



11262
22

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**EFFECTO EN LA AUDICION DE
DOS FORMAS DIFERENTES DE
ADMINISTRAR
EL CIS DIAMINO DICLORO PLATINO EN
NIÑOS CON CANCER**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS
PRESENTA

IGNACIO MORA MAGAÑA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO FRANCO MARINA



MEXICO

MMII

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

**EFFECTO EN LA AUDICIÓN DE
DOS FORMAS DIFERENTES DE ADMINISTRAR
EL CIS DIAMINO DICLORO PLATINO EN
NIÑOS CON CÁNCER**

**PARA LOS ESTUDIOS DE MAESTRÍA SE RECIBIÓ APOYO DE
CONACYT**

VO. BO. DEL DIRECTOR DE TESIS

DR. FRANCISCO FRANCO MARINA

Dedicatorias

Dios, Patria y Amor

A mi Esposa, *M. Dolores Rosas de Mora:*

Aliento de mis Anhelos, Fortaleza en la Pena y
Alegría de Mi Vida

A mis Hijos,

*Ignacio Mora Rosas y
Oscar Fabián Mora Rosas.*
Ilusiones Realizadas y
Promesas por Cumplirse

A mi Padre, *Ing. Prudencio Mora R,*

Que goza de la Presencia de Dios N.S. y que
Vivió para Servir a México, Amar a su Esposa,
hacer de sus hijos Hombres de Bien y por quien
Amo entrañablemente a mi Patria

A mi Madre, *Sra. Sylvia M. de Mora*

Que ha sido Cobijo de Ilusiones
y Consuelo en la Amargura

A mi hermano, *Ing. Alfredo Mora Magaña*

Compañero en la Aventura de Crecer
y de Aprender en la Vida.

A su esposa *Patricia F. de Mora* y a mis ahijados

*Prudencio Alfredo Mora Fonseca y
Mariana Mora Fonseca*

A mis compañeros de ayer y hoy mis amigos:

*Dr. J. Vicente Rosas Barrientos, Dra. Dora E. Carranza S.
y Martha A. Sánchez R,* con quienes camine los incipientes
pasos de la Epidemiología Clínica

Agradecimientos

A quienes hicieron posible
que yo asistiera a esta maestría:

Dr. Raúl H Takenaga M
Dr. Miguel Angel Collado Corona

A mi
Universidad Nacional Autónoma de México

Al
Instituto Nacional de Pediatría

A los *Pacientes*,
Cuyos expedientes y enfermedades
me han permitido hacer esta Tesis

A mi Tutor, *Dr. Francisco Franco M*
De quien he intentado aprender

A mis sinodales:
Dr. Nhiels Wachter Rodarte,
Dr. Pedro Gutiérrez Castellón,
Antonio Villa Romero,
Antonio Yzunza R,

Cuyas observaciones me
ayudaron a crecer mas

*EL QUE NO SABE LO QUE BUSCA,
NO ENTIENDE LO QUE ENCUENTRA.*

JJ MADRIZ-ALFARO

INDICE

Resumen	1
1. Marco Teórico.....	2
1.1 Cáncer	2
1.2 Cisplatino	2
1.3 Ototoxicidad	6
1.3.1 Generalidades	6
1.3.2 Ototoxicidad del Cisplatino	7
1.4 Hipoacusia	16
2. Planteamiento del Problema.....	17
3. Justificación.....	18
4. Hipótesis.....	19
4.1.1 Hipótesis Principal	19
4.1.2 Hipótesis Secundaria	19
5. Objetivos.....	20
6. Material y Métodos.....	21
6.1 Método	21
6.1.1 Diseño	21
6.2 Material	21
6.2.1 Población Objetivo	21
6.2.2 Población Elegible	21
6.2.3 Criterios de Selección	23
6.2.3.1 Criterios de Inclusión	23
6.2.3.2 Criterios de Exclusión	23
6.2.3.3 Criterios de Eliminación	23
6.3 Análisis Estadístico	24
6.3.1 Área Bajo la Curva	24
7. Resultados.....	31
7.1 Resultado sociodemográficos	31
7.2 Análisis Exploratorio Simple	32
7.3 Análisis Multivariado con Efectos Aleatorios	33
8. Discusión.....	35
9. Cuadros.....	40
10. Gráficas.....	48
11. Bibliografía.....	58
12. Anexo.....	65

RESUMEN

Antecedentes.-El *Cis*-diamino dicloro Platino (CddP) se usa en el tratamiento del cáncer. Su administración puede ser, toda la dosis en una aplicación (continua) o bien dividir la dosis en 5 fracciones para administrar durante 5 días (fraccionada). **Objetivo.**- Determinar cual de las dos formas de administrar el CddP (continua vs fraccionada) es más ototóxica. **Material y Método.**- Se consideraron 1946 pacientes con tumores sólidos de 1992 a 1997, para finalizar con los que tenían estudios audiométricos previos y posteriores a la quimioterapia con CddP(70). La audiometría tonal se resumió en el Área Bajo la Curva para tener la variable en escala continua. Se indaga sobre la interacción con el peso, la edad y el efecto de la dosis acumulada. **Resultados.**- Procedían del interior del país 79%. Solo 39% eran femeninos. El 70% recibió el fármaco en administración continua. Estadísticamente no se comprobó diferencia en el efecto ototóxico de ambos tipos de administración. Clínicamente la administración continua afecta hasta 2 kHz inclusive, la administración fraccionada no y dado que la región del lenguaje comprende desde 350 Hz hasta 3000 Hz este efecto es importante. La pérdida auditiva se empieza a aparecer a partir de 300mg/m² de dosis acumulada. **Conclusiones:** En la edad pediátrica debe preferirse la administración fraccionada del CddP, dado que su efecto ototóxico no alcanza las frecuencias del lenguaje, como lo hace la administración continua.

Palabras Clave:

Cisplatino, Ototoxicidad, Cáncer, Niños

1 MARCO TEÓRICO

1.1 CÁNCER

El Cáncer (Ca) es una patología que se atiende cada día con mas frecuencia en nuestro país. Los pacientes pediátricos no escapan a ello. En México, en una sola institución dedicada a la atención de pacientes pediátricos, en el periodo de 1980 a 1995 se atendieron 4076 pacientes con Ca. De ellos el 33.7% procedían de la provincia y el 46% de los tumores eran sólidos (1). El Ca que se presenta en la población pediátrica tiene una distribución por diagnósticos muy similar en los trabajos publicados para México, Estados Unidos y para el Instituto Nacional de Pediatría de la S.S. A. (Ver Esquema 1) (1-3).

1.2 -CIS- DIAMINO - DICLORO - PLATINO

El tratamiento del cáncer implica procedimientos de muchos tipos: a) quimioterapia, b) radioterapia, c) cirugía, d) combinaciones de las anteriores. En la actualidad la quimioterapia ha utilizado el Cis-diamino-dicloro-platino (**CddP**) como un eficaz antineoplásico asociado a otros fármacos a pesar de sus efectos colaterales: nefro-tóxico, tóxico gastrointestinal, mielosupresor, neurotoxicidad periférica, autonómica y leucoencefalopatía, cardiotoxicidad y la que nos interesa en este trabajo, la ototoxicidad. Es un efectivo agente antineoplásico usado en la actualidad contra una amplia variedad de tumores, particularmente sólidos. Su actividad citoreductiva es útil contra osteosarcomas, tumor de Wilms, rabdomyosarcomas, neuroblastomas, sarcoma de Ewing, tumores de células germinales, tumores primarios de cerebro (5).

La molécula de CddP fue sintetizada por primera vez en 1845. En 1965 Rosenberg, y sus colaboradores (6) observaron que la corriente eléctrica aplicada a través de electrodos de platino inhibía el crecimiento de un cultivo de *E. coli*. Posteriormente varios compuestos de platino se probaron experimentalmente en diferentes tumores, entre ellos el Cis-diamino dicloro-Platino que resultó tener la mayor

ESQUEMA I

Frecuencia Porcentual de Diagnósticos de Cáncer En Tres Estudios Diferentes

	INP α	D.F. β	USA δ
	%	%	%
Retinoblastoma	12	8.5	3
SNC	10	10	19
Óseos	6	6.5	5
Tumor de Células Germinales	3	5.1	-
Sarcomas	3	4.8	7
Renales	5	5.6	6

α Rivera Luna y cols. β Fajardo Gutiérrez y cols. δ Miller RW y cols

actividad antitumoral (7). Se trata de un compuesto divalente de platino con estructura plana y que tiene la formula: $Cis-[Pt(NH_3)_2Cl_2]$. El átomo de platino, ligado a dos átomos aminados de nitrógeno y a dos átomos de cloro en un plano común. Cuando el CddP se disuelve en agua los iones de cloro son desplazados a un segundo nivel, quedando la molécula de platino con agua y carga 2+ (3, 6). Se ha estudiado y definido la farmacodinamia, la especificidad antitumoral, los mecanismos celulares de acción antitumoral del CddP. Sin embargo no se han determinado claramente las interacciones celulares y moleculares relacionadas con los efectos colaterales. Se presume que el mecanismo de acción antitumoral es la inhibición de la síntesis de DNA aunque estudios recientes sugieren que el efecto se lleva a cabo en el citosol y en el núcleo (5). El platino aminado, se une, en el DNA a la Guanina y a la Adenina (Figura 1).

Según los estudios referidos en animales de experimentación (perros), se ha observado que el CddP tiene una vida media *inicial* muy rápida, menor de 1 hora. En esta fase rápida que dura 4 horas se elimina el 90% de la dosis aplicada, aunque solo el 60-70% del fármaco administrado se excreta por la orina permitiendo que se conserve platino presente en sangre hasta 12 días después. La vida media de esta segunda fase de

eliminación decae en 4-5 días. La concentración de CddP se observó elevada en los órganos de excreción, las gónadas, el bazo, y las glándulas suprarrenales; se mantuvo significativamente alta en riñón, ovario, hígado y útero, pero la eliminación del CDP del plasma no fue total aún 12 días después de una dosis única de tratamiento. El producto se administra parenteralmente. Puede administrarse tanto en forma "continua" (el total en una sola aplicación) o bien en infusión fraccionada (el total dividido en 5 fracciones y aplicada una fracción cada día)(5).

Estudios en animales reportan la más alta concentración en los órganos excretorios, pero también en ovario y útero y las más bajas en el cerebro (8). Estudios en perros demuestran que los niveles de plasma caen un 90% (7) en la primera hora. Otros estudios refieren que la eliminación del fármaco en su fase inicial tiene una vida media de 20 a 30 minutos y elimina al fármaco que no está ligado a proteínas; la vida media de la segunda fase es de 48 a 67 minutos y también desecha al fármaco libre en la circulación; estas dos fases dependen de un adecuado funcionamiento renal pues es una combinación de filtración glomerular y secreción tubular las que eliminan al 90% del producto (8, 9). La tercera fase depende del catabolismo proteico, la excreción renal y biliar del medicamento (10). Se ha hipotetizado que la unión del CddP a los grupos sulfhidrilos de las proteínas plasmáticas (5, 11) es la causa de los efectos tóxicos. Algunas líneas celulares han mostrado tener una rápida lisis celular cuando están expuestas al CddP y parecen tener una particular "incapacidad" para tolerar la presencia de las lesiones por DNA-platinado, proteínas-platinadas o ambos.

El efecto del CddP se refleja en alteraciones en el transporte transmembrana de aminoácidos esenciales, suprime la actividad de la $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPasa, suprime la función de los canales de Ca, suprime la respiración mitocondrial e inhibe el transporte mitocondrial de fosfatos (9).

En 1971 se publicaron los primeros trabajos del CddP como agente antitumoral en modelos animales. El *Cis*-diaminodicloroplatinum es un efectivo agente antineoplásico usado en la actualidad contra una amplia variedad de tumores, particularmente sólidos. Su actividad citoreductiva es útil contra osteosarcomas, tumor de Wilms,

rabdomiosarcomas, neuroblastomas, sarcoma de Ewing, tumores de células germinales, tumores primarios de cerebro, tumores de testículo, próstata, ovario, colon (12, 13).

Los primeros trabajos en que se refiere la toxicidad del CddP se publicaron en 1973 e incluían vómito, neurotoxicidad, mielosupresión, ototoxicidad, algunas reacciones anafilácticas, hipomagnesemia y cardiotoxicidad. Al presente, este medicamento es ampliamente utilizado, presenta varios efectos secundarios indeseables de los cuales se han documentado: ototoxicidad, nefrotoxicidad, neuropatía periférica, alteraciones visuales, en algunos casos convulsiones, mielosupresión, náusea y vómito severo. La nefrotoxicidad se ha disminuido con hiperhidratación del paciente. La náusea y el vómito se controlan farmacológicamente, sin embargo el efecto sobre el oído no se ha podido disminuir. Se han documentado varios trabajos sobre los efectos tóxicos del CddP en el oído, tanto de pacientes adultos como de pacientes pediátricos. Los estudios realizados en pacientes pediátricos señalan la gran utilidad del producto en la lucha contra el cáncer y también el hecho de que se presentan los efectos indeseables. (5, 10,14-27).

El producto se administra parenteralmente. Puede administrarse tanto en "infusión continua" (6 horas) o bien en "infusión fraccionada". En los niños se usa una u otra infusión, de acuerdo a las características del tumor, del paciente y de otras circunstancias, (v. gr. procurar el menor tiempo de internamiento del paciente con quimioterapia ambulatoria en la que se usa la infusión continua). La infusión continua se aplica en un lapso que ha llegado a ser de 1 hora. En la infusión fraccionada el fármaco se administra en un lapso de 5 días. En estudios realizados en adultos se ha observado que la ototoxicidad es más severa en aquellos pacientes que reciben el fármaco en infusión continua, sin embargo otros estudios efectuados con tres diferentes esquemas de tratamiento (20mg/m², 25-50 mg/m², y 70-120mg/m²) tres modos de administración (infusión rápida, infusión de 2-3 hrs. e infusión de 24 hrs.) y dos regímenes de aplicación (un solo día o 5 días) no se encontró diferencia entre el régimen de un solo día y el de 5 días de aplicación, aunque la administración rápida fue más ototóxica que la administración de 24 hrs. (22, 28).

1.3 OTOTOXICIDAD

1.3.1 GENERALIDADES

Aproximadamente 200 fármacos han sido etiquetados como ototóxicos(39). La ototoxicidad puede ser temporal o permanente, así como el daño estructural inflingido al órgano de Corti. Los compuestos ototóxicos más comunes en la práctica clínica son los antibióticos aminoglucósidos, el cisplatino y los diuréticos de asa, sin embargo hay otros fármacos ototóxicos como los salicilatos, la quinina y el quenopodio. En 1940, Werner señaló la ototoxicidad de varios agentes (compuestos arsenicales, alcohol metílico y etílico, nicotina) compuestos de metales pesados. Hinshaw y Feldman en 1945 describieron un caso de hipoacusia secundario a la aplicación de la estreptomycin en un caso de tuberculosis en los EE.UU (4). Los efectos permanentes habitualmente son ocasionados por los antibióticos aminoglucósidos y por el CddP usado en la quimioterapia contra el cáncer. Los demás agentes como los salicilatos, la quinina, los diuréticos, etc, generalmente producen una ototoxicidad temporal. Hay que tener presente que los diuréticos de asa pueden potenciar el efecto de algunos ototóxicos.

Actualmente la ototoxicidad de los agentes quimioterapéuticos es bien conocida. Se ha descrito este efecto colateral para varios fármacos: a) los complejos platinados (carboplatino y cisplatino), b) mostaza nitrogenada, c) 6 amino-nicotinamida, d) vincalcaloides (vincristina y vinblastina), e) misonidazol, f) α -difluorometilornitina, g) dicloro-metrotexate, h) lonidamina (5)

1.3.2 OTOTOXICIDAD DEL CDDP

Algunos estudios indican la severidad de la pérdida auditiva. Kopelman (22) señala los efectos de la aplicación del CddP en forma continua sobre la audición, sin embargo, el mismo indica el hecho de que la administración de furosemide (también ototóxico), en su estudio pudo haber suscitado un efecto sinérgico, o no, en la generación de la hipoacusia que presentaron sus pacientes.

Weatherly estudió una muestra dividida en tres grupos: Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC), PEAT y Audiometría de Tonos Puros (PTA), y PTA únicamente. El Grupo uno recibió CddP a dosis de 90 a 100 mg/m² para este grupo no menciona la frecuencia de los ciclos; al grupo dos se le administró el CddP a dosis de 90 a 180 mg/m²; los ciclos de las dosis de 90 mg/m² se administraron cada 3 semanas y la dosis de 180 mg/m² en 5 días cada 3 meses; y el grupo tres lo recibió de 90 a 180 mg/m², los ciclos fueron cada 3-4 semanas o cada 6-12 semanas. Su conclusión únicamente fue que la ototoxicidad dependía de la cantidad de fármaco recibida. (27). La investigación de Skinner fue realizada en 22 pacientes que recibieron una dosis mediana total de CddP 542 mg/m² (312-1072mg/m²) en dos a nueve ciclos (mediana 4) sus pacientes con tumor neuroectodérmico primitivo y neuroblastoma recibieron 200 mg/m² fraccionado en 5 dosis y administrado en 5 días. Los niños con osteosarcoma recibieron CddP a 100mg/m² en una sola dosis; aquellos con rhabdomyosarcoma fueron dosificados a 90 mg/m² en infusión de 8 horas. Reporta relación con la radioterapia (26). La Dra. Brock revisó retrospectivamente a 30 pacientes, con diagnósticos de neuroblastoma 25 pacientes, hepatoblastoma, 3 pacientes, y tumor de células germinales 2 pacientes. El CddP se dosificó a 100 mg/m² cada 3-4 semanas, la mediana para los ciclos de quimioterapia fue de 6, desde 4 a 11. El producto se administraba en 15-30 minutos, La mediana de la dosis acumulada fue de 400 mg/m² (15-1000mg/m²). Reporta solo 10 sujetos con hipoacusia(29). En otro estudio la Dra. Brock evaluó a 14 sujetos, 13 de los cuales presentaban neuroblastoma y uno con rhabdomyosarcoma; todos fueron ingresados a un protocolo de manejo con CddP a 40mg/m² por 5 días; la dosis total acumulada fue de 200 a 600 mg/m², concluye que la pérdida auditiva es dependiente de la dosis acumulada(34). Stura trabajó con 28 pacientes de 3 a 17 años de edad, con administración del CddP a 200mg/m² dividida en 5 fracciones de aplicación cada 24 horas y en una hora de aplicación. Reporta que el 75% de los sujetos que reciben CddP a dosis tradicional presentan afección auditiva en tanto que de los que lo reciben a dosis alta sufren la ototoxicidad en 90% de los pacientes(32). McHaney estudió a 24 pacientes de 3.5 a 17.5 años de edad de los cuales 16 presentaban neuroblastoma y los demás alguno de los diferentes tumores sólidos. Todos recibieron de 1 a 15 ciclos de quimioterapia (mediana 6) de CddP a 90 mg/m² administrado durante 6 horas cada 3 semanas. No reporta cambios significativos para dosis acumuladas de 250 mg/m² o menores. Reporta que la

pérdida auditiva está inversamente relacionada con la edad. Cuando la dosis acumulada alcanza 270 mg/m² la frecuencia de 6 kHz es la primera en mostrar un desplazamiento del umbral y posterior a esta dosis se incrementa la hipoacusia. Todos ellos confirman que los pacientes que evaluaron posterior a la quimioterapia y durante un año, no mostraron recuperación de la audición perdida(38).

Los resultados en ningún caso van más allá de solo describir la pérdida en decibelios por frecuencias. No comparan el tipo de administración o su modificación por la edad o el estado nutricional.

En humanos se han reportado cambios histológicos en el oído: Se observó atrofia y vacuolización en la *stria vascularis* y disminución de las células del ganglio espiral. También reportaron pérdida de células ciliadas internas en la vuelta apical, en tanto que las células ciliadas externas (CCE)estaban ausentes a lo largo de todas las vueltas cocleares; la membrana timpánica y los huesecillos no revelaron cambios, así como tampoco se observaron en mucosa de oído medio, mastoides, ventana redonda, utrículo, sáculo y canales semicirculares (40)

En sujetos animales de laboratorio (cobayos), se han reportado cambios atróficos en la *stria vascularis*, así como colapso en la membrana de Reissner. Se han observado evidencias ultra estructurales de degeneración de las CCE, tales como dilatación de las membranas parietales, reblandecimiento de la platina cuticular así como afectación de las células de soporte. Marco-Algarra ha reportado que las CCE son más lábiles que las células ciliadas internas, en tanto que McAlpine y Kimitsuki, cada uno por su cuenta, han documentado que el CddP bloquea los canales de transducción de las CCE.(41-46)

Saito y Aaran exploraron la audición en cobayos con potenciales auditivos evocados, señalan que el daño coclear es dependiente de la dosis, así como que la primera hilera de las CCE es más susceptible (47). Otros estudios en cobayos señalan que el tratamiento con CddP "agudo" (7.5mg/kg/2 días) fue más dañino que el tratamiento "crónico" (1.5mg/kg/10 días) para las CCE (48). Previamente Vermorken (27) lo había señalado al comparar tres diferentes esquemas de dosificación del fármaco (20mg/m², 25-

50mg/m², 70-120mg/m²), dos distintos regímenes de aplicación (un solo día, o diariamente por 5 días) y tres modos de administración (infusión rápida, infusión de 2-3 hrs. infusión de 24 hrs.), en 48 pacientes y con 197 audiogramas. En su reporte señala que solo se documentó pérdida auditiva en 12.5% de todos los pacientes. La incidencia de los cambios audiológicos se incrementó con la dosis acumulada y fue independiente del esquema de dosificación. No encontró diferencia entre el régimen de un día o de 5 días para dosis bajas. La infusión rápida de una dosis alta fue más tóxica que la infusión de 24 horas de la misma dosis con una significancia de $p=0.0015$. Boheim (49) reportó que en un estudio de antes y después, la prueba de t de las medias pareadas de la pérdida auditiva no mostró pérdida auditiva relacionada con el cisplatino.

Reddel (31) trabajó con 32 pacientes y 146 audiogramas para demostrar que la ototoxicidad es más severa en aquellos pacientes que reciben el agente quimioterapéutico en infusión continua, a dosis más altas y que está en relación con la dosis acumulada.

El efecto ototóxico puede ser tanto en el órgano vestibular (50, 51) como en el órgano de la audición. Se ha referido también en adultos la presencia de tinitus, sin embargo en población pediátrica no se ha documentado.

La pérdida auditiva se inicia en las frecuencias altas (22,52, 53) - y parece depender de la dosis acumulada - (54, 54), la edad (5), la radioterapia(5, 56, 57), el estado nutricional y la administración conjunta de otros ototóxicos. La pérdida auditiva puede extenderse a 1 kHz. En el caso de adultos, la presencia de hipoacusia previa y la edad son factores de riesgo. También se ha relacionado la pérdida auditiva a presencia-ausencia de melanina (58, 59). Esta pérdida auditiva es irreversible (60).

Hawkins describió la similitud en el patrón de daño coclear producido por exposición a ruido o a antibióticos aminoglucósidos observando dos características importantes: las CCE son más susceptibles al daño que las CCI y que el daño progresaba de la base al ápex coclear(61). Con relación a esto Thalman reporta que la región basal de la cóclea es metabólicamente mas activa que la región apical (62).

En el oído se han observado cambios importantes con microscopio de luz, entre las que destacan: a) edema de las células de Hensen con protrusión de las células de Deiter al espacio de Nuel, "encerrando" a las CCE; b) degeneración gradual de las CCE con vacuolización de la base de las células ciliadas internas; y c) colapso de la membrana de Reisner y de todo el órgano de Corti, con daño variable en las células ciliadas internas, cambios mínimos en las células marginales de la *stria vascularis* y en las células ganglionares, (63, 64). Sin embargo, Laurell postula que, merced a un estudio con manitol radioactivo, ni el cisplatino ni la gentamicina inducen ruptura o lesión en la unión celular endotelial en el oído interno (65).

Hay trabajos histopatológicos sobre el efecto del CddP en el oído que, inicialmente refieren solo un 25% de efecto ototóxico, sin embargo la dosis que se administró a los pacientes fue baja ($50\text{mg}/\text{m}^2$) con relación a la dosis que se usa en la actualidad (11). En este trabajo describen el estudio histológico del hueso temporal de un niño de 9 años de edad en el que se muestran cambios degenerativos en las CCE en la vuelta basal, asociados con cambios degenerativos en el ganglio espiral y en el nervio coclear.

Se ha reportado que el receptor Alfa 9 Acetilcolina nicotínico es bloqueado de forma reversible por antibióticos aminoglucósidos y que este bloqueo depende de la concentración extracelular de Ca^{3+} (66).

Campbell y Rybak han reportado degeneración de los capilares en el ligamento espiral, suficiente para disminuir la celularidad, posterior a exposición a ruido y a aminoglucósidos (67,68). Kopke relata que ha observado cambios ultra estructurales tales como degeneración mitocondrial y acumulación de lisosomas en el ápice de las CCE y de las CCI, así como ruptura de la cisterna citoplásmica, disminución del contenido ribosomal y vacuolización con la ruptura consecuente de la membrana plasmática (69).

Se han sugerido varias posibles vías de daño coclear; una de ellas explica que el tejido coclear en su actividad metabólica es capaz de producir especies reactivas de oxígeno que pueden funcionar como radicales libres (RL). Los RL incluyen las moléculas que contienen oxígeno con electrones impares como resultado del metabolismo aeróbico.

Estos RL pueden ser el anión súper óxido O_2^- , el radical hidroxil OH y como especie reactiva el peróxido de hidrógeno H_2O_2 . Una consecuencia del daño celular por RL es un aumento significativo del Ca^{2+} citosólico, que puede desencadenar la muerte celular.

El CddP es capaz de inducir peroxidación lipídica, evidenciada por la acumulación de malondialdehído, (70). Se ha sugerido que un metabolito del CddP puede ser realmente más dañino al tejido coclear que el mismo CddP solo. Un producto de oxidación asociado a la exposición al CddP y al daño coclear es el 4-hidroxinonenal (4-HNE) que es un producto de la lipoperoxidación de la membrana inducida por RL y la exposición a este puede desencadenar la apoptosis.

Kopke en su trabajo "Deceso Radical" comenta que se han detectado directamente en el tejido coclear radicales libres posteriores a exposición a CddP (74), por acumulación de malondialdehído, el cual es un marcador para daño por oxidación. En sendos reportes Rybak y Ravi, y Rybak observaron reducción del glutatión en el oído interno, disminución de la actividad de la glutatión peroxidasa y de la glutatión reductasa con aumento de la actividad de la superóxido dismutasa y de la catalasa (70, 71) (el glutatión es una molécula antioxidante protectora y las otras son enzimas que "rompen" los aniones superóxidos y el peróxido de hidrógeno, respectivamente). Los RL en CCE aisladas pueden aumentar el flujo del Ca^{2+} y asimismo propicia la formación de burbujas en la membrana celular, disminuye la longitud de la CCE y fractura las proteínas del citoesqueleto (72), lo que lleva a la muerte celular.

Wright en su trabajo realizado en pacientes de 51 a 67 años de edad reporta la dificultad para distinguir entre el daño propio de la edad y el efecto del ototóxico en los especímenes procedentes de pacientes mayores(73). Con microscopía electrónica observaron cambios que pudieron atribuir al ototóxico tales como: fusión de los estereocilios, formación de cilios gigantes, ruptura de la platina cuticular y extrusión del citoplasma. Es claro que las CCE son afectadas mucho más que las células ciliadas internas, aunque es posible que también se afecten. Se han reportado también pérdida de células ciliadas del neuroepitelio vestibular.

Estudios realizados en animales de experimentación (74) revelan que los cambios tempranos que se observan posterior a la administración del CddP fueron también la fusión de los estereocilios además de la ruptura de los mismos, sobretudo en las CCE. Estos cambios los asocian con aumento en los niveles del calcio en la platina cuticular. También encontraron elevados los niveles de fósforo y azufre. Otros estudios han demostrado que el uso conjunto de CddP y aminoglucósidos como la gentamicina pueden resultar en potenciación del efecto ototóxico de este último (75).

También la radiación aplicada antes y durante la administración del CddP aumenta el efecto cocleotóxico del mismo tanto en niños (56) como en adultos, (34, 57).

Se han considerado como potenciales explicaciones a la toxicidad coclear una serie de mecanismos tales como: 1) la inhibición de la reacción de anhidrasa carbónica que afectaría a la *stria vascularis*; 2) inhibición de los mecanismos básicos de transporte celular; 3) liga intracelular del CddP a los grupos sulfhidrilo de la mitocondria y de la fracción cistosólica; 4) secuestro del platino por los melanosomas con alteración de la actividad celular enzimática.

En cuanto a la melanina y los melanosomas, ya se han publicado sendos trabajos en pro y en contra, (58, 59, 11) de la hipótesis que sugería que la falta de melanina es un factor protector para la ototoxicidad.

Los trabajos de investigación clínica nos relatan la presencia de la ototoxicidad en los pacientes y las condiciones en que se realizaron los estudios. La aplicación intrarterial del CddP, que se ha intentado para focalizar el efecto terapéutico y disminuir la toxicidad, no reporta beneficios en cuanto a la ototoxicidad., Maiese, administró el fármaco a 200 mg / m² reportando ototoxicidad bilateral, simétrica y en las frecuencias altas(76). Pinkerton aplicó el CddP también a 200 mg/m² dividida en 5 días encontrando una pérdida auditiva similar (37). También cuando el CddP se usa en el formato de quimioterapia neoadyuvante, presenta el efecto ototóxico (77).

Reportes en la Literatura de Ototoxicidad Por

Cis – diamino dicloro – Platino						
Autor	Año	Tipo de Estudio	Tipo de Paciente	Dosis CgdP mg/m ²	Tmpo Admon	Observaciones
Freeman (23)	1979	Ppectivo	Niños n=35	100	4 hrs	PA de altas a bajas frec. Compara con DA
Reddel (31)	1982	Ppectivo	Adultos n=32	100	Bolo	Furosemide
McHaney (38)	1983	Ppectivo	Niños n=24	90		OT=>10dB
Vermorken(28)	1983	Ppectivo	Adultos n=48	25, 25-50 70-120	Bolo, 2-3h, 24 h	1d/5d
Schaeffer(51)	1985	Ppectivo	n=24	90	16 hrs	FR= DA =>400
Stura (32)	1986	Ppectivo	Niños n=28	200	En 5 fracc	PA en 4 y 8 kHz
Brock (34)	1988	Ppectivo	Niños n=14			Gradiente
Kopelman (22)	1988	Ppectivo	Adultos	150-220	Bolo	Tiosulfato de Na
Kretschmar (30)	1990	Ppectivo	Niños n=39	100	1 hr	Solo 28 pacientes audiometrías
Skinner (26)	1990	Ppectivo	Adolescentes n=22	60-200	En 5 fracc	OT => 20 Db
Pasic (25)	1991	Ppectivo	Niños n=33	60, 90, 100	4-6 h	
Weatherly (27)	1991	Antes/ Despues	Niños n=23	90-110		A mayor dosis mayor OT
Brock (29)	1992	Ppectivo	Niños n=21	100	15-30min	Solo 7 pacientes con audiometría
Ilveskosky (35)	1996	Ppectivo	Niños n=23	60-90		OT>25dB; 46% con P5
Schell (36)	1990	Cohorte	Niños n=7	90-100-120	6 hrs	50% PA
Todd (58)	1995		Niños			Color Claro es FR
Pinkerton (37)	1990	Ppectivo	Niños	200	c3-4 sem	Multitratamiento
PA=Pérdida Auditiva; n=Muestra; FR= Factor de Riesgo; DA= Dosis Acumulada; OT= Ototoxicidad						

Si bien la audiometría de alta frecuencia (60, 78) es útil en la temprana identificación del efecto tóxico en el oído, también es que los equipos audiométricos convencionales no exploran las altas frecuencias, llegando solo hasta 8 000 Hz lo que dificulta la "detección" temprana de la toxicidad posterior a las primeras dosis. Se han publicado trabajos con evaluación de la audición con potenciales auditivos evocados de tallo cerebral (5), con emisiones otoacústicas transitorias (79, 80), indirectamente con el reflejo acústico (81) y muchos documentos con audiometría de tonos puros (60,82, 83, 86).

En todos estos trabajos si bien han significado aportes importantes, también es cierto que tienen diferencias metodológicas importantes con mi proyecto. La mayoría de estos trabajos comparan la pérdida auditiva con la dosis acumulada del fármaco y tienen asignación ad-hoc al tratamiento. Kopelman (28) también administró tiosulfato de sodio que hoy día se sabe que es protector no solo del riñón sino también del oído. Reddel (31) por el contrario administró en forma concomitante furosemide que es un ototóxico potencial. Skinner (26) consideró un efecto ototóxico cuando el desplazamiento del umbral era igual o mayor a 20 dB, McHaney (38) igual o mayor a 10 dB, Ilveskosky (35) igual o mayor a 25 dB. Las dosis administradas en los trabajos de estos mismos autores 150-225 mg/m², 100 mg/m², 60-200 mg/m², Ilveskosky 60-90 mg/m², McHaney 90 mg/m². En el trabajo de Schaefer (33) el fármaco se administró en 16 horas, en la investigación de Schell (36) en 6 horas, Pasic (25) en 4-6 horas, en el de Skinner (26) fraccionado en 5 días. Vermoken (28) presenta la comparación de dosis baja, media y alta, administrada a diferentes velocidades: en bolo, 2-3 horas y 24 horas y en esquemas de 1 día y 5 días. Ningún trabajo excepto este último compara dos esquemas de administración del fármaco, independiente de la dosis. La mayoría de estos trabajos se realizaron con audiometría de tonos puros que si bien tiene el inconveniente de ser un estudio subjetivo, por eso mismo es reflejo de lo que el paciente oye y escucha, además de que el estudio convencional tiene las frecuencias restringidas de 125 a 8 000 Hz, que es como se realiza en el servicio de Audiología de la mayoría de los hospitales.

1.4 HIPOACUSIA

1.4.1 GENERALIDADES

Aunque cualquier disminución en la captación del sonido es de hecho una pérdida auditiva, ésta se clasifica de acuerdo a su profundidad, dependiendo del promedio de las frecuencias del lenguaje (500, 1 000, 2 000 y si lo hay 3 000 Hz). De esta forma se ha considerado a las pérdidas auditivas según se describen en el Esquema IV,(84) por su promedio en las frecuencias mencionadas. Así tenemos que para un promedio de umbrales igual o menor a 20 dB-HL se considera Audición Normal. Si el promedio esta entre 21 a 40 dB correspondería a Hipoacusia Superficial. Si el promedio fuera entre 41 y

70 dB-HL sería Hipoacusia Media. Si el promedio estuviera entre 71 y 90 dB-HL sería una Hipoacusia Profunda y a mayor de 90 dB-HL correspondería una Anacusia.

La clasificación de la hipoacusia es útil para la apreciación de la pérdida auditiva con relación al lenguaje, sin embargo tiene el inconveniente que no incluye en la consideración a las pérdidas que se presentan en frecuencias (0.125, 0.250, 4, 6 y 8 kHz) que están fuera de los límites de las frecuencias del lenguaje (.350-3 kHz).

Esquema III

Clasificación Cuantitativa de las Hipoacusias

Audición Normal		<20 dB
Hipoacusia Superficial	A	21 a 30 dB
	B	31 a 40 dB
Hipoacusia Media	A	41 a 50 dB
	B	51 a 60 dB
	C	61 a 70 dB
Hipoacusia Profunda	A	71 a 80 dB
	B	81 a 90 dB
Anacusia		> 100 dB

Esquema IV
Gradiente de P. Brock para
Ototoxicidad por Cisplatino

Umbral	Grado
Todos a menos de 40 dB	O
Solo 8 kHz a 40 dB o mayor	I
4 y 8 kHz a 40 dB o mayor	II
2, 4 y 8 kHz a 40 dB o mayor	III
1, 2, 4 y 8 kHz a 40 dB o mayor	IV

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con cancer requieren la administración de su quimioterapia con cisplatino como parte de su tratamiento. Esta administración suele ser en una de dos formas, en una sola aplicación durante un día o en fracciones que se pasan en 5 días.

No se ha descrito cual de estas dos formas es más ototóxica, por lo que partimos de esta duda:

Preguntas de Investigación:

¿ Existe una relación entre la forma de administración del CddP, (una sola aplicación vs. aplicación fraccionada) y la severidad del efecto ototóxico del CddP medido por el área bajo la curva de la audiometría ?

¿ La severidad del efecto ototóxico medido por el área baja la curva de la audiometría es influenciada por la edad de los pacientes ?

¿ La severidad del efecto ototóxico medido por el área bajo la curva de la audiometría es afectada por el estado nutricional ?

3 JUSTIFICACIÓN

La terapia con CddP ha beneficiado a muchos pacientes, niños y adultos pues ha resultado en un control eficaz de tumores sólidos (85). Su uso se ha restringido en razón de sus efectos tóxicos: nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad. Particularmente la nefrotoxicidad que se presenta obliga a cambiar el esquema terapéutico por otros productos menos tóxicos. La radioterapia previa a la quimioterapia, particularmente en aquellos pacientes con tumores cefálicos, es potenciada por el platino y en aquellos que han recibido previamente ifosfamida pueden tener manifestaciones neurotóxicas severas y cuando es posterior a la quimioterapia con CddP, potencia el efecto de esta última.

El deterioro de la audición en niños reviste particular importancia, dado que en la infancia se adquiere el lenguaje y con éste las posibilidades que brinda la comunicación lingüística: el aprendizaje, la escritura, la socialización y todo el bagaje cultural de un niño.

Dado que en el presente no se puede evitar, en los casos en que es necesario, la terapia con CddP, es útil determinar cual de las dos formas de administración del medicamento es menos dañina al oído y aún el saber que ambos procedimientos desarrollan igual grado de ototoxicidad es información útil.

Este estudio es necesario porque en la literatura revisada no se han encontrado elementos suficientes para determinar cual de estas dos formas de administración del CddP es menos agresiva para la audición.

Los resultados de este estudio generarán experiencia para los oncólogos pediátras, oncólogos, audiólogos y para los audiólogos pediátras de México para conocer y prevenir la ototoxicidad asociada al uso del cisplatino en la terapia anticancerosa.

4 HIPÓTESIS

4.1.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL

Los pacientes que reciben CddP administrado en infusión continua tienen un deterioro de la audición mayor que aquellos que lo reciben en infusión fraccionada.

4.1.2 HIPÓTESIS SECUNDARIAS

- * Los pacientes a los que se les administre CddP en infusión continua presentarán una mayor hipoacusia tanto más jóvenes sean que aquellos a los que se les administre CddP en infusión fraccionada.
- * Los pacientes a los que se les administre CddP en infusión continua y este desnutridos presentarán una mayor hipoacusia que aquellos a los que se les administre CddP en infusión fraccionada y también estén desnutridos.

5 OBJETIVOS

5.1.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto en la audición medida por el área bajo la curva de audiometría de dos modalidades de administración de CddP, (infusión continua e infusión fraccionada), en niños con cáncer

5.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

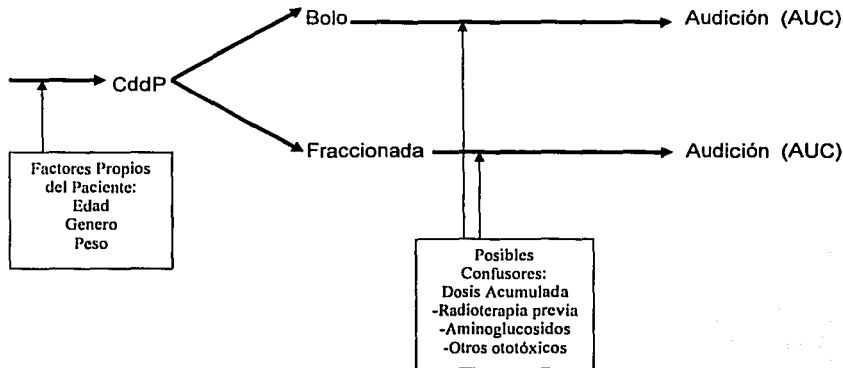
- Comparar el efecto en la audición medida por el área bajo la curva de audiometría de la administración continua con la administración fraccionada de CddP, en niños con cáncer y la dosis acumulativa del CddP.
- Comparar el efecto en la audición medida por el área bajo la curva de audiometría de la administración continua con la administración fraccionada de CddP, en niños con cáncer y su edad.
- Comparar el efecto en la audición de la administración continua con la administración fraccionada de CddP, en niños con cáncer y desnutrición.

6 MATERIAL Y MÉTODO.-

6.1 Método

6.1.2 Diseño

El diseño del estudio correspondió a una Cohorte retrospectiva, marcando como tiempo cero o de inclusión el inicio de quimioterapia con CddP. Se eligieron los años de 1992 a 1997 en razón de contar con estudios audiométricos en los pacientes oncológicos y hasta 1997 para tener tratamientos quimioterapéuticos terminados al momento del estudio.



6.2 Material

6.2.1 Población Objetivo.-

La población pediátrica con cáncer que recibe CddP.

6.2.2 Población Elegible.-

La población pediátrica que recibe CddP y asistió al Instituto Nacional de Pediatría en el lapso de enero de 1992 a diciembre de 1997.

Se seleccionaron los expedientes de los pacientes que recibieron Cisplatino (Cis-diaminodicloro Platino: **CddP**) de enero de 1992 a diciembre de 1997. La selección se realizó sobre la base de los tumores que reciben el CddP como quimioterapia, de tal modo que se solicitó al archivo clínico el listado de los expedientes con los siguientes diagnósticos:

Osteosarcoma
Tumores de SNC
Retinoblastoma
Tumores de Partes Blandas
Tumor NeuroEctodérmico Primitivo
Sarcomas
Condromas

Una vez que se tuvo la lista con los números de expedientes se procedió a recabar los datos de estos, en la Hoja para Recolección de Datos que se diseñó para tal efecto y que se puede revisar en el Anexo 1. El investigador principal es quien recolectó los datos directamente de los expedientes. (Ver Figura 1)

Dicha hoja incluye los datos de identificación del estudio y del paciente (expediente), así como los datos sociodemográficos (fecha de nacimiento, peso, talla, género, lugar de residencia) así como diagnóstico. A continuación se recaban los datos que corresponden a los criterios de inclusión y exclusión: Quimioterapia con CddP?, Quimioterapia con otros ?, Cirugía ?, Radioterapia?.

Enseguida se anotan los valores correspondientes a la(s) audiometría(s), para cada oído y en cada ocasión en que se realizó el estudio, con su fecha correspondiente. De igual forma se procedió con la quimioterapia, anotando primero la fecha de aplicación,

para poder relacionarla con la audiometría correspondiente; enseguida y siempre que fué posible la dosis por metro cuadrado y la dosis administrada. El apartado de la quimioterapia termina con la indicación que señala el tipo de administración (bolo o infusión fraccionada) y el tiempo requerido para ello.

El siguiente capítulo en la recolección de datos corresponde a la administración concomitante de antibióticos aminoglicosidos, su nombre, su dosis y los días que se administró.

6.2.3 Criterios de Selección

Para elegir un paciente (expediente) se considero para este estudio que fuera:

6.2.3.1

Criterios de Inclusión:

- a) Pacientes (expedientes) con diagnóstico de cáncer (tumor sólido).
- b) Que hubiera recibido CddP de enero de 1992 a diciembre de 1997.
- c) Que se le hubieran realizado al menos dos audiometrías y una de ellas fuera previa a la quimioterapia.
- d) Que tuviera de 2 a 18 años de edad.
- e) Hombres y mujeres.

6.2.3.2

Criterios de exclusión:

- a) Deficiencia mental.

6.2.3.3

Criterios de Eliminación:

- a) Que no presenten alguna variable no contemplada y que pudiera ser Un posible confusor.

Dadas las características del equipo e instalaciones con que se cuenta en el Instituto Nacional de Pediatría, las audiometrías se realizan en cámara sonoamortiguada con un audiometro Amplaid 455, calibrado con la norma ISO 064. Las frecuencias que se exploran son: 0.125, 0.250, 0.500, 1.0, 2.0, 4.0 y 8.0 Hertz(Hz), en vía área. En vía ósea

se exploran las frecuencias: 0.250, 0.500, 1.0, 2.0, y 4.0 Hz. Todos los estudios se realizaron con tonos puros y presentación del estímulo de 1 segundo. Para obtener los umbrales se utilizó la técnica audiométrica de Hughson-Westlake modificada (86). Previo a cada sesión audiométrica se evaluó la condición del oído medio mediante otoscopia y timpanograma con equipo Amplaid 755.

6.3 Análisis Estadístico

El área bajo la curva se determinó en base al método trapezoidal, que si bien no es el más exacto si es una aproximación muy útil que nos permite identificar el área que hay bajo la curva audiométrica de forma tal que el menor cambio en la curva de audición pudiera ser identificado plenamente. Aunque muchos autores señalan que ellos consideran presencia de ototoxicidad a partir de una diferencia de umbrales pre y post quimioterapia de al menos 20 dB, o en el caso de Brock que espera la pérdida de 40 dB en la frecuencia de 8 kHz para iniciar su clasificación. En este caso se consideró que una pérdida auditiva, debería ser tomada en cuenta, siempre, independientemente de su magnitud. El método trapezoidal que se ha considerado nos permite tener presente a todas las diferencias entre un estudio pre y post quimioterapia.

6.3.1 Área Bajo la Curva (AUC)

Por la forma en que normalmente se presenta la audiometría (en gráfica, frecuencias en Hertz en el eje de las equis, intensidad en decibelios en el eje de las yes) determinar el área bajo la curva de audición (AUC), para de esta forma poder comparar cuantitativamente las pérdidas que se presenten en los grupos de estudio.

Hanley (88,89) en 1982, utilizó este método para estudiar las curvas ROC (Características del Operador y Receptor, del inglés) de dos radiólogos y poder comparar el efecto de dos variables cada vez, pero manteniendo independientes a las demás (90,91)

El área bajo la curva (AUC) se determina usando el método trapezoidal. (Ver Figuras 2, 3 y 4), que simplemente determina el área de un trapecioide y luego se suma al área de otros trapecioides para tener finalmente el valor que corresponde al área bajo la curva. Para efectos de obtener el AUC audiométrica, la "base" corresponde a la

frecuencia y la altura a los decibeles del umbral. Se determina el área correspondiente a la frecuencia de 0.125 kHz y que se sumará al AUC de la frecuencia 0.250 kHz y así hasta 8 kHz.

La formula con la que se hizo este calculo fué:

$$AUC = \sum_{f_{0.125}}^n Fa/2(Ua + Up)$$

Donde AUC = área bajo la curva.

Σ = Símbolo de sumatoria o de que los factores o productos listados a continuación se suman.

Fa = Frecuencia actual (en Hertz)

Ua = Umbral actual (en decibeles)

Up = Umbral previo (en decibeles)

En el caso de no tener los umbrales que corresponden a 3 y 6 kHz la formula se ajusta no considerando dichas frecuencias en el cálculo.

La AUC permite establecer una mejor determinación de los cambios audiométricos entre dos o más audiometrías. Así la AUC puede tener su mejor utilización en las audiometrías de monitoreo, por lo que tener el valor aislado no es útil, pues la AUC esta diseñada para comparar dos o más audiometrías del mismo sujeto a excepción de usar el valor AUC que corresponde a audición normal (que s igual o menor a 20 dB-HL), por lo tanto el máximo valor de la AUC para audición normal sería si todos los umbrales estuvieran en 20 dB-HL, sería 496.00 con todos los umbrales y 316.25 si no consideramos a 3 y 6 kHz. Si los umbrales estuvieran en el limite de la carta audiométrica (80, 100, 110, 120, 120, 120, 120, 110, 100 dBHL), la AUC sería 2805, lo cual equivaldría a la presencia de audición en los máximos correspondientes a cada frecuencia y si no se consideran los valores de 3 y 6 kHz sería 1795. En el caso de que no hubiera respuesta a ninguna frecuencia, como sucedería en una anacusia total, la AUC sería 3079.0625 lo que correspondería al 100% de una pérdida auditiva.

Esto es interesante y puede tener en el futuro significado en la consideración de las hipoacusias. Con esta AUC se podría hablar de porcentajes de pérdida de audición, lo

que en la actualidad no es factible pues los decibeles son una escala logarítmica. Es decir para la audición normal a 20 dB todas las frecuencias exceptuando 3 y 6 kHz correspondería 17.61%.

Por ejemplo un sujeto con la siguiente pérdida auditiva (excepto 3 y 6 kHz) 10, 10, 15, 15, 20, 30, 50, tendría un AUC de 479.375 y su pérdida significaría 24.27% del campo auditivo, que comparado con la audición normal a 20 dB, representaría 8.25 de pérdida porcentual es decir:

$$\% \text{ de Pérdida} = \frac{AUC_{\text{actual}} - AUC_{\text{normal}}}{AUC_{\text{máxima}}}$$

$$\% \text{ de Pérdida} = \frac{479.375 - 316.25}{1795}$$

$$\% \text{ de Pérdida} = \frac{163.125}{1795} = 8.25$$

Si la pérdida fuera de 25, 35, 30, 20, 15, 10, 15, la AUC correspondiente sería 715.3125 lo que representa el 39.85 y que comparado con la audición a 20 dB significaría 22.23% de pérdida porcentual. $(\frac{715.3125 - 316.25}{1795})$

Un ejemplo útil es lo que sucede con una pérdida auditiva ocasionada por un agente ototóxico de hecho podemos comparar con la AUC máxima para audición normal y podemos expresar en unidad de "AUC" la cantidad de audición perdida, o expresar el porcentaje de hipoacusia que presenta el paciente.

La mayor utilidad de la AUC es cuando tenemos en un mismo sujeto dos o más audiogramas que muestren diversos grados de pérdida auditiva, como sucede con los pacientes sujetos a audiometrías de monitoreo, tal como los obreros de una industria ruidosa o pacientes con pérdida auditiva progresiva (presbiacusia, otosclerosis, etc.).

Veamos un ejemplo. El caso de un paciente expuesto al cisplatino como agente quimioterapéutico. Se tienen dos AUC, que corresponden cada uno a audiometrías. El

primero a Prequimioterapia (174.375) y el segundo a Postquimioterapia (671.875). La diferencia entre estos dos valores es la cantidad de audición pérdida como consecuencia de la quimioterapia (497.5) y es lo que mide la AUC. Podríamos decir que tiene un 16% de la pérdida auditiva posible.

Estadísticamente, procedimos a realizar el análisis de los datos como un modelo de efectos aleatorios, pues este supone la existencia de heterogenicidad natural entre los coeficientes de regresión de los individuos del estudio y dado que deseamos inferir partiendo de la aportación de los cambios de AUC de cada paciente más que de la media poblacional.

Una vez que se tuvieron los datos en las hojas de recolección de datos, se vaciaron en una base de datos del programa EPI-Info versión 6, que fue descargado del sitio de internet del CDC (Center for Disease Control) de Estados Unidos. Esto nos permitió, teniendo todos los campos correspondientes a la hoja de recolección de datos, hacer una captura rápida de todos los expedientes.

Con esta base de datos ya verificada, se hizo una transferencia de la misma al programa Stata 6 con el que se procedió al análisis estadístico de los resultados. Este programa aunque requiere conocer su sintaxis para la programación del análisis, ofrece muchas posibilidades de análisis, así como de modificación de la estructura de la base de datos.

Finalmente los datos se procesaron para el análisis estadístico en el programa Stata, que nos permitió obtener los resultados que mas adelante se discuten.

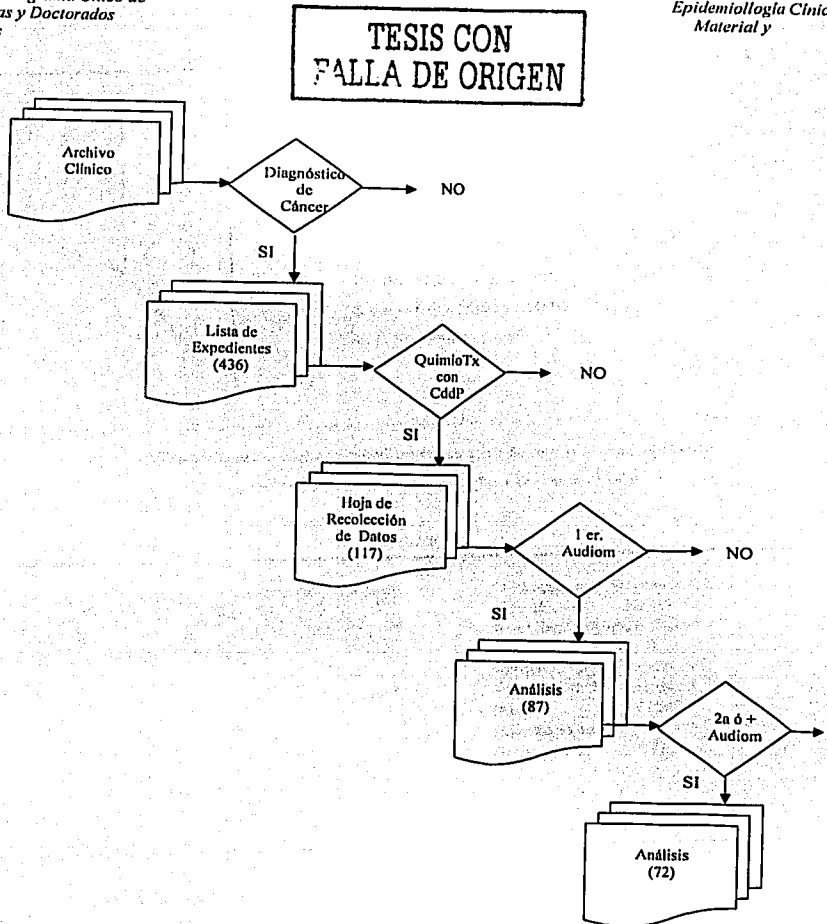
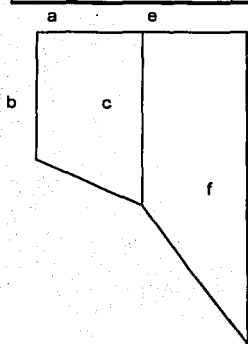


Figura 1.- Procedimiento realizado para recolección de los datos partiendo del Archivo Clínico del INP.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 2



AUC=

$$(((a \times b) + (a \times c)) / 2) + (((e \times c) + (e \times f)) / 2) + (((...k)))$$

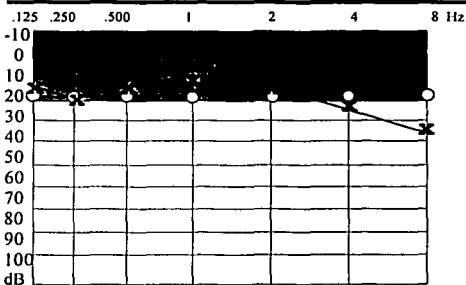
k = número de frecuencias

a y e = frecuencia en Hertz

b, c, f = umbral en dB

Descripción del método trapezoidal usado para determinar el área de cada trapezoido y conformar el área bajo la curva de (AUC).

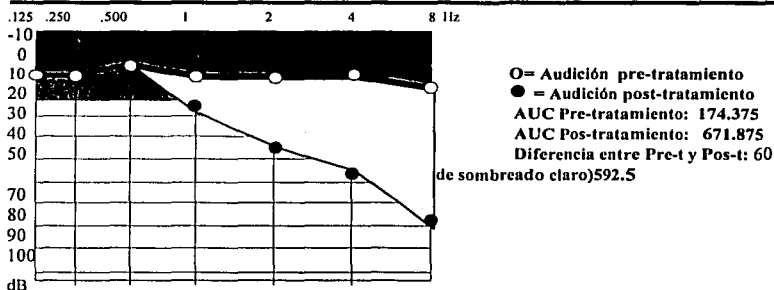
Figura 3



O = Máxima AUC, para audición normal: 316.25
X = Afección por Cisplatino.
Gradiente de Brock 0
Promedio en frecuencias de lenguaje 10: Audición Nml
AUC: 371.563
Diferencia entre ambas AUC: 55.3

Gráfico donde se puede apreciar la utilidad de la A.U.C. al comparar dos curvas audiométricas, aún cuando el Promedio en las frecuencias del lenguaje sea normal y el Gradiente de Brock sea igual para ambas.

Figura 4



Mejor uso de la AUC que permite comparar dos audiogramas y expresar la cantidad de audición pérdida, como sucede con las pérdidas por agentes ototóxicos.

7. RESULTADOS

7.1. RESULTADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

La población total que se estudio se constituyó por: Pacientes que tenían algún diagnóstico de tumor canceroso sólido que en el lapso estudiado eran 1946, de estos los que habían recibido CddP como parte de su tratamiento que solo fueron 436 (22.4%); de estos se buscaron los que tenían un primer estudio audiométrico que se redujeron a 117 (6%) casos y de ellos solo 70 (3.59%) tenían estudios subsecuentes, que ingresaron al estudio y constituyeron la muestra. La distribución por género se puede observar en el Cuadro N° I.

Además la muestra presentó una predominancia del sexo masculino de 62%. La edad tuvo una media de 109.5 meses (Cuadro N° II). La distribución por diagnósticos se puede observar en el Cuadro N° III. Residían en el Distrito Federal solo el 26%, los demás procedían del interior del país (Cuadro N° IV). No todos los expedientes tenían el registro de peso, solamente 62 (89%) observaciones lo presentaron, así como la talla fue otra variable que no se encontró registrada en 16 expedientes (29%) (Cuadro N° V), por lo que solo en 58 sujetos fue posible determinar el estado nutricional.

Recibieron el fármaco en infusión fraccionada 21 sujetos que constituyeron el 30% de la muestra estudiada. El resto (49), lo recibieron en infusión continua. La administración fraccionada se consideró siempre que el CddP, una vez establecida la dosis a administrar, se fraccionaba en 5 partes y cada una de estas se administraba cada 24 horas, en tanto que en la infusión continua, la dosis total del fármaco se administraba en una sola ocasión en 6 horas. (Ver Cuadro VI).

7.2. ANÁLISIS EXPLORATORIO SIMPLE

La población que se estudió mostró en las audiometrías iniciales tener audición normal (menor a 20 dB en todas y cada una de las frecuencias exploradas, en AUC esto corresponde a menos de $237.5 \approx 240.0$) previa a la quimioterapia (ver gráficas 1 y 2). Las evaluaciones audiológicas posteriores mostraron en la mayoría de los sujetos un deterioro de la audición posterior a cada nueva administración del CddP en cualquiera de las dos formas de infusión.

La dosis que recibieron los pacientes en mg/m^2 corresponden a cada una de las patologías y su particular protocolo de tratamiento, el cual puede ser de $80\text{mg}/\text{m}^2$, $90\text{mg}/\text{m}^2$, $100\text{mg}/\text{m}^2$, $120\text{mg}/\text{m}^2$. Se observó que en la población de estudio se inició la presentación del daño auditivo a partir de $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ de CddP de dosis acumulada. Lo que en la mayoría de los casos es partir del 3º o 4er ciclo de quimioterapia y que se puede apreciar claramente en las gráficas 2 a 6.

Las gráficas 1 a 4 nos muestran la presencia de la ototoxicidad a lo largo del tiempo, es decir posterior a las aplicaciones de la quimioterapia así como para ambos tipos de administración y para todas las frecuencias. En dichas gráficas se aprecia claramente la diferencia entre los dos diferentes tipos de administración.

El cuadro N° VII permite identificar en la población de estudio la audición por área bajo la curva y por el tipo de administración del fármaco. Podemos observar que se presenta una tendencia a que la administración continua sea más ototóxica que la fraccionada cuando se evalúa esta sola pero al evaluar con la dosis acumulada esta tendencia no solo desaparece sino que se muestra como un factor de protección con un valor de p de 0.000. La dosis acumulada presenta una mayor repercusión en el AUC de ambos oídos. En el siguiente cuadro (VIII) podemos observar la respuesta por la edad y por el estado nutricional del paciente. Se observa únicamente la administración continua comparada contra la administración fraccionada. En esta tabla de respuesta, la administración fraccionada tiene un valor de cero, en tanto que la administración continua

muestra la respuesta que se presenta. De igual forma la edad es evidente que en tanto menor es esta, la afectación en el AUC es mayor. También podemos notar que la dosis acumulada ocasiona un mayor deterioro del AUC y los escasos datos de estado nutricional (58) permiten notar que esta no tiene efecto sobre la actividad ototóxica.

En el cuadro IX la audición se aprecia por cada una de las frecuencias de interés notándose claramente que las frecuencias de 8 y 4 kHz son las que presentan mayor afectación. En los cuadros X y XI se puede apreciar el promedio de la clasificación por Hipoacusia de todas las ocasiones en que se practicó el examen audiológico. En esta clasificación asignamos un valor numérico a cada categoría de tal forma que el 0 corresponde a audición normal y el 4 al mayor daño auditivo posible. En el cuadro N° IX se observa como al inicio del tratamiento el promedio es de 0, (audición normal) y al término del estudio alcanza, en promedio 2 de daño auditivo, lo que corresponde a Hipoacusia Media. En cuanto al gradiente de Brock se hizo de manera similar puesto que también el gradiente de Brock es una evaluación categórica desde 0 (totalmente sano) hasta 4 (afección a 40 dB-HL o más para 1 kHz). Se puede observar los valores en este gradiente para cada uno de los dos tipos de administración del fármaco así como para cada oído. Es evidente que al inicio del tratamiento no hay afección auditiva y al término del mismo se observa en promedio un gradiente de 3, lo que significa que al menos hay afección hasta 2 kHz y por lo menos de 40dB-HL ó más.

7.3. ANALISIS MULTIVARIADO CON EFECTOS ALEATORIOS

La regresión de efectos aleatorios realizada con el AUC permite estimar la pérdida, ajustada por dosis acumulada y por tipo de administración de cada frecuencia en atención a que cada paciente tiene más de una medición y la respuesta previa influye en la siguiente.

En el Cuadro N° IX, se aprecian los coeficientes de regresión para cada una de las frecuencias de interés, desde 8 kHz en la que se puede ver que no hay diferencias para

ninguno de los oídos, así como sucede igual con la frecuencia de 4 y 2 kHz. Sin embargo no sucede lo mismo con la frecuencia de 1 kHz que muestra una *p* sin significado estadístico al igual que sucede con el resto de las frecuencias.

Para 4 kHz y 2 kHz se observa la misma diferencia señalada anteriormente para 8 kHz. Mil Hertz no presenta diferencia para los dos tipos de administración, así como no se observó afección de 0.5, 0.250, y 0.125 kHz. Estos valores se obtuvieron por la regresión de efectos aleatorios, ajustados para dosis acumulada y tipo de administración. Solo se tenía registro de dos pacientes a los que se les aplicaron aminoglucósidos en el mismo periodo.

8 DISCUSIÓN

La ototoxicidad del CddP se confirmó en la muestra estudiada presentandose este efecto en el 100% de la población estudiada. El daño en el oído se presentó a partir de 300 mg/m² de superficie corporal. Se observa una tendencia ($p=0.069$) con coeficiente de perdida de audición de 222.2 con respecto a la administración continua, sin embargo este coeficiente disminuye hasta - 179.8 de área bajo la curva ($p=0.000$) cuando se ajusta la regresión por la dosis acumulada. La dosis acumulada tiene efecto sobre la audición independientemente de la forma de administración. La A. continua afecta hasta las frecuencias del lenguaje. La edad de los pacientes y el estado nutricional no mostrarán relación con la severidad de la ototoxicidad medida por el área bajo la curva.

Este estudio aunque se realizo de manera retrospectiva, estuvo cegado para la maniobra de interes, (A. continua ó fraccionada). Sin embargo pudiera parecer que hay una suceptibilidad particular para el grupo de A. fraccionada toda vez que los tumores que recibieron el CddP en una u otra forma de administración no tuvieron la misma distribución - tumores de sistema nervioso recibieron administración fraccionada con mayor frecuencia y los tumores óseos recibieron mas A. continua.

Otra potencial fuente de sesgo en este trabajo es la debida a la realización del estudio audiométrico. En nuestra institución el estudio basal y los estudios de control se deben solicitar de manera rutinaria a todos los pacientes que iniciaran esquema de quimioterapia a base de CddP. Sin embargo en la realidad no es así. Hoy conocemos las características de los sujetos a quienes se les ha pedido el estudio de audición basal y de control, pero desconocemos las características de la audición de aquellos a los que no se les realizó el estudio posterior a la quimioterapia. En cuanto a género, este es similar en la población que ha recibido CddP y en la que hicieron los estudios de audición. Aunque la media y la mediana para la edad son distintas, la prueba de t descarta la diferencia de grupos para esta variable. Los porcentajes de procedencia de ambas poblaciones son similares y la prueba de χ^2 nos indica también que el grupo es el mismo. Para peso y talla sucede igual que con la edad, aunque la media es distinta para las

Efectos En la Audición de Dos. . .

variables, la prueba de t confirma que los grupos son similares. La no diferencia estadística en edad, género, talla, peso y procedencia entre la población a la que se pidió estudios de audición y la que no se le pidió nos permiten suponer que tampoco habrá diferencia en la respuesta coclear entre dichas poblaciones.

Lamentablemente aunque podemos considerar teóricamente de manera aislada a la forma de administración, en la práctica clínica esto no es posible. El paciente recibe su fármaco de una forma que además no es independiente de la cantidad previa que se le haya administrado. No tiene sentido argumentar que sin considerar a la dosis acumulada, la forma de administración influye en la ototoxicidad, pues el antecedente de haber recibido el fármaco modifica la respuesta coclear de tal forma que no es importante para la severidad de este efecto medido por el área bajo la curva dicha forma de administración, si no la cantidad de fármaco que se ha administrado al paciente. Clínicamente la administración continua afecta hasta la frecuencia de 2.0 kHz inclusive en ambos oídos. Esta es una diferencia importante

El sesgo que definitivamente no podemos contrarrestar es el involucra a la mayoría de las cohortes de pacientes con cáncer: la supervivencia. Nuestros pacientes sobreviven al cáncer ó no. De igual forma su supervivencia influye la medición que se hizo de su audición.

De toda la población posible, solo el 60 % de todos los pacientes con tumores sólidos y administración de CddP cumplió los criterios de inclusión para participar en el estudio.

A pesar de estas dificultades, el trabajo es útil. Sin embargo aunque la asignación al tipo de administración fue ad-hoc. No es posible asignar aleatoriamente la maniobra pues esta se decide por el médico oncólogo pediatra en base al esquema terapéutico elegido para el paciente y su enfermedad.

Los expedientes que se revisaron incluían a todos los pacientes que habrían de recibir el CddP y que tuvieran estudios de audición pre y postratamiento. No todos los pacientes con tratamiento a base de CddP tenían el estudio previo y no a todos estos se les practicarón estudios posteriores.

Las publicaciones previas (34) refieren que la ototoxicidad es dependiente de la dosis/m² acumulada y la centra en 400 mg/m² lo que dió lugar a que la evaluación audiométrica se realice previa a la quimioterapia y las siguientes hasta que alcance dicha dosis acumulada, lo que sucede entre el tercer y cuarto ciclo de quimioterapia. Aún así tuvimos pacientes para todas las ocasiones posteriores al tratamiento. Por esto la evaluación estadística más útil es la que considera la dosis acumulada. En nuestro caso la ototoxicidad inicia a partir de 300 mg/m²

Stura también había reportado, al administrar el CddP en forma fraccionada en 5 días, que la pérdida auditiva sólo se presentaba en las frecuencias de 4 y 8 kHz (32). Schell encontró a dosis por metro cuadrado similares a las que se utilizaron en los pacientes cuyos expediente revisamos, que sólo presentaron pérdida auditiva el 50% de sus pacientes (36), a diferencia del 100% de nuestros pacientes.

Acorde con lo publicado previamente (12-14, 16, 20, 44, 47,53) se observa que la ototoxicidad inicia en las frecuencias altas. En nuestro caso esto corresponde a 8 kHz y no antes dado que no exploramos frecuencias más altas por carecer del equipo para ello. Estos cambios son evidentes tanto en la administración continua cómo en la administración fraccionada. Se observó también que el daño lo comparten inicialmente 8 y 4 kHz en nuestra muestra. 2 kHz hace evidentes algunos cambios.

La clasificación de la audición por la media obtenida a partir de las frecuencias del lenguaje (0.500, 1.0 y 2.0 kHz) es una medida categórica para orientarnos sobre la severidad de la pérdida auditiva, pero únicamente en cuanto a las frecuencias del lenguaje, sin embargo, no da información sobre la condición en que se encuentran las frecuencias por arriba de esta región del lenguaje. En la regresión esta clasificación muestra claramente como de ambos tipos de administración, la fraccionada es más

agresiva (gráfica 8). A pesar de que la clasificación por hipoacusia es un planteamiento categórico, en el caso de la ototoxicidad que se presenta inicialmente en frecuencias que salen del área del lenguaje se observa que repercute en estas.

Dado que la clasificación por hipoacusia sólo considera los umbrales en las frecuencias del lenguaje y la ototoxicidad inicia su afección en las frecuencias que están fuera de esta consideración y por otro lado que el gradiente de Brock únicamente evalúa cambios a partir de 40 dB de pérdida y en pasos de cada 40 dB, hemos evaluado la audiometría con el AUC, (área bajo la curva) que nos ha permitido considerar todos y cada uno de los cambios, por mínimos que sean que presenta el audiograma de cada paciente, pues un cambio aún de solo 5 dB, si es ocasionado por un fármaco, es un efecto ototóxico. De este modo el AUC refleja cambios verdaderos, nos permite tomar en cuenta los umbrales de todas las frecuencias evaluadas en una audiometría. El AUC es una medición en escala continua, a partir del área bajo la curva audiométrica. Su obtención es sencilla siguiendo la fórmula que en capítulos anteriores se ha descrito. Tiene la bondad de permitir análisis paramétrico así como identificar el porcentaje de pérdida de audición del paciente, obteniéndolo contra el total de la pérdida posible de audición. Si no se calcula el porcentaje de audición, se requiere una audiometría previa o posterior para poder establecer comparación en un monitoreo auditivo. Su uso se limita por esto. En tanto que el Gradiente de Brock señala la extensión frecuencial de daño mayor a 40 dB. El hecho de que en la evaluación por el promedio de frecuencias de lenguaje considere un rango para la clasificación y que se asigna a una categoría determinada aún estando en el límite inferior de dicho rango puede sobrestimar el daño, en tanto que el Gradiente de Brock por el contrario puede subestimarlo.

¿Cómo sucede la ototoxicidad ? ¿ De que factores depende ? ¿ En la génesis de la ototoxicidad, que es más importante, el tiempo de exposición, la dosis administrada o la dosis acumulada ? La literatura publicada reporta estudios realizados con dosis bajas (25, 50 mg/m²) en comparación a las usadas en este trabajo (80, 90, 100, 120 mg/m²), lo que nos limita, pero parece (27), es importante la dosis/m², en tanto que a dosis altas parece que es importante el tiempo de exposición. En nuestro caso los pacientes presentan

ototoxicidad de manera dependiente de la dosis acumulada, independiente de la forma de administración.

Llamo la atención en la relación observada entre tiempo de exposición al fármaco y pérdida auditiva y por otro lado la dosis del fármaco y la pérdida auditiva. La primera significa la evaluación de la duración de la exposición y la segunda la intensidad de dicha exposición.

En este trabajo se ha observado que los pacientes con administración fraccionada presentan un menor deterioro de la audición y ellos reciben el CddP de cada ciclo de la quimioterapia repartido en cinco días: *Poco fármaco, Mucha exposición*; en tanto que los pacientes con administración continua recibían el total de la dosis de cada ciclo en un solo día: *Mucho fármaco, Poca exposición*. Parece ser que esta última es la que ocasiona el daño auditivo más severo.

Lo anterior significaría que la cóclea tiene la posibilidad de manejar al agente ototóxico en las primeras horas. Si recordamos que el 90% del CddP se excreta por vía renal en las primeras 4 horas y el restante desciende sus niveles en 4 a 5 días, esto significa que los pacientes con administración continua conservan fármaco hasta cinco días después, mientras que los pacientes con infusión fraccionada lo conservan hasta 10 días después de iniciada la aplicación del medicamento lo que puede significar un mayor tiempo de exposición y el oído es más susceptible de sufrir daño aunque los niveles de más elevados del fármaco pueden rebasar umbrales de protección.

La utilidad del estudio se radica en que la administración continua daña aún a la frecuencia de 2 kHz y que esta se ubica en la zona del lenguaje. Es decir si bien la estadística no marca una mejor forma de administración, la clínica si la establece.

9 Cuadros

9.1 Cuadro I

Distribución de Género

Género	La Muestra		Toda la Población	
	n	%	n	%
Fémenino	27	38	43	37
Masculino	43	62	74	63
Total	70	100	117	100

(χ^2 de Pearson = 0.018; $p = 0.844$)

9.2 Cuadro II

Distribución de Edad

	La Muestra	Toda la Población
n	70	117
Media; Mediana	9.40; 10.83	8.80; 9.18
D. Estándar	4.61	4.77
Mínimo; Máximo	2.23; 15.62	2.15; 17.01
Sesgo	- 0.315	- 0.015
Kurtosis	- 1.484	- 1.568

($t = 0.781$; $p = 0.436$)

9.3 Cuadro III

Frecuencia de Diagnósticos				
	La muestra		Toda la Población	
	N	%	n	%
Sistema Nervioso	25	36	48	42
Tumores Óseos	43	61	65	56
Otros Tumores	2	3	2	2
Total	70	100	117	100

(χ^2 6.408; $p=0.171$)

9.4 Cuadro IV

Distribución por Residencia				
Residencia en el D.F.	La Muestra		Toda la Población	
	N	%	n	%
NO	51	73	88	75
SI	19	27	29	25
Total	70	100	117	100

(χ^2 4.120; $p=0.390$)

9.5 Cuadro V

Distribución de Peso

	La Muestra	Toda la Población
Peso		
N	51	69
Media; Mediana	27.640; 23.200	24.507; 21.000
D. Estándar	15.480	14.830
Mínimo; Máximo	6.600; 60.000	3.800; 60.000
Sesgo	0.596	0.851
Kurtosis	- 0.870	- 0.366
(<i>t</i> = 1.254; <i>p</i> = 0.212)		
Talla		
N	45	60
Media; Mediana	118.77; 122.00	112.65;
D. Estándar	29.36	29.53
Mínimo; Máximo	0.66; 167.00	0.66; 167
Sesgo	- 0.141	0.173
Kurtosis	- 1.354	- 1.402
(<i>t</i> = 1.192; <i>p</i> = 0.236)		

9.6 Cuadro VI

Diagnóstico	Tipo de Administración			
	Fraccionada		Continua	
	N	%	n	%
Sistema Nervioso	18	85	6	12
Tumores Óseos	1	5	30	61
Otros Tumores	2	10	13	27
Total	21	100	49	100

(χ^2 118.67; $p=0.000$)

9.7 Cuadro VII

Efectos en la Audición

	Factor de Pérdida	P	Intervalo de Confianza	
AUC Derecha				
Admon. Continua	222.293	0.069	16.970	461.557
Admon Continua y D.Ac.	-179.866	0.000	- 32.40	- 14.90
Dosis Acumulada	1274.728	0.000	1098.613	145.843
AUC Izquierda				
Admon. Continua	208.3791	0.070	-261.61	-70.16
Admon Continua y D.Ac.	-197.311	0.000	-293.7886	-100.8337
Dosis Acumulada	1142.768	0.000	951.1218	1334.415

La pérdida auditiva es considerada por medición de Área Bajo la Curva.
Este tipo de regresión reporta únicamente una categoría de la variable. Dado que compara contra la otra categoría, aquella tiene valor de cero en esta comparación.

9.8 Cuadro VIII

Efectos en la Audición

	Factor de Pérdida	P	Intervalo de Confianza	
AUC Derecha				
Edad	320.0173	0.330	- 323.58	- 963.618
Nutrición	-0.88	0.247	-2.39	0.616
AUC Izquierda				
Edad	238.0562	0.251	168.729	- 644.842
Nutrición	-1.15	0.109	-2.56	0.25

9.9 Cuadro IX

Efecto en las Frecuencias de Interés de la Administración del CddP				
	Factor de Pérdida	P	Intervalo de Confianza 95%	
Oído Derecho				
aud8kHz	- 16.19	0.002	- 26.30	- 6.07
aud4kHz	- 16.71	0.000	- 26.11	- 7.31
aud2kHz	- 8.58	0.023	- 15.97	- 1.19
aud1kHz	- 1.82	0.481	- 6.90	3.25
aud500Hz	- 1.53	0.441	- 5.45	2.37
Oído Izquierdo				
aud8kHz	- 21.59	0.000	- 32.22	- 10.95
aud4kHz	- 13.79	0.006	- 23.66	- 3.93
aud2kHz	- 10.43	0.004	- 17.56	- 3.30
aud1kHz	- 4.65	0.024	- 8.69	- .61
aud500Hz	- 2.21	0.200	- 5.59	1.16

Se reporta únicamente el tipo de Administración Fraccionado.

Ajustado por Dosis Acumulada

9.10 Cuadro X

Promedio de la Audición Por Nivel de Hipoacusia (Por número de audiometría y por tipo de administración del CddP)						
N° Audiometría n=	Basal	1	2	3	4	5
Oído Derecho	21/49	21/49	11/31	5/12	2/9	2/2
A. Fraccionada	0	0.2	0.2	0	0	0.5
A. Continua	0.2	0.2	0.8	1.2	1	1
Oído Izquierdo						
A. Fraccionada	0	0.3	0.2	0.7	1.4	1
A. Continua	0	0.2	0.9	0.9	1.7	2

(B = audiometría basal) Aud Nml=0; Hipoacusia Superficial=1; H. Media=2; H.Profunda=3

9.11 Cuadro XI

Promedio del Gradiente de Brock (Por número de audiometría y por tipo de administración del CddP)						
N° Audiometría n=	Basal	1	2	3	4	5
Oído Derecho	21/49	21/49	11/31	5/12	2/9	2/2
A. Fraccionada	0	1.2	1.0	1.8	1.0	3.0
A. Continua	0	1.2	2.0	3.0	3.0	3.0
Oído Izquierdo						
A. Fraccionada	0	1.0	1.0	1.8	2.3	3.0
A. Continua	0	1.3	1.7	2.6	2.5	3.0

(B = audiometría basal) Grado 0=0; Grado 1=1; Grado 2=2; Grado 3=3; Grado 4=4

10 GRAFICAS

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

UNAM. Fac. de Medicina Programa
Unico de Maestrías y Doctorados

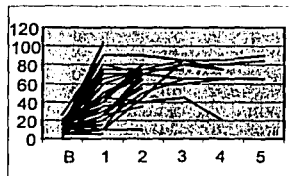
Maestría en Ciencias
Epidemiología Clínica

Gráfica N° 1.

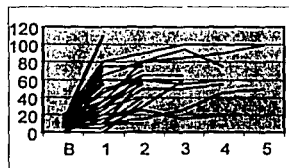
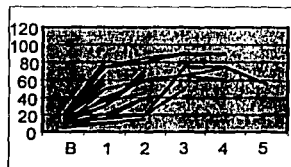
Líneas de frecuencia del Oído Derecho
Pérdida Auditiva en Decibelios Para Cada Ocasión

Administración
Continua

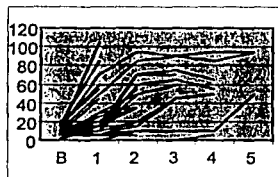
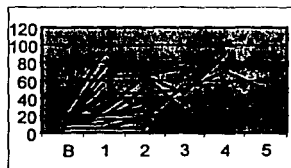
Administración
Fraccionada



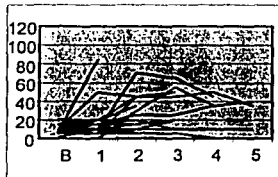
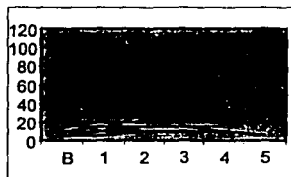
8 kHz



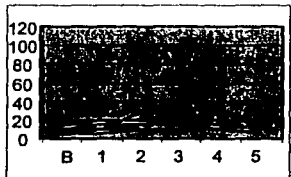
4 kHz



2 kHz



1 kHz

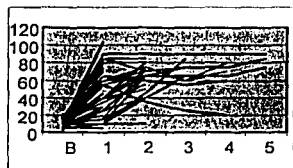


Gráfica N° 2.

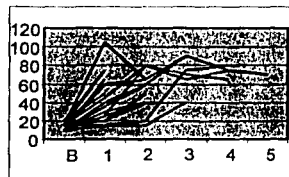
Líneas de frecuencia del Oído Izquierdo
Pérdida Auditiva en Decibelios Para Cada Ocasión

Administración
Continua

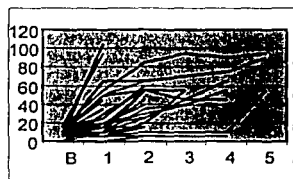
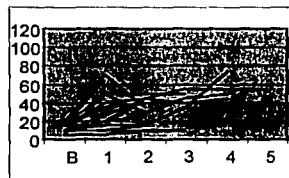
Administración
Fraccionada



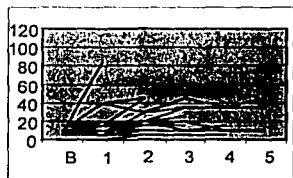
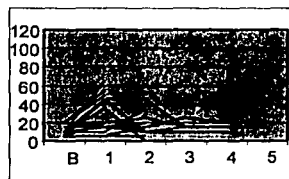
8 kHz



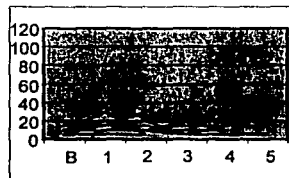
4 kHz



2 kHz



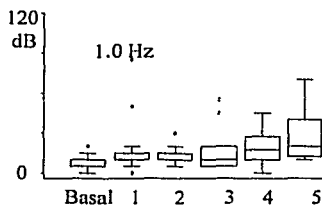
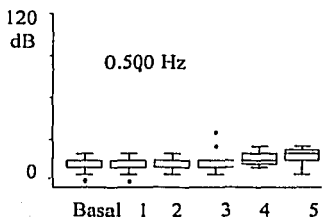
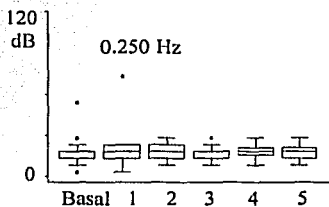
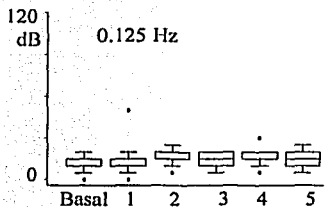
1 kHz



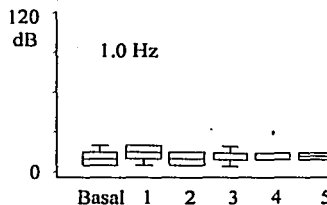
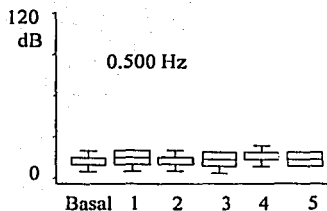
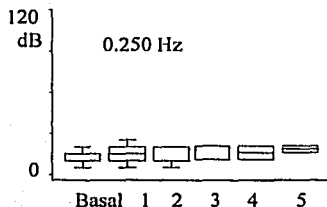
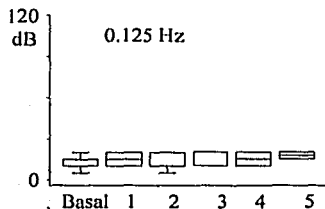
Gráfica N°1.

Oído Derecho.
Todas las ocasiones
Cada una de las frecuencias.

Administración Continua



Administración Fraccionada

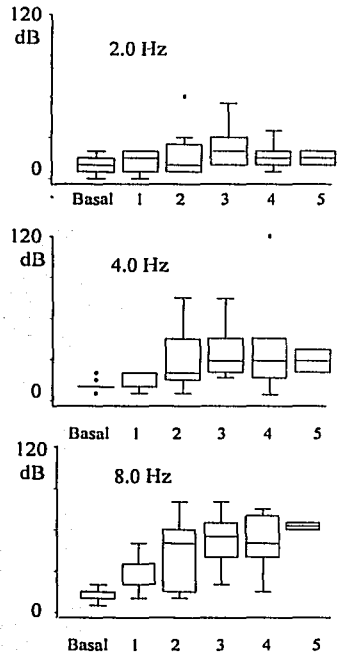
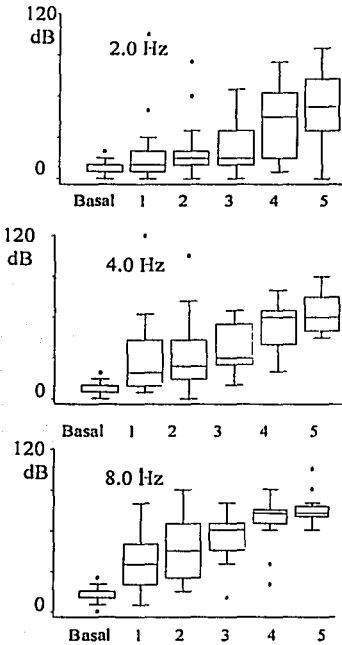


Gráfica N° 2.

Oído Derecho.
Todas las ocasiones
Cada una de las frecuencias.

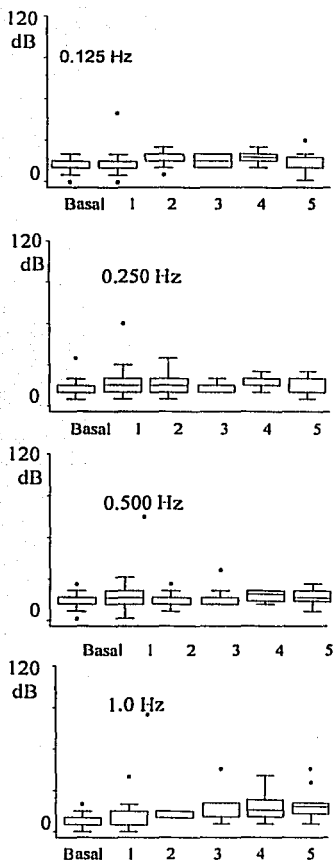
Administración
Continua

Administración
Fraccionada

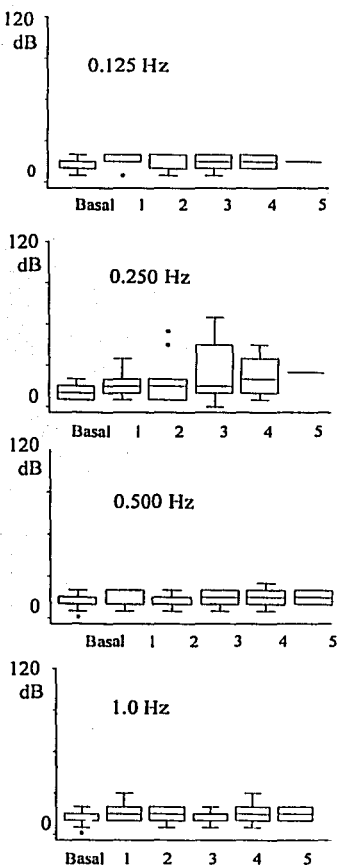


Oído Izquierdo
Todas las ocasiones
Cada una de las frecuencias.

Administración
Continua



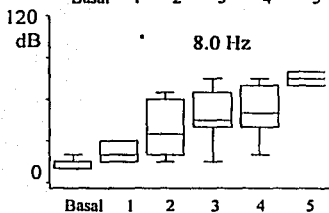
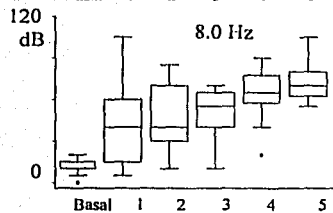
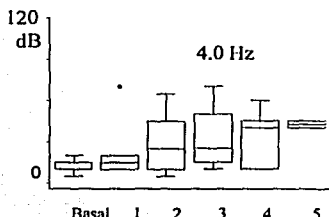
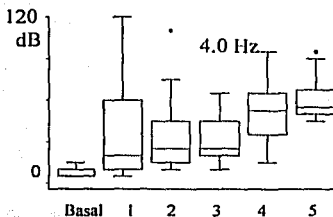
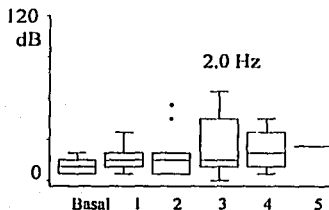
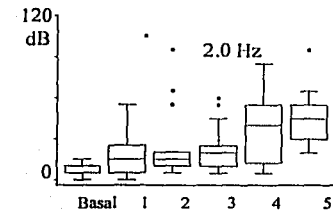
Administración
Fraccionada



Oído Izquierdo
Todas las ocasiones
Cada una de las frecuencias.

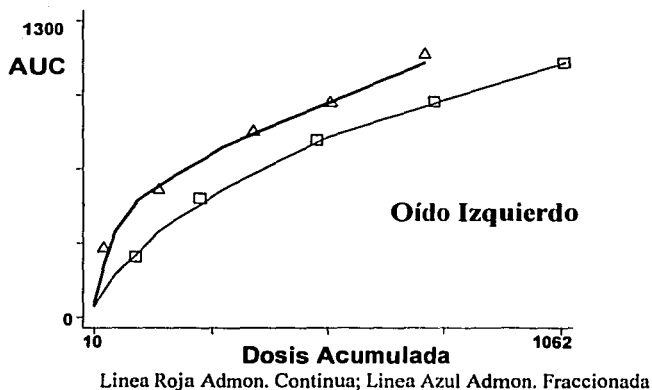
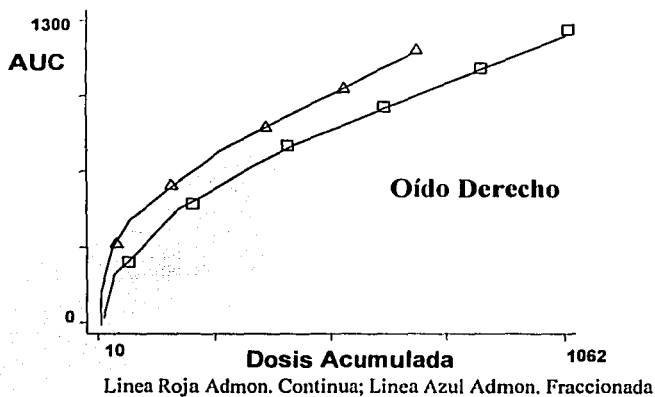
Administración
Continua

Administración
Fraccionada



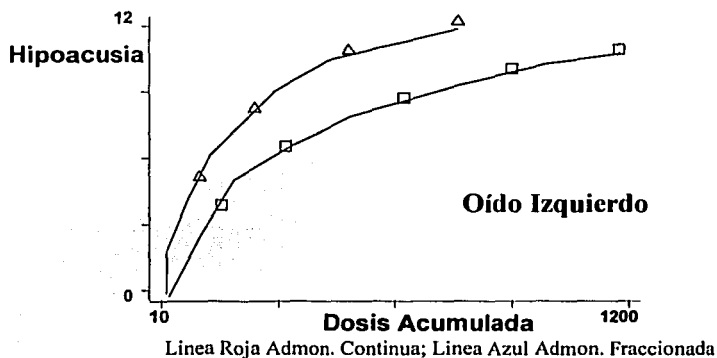
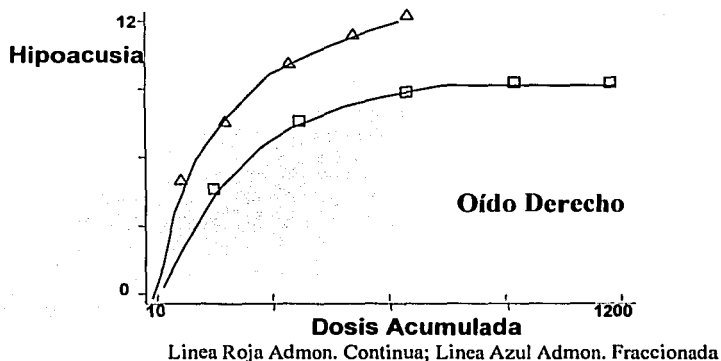
Gráfica de Regresión Para Área Bajo la Curva (AUC)

Valores Estimados por el
Modelo de Regresión para Efectos Aleatorios,
para el Efecto de Dosis Acumulada Sobre el Area,
Según el Tipo de Administración



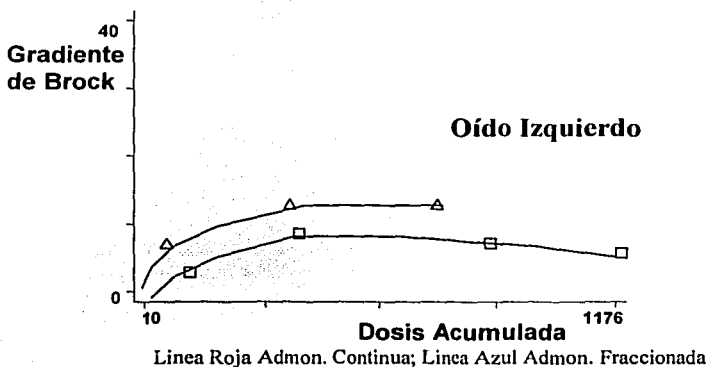
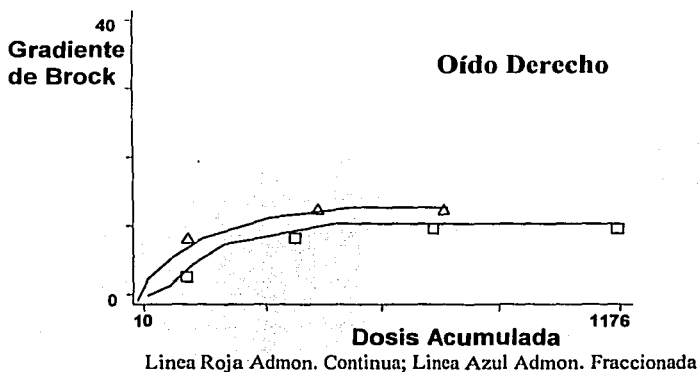
Gráfica de Regresión Para Hipoacusia

Valores Estimados por el
Modelo de Regresión para Efectos Aleatorios,
para el Efecto de Dosis Acumulada Sobre el Area,
Según el Tipo de Administración



Gráfica de Regresión Para Gradiente de Brock

Valores Estimados por el
Modelo de Regresión para Efectos Aleatorios,
para el Efecto de Dosis Acumulada Sobre el Area,
Según el Tipo de Administración



11 BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rivera-Luna et al. Epidemiología del cáncer pediátrico en una institución. Bol Med del Hosp Inf de Mex. 1996, 53;(12);598-605
- 2.- Fajardo-Gutiérrez A, Mendoza-Sánchez, H, Valdez-Martínez E, Mejía-Arangure M, Yamamoto-Kimura K, Mejía-Domínguez AM. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio Multicéntrico. Bol Med Hosp Inf Mex. 1996;53;57-66
- 3.- Miller RW, Young JL, Novakovic B, Childhood Cancer. Cancer, 1995;75;395-405
- 4.- Comroe JH. Pay dirt: the story of streptomycin. Part II. Feldman and Hinshaw. Am Rev Respir Dis. 1978 May;117(5):957-68
- 5.- Rozenzweig M Von Hoff DD, Slavik M, Muggia FM. Cis-diamminedichloroplatinum (II). A New Anticancer Drug. Annals of Internal Medicine; 1977; 86; 803-812
- 6.- Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in Escherichia Coly by electrolysis products from a platinum electrode(letter). Nature (London) 1965; 205; 698-699.
- 7.- Rosenber B, Van Camp L Grimley EB, et al. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents (letter). Nature (London) 1969; 22: 386-386
- 8.- Ress BD; Sridhar KS; Blakany TJ; Waxman GM; Stagner BB; Lonsbury-Martin BL. *Effecto of cis-platinum chemotherapy on otoacoustic emissions: The development of an objective screening protocol.* Otolaryngol Head & Neck Surgery 1999;121(6); 693-701
- 9.- Van Hennik MB, van der Vijgh WJ, Klein I, Elferink F, Vermorken JB, Winograd B, Pinedo HM. Comparative pharmacokinetic of cisplatin and three analogues in mice and humans. Cancer Res 1987; 47(23); 6297-6301
- 10.- Reed E, Dabholkar M, Chabner BA. Chapter 14 Platinum analogues in *Cancer Chemotherapy and biotherapy, 2nd Ed.* Chabner BA, Longo DL. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia 1996
- 11.- Schweitzer VG. Cisplatin-Induced ototoxicity: The effect of pigmentation and inhibitory agents. Laryngoscope 1993; Suppl, 1-51
- 12.- Lipman A, Helson C, Helson L et al. Clinical trials of Cisdiamminedichloroplatinum. (NSC-119875). Cáncer Chemother Rep, 1973; 57; 191-200

- 13.- Rozenzweig M, Von Hoff. DD, Muggia FM. Investigational chemotherapeutic agents in head and neck cancer. Seminar in Oncology 1977; 4(4); 425-429
- 14.- Hayes FA, Green AA, Casper J, Cornet J, Evans WE. Clinical evaluation of sequentially scheduled cisplatin and VM 26 in neuroblastoma: response and toxicity. Cancer 1981; 48; 1715-1718
- 15.- Cavaletti G, Marzorati L, Bogliun G, Colombo N, Marzola M, Pittet MR, Tredici G. Cisplatin-Induced peripheral neurotoxicity is dependent on total-dose intensity and single-dose intensity. Cancer, 1992; 69(1); 203-207
- 16.- Carezza L, Villani C, Framarino dei Malatesta ML, Prosperi Porta R, Millefiorini M, Antonini G, et als. Peripheral neuropathy and ototoxicity of dichlorodiamineplatinum: Instrumental evaluation. Gynecology Oncology, 1986; 25; 244-249
- 17.- Thompson SW, Dsvil LE, Kornfeld M, Hilgers RD, Standefer J. Cisplatin N europathy. Cancer 1984; 54; 1269-1275
- 18.- Baum ES, Gaynon P, Greenberg L, Krivit W, Hammond D. Phase II Study of cis-Dichlorodiamineplatinum (II) in chilhood osteosarcoma: Children's cancer Study Group Report. Cancer Treatment Reports 1979; 63(9-10):1621-1626
- 19.- Vogl SE, Zaravinos T, Kaplan BH. Toxicity of cis-diaminedichloroplatinum II given in a two hour regimen od diuresis hydration. Cancer, 1980; 45; 11-15
- 20.- Straus M, Towfigh J, Lord S, Lipton A, Harvey HA, Brown B. Cisplatinum ototoxicity: Clinical experience and temporal bone histopatology. Laryngoscope, 1983; 93; 1554 - 1558.
- 21.- Brock P. Letter to the editor. Br J Cancer, 1991; 63
- 22.- Kopelman J; Budnick AS; Sessions RB; Kramer MB; Wong GY. Ototoxicity of High Dose of Cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing Laryngoscope Aug 1, 1988; 98; 858-862
- 23 - Freeman AJ; Ettinger LJ; Brecher ML. cis-Dichlorodiamineplatinum (II) in childhodd cancer. Cancer Treat Rep 1979 Sep-Oct 63(9-10); 1615-1620
- 24.- Todd NW. Cisplatin in children: Hearing loss correlates with iris and skin pigmentation. J Laryngol Otol 1995Oct; 109(10); 926-9
- 25.- Pasic TR, Dobie RA. Cis-Platinum ototoxicity in children. Laryngoscope; 1991; 101; 985-991
- 26.- Skinner R; Pearson ADJ; Amideline DB , Mathias & Craft AW. Ototoxicity of cisplatinum in children and adolescents. Br J Cáncer; 1990; 61; 927-931

- 27.- Weatherly RA, Owens JJ; Caltin F; Mahoney DH. Cis Platinum Ototoxicity in children. *Laryngoscope* 1911; 101; 917-924
- 28.- Vermorken JB, Kapteijn TS, Hart AA, Pinedo HM. Ototoxicity of cis-diamminedichloro platinum (II): Influence of dose, schedule and mode of administration. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19(1); 53-58
- 29.- Brock PR, et al. Cisplatin therapy in infants: short and long-term morbidity. *Br J Cancer Suppl.* 1992 Aug;18:S36-40
- 30.- Kretschmar CS. Ototoxicity of preradiation cisplatin for children with central nervous system tumors. *J Clin Oncol* 1990 Jul; 8(7); 1191-8
- 31.- Reddel RR, Kefford RF, Grant JM, Coates AS, Fox RM, Tattersall MH. Ototoxicity in patients receiving cisplatin, importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep* 1982; 66(1); 19-23
- 32.- Stura M. Effects of high-dose cisplatin on the auditory function in children. *Minerva Pediatr* 1986, Nov 30; 38(22); 1069-74
- 33.- Schaeffer SD. Cis-platinum vestibular toxicity. *Cancer* 1981; Mar 1; 47(5); 857-9
- 34.- Brock, Bellman & Pinkerton. Letter Editor: Ototoxicity of CDDP in children. *Med Pediatr Oncol*;1988 16;;368-369
- 35.- Ilveskoski I. Ototoxicity in children with malignant brain tumors treated with the "8 in 1" chemotherapy protocol. *Med Pediatr Oncol* 1996 Jul; 27 (1); 26-31
- 36.- Schell MJ. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1989; Jun; 7(6); 754-60
- 37.- Pinkerton CR, Zucker JM, Hartman O, Pritchard J, Broadbent V, Morrins-Jones P, et al Short duration, high dose, alternating chemotherapy in metastatic neuroblastoma (ENSG3S) induction regimen. *Br J Cancer* 1990; 62; 319-323
- 38.- McHaney VA Thibadoux MA. Hearing loss in children & CDDP. *J Pediatr* Feb 1983 102(2);314-317
- 39.- Govaerts PJ, Claes J, Van De Heyning PH, Jorens PG, Marquet J, De Broe. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicology Letter* 1990; 52; 227-251
- 40.- Hoistad DL, Ondrey FG, Mutlu C, Schachern PA. Histopathology of human temporal bone after cis-platinum, radiation or both. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118; 825-32

- 41.- Komune S, Asakuma S, Snow JB JR. Pathophysiology of the ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89(2); 275-82
- 42.- Tange RA, Vuzevski VD. Changes in the stria vascularis of the guinea pig due to cis-platinum. *Arch Otorhinolaryngol* 1984; 139(1); 41-7
- 43.- Estrem SA, Babin RW, Ryu JH, Moore KC. Cis-diamminedichloroplatinum (II) ototoxicity in the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck surg* 1981 89(4); 638-345
- 44.- Marco-Algarra J, Basterra J, Marco J. Cis-diamminedichloro platinum ototoxicity. An experimental study. *Acta otolaryngol* 1985; 99(3-4); 343-347
- 45.- McAlpine D, Johnstone BMT. The ototoxic mechanism of cisplatin. *Hear Res* 1990; 47(3); 191-203
- 46.- Kimitsuki T, Nakagawa T, Hisashi K, Komiyma S. Cisplatin block mechano-electric transducer current in chick cochlear hair cells. *Hear Res.* 1993 Dec;71(1-2):64-8
- 47.- Nakai Y, Konishi K, Chang KC, Ohashi K, Morisaki N, Minowa Y, Morimoto A. Ototoxicity of the anticancer drug cisplatin. An experimental study. *Acta otolaryngol* 1982, 93(3-4); 227-232
- 48.- Saito T, Aaran JM. Comparative ototoxicity of cisplatin during acute and chronic treatment. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994; 56(6); 315-320
- 49.- Boheim K, Bichler E. Cisplatin-induced ototoxicity: audiometric findings and experimental cochlear pathology. *Arch Otorhinolaryngol* 1985; 242(1): 1-6 Related
- 50.- Black OF, Myers EN, Schram VL, Johnson J, Sigler B, Thearle PB, Shamrock Burns D. Cisplatin vestibular ototoxicity: Preliminary report. *Laryngoscope* 1982; 92;1363 - 1368
- 51.- Schaeffer SD. Cis-platinum vestibular toxicity. *Cancer* 1981; Mar 1; 47(5); 857-9
- 52.- Fausti SA, Schechter MA, Rappaport BZ, Frey RH, Mass RE. Early detection of cisplatin ototoxicity. *Cancer*, 1984; 53; 224-231
- 53.- Rybak L. Cisplatin associated hearing loss. *J Laryngol Otol* 1981; 95; 745-747
- 54.- Laurell G, Jungelius U. High dose cisplatin treatment: Hearing loss and plasma concentrations. *Laryngoscope* 1990; 100; 724-734
- 55.- Smooremburg GF, De Groot JCM, Hamers FPT, Klis SFL. Protection and spontaneous recovery from cisplatin-induced hearing loss. *Ann N Y Acad Sci*; 1999, pp 192-209

- 56.- Walker DA, Pillow J, Waters KD, Keir E. Enhanced cis-platinum ototoxicity in children with brain tumours who have received simultaneous or prior cranial irradiation. *Med Pediatr Oncology* 1989; 17; 48-52
- 57.- Mencher GT, Novotny G, Menche L, Gulliver M. Ototoxicity and irradiation: additional etiologies of hearing loss in adults. *J Am Acad Audiol* 1995; 6(5); 351-357
- 58.- Todd NW, Alvarado CS, Brewer DB. Cisplatin in children: Hearing loss correlates with iris and skin pigmentation. *J Laryngol Otol* 1995; 109; 926-929
- 59.- Barr-Hamilton RM, Matheson LM. Ototoxicity of cisplatin and its relationship to eye colour. *J Laryngol Otol* 1991; 105; 7-11
- 60.- Pollera CF, Marolla P, Nardi M, Ameglio F, Cozzo L, Beberé F. Very high-dose cisplatin-induced ototoxicity: a preliminary report on early and long term effects. *Cancer chemother Pharmacol* 1988; 21; 61-64
- 61.- Hawkins JE. Comparative pathology : aging, noise, and ototoxic drugs. *Adv Otorhinolaryngol* 1973; 20; 125-141.
- 62.- Thalman R, Kusakari J, Miyoshi T. Disfunctions of energy releasing and consuming process of the cochlea. *Laryngoscope* 1973; 83; 1690-1712
- 63.- Tange RA, Conijn A vanZejil IL. Cortitoxic effects of cisplatin in the guinea pig. *Arch Otorhinolaryngol* 1982; 237; 17-26
- 64.- Tange RA. Differences in the cochlear degeneration pattern in the guinea pig as a result of gentamicin and cisplatin. *Clin Otolaryngol* 1984; 9:323-327
- 65.- Laurel G, Viberg A, Teixeira M, Sterkers O, Ferrari E. Blood-perilymph barrier and ototoxicity: an in vivo study in the rat. *Acta otolaryngol* 2000 oct; 120(7); 796-803
- 66.- Rothlin CV, Katz E, Verbitsky M, Vetter DE, Heinemann SF, Elogien AB. Block of the alpha9 nicotinic receptor by ototoxic aminoglycosides. *Neuropharmacology* 2000 oct; 39 (13); 2525-32
- 67.- Campbell KC, Meech RP, Rybak LP, Hughes LF. D methinine products against cisplatin damaged to the stria vascularis. *Hear Res* 1999; 138(1-2); 13-28
- 68.- Rybak L. Ototoxicity *Curr Opin. Otolaryngol Head & Neck Surg* 1996; 111; 273-280
- 69.- Kopke R, Allen KA, Henderson D, Hoffer M, Frenz D, Van de Water T. A radical demise, toxins and trauma share common pathways in hair cell death. *Ann N Y Acad Sci* 1999; , 171-191

- 70.- Rybak LP et al. Protection by 4-methylthiobenzoic acid against cisplatin-induced ototoxicity: antioxidant system. *Pharmacol Toxicol* 1997; 81; 173-179
- 71.- Rybak LP, Ravi R, Somani SM. Mechanism of protection by diethylthiocarbamate against cisplatin ototoxicity: antioxidant system. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 26; 293-300
- 72.- Clerici WJ, DiMartino DL, Prasad MR. Direct effects of reactive oxygen species on cochlear hair cell shape in vitro. *Hear Res* 1995; 84; 30-40
- 73.- Wright CG, Schaefer SD. Inner ear histopathology in patients treated with cisplatin. *Laryngoscope* 1982; 92; 1408-1413
- 74.- Comis SD, Rhys-Evans P, Osborne MP, Pickles JO, Jeffries DJR, Pearse HAC. Early morphological and chemical changes induced by cisplatin in the guinea pig organ of Corti. *J Laryngol & Otol* 1986; 100; 1375-1383
- 75.- Riggs LC, Brummet RE, Guitjens SK, Matz GJ. Ototoxicity resulting from combined administration of cisplatin and gentamicin. *Laryngoscope* 1996; 106; 401-406
- 76.- Maiese K Walker RW, Gargan R, Victor JD. Intra-arterial cisplatin-associated optic and otic toxicity. *Arch Neurol* 1992; 49; 83-86
- 77.- Ghim TT, Davis P, Seo JJ, Crocker I O'Brien M, Krawiecki N. Response to neoadjuvant chemotherapy in children with pineoblastoma. *Cancer*, 1993; 72; (5); 1795-1800
- 78.- Kujansuu E, Rahko T, Punnonen R, Karma P. Evaluation of the hearing loss associated with cis-Platinum treatment by high frequency audiometry. *Gynecologic Oncology* 1989; 33; 321-322
- 79.- Allen GC, Tiu C, Koike K, Rithcey K, Kurs-Lasky M, Wax MK. Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 118(5); 584-588
- 80.- Probst R, Harris FP, Hausser R. Clinical monitoring using otoacoustic emissions *Br J Audiol* 1993; 27; 85-90
- 81.- Laurell G, Skedinger M. Changes of stapedius reflex and hearing threshold in patients receiving high-dose cisplatin treatment. *Audiology* 1990; 29; 252-261
- 82.- Brown RL, Nuss RC, Patterson R, Irey J. Audiometric monitoring of cisplatin ototoxicity. *Gynecologic Oncology*, 1983; 16; 254-262
- 83.- Helson L, Okonkwo E, Anton L, Cvitkovic E. Cisplatin ototoxicity. *Clin Toxicol* 1978; 13(4); 469-478

- 84.- Berruecos Tellez, Pedro. Clasificación cuantitativa de las pérdidas auditivas periféricas. Acta audiológica y foniátrica hispanoamericana, 1963; 5; 61-86
- 85.- O'Dwyer PJ, Johnson SW, Hamilton TC. Seccion 5: Cisplatin ann its analogues. Capitulo 19, Pharmacology of Cancer Chemotherapy pp 375-512, In: Principles & Practice of Oncology; DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, 5th Edition. Lippincot-Raven Publishers; Philadelphia 1997
- 86.- Carhart R Jerger JF. Preferred method for clinical determination of pure-tone thresholds. J Speech and hearing disorders 1959; 24; 330-345
- 87.- Ruiz L, et al. Auditory function in pediatric osteosarcoma pacientes treated with multiple doses of cis.diamminedichloropaltinum (II). Can Res 1989; 49; 742-744
- 88.- Hanley J, McNeil B. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology; 1982; 143; 29-36
- 89.- Hanley J, McNeil B. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. Radiology 1983; 148; 839-843
- 90.- Metz CE, Kronman HB. Statistical significance test for binormal ROC curves. J Math Psych 1980; 22; 218-243
- 91.- Dorfman DD, Alf E. Maximun likelihood estimation of parameters of signal detection theory and determination of confidence intervals-rating method data, J Math Psych 1969; 6; 487-496

12 Anexo

Efecto en la Audición de Dos formas Diferentes de Aplicar el Cis Diamino Dicloro Platino

Pag _____
N° _____

I Ficha de Identificación

Nombre: _____

1 N° Registro:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2 Edad (meses):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3 Fec. Nac.:	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4 Peso (kg):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	●	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5 Talla (cm):	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6 Género:	M	F				
7 Residencia:	D.F.	7.1	Otros			

dd/ mm /aa

a

9 Diagnóstico: _____

10 Tratamiento:

Quimioibx 10.0 (r a siguiente) Cirugibx 10.1 NO CONTINUAR; Radiobx 10.1 NO CONTINUAR;
 ADR_{0.1} VPX_{0.2} ABC_{0.3} DEF_{0.4} GH_{0.5} JKL_{0.6} NO CONTINUAR; CBL_{0.7} CddP_{0.8}

AUDIOGRAMAS

dd/ mm /aa		0.12	0.25	0.5	1	2	4	8		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	O.DER <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C	0 19
		O.IZQ. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C.	0 27

dd/ mm /aa		0.12	0.25	0.5	1	2	4	8		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	O.DER <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C	0 36
		O.IZQ. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C.	0 44

dd/ mm /aa		0.12	0.25	0.5	1	2	4	8		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	O.DER <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C	0 53
		O.IZQ. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C.	0 61

dd/ mm /aa		0.12	0.25	0.5	1	2	4	8		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	O.DER <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C	0 70
		O.IZQ. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C.	0 78

dd/ mm /aa		0.12	0.25	0.5	1	2	4	8		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	O.DER <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C	0 87
		O.IZQ. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C.	0 95

dd/ mm /aa		0.12	0.25	0.5	1	2	4	8		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	O.DER <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C	0 104
		O.IZQ. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C.	0 112

dd/ mm /aa		0.13	0.25	0.5	1	2	4	8		
<input type="text"/>	<input type="text"/>	O.DER <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C	0 121
		O.IZQ. <input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	A.U.C.	0 129

Ignacio Mora-Magaña

66

Efecto en la Audición de Dos formas Diferentes de Aplicar el Cis Diamino Dicloro Platino

Pag

N° _____

I Ficha de Identificación

Nombre: _____

dd/ mm/ aa 1 N° Registro:

130

N° de ciclo (curso): (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) 131

Dosis _____mg/m2 132 . Dosis administrada este ciclo: _____mg 133 Días Admon _____133.1

Dosis Acum: _____mg 134 Tiempo de Administración: _____hrs 135

Tipo de Administración: 136 Fraccionada () 0.1 En Bolo () 0.2

Aminoglucosidos: (NO) 137 (SI) 138: Amikacina() 0.1; Gentamicina() 0.2; Otro () 0.3.

Dosis: _____mg 139

dd/ mm/ aa

140

Dosis _____mg/m2 142 . Dosis administrada este ciclo: _____mg 143

Tipo de Administración: 145 Fraccionada () 0.1 En Bolo () 0.2

Aminoglucosidos: (NO) 147 (SI) 148: Amikacina() 0.1; Gentamicina() 0.2; Otro () 0.3.

Dosis: _____mg 149

dd/ mm/ aa

150

N° de ciclo (curso): (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12)

Dosis _____mg/m2 152 . Dosis administrada este ciclo: _____mg 153

Dosis Acum: _____mg 154 Tiempo de Administración: _____hrs 155

Tipo de Administración: 156 Fraccionada () 0.1 En Bolo () 0.2

Aminoglucosidos: (NO) 157 (SI) 158: Amikacina() 0.1; Gentamicina() 0.2; Otro () 0.3.

Dosis: _____mg 159

160

N° de ciclo (curso): (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) 161

Dosis _____mg/m2 162 . Dosis administrada este ciclo: _____mg 163

Dosis Acum: _____mg 164 Tiempo de Administración: _____hrs 165

Tipo de Administración: 166 Fraccionada () 0.1 En Bolo () 0.2

Aminoglucosidos: (NO) 167 (SI) 168: Amikacina() 0.1; Gentamicina() 0.2; Otro () 0.3.

Dosis: _____mg 169

dd/ mm aa

170

N° de ciclo (curso): (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) 171

Dosis _____mg/m2 172 . Dosis administrada este ciclo: _____mg 173

Dosis Acum: _____mg 174 Tiempo de Administración: _____hrs 175

Tipo de Administración: 176 Fraccionada () 0.1 En Bolo () 0.2

Aminoglucosidos: (NO) 177 (SI) 178: Amikacina() 0.1; Gentamicina() 0.2; Otro () 0.3.

Dosis: _____mg 179

Ignacio Mora-Magaña