la discapacidad auditiva a largo plazo ocasiona limitación funcional en áreas como el desarrollo del habla, el desempeño académico y la socialización, contribuyendo a una disminución en la calidad de vida de estos pacientes.³³

Las consecuencias de la pérdida de audición son diversas y complejas. Los problemas de comunicación en primera instancia, limitan la interacción del niño con el medio que lo rodea, favoreciendo el aislamiento social, la frustración y la sensación de soledad, con dificultad para un desenvolvimiento en lugares públicos en un 91% de los casos (OMS,2010). Los costos sociales de la discapacidad auditiva no solo se traducen en detrimento de la economía familiar, si no en el acceso a menores oportunidades de desarrollo académico y laboral, que pueden prevenirse con la intervención temprana de estrategias diagnósticas y terapéuticas.³⁴

Si bien la susceptibilidad genética de los individuos es considerada un factor fundamental para el desarrollo de ototoxicidad en los pacientes que requieren terapias con platino, la evidencia sugiere que este enfoque sigue siendo limitado en nuestro medio.³³ Estudios in vitro de cultivos celulares, detallan la formación de proteínas autofágicas, inducidas por la exposición a cisplatino, las cuales tienen efecto citoprotector en un inicio pero, al aumentar la dosis acumulativa, aumentan

su formación intracelular induciendo a la apoptosis, por lo que la modulación de la vía autofágica podría considerarse en un futuro una alternativa para la prevención de la ototoxicidad en pacientes expuestos.³⁵

La expresión de proteínas antioxidantes en la cóclea, como las peroxiredoxinas, en respuesta al estrés oxidativo inducido por cisplatino, parece tener una relación otoprotectora.³⁶ En células cocleares de ratones salvajes, se ha demostrado que la expresión nula de estas proteínas vuelve susceptible al microambiente celular a sufrir cambios bioquímicos y morfológicos que dan como resultado una afectación irreversible de la funcionalidad auditiva.³⁶

Actualmente, no existen tratamientos o procedimientos establecidos para prevenir la pérdida auditiva inducida por platino en niños o adultos. Múltiples líneas de investigación apuntan hacia agentes antioxidantes como la aminofosfatina, como terapia coadyuvante con platinos para la prevención de ototoxicidad. Estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma que recibieron tratamiento quirúrgico, radioterapia y ciclos de quimioterapia con cisplatino, vincristina y ciclofosfamida, a los que se les administro amifostina (un metabolito activo de la aminofosfatina), concluyeron que un 53% de los pacientes que no recibieron amifostina presentaron pérdida auditiva grave, en comparación con 32% de los pacientes tratados con amifostina, basándose en seguimientos audiológicos periódicos pre, trans y postratamiento. Aunque los beneficios son clínicamente significativos en pacientes con meduloblastoma de riesgo medio, no ofrece resultados concluyentes en pacientes con riesgo alto.³⁷

Otro fármaco potencialmente otoprotector, que inclusive podría eliminar la citotoxicidad inducida por cisplatino, es la silimarina, un extracto vegetal con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, que ha demostrado eficacia en la prevención de la ototoxicidad en líneas celulares auditivas cultivadas, por inhibición de la expresión de caspasas, con la consecuente detención de la apoptosis.³⁸

La comprensión de los mecanismos de la ototoxicidad ha desarrollado nuevos métodos de administración de agentes citoprotectores, sin interferencia de los efectos terapéuticos deseados del cisplatino. La administración intratimpánica de sulfato de cobre antes de la administración intraperitoneal de cisplatino evitó la pérdida de audición en ratones de experimentación, evitando incluso cambios en las células ganglionares espirales.³⁹

Actualmente, no existen tratamientos o procedimientos establecidos para prevenir la pérdida auditiva inducida por platino en niños o adultos. Múltiples líneas de investigación apuntan hacia agentes antioxidantes como la aminofosfatina, como terapia coadyuvante con platinos para la prevención de ototoxicidad.⁴⁰ La amifostina (AMF) es un profármaco de tiofosfato orgánico Investigado por sus capacidades citoprotectoras. Como resultado de la desfosforilación in vivo, la AMF se activa como WR-1065, actuando como un antioxidante celular, eliminando las especies radicales de oxígeno libre inducidas por la radiación, que dañan la vascularidad local y el tejido circundante, además neutraliza metabolitos reactivos derivados del platino y agentes alquilantes, funcionando como un estabilizador del gen supresor global de tumores p53.⁴¹

Estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma que recibieron tratamiento quirúrgico, radioterapia y ciclos de quimioterapia con cisplatino, vincristina y ciclofosfamida, a los que se les administro AMF, concluyeron que un 53% de los pacientes que no recibieron amifostina presentaron pérdida auditiva grave, en comparación con 32% de los pacientes tratados con el profármaco, basándose en seguimientos audiológicos periódicos pre, trans y postratamiento. Aunque los beneficios son clínicamente significativos en pacientes con meduloblastoma de riesgo medio, no ofrece resultados concluyentes en pacientes con riesgo alto.⁴¹

6.5 Papel de la farmacogenómica en el diagnóstico y prevención de la ototoxicidad por CDDP

La predisposición genética a sufrir pérdida auditiva inducida por cisplatino puede estar relacionada con mutaciones mitocondriales o polimorfismos (existencia de múltiples alelos de un gen en una población determinada) en enzimas importantes en la depuración de oxidantes.⁴² La citotoxicidad quimioterapéutica, así como la eficacia, se han atribuido a factores genéticos y la identificación de las variantes genéticas que confieren susceptibilidad a los efectos citotóxicos puede ayudar a adaptar el tratamiento con fármacos para disminuir los eventos adversos.⁴²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La terapia con platinos es utilizada en una amplia variedad de tumores pediátricos. La pérdida auditiva puede presentarse de manera mediata o tardía en relación al tratamiento con platinos.

No se ha evaluado la incidencia de alteraciones auditivas en supervivientes de cáncer infantil tratados con quimioterapia y/ radioterapia craneal.

¿El uso de platinos y la radioterapia craneal se asocia con la pérdida auditiva?

JUSTIFICACIÓN.

Es necesario conocer si los pacientes supervivientes de cáncer infantil que fueron tratados con platinos y/o radioterapia craneal presentan ototoxicidad.

Es necesario identificar qué pacientes presentan ototoxicidad ya que estos pacientes pueden requerir cuidados especiales que favorezcan su reintegración académica, social y/o laboral.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la presencia de ototoxicidad mediante la realización de audiometría o potenciales evocados auditivos en pacientes supervivientes de cáncer infantil tratados con quimio y/o radioterapia craneal.

Objetivos específicos.

- Conocer la incidencia de ototoxicidad en supervivientes de cáncer secundaria a terapia con platinos y/o radioterapia craneal
- Describir la severidad de pérdida auditiva en la población afectada
- Revisar la evaluación clínica y análisis de los estudios de audiometría o potenciales evocados auditivos realizada por facultativo.
- Describir el perfil de la población afectada.

Objetivo secundario

Evaluar la necesidad de establecer medidas adicionales de otoprotección en pacientes con la presencia de ototoxicidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y tipo de estudio.

Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional analítico de un solo centro.

Población de estudio

Pacientes de 2 a 25 años que lleven seguimiento actual en la Clínica de Supervivientes de Cáncer Infantil del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, con antecedente de cáncer tratado con platinos y/o radioterapia craneal. Que cuenten con estudio de audiometría (o potenciales evocados auditivos en menores de 5 años) antes del inicio, al final del tratamiento y durante su seguimiento en la clínica de supervivientes.

Universo de trabajo

Pacientes hombres y mujeres de 2 a 25 años de edad, tratados en la clínica de supervivientes de cáncer infantil del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Tiempo de ejecución.

Tiempo de realización: Aproximadamente 6 meses, a partir de la aprobación del proyecto.

Criterios de inclusión

1. Pacientes de 2 a 25 años que lleven seguimiento actual en la Clínica de Supervivientes de Cáncer Infantil del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.
2. Con antecedente de cáncer tratado con platinos y/o radioterapia craneal.
3. Que cuenten con estudio de audiometría (o potenciales evocados auditivos en menores de 5 años) antes del inicio, al final del tratamiento y durante su seguimiento en la clínica de supervivientes.
4. Que hayan recibido o no radioterapia a cráneo.

Criterios de exclusión

Pacientes con alteración de la capacidad auditiva previo al tratamiento oncológico.

Criterios de eliminación

Expedientes con menos del 80% de la información requerida para el estudio.

Tipo de muestreo.**Muestreo probabilístico**

Muestreo aleatorizado de acuerdo a los criterios de inclusión mencionados

Cálculo de la muestra

A conveniencia del investigador, se incluyeron sobrevivientes tratados con platinos que cumplieron con los criterios de inclusión

Técnicas y procedimientos empleados

A partir de la revisión de expedientes de pacientes activos de la clínica de supervivientes de cáncer infantil tratados con platinos y/o radioterapia que contaron con valoración audiológica antes y después del tratamiento, se obtuvieron datos según los objetivos específicos y se hizo el análisis estadístico

Los resultados se contrastaron con el tipo de diagnóstico, la edad del paciente al momento del tratamiento, la dosis acumulada de platinos y/o radioterapia a cráneo.

Análisis estadístico

Se recabaron los datos en una base diseñada para tal fin en el programa Excel, posteriormente los datos fueron analizados con el programa SPSS IBM ® versión 2.0, se realizaron medidas de asociación con prueba de chi cuadrada para las variables cualitativas considerando significancia estadística $p < 0.5$

La información obtenida al final del estudio, se representó a manera de graficas de barra, con la finalidad de facilitar su interpretación.

Descripción operacional de las variables.

Variable	Unidad de medición	Tipo de variable	Orden de la variable
Edad	Años	Cuantitativa	Continua
Género	Masculino/femenino	Cualitativa	Nominal dicotómica
Diagnóstico	Nombre del tumor	Cualitativa	Nominal
Tipo de platino	Cisplatino/carboplatino/oxaliplatino	Cualitativa	Nominal
Dosis acumulada de platino	Dosis total en mg	Cuantitativa	Continua
Radioterapia	Dosis en grays (Gy)	Cuantitativa	Continua
Valoración audiológica (Audición)	Hertz	Cuantitativa	Continua
Polimorfismos	Si/no	Cualitativa	Nominal

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

RECURSOS

Expedientes clínicos.

Computadora

Hoja de recolección de datos

Hojas blancas

Bolígrafos

Recursos Humanos

Dra Claudia Mariel Castellanos Lafont (Revision de expedientes de pacientes indicados)

Dra Alma Benito Resendiz (Identificara pacientes tratados con platinos que actualmente se encuentran en clinica de supervivientes

Dra Dra. Marina Flores de León (realizacion e interpretacion de audimetrías y potenciales evocados)

Dra Farina Arreguin Gonzalez (Autorizara la revision de expedientes de pacientes del servicio de Oncologia Pediatria)

Recursos Materiales

Expediente clinico

Expediente electronico

Computadora con software basico

Hojas

Folders

Recursos Financieros

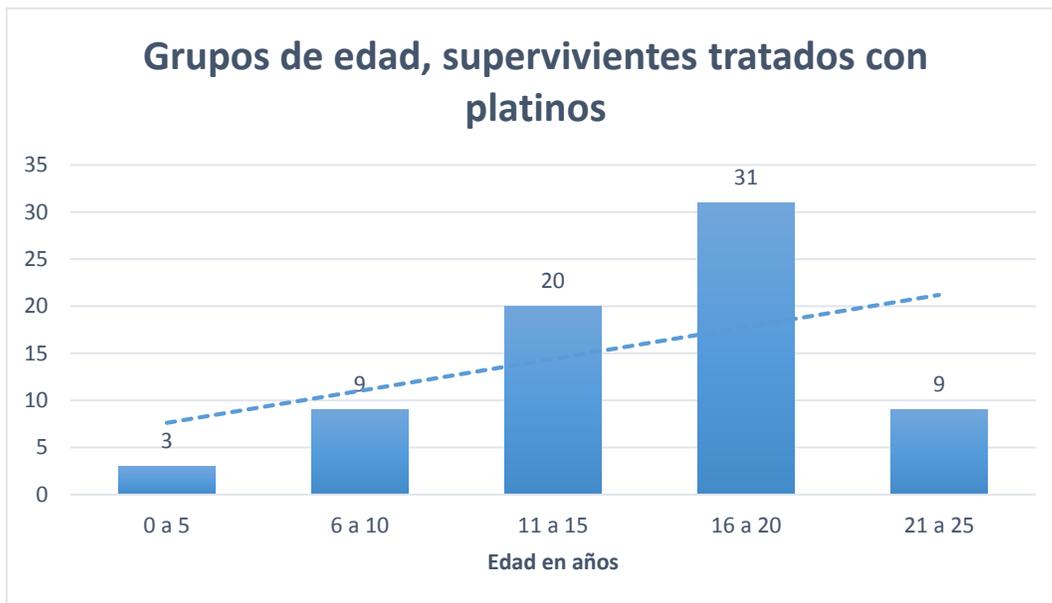
Fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	ENERO- MAYO	JUNIO- AGOSTO	SEPTIEMBRE- NOVIEMBRE	DICIEMBRE
REVISION DE LITERATURA	X	X	x	x
RECOLECCION DE DATOS		X	x	
ANALISIS Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS			X	
PUBLICACION DE RESULTADOS				X

RESULTADOS

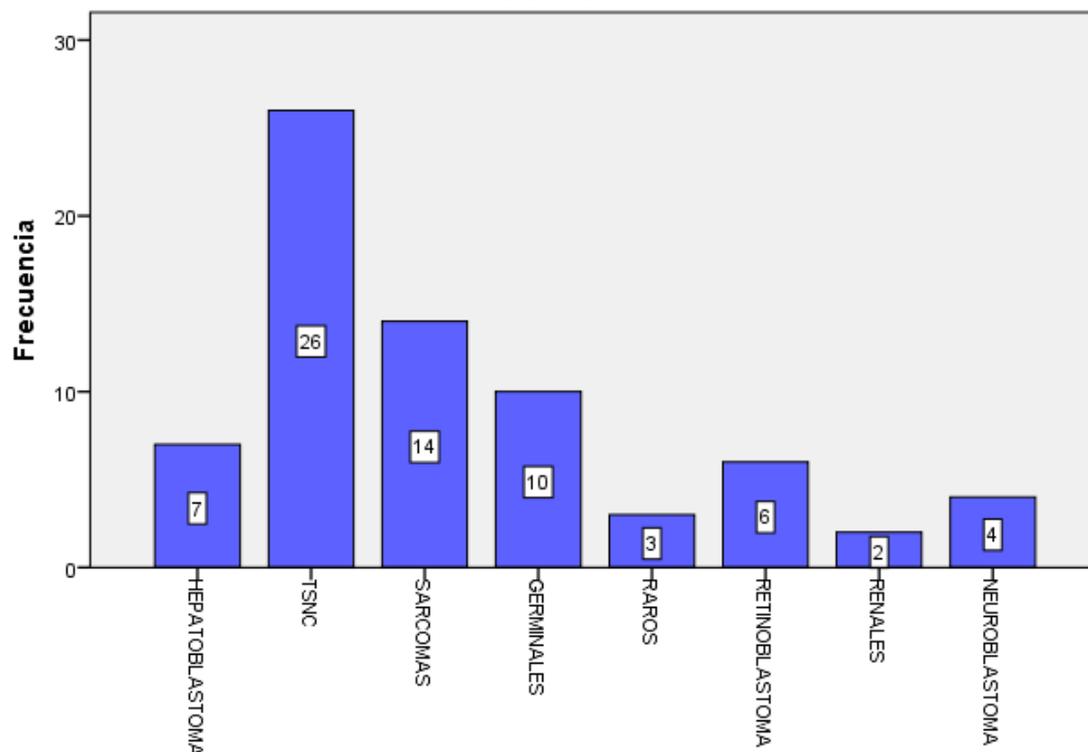
Se incluyeron de manera inicial 72 pacientes que utilizaron platinos y/o radioterapia craneal de los cuales 39 mujeres (54.2%), 33 hombres (45.8%) los principales grupos de edad fueron edades comprendidas entre 16-20 años, seguidos de 11-15 años. (Ver gráfica 1)



Grafica 1. Grupos de edad de pacientes de la clínica de supervivientes tratados con platinos y/o Radioterapia craneal

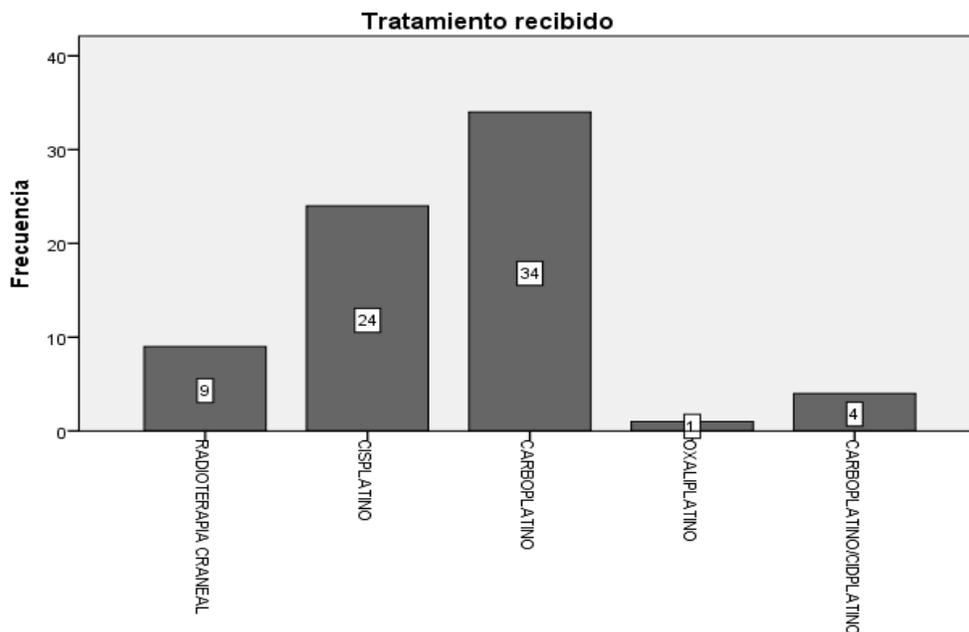
Los principales diagnósticos obtenidos en los pacientes de la clínica de supervivientes tratados con platinos y/o radioterapia craneal fueron: Tumores cerebrales (36.1%), Sarcomas (19.4%), Tumores germinales (13.8%) y Hepatoblastoma (5.5 %). (Ver gráfica 2)

Diagnóstico oncológico de los pacientes tratados con platinos y/o radioterapia craneal



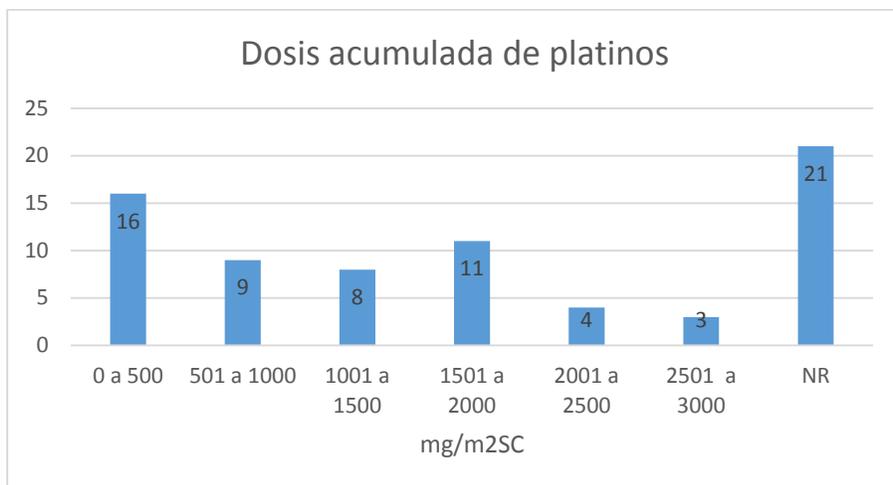
Gráfica 2. Principales diagnósticos oncológicos de los pacientes tratados con platinos y/o radioterapia craneal en la clínica de Supervivientes de Cáncer

Dentro de la terapia oncológica recibida se obtuvieron los siguientes porcentajes carboplatino 47.2%, cisplatino 33.3%, radioterapia 12.4%, oxiplatino 1.3%, y combinación 5.5 % dando como mayor prevalencia de uso carboplatino, seguido del cisplatino (Ver gráfica 3)



Gráfica 3. Tratamiento oncológico empleado

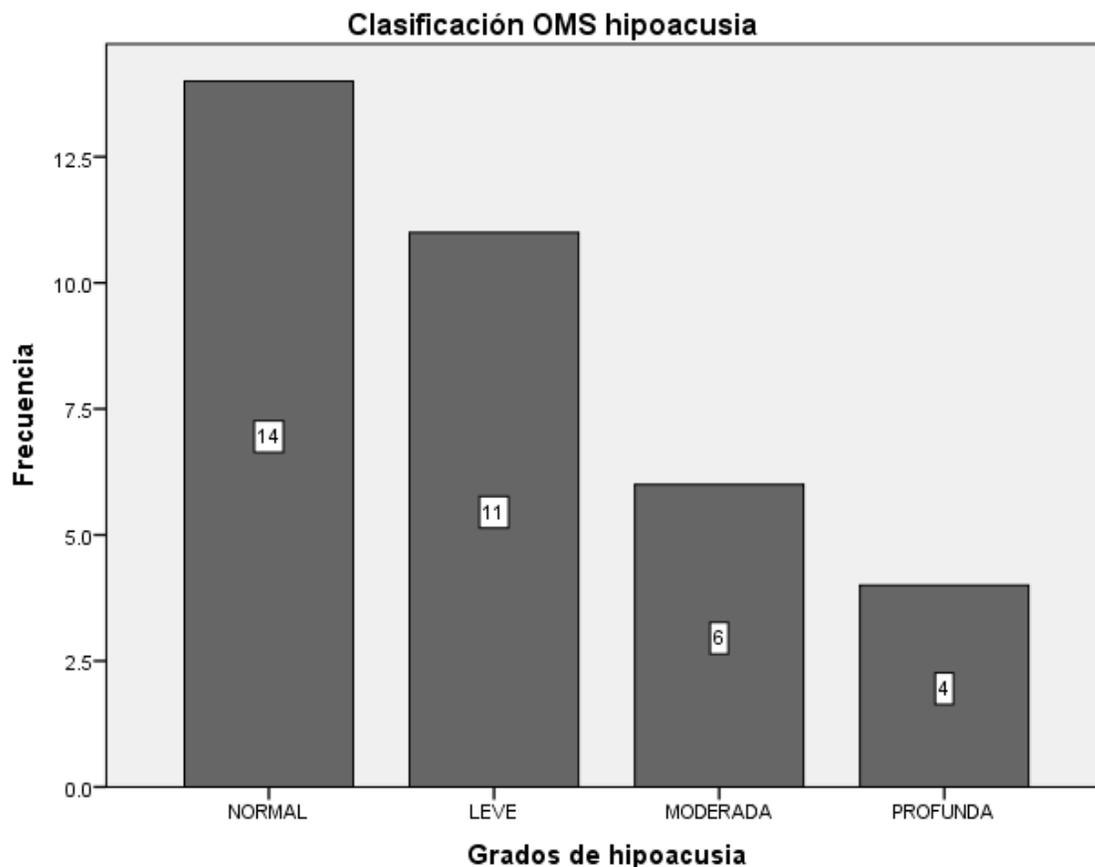
En cuanto a las dosis acumuladas de platinos que recibieron los pacientes oscilaron entre 80mgm² y 2953mgm² con una media de 816mgm², prevaleciendo dosis acumulada 500mg/m² con un total de 16 pacientes, en segundo lugar dosis acumulada de 1501-2000mg/m² con un total de 11 pacientes y en tercer lugar dosis acumulada de 500-1000mg/m² con 8 pacientes (Ver gráfica 4)



Gráfica 4. Frecuencia de pacientes en relación a dosis acumuladas de platinos

De los 74 pacientes, 35 pacientes cumplieron con control de examen auditivo previo y de control posterior a tratamiento oncológico; para clasificar el grado de hipoacusia se empleó clasificación de la OMS que lo divide en leve, moderado, severo y profundo obteniendo los siguientes resultados: 14 pacientes con examen auditivo normal (40%), con pérdida auditiva (60%) de intensidad leve: 11 pacientes, moderada 6 pacientes, severa: 0 pacientes, profunda 4 pacientes

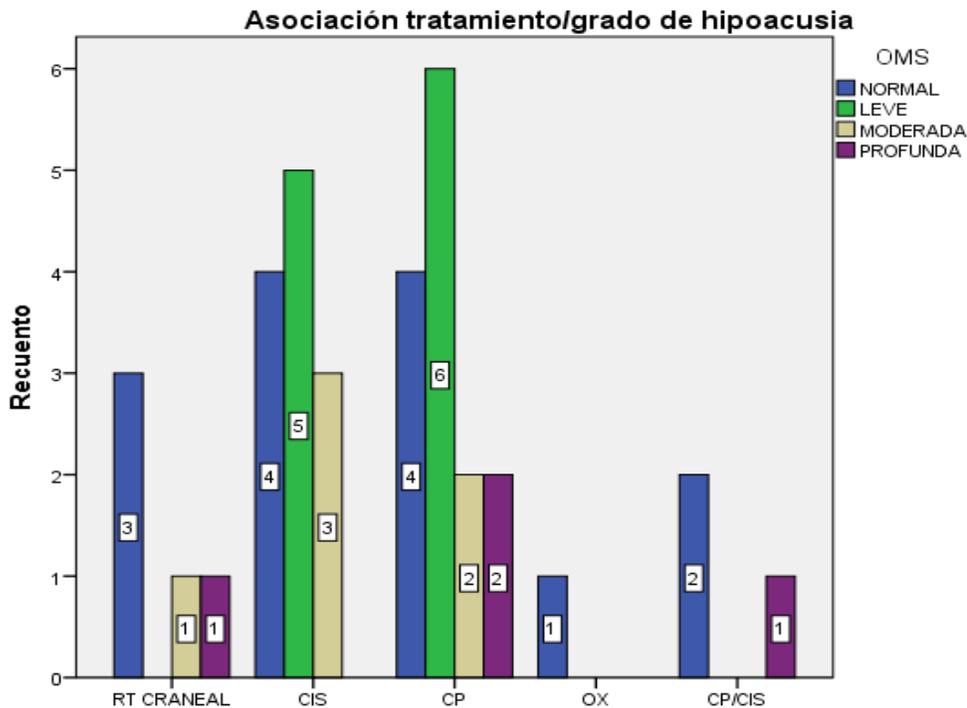
Un paciente con criterio de exclusión el cual presentaba pérdida auditiva previo al tratamiento farmacológico oncológico (Ver gráfica 5)



Gráfica 5. Frecuencia de pacientes en relación a resultados de estudio audiológico y su clasificación audiológica según la OMS

En estos 35 pacientes se encontró asociación entre el tratamiento oncológico recibido, y el estado auditivo actual con clasificación de pérdida auditiva según la OMS, encontrando pacientes que recibieron radioterapia 3 pacientes con examen audiológico normal, 1 paciente con hipoacusia moderada y 1 paciente con hipoacusia profunda; pacientes en tratamiento con cisplatino 4 pacientes con examen audiológico normal, 6 pacientes con pérdida auditiva leve y 3 pacientes; pacientes en tratamiento con carboplatino 4 pacientes con examen auditivo normal, 6 pacientes con hipoacusia leve, 2 pacientes con hipoacusia moderada y 2 con pérdida profunda; solo un paciente tratado con oxaplatino con examen audiológico normal; 3 pacientes con tratamiento combinado cisplatino y carboplatino resultado

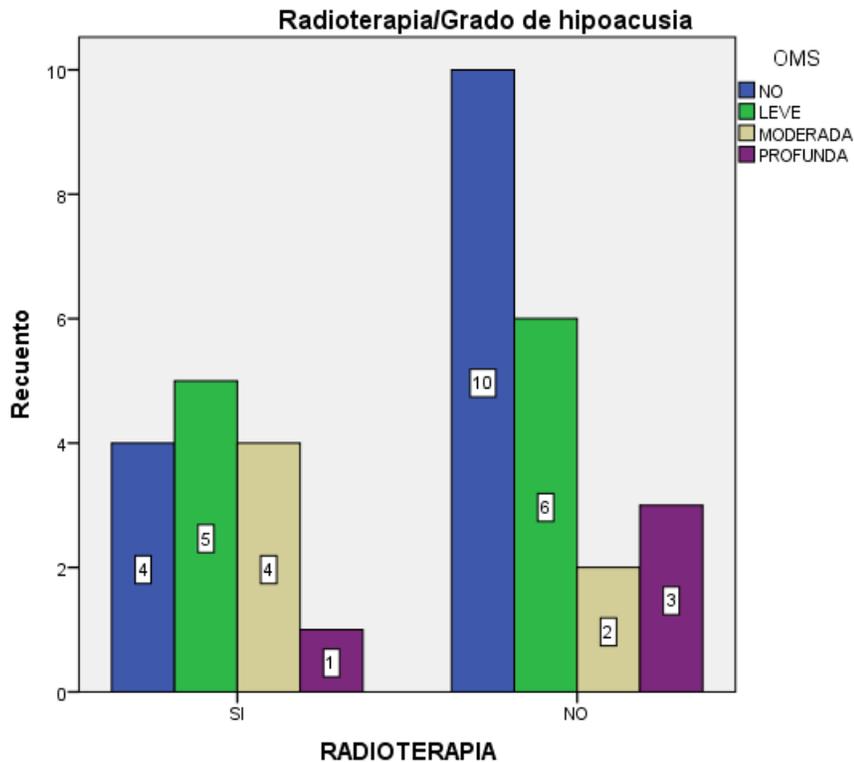
2 pacientes con examen audiológico normal y un paciente con hipoacusia profunda (Ver gráfica 6)



Gráfica 6. Asociación entre tratamiento oncológico empleado y resultado de evaluación audiológica según clasificación de la OMS

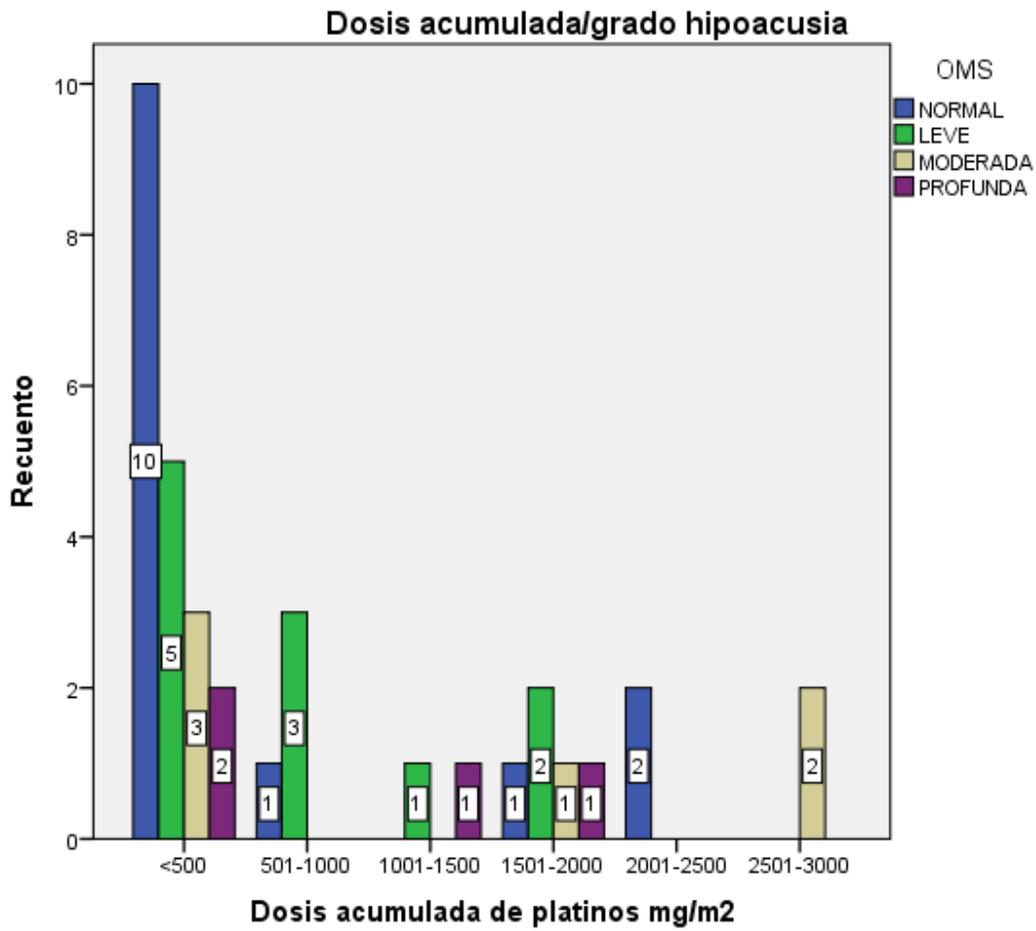
En cuanto a la asociación en quimioterapia y grado de hipoacusia hay un mayor impacto con la asociación Cisplatino / Carboplatino, resultando mayor severidad Carboplatino, Radioterapia y Terapia combinada con una significancia estadística $p=0.5$

En la asociación radiación craneal como terapia y grados de hipoacusia según la OMS, se encontró que los pacientes no radiados hay un mayor numero de audición normal, en comparación con pacientes radiados se obtuvieron 4 pacientes normales, 5 pacientes con hipoacusia leve, 4 pacientes con hipoacusia moderada y 1 con hipoacusia con significancia estadística $p= 0.38$ (Ver gráfica 6)



Gráfica 6. Asociación entre pacientes que recibieron radioterapia intracraneal y los que no recibieron radioterapia en relación a grados de hipoacusia según la OMS

En cuanto a la relación de dosis acumulada e hipoacusia hay un mayor número de examen auditivo normal con < de 500mg/m² de dosis acumulada, se encontró relación a mayor dosis acumulada se relaciona la presencia de algún grado de hipoacusia con significancia estadística de p= 1.0 (Ver gráfica 7)



Gráfica 7. Asociación entre dosis acumulada y resultado de examen audiológico con clasificación de pérdida auditiva según la OMS

DISCUSIÓN

Se ha documentado que más del 60% de los pacientes pediátricos tratados con cisplatino desarrollan una pérdida auditiva irreversible ⁷. Con dosis acumuladas de cisplatino iguales o superiores a 400 mg / m², el deterioro auditivo es altamente prevalente, con afectación típica bilateral⁸

En comparación con nuestros resultados obtenidos el cual se encontró 60% de pacientes con pérdida auditiva con dosis acumuladas tanto de cisplatino carboplatino >500mg/2 con un total de 15 pacientes lo cual concuerdan con la literatura

Estudios de seguimiento de ototoxicidad por cisplatino a largo plazo, con evaluaciones audiométricas seriadas, muestran alteración de los umbrales auditivos en 28 a 77% de los pacientes, lo que al principio implica la afectación en la audición de frecuencias altas y posteriormente, incluso de manera progresiva, afectación de las frecuencias más bajas, con incapacidad del individuo para la percepción del habla.¹²

Una limitante de nuestro estudio es que se realizó solo una medición posterior al tratamiento oncológico de los pacientes, sin embargo, una vez identificada algún grado de hipoacusia e incluso sin ella pero con dosis acumulada >500mg/2, es conveniente realizar un seguimiento en el tiempo y valorar la aparición o progresión de la hipoacusia.

En un estudio observacional, retrospectivo, donde se evaluó la ototoxicidad en 102 pacientes pediátricos con diagnóstico médico de neuroblastoma, hepatoblastoma, osteosarcoma y tumor de células germinales tratados con cisplatino, se demostró que la dosis acumulativa, los esquemas de dosificación, así como el género y la edad del paciente también tienen influencia directa sobre el perfil de toxicidad.¹⁸ Siendo la dosis acumulativa el factor de riesgo más relevante.

En nuestro estudio, el factor de riesgo más importante fue el tipo de platino (carboplatino) y la dosis acumulada del mismo (>500mg/2), así como el tratamiento con radioterapia; se ha observado ototoxicidad severa en 18.2% de niños tratados con radioterapia y quimioterapia basada en cisplatino. El incremento en la dosis a la cóclea se asoció con incremento en la severidad de la pérdida auditiva.²²

De acuerdo con el Joint Committee on Infant Hearing Screening (JCIHS), el uso de agente quimioterápicos se encuentra clasificado como un indicador de riesgo para el desarrollo de hipoacusia neurosensorial en la infancia, lo que permite identificar a la población pediátrica con mayor predisposición a la afectación auditiva a corto y largo plazo ¹¹. Por lo tanto, en la población de supervivientes de cáncer de nuestro hospital, tratados con platino y/o radioterapia sí es posible aplicar este tamizaje, ya que concuerdan los factores de riesgo antes mencionados.

CONCLUSIONES

La suma de factores asociados a la pérdida auditiva tiene un factor relevante e importante en la severidad de las secuelas a largo plazo en los supervivientes de cáncer infantil tratados con platinos y/o radioterapia craneal por lo que es necesario respetar dosis acumuladas de quimioterapia y estratificar rigurosamente que pacientes requieren radioterapia y quienes no, así como establecer medidas de protección auditiva durante y después del tratamiento con la finalidad de prevenir la pérdida auditiva la cual es irreversible e impacta de manera directa en la calidad académica, personal, laboral e intelectual de los supervivientes de cáncer infantil

Con el conocimiento de esta información es obligatorio utilizar medidas de protección auditiva durante la administración de radioterapia y terapia con platinos con el uso de amifostina previo a la aplicación de radioterapia o terapia con platinos, incremento en la duración de las infusiones, evitar el uso de fármacos potencialmente ototóxicos como Aminoglucocidos, aislamiento relativo de ruido (uso de tapones), y evitar uso prolongado de audífonos.

No omitir la realización de audiometrías durante la terapia oncológica antes, durante y controles posteriores

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2015a). Cáncer. Nota descriptiva N° 297. Recuperado el 11 de diciembre de 2015, de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- 2.-Instituto Nacional de Geografía e Informática [INEGI]. (Febrero 2016). Estadísticas a propósito del Día Mundial contra el cáncer Infantil. Documento presentado en la Conmemoración de Día Mundial contra el Cáncer Infantil. Aguascalientes, Aguascalientes, México. Recuperado el 4 de enero de 2017, de: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/cancer2016_0.pdf
- 3.-Fetoni, A. Paciello, F. Mezzogori, D. Rolesi, R et al.(2015).Molecular targets for anticancer redox chemotherapy and cisplatin-induced ototoxicity: the role of curcumin on pSTAT3 and Nrf-2 signalling. *British Journal of Cancer* (113), 1434–1444 | doi: 10.1038/bjc.2015.359
- 4.- Gálvez, O. Ángel F. (2006) *Audiología básica* (3era. ed.).Colombia, Bogotá. Colombia: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina.
- 5.-Collazo, L. Corzón T. De Vergas, J. (2015).Evaluación del Paciente con Hipoacusia. En: *Libro virtual de Formación en Otorrinolaringología.Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (Eds)*. (Capítulo 32).Madrid, España. España: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Recuperado el 4 de enero de 2017, de:<http://seorl.net/libro-virtual>
- 6.-Callejo, A. Ortiz, N. Domènech, I. Cocleotoxicidad por cisplatino en un modelo experimental. *Acta Otorrinolaringol Esp.* (2014); 65(3):217-218.<http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2012.11.006>.
7. -Bass, J. Huang, J. Onar-Thomas, A. Chang, K. Bhagat,S.et,al.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 April; 61(4): 601–605. doi:10.1002/pbc.24830

8. - Xu, H. Robinson, G. Huang, J. Yew-Suang, J. Zhang, H. et, al. Common Variants in ACYP2 Influence Susceptibility to Cisplatin-induced Hearing Loss. *Nat Genet.* 2015 March; 47(3): 263–266. doi:10.1038/ng.3217.
- 9.-Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Rad Oncol.* 2003; 13: 176-181).
- 10.- U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute (2009). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0*. Recuperado de: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- 11.- Nuñez-Batalla F., Trinidad- Ramos G. Sequi-Canet J., Alzina de Aguilar E., Jaudenes-Casabon C., Indicadores de Riesgo en Hipoacusia Neurosensorial Infantil. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012, abril; 63(5):382-390. doi:10.1016/j.otorri.2011.02.007.
- 12.-Travis, L. Fossa, S. Sesso, H. Frisina, R. Herrmann, D. et, al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity and Ototoxicity: New Paradigms for Translational Genomics. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2014) 106(5): 40-44 .doi:10.1093/jnci/dju044
- 13.- Brunton L., Chabner B., Knollman B. (2012) *Goodman & Gillman, Las bases farmacológicas de la terapéutica* (12ava. Ed.). México, D. F.:Ed. McGraw Hill Interamericana.
- 14.- Chirtes, F. Albu, S. Prevention and Restoration of Hearing Loss Associated with the Use of Cisplatin. *BioMed Res. Intern.* 2014, July; 92 (9):1-9. doi.org/10.1155/2014/925485
- 15.-Paz, I. Codjambassis, D. Pinto, J. Emisiones Otoacústicas en la Detección Precoz de Ototoxicidad Inducida por Cisplatino. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2000, abril; Vol 60: 7-13. doi:1045/rev_oto.3452.
16. - Siu L., Waldron J.N., Chen B.E., Winquist, E., Wright J.R., Nabid A. et, al. Effect of Standard Radiotherapy With Cisplatin vs Accelerated Radiotherapy With Panitumumab in Locoregionally Advanced Squamous Cell Head and Neck

Carcinoma, A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2016, december; Vol 45:13-19. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4510

17.- Yang,J. Yew-Suang L. Huang,J. Bass,J. Wu,J. Wang,C. et,al.The Role of Inherited TPMT and COMT Genetic Variation in Cisplatin-induced Ototoxicity in Children with Cancer. ClinPharmacolTher. 2013 August; 94:(2):120-125. doi:10.1038/clpt.2013.121.

18.- Yancey, A. Harris, m. Egbelakin, A. Gilbert, J. Pisoni, D. Renbarger, J. Risk Factors for Cisplatin-Associated Ototoxicity in Pediatric Oncology Patients.Pediatr Blood Cancer. 2012 July 15; 59(1): 144–148. doi:10.1002/pbc.24138.

19. -Sprauten, M. Darrah, T. Peterson, D. Campbell, M. Hannigan, R. et, al. Impact of Long-Term Serum Platinum Concentrations on Neuro- and Ototoxicity in Cisplatin-Treated Survivors of Testicular Cancer.J Clin Oncol. 2012, January 20; 30(3):300-307.DOI: 10.1200/JCO.2011.37.4025

20.-Truong, M. Winzelberg, J. Chang, K. Recovery from cisplatin-induced ototoxicity: A case report and review. Intl Jou Ped Oto. 2007, August 15; 71(3): 1631-1638.doi:10.1016/j.ijporl.2007.06.021

21.-Olgun,Y. Aktas, S. Altun, Z. Kırkırm, G. Kızmazo,D. Analysis of genetic and non genetic risk factors for cisplatin ototoxicity in pediatric patients. Intl Jou Ped Oto. 2016, september 4, 90 (2) : 64-69.<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.09.001>

[22. Arnold C. Paulino. Ototoxicity after intensity-modulated radiation therapy and cisplatin-Based chemotherapy in children with medulloblastoma.](#)

23.- Johnson, A. Tarima, S. Wong, S. Friedland, D.S. Runge, C. Statistical Model for Prediction of Hearing Loss in Patients Receiving Cisplatin Chemotherapy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013, february;139(3):256-264. doi:10.1001/jamaoto.2013.1713

24.- Theunissen, E. Zuur, L. Jóźwiak, K. Lopez-Yurda, M. Hauptmann, M.et,al. Prediction of Hearing Loss Due to Cisplatin Chemoradiotherapy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2015, august ; 141(9):810-815. doi:10.1001/jamaoto.2015.1515.

25.- Gooycolea, M. Introducción y perspectiva general de la hipoacusia neurosensorial. Rev. Med. Clin. Condes – 2016, septiembre; 27(6) 721-730.

Recuperado de: [https:// www.researchgate.net/publication/311655279_introduc](https://www.researchgate.net/publication/311655279_introduc)

cion_y_perspectiva_general_de_la_hipoacusia_neurosensorial

26.- Lina-Granade, G. Truy, E. Conducta que debe seguirse ante las hipoacusias infantiles (Conduite à tenir devant une surdité de l'enfant). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-061-E-20, 2006. Recuperado de: <http://www.emconsulte.com/en/article/59930>

27.- Aránguez-Moreno, G. Diagnóstico de la hipoacusia infantil. An Pediatr, Monogr 2003, septiembre;1(1):24-28. Recuperado de: <http://www.analesdepediatria.org>

28.- Toral ,R. Collado,M.A. Mora,I. Leal,C. Gutiérrez,P. et,al. Evaluación de la ototoxicidad del cisplatino por el área bajo la curva audiométrica en retinoblastoma. Cir Ciruj 2006, marzo-abril 2006; 74 (2): 79-82.

29.- Simpson TH, Schwan SA, Rintelmann WF. Audiometric test criteria in the detection of cisplatin ototoxicity. J Am Acad Audiol - May 1, 1992; 3 (3); 176-185. Recuperado de: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/2-s2.0-1581592>

30.- Pérez-Villa, Y. Mena-Ramírez, M. Aguirre, C. Mora- Magaña, I. Gutiérrez-Farfán. Utilidad diagnóstica del reflejo acústico para predecir audición en población pediátrica. Acta Otorrinolaringol Esp. 2014, julio;65(6):332-338. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2014.02.010>.

31.- Nuñez-Batalla, F. Noriega-Iglesias I. Guntin-Garcia Ma. Carro-Fernandez, P. Llorente-Pendas J.L. Fiabilidad de los potenciales evocados auditivos de estado estable en la fase diagnóstica del cribado neonatal universal de la hipoacusia. Acta Otorrinolaringol Esp. 2016, enero; 67(4):193-200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2015.06.003>,

32.- Bass, J. K. Huang, J. Onar-Thomas, A. Chang, K. W. Bhagat, S. ,et, al. 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 April ; 61(4): 601–605. doi:10.1002/pbc.24830.

33.- Bouffet, E. Reducing cisplatin ototoxicity in children: some hope and many questions. Lancet Oncol .2016, November 30, Published online November 30, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30630-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30630-1).

- 34.- Fallety, P. La importancia de la detección temprana de la hipoacusia. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2016, octubre; 27:(6) 745-752. Recuperado de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864016301079?via>
- 35.- Youn, C. Kim, J. Park, J. Yong Do, N. Cho, S. et, al. Role of autophagy in cisplatin-induced ototoxicity. *IntlJouPed Oto.* 2015, August 15, 79: 1814–1819. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.08.012>
- 36.- Le, Q. Tabuchi, K., Warabi, E. Hara, A. The role of peroxiredoxin I in cisplatin-induced ototoxicity. *Auris Nasus Larynx* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2016.06.001>
- 37.- García-Callejo FJ, Pla-Gil I, Bécares-Martínez C, Calvo-Gómez J y col. Uso de agentes antioxidantes en la prevención de la hipoacusia inducida por cisplatino. Estudio en pacientes con carcinoma nasofaríngeo. *An Orl Mex* 2011, julio ;56(4):180-187. Recuperado de: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin /resumen.cgi?IDARTICULO=33135>
38. -Cho, S.L. Lee, J. Yong Do, N. Protective effect of silymarin against cisplatin-induced ototoxicity. *IntlJouPedOtor.* 2014, December, 13.78: 474–478. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.12.024>.
- 39.- Schacht, J. Talaska, A.E. Rybak, L. Cisplatin and Aminoglycoside Antibiotics: Hearing Loss and Its Prevention. *Anat Rec (Hoboken).* 2012, November ; 295(11): 1837–1850. doi:10.1002/ar.22578.
- 40.- Gurney, J. Bass, J. Onar-Thomas, A. Huang, J. Chintagumpala, M. et, al. Evaluation of amifostine for protection against cisplatin-induced serious hearing loss in children treated for average-risk or high-risk medulloblastoma. *Neuro-Oncology.* 2014, January 10. 16(6):848–855. doi:10.1093/neuonc/not241
41. Page, E. Deshpande S. Nelson, N.S. Felice P.A. Donney A. et al. Prophylactic administration of Amifostine protects vessel thickness in the setting of irradiated bone. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* 2015, August 10. 68(6): 98-103. doi.org/10.1016/j.bjps.2014.08.054
- 42.- Mukherjea, D. [Rybak](#), L.P. Pharmacogenomics of cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics.* 2011, July 19, 12(7): 1039–1050. doi: [10.2217/pgs.11.48](http://dx.doi.org/10.2217/pgs.11.48).

ANEXOS

Tabla 1. Efectos adversos más comunes de los compuestos derivados del platino

<u>Renales:</u> Nefrotoxicidad (necrosis tubular) dosis-dependiente, Insuficiencia renal irreversible, trastornos electrolíticos (hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia).
<u>Digestivos:</u> Náuseas y vómitos severos, elevación de transaminasas y bilirrubina.
<u>Otícos:</u> Ototoxicidad dosis-dependiente y acumulativa (que puede ser irreversible y de severidad variable, tinnitus, acufenos, fosfenos y/o pérdida de audición en el intervalo alto de frecuencia. Raramente vértigo y alteraciones de la función vestibular.
<u>Del sistema nervioso:</u> Neuropatía periférica, sobre todo sensitiva, generalmente en quimioterapias prolongadas y que puede ser irreversible. Algunos pacientes han presentado convulsiones o encefalopatía.
<u>Hematológicos:</u> Depresión medular moderada y reversible, sobre todo a expensas de plaquetas y serie blanca.
<u>Hipersensibilidad:</u> Pueden aparecer reacciones anafilactoides, rinorrea, conjuntivitis, eritema.
<u>Oculares:</u> Neuritis óptica, papiledema y ceguera cortical son raras.
<u>Cardiovasculares:</u> Se produce raramente bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión postural, fibrilación auricular o alteraciones de la repolarización en el electrocardiograma.
<u>Locales:</u> Raramente flebitis. La extravasación raramente produce necrosis.
<u>Otros:</u> Hiperuricemia, alopecia, mialgias, artralgias, secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH), mucositis, alteraciones del gusto(sabor metálico), alteraciones de la función ovárica y espermatogénesis.

Fuente: Brunton L., Chabner B., Knollman B. (2012) Goodman □ & Gillman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica (12ava. Ed.)*. México, D. F.: Ed. McGraw Hill Interamericana.

Tabla 2. Sistema de Clasificación de la Severidad de los Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos del *National Cancer Institute* (NCI)

Grados	Definición de la severidad
Grado 1	Asintomático o leve. Se debe realizar observación clínica de los síntomas y el diagnóstico del paciente. No está indicada la intervención.
Grado 2	Moderada o mínima, localizada. Está indicada la intervención médica no invasiva, de acuerdo a la edad del paciente y a su limitación en las actividades de la vida diaria.
Grado 3	Grave o médicamente significativo, pero que no amenaza la vida de manera inmediata. Está indicada la hospitalización del paciente y/o prolongación de su estancia hospitalaria, incluso intervenciones quirúrgicas. Hay limitación de las actividades de la vida diaria e incluso inhabilitación para las mismas. El paciente requiere de asistencia para su cuidado.
Grado 4	Consecuencias potencialmente mortales que amenazan de manera inmediata la vida del paciente y/o su funcionalidad orgánica. Está indicada una intervención urgente. Limitación funcional marcada para las actividades de la vida diaria que requieren de asistencia y manejo multidisciplinario.
Grado 5	Muerte relacionada con algún evento adverso.*

*El Grado 5 no necesariamente es aplicable en algunos efectos adversos.

Fuente: U.S. Department of Health and Human Services. *National Cancer Institute* (2009). *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0*. Recuperado de: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Tabla 2.1 Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos del *National Cancer Institute* (NCI)
Trastornos Auditivos y Laberínticos

EVENTO ADVERSO	GRADOS DE SEVERIDAD				
	1	2	3	4	5
DOLOR DE OÍDO Desorden caracterizado por sensación de marcado disconfort en el oído	Dolor leve	Dolor moderado, con limitación para las actividades de la vida diaria (AVD)	Dolor severo, hay limitación para el autocuidado y las AVD	-	-
INFLAMACIÓN DEL OÍDO EXTERNO Desorden caracterizado por inflamación, edema y dolor en la oreja y el canal auditivo.	Otitis externa con eritema y descamación seca.	Otitis externa con descamación húmeda, edema, presencia de cerumen húmedo o descarga otica, puede haber perforación de la membrana timpánica. Se recomienda realizar Timpanostomía	Otitis externa con mastoiditis, estenosis del canal auditivo u osteomielitis con o sin necrosis de tejido blando o hueso	Indicación de intervención quirúrgica urgente	Muerte
DOLOR EN EL OÍDO EXTERNO Caracterizado por sensación de malestar del oído externo	Dolor leve	Dolor moderado ,con limitación de las AVD	Dolor severo, con limitación funcional y de autocuidado en las AVD.	-	-

<p>DISCAPACIDAD AUDITIVA</p> <p>Trastorno caracterizado por una pérdida parcial o completa de la capacidad para detectar o comprender los sonidos, resultante del daño a las estructuras auditivas.</p>	<p>Adultos matriculados en un programa de monitoreo (en Audiograma de 1,2, 3, 4, 6 y 8 kHz): Cambio de umbral de 15 - 25 dB promediados en 2 Frecuencias de prueba subsecuentes en por lo menos un oído.</p> <p>Adultos no inscritos en programa de monitoreo: Cambio subjetivo en la audición en ausencia de Pérdida de la audición documentada.</p> <p>Paciente pediátrico (en un audiograma de 1, 2, 3, 4, 6 y 8 kHz): Desplazamiento del umbral > 20 dB a 8KHz en al menos un oído.</p>	<p>Adultos matriculados en un Programa de Monitoreo (en un audiograma de 1, 2, 3, 4, 6 y 8 kHz): Desplazamiento del umbral > 25 dB Promediado en 2 frecuencias de pruebas subsecuentes en al menos un oído.</p> <p>Adultos no inscritos en Programa de seguimiento: disminución o pérdida de la audición, con limitación de AVD.</p> <p>Pediátrico (en un audiograma de 1, 2, 3, 4, 6 y 8 kHz): Desplazamiento del umbral > 20 dB a 4 KHz y superior en al menos un oído.</p>	<p>Adultos matriculados en un Programa Monitoreo (en un audiograma de 1, 2, 3, 4, 6 y 8 kHz): Desplazamiento del umbral > 25 dB promediado en 3 frecuencias de pruebas subsecuentes en al menos un oído, intervención terapéutica indicada.</p> <p>Adultos no inscritos en programa de seguimiento: Pérdida de la audición o audición con audífono, Intervención indicada; Limitación del autocuidado y en las AVD.</p>	<p><u>Adultos:</u> Disminución de la audición, Pérdida bilateral profunda (Umbral absoluto > 80 dB HL A 2 kHz y superiores)</p> <p><u>Pediátrico:</u> Indicación de estudio audiológico y valoración especializada para colocación de implante coclear. Servicios adicionales relacionados con el lenguaje y la rehabilitación indicados.</p>	<p>-</p>
--	--	---	--	--	----------

			<p>Pediátrico (en un audiograma de 1, 2, 3, 4, 6 y de 8 kHz):</p> <p>Pérdida auditiva suficiente para indicar intervención terapéutica, desviación del umbral > 20 dB en 3 kHz y superior en al menos un oído;</p> <p>Lenguaje de habla adicional, servicios relacionados indicados.</p>		
<p>INFLAMACIÓN DEL OÍDO MEDIO</p> <p>Trastorno caracterizado por inflamación (respuesta fisiológica a la irritación), edema y enrojecimiento en el oído medio.</p>	Otitis serosa leve	Otitis serosa moderada. Está indicada la intervención médica.	Mastoiditis, necrosis del canal auditivo, los tejidos blandos y/o el hueso. Intervención médico-quirúrgica indicada.	Posibles Consecuencias devastadoras para la vida. Intervención urgente.	Muerte
<p>TINNITUS</p> <p>Trastorno caracterizado por la percepción de ruido</p>	Síntomas leves. No está indicada la intervención.	Síntomas moderados, limitación para las actividades	Síntomas severos: limitación del	-	-

en los oídos, como sonar, zumar, rugir o hacer clic.		instrumentales de la vida diaria.	autocuidado del paciente y en las AVD.		
VERTIGO Trastorno caracterizado por una sensación como si el mundo exterior estuviera girando alrededor del paciente (vértigo objetivo) o como si él mismo estuviera girando en el espacio (Vértigo subjetivo).	Síntomas leves. No está indicada la intervención	Síntomas moderados, limitación para las actividades instrumentales de la vida diaria.	Síntomas severos: limitación del autocuidado del paciente y en las AVD.	-	-
TRASTORNO VESTIBULAR Trastorno caracterizado por mareos, desequilibrio, náuseas y problemas de visión.	-	Paciente sintomático. Limitación en las actividades instrumentales de la vida diaria.	Síntomas graves. Limitación grave del autocuidado y las AVD.	-	-
OTROS TRASTORNOS AUDITIVOS Y LABERINTICOS NO ESPECIFICOS	Asintomáticos o síntomas leves. Observación clínica de los síntomas. No está indicada la intervención médica.	Síntomas moderados o localizados, con limitación de las AVD. Indicadas las intervenciones no invasivas.	Severos o médicamente significativos, pero que no amenazan inmediatamente la vida; Hospitalización o prolongación de la misma.	Posibles Consecuencias devastadoras para la vida. Intervención urgente.	Muerte

Fuente: U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute (2009). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Recuperado de: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Tabla 3. Indicadores de riesgo de hipoacusia recomendados por el *Joint Committee on Infant Hearing Screening (JCIHS)*,2007.

*Los indicadores de riesgo marcados están asociados con gran probabilidad de desarrollar hipoacusia neurosensorial de tipo tardío.

1.- Sospecha de hipoacusia o de un retraso del desarrollo o de la adquisición del habla o lenguaje.
2.- Historia familiar de hipoacusia infantil permanente*.
3.- Todos los niños, con o sin indicadores de riesgo, con ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) mayor a 5 días, incluyendo cualquiera de lo siguiente: Oxigenación extracorpórea*, ventilación Asistida, antibióticos ototoxicos, diuréticos de asa. Además, independientemente de los días de ingreso, hiperbilirrubinemia neonatal que requiera exanguinotransfusión.
4.- infecciones intrauterina: Citomegalovirus*, herpes, rubeola, sífilis, toxoplasmosis.
5.-Anomalías craneofaciales, incluidas aquellas que interesan al pabellón y conducto auditivo, así como malformaciones del hueso temporal.
6.- Hallazgos físico asociados con un síndrome que incluya sordera neurosensorial o transmisiva permanente.
7.-Síndromes asociados con hipoacusia o sordera progresiva o de aparición tardía: neurofibromatosis*,síndrome de Usher, síndrome de Allport, etc.
8.- Enfermedades neurodegenerativas* como las neuropatías sensoriomotoras y la ataxia de Frederich.
9.- Infecciones posnatales asociadas con hipoacusia neurosensorial, incluyendo meningitis bacteriana y vírica (especialmente por herpes virus y varicela-zoster*).
10.- Traumatismo craneal, especialmente de la base del cráneo o fractura temporal .
11.- Quimioterapia*, principalmente usando derivados del platino.

Fuente: Nuñez-Batalla F., Trinidad- Ramos G. Sequi-Canet J., Alzina de Aguilar E., Jaudenes-Casaubon C., *Indicadores de Riesgo en Hipoacusia Neurosensorial Infantil. Acta Otorrinolaringol Esp.*2012, abril. 63(5):382-390. doi:10.1016/j.otorri.2011.02.007.

Tabla 4. Categorías de la hipoacusia según la edad de aparición

Edad de aparición	Tipo de hipoacusia	Repercusiones sobre el lenguaje si la hipoacusia es profunda
Desde el nacimiento	Congénita	Acceso al lenguaje limitado y difícil
Antes de los 2 años	Hipoacusia prelocutiva (prelingual) *	Acceso al lenguaje limitado y difícil
Entre los 2 y los 4 años	Hipoacusia perilocutiva (perilingual)	Regresión reversible del lenguaje
Tras los 4 años	Hipoacusia poslocutiva (poslingual)	Detención reversible del lenguaje

*Su repercusión en el desarrollo del lenguaje oral es mayor.

Fuente: Lina-Granade, G. Truy, E. *Conducta que debe seguirse ante las hipoacusias infantiles (Conduite à tenir devant une surdit  de l'enfant). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-061-E-20, 2006. Recuperado de: <http://www.em-consulte.com/en/article/59930>*

Tabla 5. Grados de hipoacusia y su repercusión en el lenguaje

Grado de hipoacusia	Pérdida auditiva en el oído con mejor audición (dB*)	Sonidos no percibidos	Desarrollo del lenguaje (en caso de inicio prelocutivo)
Deficiencia auditiva leve	21-40 dB	Voz susurrada o lejana	Retraso de la palabra: errores de consonantes.
Deficiencia auditiva Moderada	41-70 dB	Voz moderada a varios metros	Retraso del lenguaje: lenguaje insuficiente para la edad.
Deficiencia auditiva severa	71-90 dB	Voz alta a más de un metro	Retraso intenso e incluso ausencia del lenguaje
Deficiencia auditiva profunda	Más de 90 dB	Solo se percibe la voz y los sonidos muy altos	Ausencia de diversificación del balbuceo, ausencia del lenguaje

Fuente: Lina-Granade, G. Truy, E. Conducta que debe seguirse ante las hipoacusias infantiles (*Conduite à tenir devant une surdit  de l'enfant*). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Pédiatrie*, 4-061-E-20, 2006. Recuperado de: <http://www.em-consulte.com/en/article/59930>

Tabla 6. Escala de Ototoxicidad de Chang

GRADOS	UMBRAL DE AUDICION*
Grado 0	</- 20 dB a 1.2 y 4 kHz
Grado 1 a	>/- 40 dB a frecuencias de 6 a 12 kHz
Grado 1 b	>20 y < 40 dB a 4 kHz
Grado 2 a	>/- 40 dB a 4kHz o mas
Grado 2b	> 20 y < 40 dB a cualquier frecuencia debajo de 4 kHz
Grado 3	>/- 40 dB a 2 o 3 kHz o debajo de esta frecuencia
Grado 4	>/- 40 dB a 1 kHz o menos

*Umbral de Audición sensorineural (dB) conducción ósea o conducción aérea con timpanograma normal.

Fuente: Bass, J. K. Huang, J. Onar-Thomas, A. Chang, K. W. Bhagat, S. ,et, al. *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 April ; 61(4): 601–605. doi:10.1002/pbc.24830.Pp.11.*

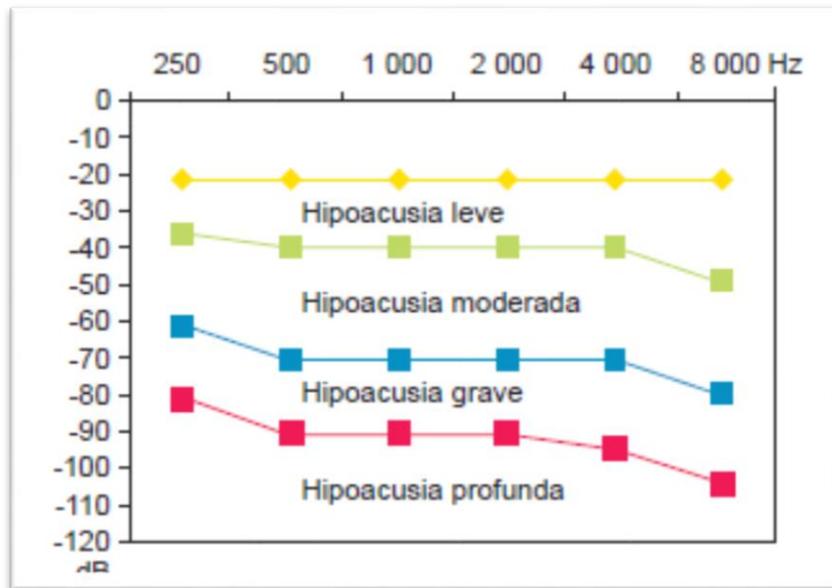
Tabla 7. Escala de Ototoxicidad de SIOP Boston

GRADOS	UMBRAL DE AUDICION*
Grado 0	</- 20 dB en todas las frecuencias
Grado 1	>20 dB arriba de 4000 Hz
Grado 2	> 20 dB a debajo de 4000 Hz
Grado 3	>20 dB en 2000 o 3000 Hz o debajo de esta frecuencia
Grado 4	>40 dB a 2000 Hz y debajo de esta frecuencia

*Umbral de Audición sensorineural (dB) conducción ósea o conducción aérea con timpanograma normal.

Fuente: Bass, J. K. Huang, J. Onar-Thomas, A. Chang, K. W. Bhagat, S. ,et, al. *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 April ; 61(4): 601–605. doi:10.1002/pbc.24830.Pp 11.*

Figura 1. Límites de los diversos grados de hipoacusia en la audiometría tonal



Fuente: Lina-Granade, G. Truy, E. Conducta que debe seguirse ante las hipoacusias infantiles (*Conduite à tenir devant une surdit  de l'enfant*). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Pédiatrie*, 4-061-E-20, 2006. Recuperado de: <http://www.em-consulte.com/en/article/59930>