



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



TITULO

***MODIFICACIONES EN LA FUNCIÓN AUDITIVA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON CÁNCER MANEJADOS CON CISPLATINO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE  
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ***

TESIS QUE PRESENTA

**DRA. YAMILETH GARCÍA ROJAS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
**COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA**

ASESORES MÉDICOS:

**DRA. CANDY SUE MÁRQUEZ ÁVILA**

**DRA. MARIA DE LOS ÁNGELES FIERRO EVANS**

ASESOR METODOLÓGICO:

**M. EN C. JOSÉ LUIS OLVERA GÓMEZ**

MÉXICO, D.F.

FEBRERO DE 2011.



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.

**DRA. DIANA MÉNEZ DÍAZ**

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS

**DRA. MARGARITA DELGADO SOLÍS**

MÉDICO ESPECIALISTA EN AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA  
ADSCRITA AL SERVICIO DE AUDIOLOGIA Y OTONEUROLOGIA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BERNARDO SEPULVEDA CMN SIGLO XXI IMSS  
PROFESOR TITULAR (UNAM) DEL CURSO UNIVERSITARIO DE  
LA ESPECIALIDAD DE COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA  
UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS

**ASESORES MÉDICOS**

**DRA. CANDY SUE MÁRQUEZ ÁVILA**

MÉDICO ESPECIALISTA EN AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA  
Y FONIATRÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA  
DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
PROFESOR ADJUNTO (UNAM) CURSO UNIVERSITARIO EN  
AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA.  
EDIFICIO DE REHABILITACIÓN

**DRA. MARÍA DE LOS ANGELES FIERRO EVANS**

MÉDICO ESPECIALISTA EN AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA  
ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE AUDIOLOGÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
EDIFICIO DE REHABILITACIÓN

**ASESOR METODOLÓGICO**

**M EN C. JOSÉ LUIS OLVERA GÓMEZ**

DIVISIÓN DE EVALUACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
EDIFICIO 'B' DE LA UNIDAD DE CONGRESOS, 4º PISO; CMN S XXI, IMSS

## AGRADECIMIENTOS

A mi mamá por ser mi ejemplo de fortaleza y perseverancia, por su comprensión e inagotable paciencia, por impulsarme para realizar mis proyectos y alcanzar mis metas, porque con su amor ha hecho de mi lo que soy.

A mis abuelitos (†) por haber sido pilares en mi vida con su amor y enseñanzas.

Dra. Margarita Delgado Solís, gracias por guiarme en el mundo de la Audiología y Otoneurología, por su enseñanza y apoyo para cumplir con mi formación y por darme la oportunidad y confianza para realizar proyectos que me han dejado gratas experiencias.

Dra. Candy Sue Márquez Ávila, gracias por compartir sus conocimientos y experiencia, por su disposición y respaldo para la realización de esta tesis y por brindarme siempre con una sonrisa amable su apoyo.

Dra. Mary Fierro, le agradezco por todo lo que he aprendido de la Audiología Pediátrica con usted, por darme la oportunidad de concluir este proyecto de investigación con la realización de mi tesis y por mostrarse siempre optimista y amigable para orientarme durante el trabajo.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. José Luis Olvera Gómez, por involucrarse de principio a fin en este proyecto de investigación y por tener en todo momento la disposición para orientarme en la realización del mismo.

## AGRADECIMIENTOS

Dra. Claudia Gutiérrez Camacho, gracias por el apoyo y las facilidades otorgadas para realizar este proyecto de investigación en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Agradezco a la Dra. Aurora Medina Sansón Jefa del Departamento de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez por otorgar las facilidades y acceso a la información de pacientes de su servicio para la realización de este estudio.

Departamento de Audiología del Hospital  
Infantil de México Federico Gómez

Dra. Silvia Ortiz, Técnicas Rebeca López y Paty García mil gracias por su cariño y apoyo, porque gracias a sus enseñanzas, despertaron en mí el interés por la Audiología pediátrica.

## INDICE

Resumen	.....	5
Introducción	.....	7
Marco teórico	.....	9
Antecedentes	.....	19
Planteamiento del problema	.....	45
Justificación	.....	46
Objetivos	.....	48
Hipótesis	.....	49
Metodología	.....	50
Plan de análisis	.....	55
Resultados	.....	57
Discusión	.....	73
Conclusiones	.....	78
Referencias bibliográficas	.....	80

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**  
**SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**  
**POSGRADO: COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA, Y FONIATRÍA**  
**SEDE: UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA**  
**GUTIÉRREZ” CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PRESENTA:** Dra. Yamileth García Rojas

**TÍTULO:** Modificaciones en la función auditiva de pacientes pediátricos con cáncer manejados con cisplatino en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**OBJETIVO:** Determinar mediante la realización secuencial de audiometría tonal liminar, audiometría tonal supraliminar y emisiones otoacústicas evocadas, cuáles son las modificaciones en la función auditiva de los niños con cáncer tratados con cisplatino en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**MATERIAL Y MÉTODO:**

Se realizó un estudio longitudinal, observacional, descriptivo y retrospectivo, en el que se incluyeron 42 pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de algún tipo de cáncer, tratados con cisplatino y valorados en el Departamento de Audiología del mismo hospital en el periodo comprendido de Enero de 2003 a Noviembre de 2008 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se realizó estadística descriptiva, estimando frecuencias y porcentajes para las variables de tipo cualitativa. Las variables cuantitativas se expresaron a través de medidas de tendencia central y de dispersión, como promedios y desviaciones estándar.

**RESULTADOS:** 37 pacientes (88.1%) presentaron ototoxicidad de acuerdo a los criterios de la American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). La cantidad total promedio administrada de cisplatino fue 421.16 mg/m<sup>2</sup>sc. Se evidenció una relación estadísticamente significativa entre la dosis acumulada de cisplatino y el deterioro en el umbral auditivo en las frecuencias agudas (4000Hz,  $p=0.001$  y 8000Hz,  $p=0.000$ ) y en las altas frecuencias al tercer estudio (10000Hz,  $p=0.002$ , 12500Hz,  $p=0.005$  y 16000Hz,  $p=0.008$ ). Se demostró que existe una correlación entre la dosis acumulada de cisplatino y la progresión de la hipoacusia. En las frecuencias altas la diferencia es significativa entre las diferentes mediciones ( $p=0.000$ ), mientras que en la audiometría tonal supraliminar, la diferencia solo se observó entre las mediciones 1 y 2 ( $p=0.001$ ), pero no así con la tercera en donde se identificó no significativa ( $p=0.814$ ). En el 20% de los pacientes hubo ausencia de respuesta a partir de la segunda evaluación con DPOEAs, lo cual evidencia daño subclínico en la función auditiva previo a la disminución en la audición evaluada por audiometría tonal.

**CONCLUSIONES:** La ototoxicidad es uno de los efectos adversos más frecuentes por el uso de cisplatino alcanzando cifras de hasta 90% de deterioro auditivo en series de casos. La hipoacusia neurosensorial afecta inicialmente las altas frecuencias pero que con el incremento en la dosis acumulada de cisplatino puede progresar a frecuencias agudas y medias. La audiometría tonal supraliminar y DPOEAs han mostrado ser muy útiles en estos casos ya que revelan de manera más temprana cambios en la función auditiva por lo que los protocolos de monitorización auditiva en pacientes tratados con cisplatino deben incluir estos estudios audiológicos.

**Palabras Clave:** Cisplatino, pacientes pediátricos, ototoxicidad, hipoacusia neurosensorial, audiometría, Emisiones otoacústicas evocadas por productos de distorsión (DPOEAs).

## INTRODUCCIÓN

Ototoxicidad puede ser ampliamente definida como la tendencia de ciertas sustancias, tanto tóxicas como sistémicas, de causar alteración funcional y daño celular a los tejidos del oído interno y especialmente en la porción final de las divisiones coclear y vestibular del VIII nervio craneal. Con menor frecuencia se encuentra daño a nivel del sistema nervioso central.<sup>1</sup>

Algunas células del sistema auditivo mueren durante el proceso normal de desarrollo. También, después de madurar, las células ciliadas y las fibras del nervio auditivo pueden morir por exposición a ruido intenso, a la ingestión o exposición a drogas ototóxicas o químicos tales como aminoglucósidos (kanamicina, amikacina, gentamicina), agentes anticancerosos (cisplatino, cis-diamino-dicloroplatino) y solventes orgánicos. Un punto importante es que las células ciliadas no se regeneran; por lo que la meta de los médicos audiólogos es prevenir la muerte celular en el sistema auditivo.<sup>4</sup>

Con la rápida expansión de la farmacología moderna, el número de medicamentos potencialmente ototóxicos se ha hecho bastante amplio. En términos relativos, se considera que la ototoxicidad no es común; sin embargo, genera gran interés y controversia para los médicos que tienen que tratar ciertas condiciones médicas que ponen en peligro la vida usando medicamentos potencialmente ototóxicos y para los investigadores de ciencias básicas quienes tratan de determinar el nivel celular y genético al cual se produce el daño para encontrar medidas que puedan prevenir o revertir el daño.<sup>1</sup>

El National Cancer Institute en 2007 estimó que 12,500 niños son diagnosticados con cáncer cada año en Estados Unidos de América. Los índices de supervivencia para los niños con cáncer ha incrementado significativamente en las dos décadas pasadas; 80.2% de niños diagnosticados antes de los 5 años, 78.3% de niños diagnosticados entre los 5 y 9 años de edad y 70.3% diagnosticados durante la adolescencia



sobrevivirán al cáncer, esto según la American Cancer Society (2008). Este incremento en el índice de supervivencia de los niños con cáncer, lleva a la necesidad de que los médicos estén familiarizados con los efectos a largo plazo del cáncer y de los protocolos de tratamiento para el cáncer.<sup>8</sup>

La quimioterapia empleada en pacientes pediátricos frecuentemente incluye al cisplatino, cuya ototoxicidad está bien documentada. Se ha reportado que ejerce efectos ototóxicos por alteración de los procesos biomecánicos de las células pilosas cocleares y daño en la estría vascular. En la actualidad la ototoxicidad del cisplatino puede ser detectada por la audiometría de tonos puros; sin embargo, éste método puede revelar las anormalidades a edades tardías, cuando las alteraciones en la función auditiva son irreversibles. Las emisiones otoacústicas se han utilizado con gran éxito para estudios de tamizaje auditivo en recién nacidos, éste método también puede ser de gran utilidad en la comprobación de los efectos ototóxicos de diversos medicamentos.<sup>14</sup>

## MARCO TEÓRICO

El oído tiene como función esencial analizar la amplitud, el rango frecuencial y la localización del origen de las señales auditivas. Pero a su vez necesita transmitir las a través de la gran densidad del medio líquido del oído interno, de manera tal que logren hacer vibrar la membrana basilar en forma suficiente para producir el fenómeno de la transducción del impulso mecánico a impulso bioeléctrico.<sup>15</sup>

El camino que siguen las señales acústicas comprende tres segmentos clásicos sucesivos, oído externo, oído medio e interno.<sup>15</sup> El oído está englobado dentro del hueso temporal y sus tres partes se encuentran bien diferenciadas.<sup>16</sup>

El oído externo se encarga de captar las ondas sonoras y dirigir las hacia la membrana timpánica. Consta de un pabellón auricular y del conducto auditivo externo, que está cerrado en su extremo interno por la membrana timpánica. El oído medio es una cavidad tallada dentro del hueso temporal que contiene una cadena de huesecillos. Entre el oído medio y el conducto auditivo externo se extiende la membrana timpánica. Esta parte del oído modula e intensifica la señal sonora y la transmite al oído interno. El oído interno, por su complejidad, recibe usualmente el nombre de laberinto. El laberinto óseo contiene en su interior al laberinto membranoso; esta estructura tiene una doble misión: es receptora periférica para la audición y el equilibrio.<sup>16</sup>

El oído interno es donde se ubica propiamente el órgano de la audición; está formado por la cóclea, que es una estructura de forma espiral formada por las células sensoriales y las células de soporte. Las células sensoriales forman parte del órgano de Corti, el cual está constituido por alrededor de dieciséis mil células sensoriales ordenadas en una fila de células ciliadas internas y tres de células ciliadas externas. El órgano de Corti se apoya sobre la membrana basilar, la cual presenta un cambio gradual en sus dimensiones, aumentando progresivamente su ancho y grosor desde la base hasta el ápex de la cóclea. Esta modificación en la estructura de la membrana basilar es la que le confiere sus propiedades como analizador de frecuencias, ya que

produce un decremento de diez mil veces en su rigidez desde la base hasta el ápex. Los desplazamientos de la membrana basilar hacen que las células ciliadas se muevan con relación a la membrana tectoria y, como resultado, sean excitadas o inhibidas dependiendo de la dirección del movimiento.<sup>17</sup>

El asentamiento de las células ciliadas sobre la membrana basilar obedece al principio del tonotopismo, en la zona proximal se localizan las células sensibles a las frecuencias agudas y en la zona distal, las más sensibles a frecuencias graves.<sup>15</sup>

Debido a las funciones químicas y físicas de las diversas células del órgano de Corti, las conexiones que se establecen entre las mismas son muy elaboradas y consisten principalmente en uniones apretadas, desmosomas y uniones puentes. Las uniones y adherencias se hallan en la superficie apical de las células, los desmosomas se concentran en las paredes laterales.<sup>15</sup>

La relación de las células ciliadas externas con la producción de las emisiones otoacústicas es esencial, al ser las únicas responsables del mecanismo de electromotricidad de la cóclea. Los movimientos de los estereocilios hacia la pared lateral producen excitación, mientras que los movimientos hacia la parte medial generan inhibición. Su función es la de abrir los poros de los canales iónicos del polo superior de las células ciliadas, con lo que se inicia el proceso de electromotricidad.<sup>15</sup>

Las células ciliadas internas tienen una función exclusivamente sensorial, y no participan para nada en el proceso de electromotricidad, no poseen ninguna especialización en la histología de su pared celular y muestran un 95% de inervación aferente.<sup>15</sup>

La *stria vascularis* es una compleja estructura multicelular, con una capa de células que contienen múltiples mitocondrias en la superficie de la endolinfa y varias capas de células basales en contacto con el ligamento espiral, y entre este tejido celular se encuentran los capilares sanguíneos y sus conexiones.<sup>15</sup>

## Composición de la endolinfa y la perilinfa

La endolinfa y la perilinfa difieren en su composición iónica. La endolinfa, a diferencia de otros líquidos extracelulares del organismo, tiene un alto contenido relativo de  $K^+$  y muy baja concentración de  $Na^+$  y de  $Ca^{2+}$ . En contraste, la perilinfa tiene una composición semejante a la del medio extracelular, esto es; una baja concentración relativa de  $K^+$  y altas concentraciones de  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$ .<sup>17</sup>

Un hecho relevante acerca de las diferencias de concentración iónica entre endolinfa y perilinfa, es que determinan una tendencia constante de los iones a moverse de un sitio al otro, generando una diferencia de potencial eléctrico entre ambos compartimentos. Este potencial de alrededor de +80 mV se ha denominado potencial endococlear y es fundamental en la transducción mecanoeléctrica.<sup>17</sup>

La endolinfa se produce esencialmente a nivel de la *stria vascularis*, estructura que desde el punto de vista morfológico y funcional presenta las características adecuadas para realizar tal función. En el transporte de  $K^+$  de la perilinfa a la endolinfa juegan un papel muy importante las células marginales de la *stria vascularis*. Se piensa que, gracias a la acción conjunta de la ATPasa de  $Na^+-K^+$ , del cotransportador  $Na^+-K^+-2Cl^-$  y a la presencia de canales de potasio rectificantes activados por ATP, es que se produce un flujo neto de  $K^+$  de la perilinfa a la endolinfa en contra de su gradiente de concentración.<sup>17</sup>

En conjunto, la homeostasis del líquido endolinfático es sumamente compleja y se encuentra sujeta a una fina regulación. Es por ello que una gran diversidad de fármacos y diversos bloqueadores de sistemas de transporte iónico, hasta neurotransmisores y algunas hormonas, pueden afectar la producción, composición y absorción de endolinfa.<sup>17</sup>

## **Fases de la transducción coclear**

El fenómeno de transducción de la cóclea transcurre por etapas sucesivas, en cada una de las cuales se produce una transformación de la forma de energía. Este fenómeno sucede en las siguientes fases:

*Fase 1:* Transducción de energía mecánica a energía eléctrica en las células ciliadas externas.

*Fase 2:* Transducción de energía eléctrica a energía mecánica en las células ciliadas externas.

*Fase 3:* Transducción de energía mecánica a energía eléctrica en las células ciliadas internas.<sup>15</sup>

## **Mecanismos de toxicidad en la cóclea**

Los mecanismos por los cuales las células mueren, han sido clasificados dentro de dos grupos generales: 1) Necrosis y 2) Apoptosis o muerte celular programada.<sup>4</sup>

- 1) Necrosis: Considerada un mecanismo celular pasivo, caracterizado por la formación de vacuolas en el citoplasma, segmentación de mitocondrias, dilatación del retículo endoplásmico y desintegración o pérdida de la integridad de la membrana celular y de la membrana de los organelos. La necrosis habitualmente es consecuencia de estrés celular o daño inducido por factores mecánicos.
- 2) Apoptosis o muerte celular programada: Es un proceso celular activo de muerte celular programada, caracterizado morfológicamente por deformación celular, desintegración de la membrana, fragmentación de la cromatina, fragmentación de DNA.

Otra vía de muerte celular que puede participar en la apoptosis es la vía mitocondrial o vía intrínseca. La vía mitocondrial puede ser activada en respuesta a agresiones extrínsecas a las células (por ejemplo radiación, drogas quimioterapéuticas y sustancias citostáticas) o intrínsecas (por ejemplo estrés oxidativo, daño del DNA, incremento celular de calcio). Esta vía se caracteriza por un incremento en la permeabilidad mitocondrial y un cambio en el potencial de membrana mitocondrial. Esta vía involucra a la familia de las proteínas Bcl-2. La principal de estas moléculas es la proteína Citocromo C, la cual está asociada al factor de activación de apoptosis y ATPd en la forma de complejo apoptosoma.<sup>4</sup>

Un mecanismo adicional de la activación de las proteínas, como el citocromo C, involucra el desequilibrio osmótico, que lleva a la expansión del espacio intramembranoso, desintegración de los organelos y la subsiguiente ruptura de la membrana celular externa. Las células que han sufrido ruptura de la mitocondria tienen riesgo de muerte por un mecanismo lento, no apoptótico, similar al de necrosis, debido a la pérdida del potencial de membrana, producción de altos niveles de especies de radicales de oxígeno y un rápido declive en la producción de adenosin trifosfato, además de la pérdida de citocromo C.<sup>4</sup>

El cisplatino es una droga efectiva en el tratamiento de muchas neoplasias. Tiene efectos secundarios importantes como neurotoxicidad, toxicidad gastrointestinal, neuropatía central, daño en la médula ósea y ototoxicidad.<sup>21</sup>

Se entiende por ototoxicidad las alteraciones reversibles o permanentes producidas por una sustancia sobre la morfología y función de las células sensoriales y estructuras de soporte del oído interno.<sup>18</sup>

En un principio la ototoxicidad era obviada debido a la escasa disponibilidad de medios terapéuticos de que disponía el médico. El desarrollo de la farmacología ha permitido la obtención de sustancias con los mismos efectos terapéuticos, pero con menor potencial ototóxico. A pesar de los avances en la farmacología, algunos

padecimientos requieren tratamientos agresivos en los que es necesario utilizar drogas con las que la acción ototóxica representa un mal necesario.<sup>18</sup>

Las alteraciones por ototoxicidad pueden afectar tanto la rama coclear como la vestibular del VIII nervio craneal. La cocleotoxicidad y la vestibulotoxicidad pueden presentarse juntas o por separado; pueden estar precedidas por acúfeno y vértigo, seguidos de hipoacusia o progresar insidiosamente. Los efectos pueden ser transitorios o permanentes o incluso progresivos mucho tiempo después de suprimir el agente causante.<sup>25</sup>

Se ha demostrado que la aplicación de cisplatino produce radicales libres de oxígeno, depleción de antioxidantes e incremento de la peroxidación lipídica en la cóclea. El incremento de aniones superóxido y peróxido de hidrógeno induce un influjo de iones calcio y cambios patológicos en las células cocleares hasta la muerte celular, manifestada como pérdida de células ciliadas externas e internas y como disminución de la audición.<sup>21</sup>

Clínicamente la monitorización audiológica para la ototoxicidad tiene principalmente dos objetivos. El más común es detectar los cambios ototóxicos antes que afecten la audición en las frecuencias de los rangos del lenguaje. Cuando los cambios se detectan en forma temprana, el médico puede considerar protocolos alternativos de tratamiento, con la posibilidad de utilizar medicamento menos ototóxicos. El segundo objetivo es monitorizar los cambios para que, cuando estos ocurran, y si no es posible modificar el tratamiento, el paciente y su familia sean asistidos para desarrollar estrategias que permitan mantener la comunicación. Estas estrategias pueden incluir consejo, estrategias de comunicación, amplificación y ayudas auditivas.<sup>1</sup>

Actualmente hay tres principales métodos de evaluación audiológica que permiten monitorizar la ototoxicidad: evaluación audiológica básica, audiometría de altas frecuencias y emisiones otoacústicas. Dependiendo del objetivo de la evaluación

y las características del paciente, pueden ser utilizadas separadamente o en combinación.<sup>1</sup>

Debido a la alta incidencia de hipoacusia en la población en general, es recomendable realizar una evaluación audiológica basal previa al uso de fármacos ototóxicos, ya que en muchos casos los familiares pueden atribuir inadecuadamente la hipoacusia al reciente tratamiento médico.<sup>1</sup>

### **Evaluación audiológica básica (Audiometría tonal)**

La evaluación audiológica básica no puede detectar cambios tempranos por ototoxicidad que sí detectan la audiometría de altas frecuencias y las emisiones otoacústicas. Sin embargo, evalúa la audición de los pacientes en el rango de las frecuencias del lenguaje, comunicación y reconocimiento de las palabras, detecta cuando existe componente conductivo en la hipoacusia y permite evaluar los cambios en la audición con el paso del tiempo. Un estudio básico debe incluir umbrales auditivos de tonos puros por vía aérea en el rango de frecuencias de 125 a 8000 Hz.<sup>1</sup>

### **Audiometría de altas frecuencias**

La audiometría de altas frecuencias evalúa los umbrales auditivos de la vía aérea en el rango de frecuencias por arriba de 8000 Hz. El rango de frecuencias a los que se extiende esta audiometría se encuentran entre los 10000 Hz y 20000 Hz, habitualmente permite detectar cambios inducidos por ototoxicidad por aminoglucósidos o por cisplatino antes de que éstos puedan ser detectados por audiometría en los rangos convencionales. La audiometría de altas frecuencias detecta generalmente en forma más temprana los cambios ocasionados por ototoxicidad, debido a que se afecta en forma inicial la vuelta basal de la cóclea o región de las altas frecuencias.<sup>1</sup>



## **Emisiones otoacústicas**

Las emisiones otoacústicas, otoemisiones acústicas o simplemente emisiones cocleares, son señales acústicas que pueden ser registradas en el conducto auditivo externo.<sup>15</sup>

Son señales generadas por las células ciliadas externas de la cóclea y transmitidas de la cóclea al oído medio y al conducto auditivo externo, donde son detectadas y registradas por un micrófono muy sensible. Las más comúnmente utilizadas son las transientes y las de productos de distorsión.<sup>1</sup>

Su presencia sugiere que la sensibilidad auditiva es normal en las inmediaciones de la frecuencia de la emisión, de hecho las OEAs no pueden registrarse en oídos con pérdidas auditivas mayores de 25-30 dB.<sup>26</sup>

Según se requiera o no una señal estímulo para lograr su registro, las OEAs se clasifican en dos tipos: evocadas y espontáneas.<sup>15</sup>

A su vez las emisiones evocadas se clasifican de la siguiente manera según el tipo de señal que se deba utilizar para investigarlas:<sup>15</sup>

- A. *Transitorias o transientes*: Utilizan como estímulo “click”.
- B. *Productos de distorsión*: Se utilizan dos tonos puros simultáneos.
- C. *Estímulo-frecuencia*: Utilizan un tono puro constante.

### ***Otoemisiones acústicas evocadas transientes (TOEAs)***

Fueron las primeras registradas por Kemp en 1977 y durante cierto tiempo fueron conocidas como los “ecos de Kemp”. Ocurren en respuesta a una señal de banda ancha (click o tono burst) y en oídos sanos. Se correlacionan con umbrales auditivos de hasta 25-30 dBHL, ya que no se registran cuando se superan estos niveles.<sup>15</sup>

La rapidez de su registro y alto grado de confiabilidad las convierten en el método de elección para el screening auditivo de los recién nacidos.<sup>15</sup>

### ***Otoemisiones acústicas evocadas por productos de distorsión (DPOEAs)***

Las DPOEAs son emisiones evocadas de una sola y determinada frecuencia, que aparecen en oídos sanos como respuesta a un estímulo consistente en dos tonos puro simultáneos, conocidos como F1 y F2.<sup>15</sup>

El espectro frecuencial en que pueden registrarse se encuentra entre los 500 Hz y los 8,000 Hz, y también aplicando la transformada rápida de Fourier se pueden visualizar en el marco de un sistema de coordenadas muy similar al audiograma tonal, denominado por esta razón “Diapagrama (DP-gram)”.<sup>15</sup>

Las emisiones otoacústicas por productos de distorsión, han demostrado ser las emisiones más sensibles en el monitoreo de pacientes sometidos a tratamiento con cisplatino. Se ha demostrado que los productos de distorsión presentan anomalías en las frecuencias agudas antes de que aparezcan alteraciones en las respuestas evocadas o en la audiometría. El objetivo de la monitorización de la audición a través de las emisiones otoacústicas es detectar los efectos de toxicidad previos a la instalación de la hipoacusia, y de esa manera poder limitar la dosificación o bien cambiar el medicamento.<sup>15</sup>

### ***Técnica de Registro de las Emisiones Otoacústicas***

Las OEAs se pueden registrar por medio de un micrófono pequeño que se acople en forma adecuada al conducto auditivo externo. El sonido recogido en el canal auditivo es amplificado y filtrado con objeto de eliminar diferentes sonidos fisiológicos con bandas por debajo de 300 a 500 Hz. La señal se envía a un analizador de frecuencias, se recogen múltiples muestras y se promedian para eliminar el ruido aleatorio.<sup>26</sup>

## **Protocolos para monitorizar ototoxicidad en pacientes pediátricos**

Evaluar los cambios por ototoxicidad en niños requiere especial atención, ya que preservar la audición en este grupo de población es particularmente crítico debido a que continúan adquiriendo lenguaje y habla y pueden tener una larga vida por delante.<sup>1</sup>

Se recomienda realizar una evaluación previa a recibir los medicamentos ototóxicos y antes de que el paciente esté utilizando conexiones intravenosas o equipos de monitoreo que pueden provocar un ambiente ruidoso e interferir con la evaluación. Para los pacientes con quimioterapia basada en cisplatino esto es generalmente posible ya que por lo regular las quimioterapias son programadas. Debido a que el cisplatino puede causar hipoacusia con una sola aplicación, realizar una evaluación basal es esencial. Las visitas subsecuentes pueden ser después de cada quimioterapia con cisplatino, dando un tiempo considerable para que el paciente se recupere del tratamiento y se encuentre libre de conexiones intravenosas y equipos de monitoreo.<sup>1</sup>

La quimioterapia a base de platino puede causar hipoacusia que llega a progresar unos meses después de interrumpir el tratamiento, por lo que se recomienda continuar monitorizando a estos pacientes. Estas evaluaciones pueden coordinarse con el médico tratante para realizarlas en las consultas médicas.<sup>1</sup>

## ANTECEDENTES

Ototoxicidad u ototoxicosis es el efecto nocivo que se produce sobre el oído causado por cualquier sustancia ingerida, inhalada, inyectada o desarrollada dentro del organismo que es capaz de provocar alteraciones órgano funcionales e incluso la muerte. Cuando los signos y síntomas son producidos por medicamentos, se considera ototoxicidad exógena y cuando se relaciona con estados metabólicos endógenos se habla de ototoxicidad endógena.<sup>2</sup>

Históricamente, este no es un fenómeno nuevo. Hace más de 200 años era bien conocida la presentación de acúfeno y sordera, luego de la ingesta de cantidades mayores a la normal de “chinchona bark”, que es el componente activo de la quinina, usado en el tratamiento contra la malaria. En 1822 se informó uno de los primeros casos de ototoxicidad: el Duque de Wellington, de 53 años, fue tratado por un curandero, quien lo intentó curar de una sordera irrigándole una sustancia caústica en el oído, con lo cual le provocó algiacusia y vértigo. La toxicidad potencial de otras sustancias como arsénico, alcohol, anilina y aceite de quenopodio, han sido reconocidos en forma similar.<sup>2</sup>

Con la rápida expansión de la farmacología moderna, el número de medicamentos potencialmente ototóxicos se ha hecho bastante amplio; en la Tabla 1 se agrupan las sustancias ototóxicas comúnmente utilizadas.

En términos relativos, se considera que la ototoxicidad no es común; sin embargo genera gran interés y controversia para los médicos que tienen que tratar ciertas condiciones médicas que ponen en peligro la vida usando medicamentos potencialmente ototóxicos y para los investigadores de ciencias básicas quienes tratan de determinar el nivel celular y genético al cual se produce el daño para encontrar medidas que puedan prevenir o revertir el daño.<sup>1</sup>

Se reconoce que varios factores hacen difícil establecer una relación causa-efecto, tanto clínicamente como en el laboratorio. Estas circunstancias pueden ser:<sup>2</sup>

- a. Los pacientes a menudo reciben varias drogas, solas o en combinación a un mismo tiempo.
- b. El efecto tóxico no comienza inmediatamente después de administrar la droga y no necesariamente termina después de suspender el tratamiento.
- c. Hay sustancias que son específicamente tóxicas para la cóclea.
- d. El carácter de la pérdida de la audición depende del fármaco y la dosis administrada.
- e. El tratamiento previo con un ototóxico, sensibiliza el órgano de Corti al siguiente tratamiento con otro.
- f. Las lesiones por trauma acústico sensibilizan el órgano de Corti al efecto de aminoglucósidos, la kanamicina es un ejemplo típico.
- g. Los pacientes que padecen insuficiencia renal crónica, son más vulnerables a las drogas ototóxicas.
- h. La edad, ya que varios estudios muestran mayor susceptibilidad en los extremos de la vida.

Los efectos ototóxicos son generalmente bilaterales y simétricos. Una excepción a la ototoxicidad simétrica es cuando el efecto tóxico es local, por sustancias en la cavidad timpánica. Ejemplos de esto son las gotas óticas que contienen medicamentos ototóxicos y las toxinas bacterianas producidas en los casos de otitis media crónica que causan efecto ototóxico.<sup>3</sup>

La ototoxicidad representa una importante limitación para el uso efectivo de algunas drogas en la quimioterapia moderna.<sup>9, 1</sup>

El cáncer en los niños entre la población general es raro y explica cerca del 1% de las neoplasias. Sin embargo, en el mundo desarrollado es la causa más habitual de muertes relacionadas con la enfermedad en la infancia, e implica un gran coste

económico y emocional. Cada año, en Estados Unidos, 150 de cada millón de menores de 20 años de edad reciben el diagnóstico de cáncer, con predominio de varones. En Europa, se estima que cada año, 157 de cada millón de menores de 20 años de edad desarrollan cáncer, principalmente varones. Las mayores tasas de cáncer se observan en los niños menores de 5 años y en los adolescentes de 15 a 19 años de edad, siendo bastante similares, e inferiores, las tasas de los niños de 5 a 9 años y los de 10 a 14 años.<sup>5</sup>

El sexo y las tendencias de edad pueden variar en los cánceres específicos; por ejemplo en la enfermedad de Hodgkin predominan los varones en los diagnosticados antes de los 15 años, y las mujeres en el grupo de 15-19 años.<sup>5</sup>

La supervivencia del niño con cáncer ha mejorado en forma significativa en los últimos 20 años, a tal grado que en Estados Unidos de Norteamérica se considera que el infante tiene la posibilidad de curación en más del 80%. Estas cifras pueden ser semejantes en México, siempre y cuando los niños con estos padecimientos sean tratados en instituciones de tercer nivel de atención. Sin embargo, una gran proporción de ellos nunca llega a instituciones especializadas y, por lo tanto, la mortalidad es elevada. En el momento actual, la mortalidad por cáncer infantil, en el ámbito mundial y en especial en México, pudiera disminuir si la prevención o detección temprana se realiza en forma sistemática.<sup>7</sup>

De las drogas usadas en la quimioterapia moderna, el cisplatino ocupa un rol único.<sup>1</sup> Ha sido ampliamente utilizado para tratar un gran espectro de tumores malignos de la infancia. Sin embargo; ha sido asociado con nefrotoxicidad y ototoxicidad. La ototoxicidad representa una importante limitación para el uso efectivo de este agente en algunos pacientes. El sitio en el que se centra la toxicidad son las células ciliadas externas de la cóclea, especialmente en la vuelta basal.<sup>9</sup>

**Tabla 1. Substancias Ototóxicas<sup>3</sup>**

<b>Clasificación</b>	<b>Substancias</b>
<b>Drogas</b>	
Aminoglucósidos	Estreptomina Gentamicina Kanamicina Tobramicina Amikacina Netilmicina
Diuréticos	Furosemide Ácido etacrínico
Drogas citostáticas	Cisplatino Ciclofosfamida
Macrólidos	Eritromicina Azitromicina
Otras	Salicilatos AINEs Quininas

<b>Toxinas industriales</b>	
Solventes	Aminobenzenos Compuestos de nitrobenzeno
Metales pesados	Mercurio Arsénico Plomo
Otros	Carbón Compuestos de fosfato orgánico Monóxido de carbono
Drogas	Alcohol Heroína Tabaco Cocaína

### **Ototoxicidad por salicilatos**

Los salicilatos son de las drogas más utilizadas a nivel mundial. El ácido acetil salicílico, comúnmente conocido como aspirina, es utilizado ampliamente por sus propiedades antiinflamatorias y antipiréticas. El ácido acetil salicílico se absorbe

rápidamente tras su administración por vía oral, y es hidrolizado en el hígado a su forma activa, el ácido salicílico.<sup>1</sup>

El uso de los salicilatos en su forma natural, de la corteza del árbol de sauce, data desde el siglo IV A.C. Hipócrates recomendaba su uso para combatir el dolor de parto. El ingrediente activo de la corteza del sauce, llamando salicin, fue investigado inicialmente por Leroux en 1829. Las propiedades antipiréticas de los salicilatos en forma de salicilato sódico, fue usada en 1875 para el tratamiento de la Fiebre Reumática. En 1899, Hoffman, un químico con Bayer, preparó el compuesto ácido acetil salicílico, que fue llamado Aspirina. Muller en 1877, fue el primero en identificar la ototoxicidad por altas dosis de salicilatos.<sup>1</sup>

#### *Farmacocinética de los salicilatos*

El ácido acetil salicílico, tras su administración por vía oral, es rápidamente absorbido en el estómago e intestino delgado. Sus niveles séricos se pueden detectar después de 30 minutos de su ingestión, alcanzando su pico a las 2 horas. Su biotransformación se lleva a cabo en el hígado y es excretado por los riñones. La vida media en el plasma del ácido acetil salicílico es de alrededor de 15 minutos; sin embargo, la vida media en plasma del salicilato es de 2 a 3 horas para dosis bajas y de 12 horas o más para dosis altas. Ishii y colaboradores en 1967 documentaron la rápida absorción de los salicilatos en la cóclea, detectándolos en la estría vascular y el ligamento espiral, después de una hora fue detectado alrededor de las células ciliadas externas y cerca del ganglio espiral. No se encontró acumulación específica en alguna estructura. Se evidenció que la rápida absorción del salicilato le permite alcanzar rápidamente la cóclea por medio de la vía de las arterias, por lo que se difunde fácilmente a todas las partes de la cóclea.<sup>1</sup>



## *Manifestaciones de ototoxicidad por salicilatos*

Las manifestaciones de toxicidad por salicilatos en humanos han sido bien documentadas: náusea, vómito, acúfeno, hipoacusia, cefalea, confusión mental, taquicardia y taquipnea han sido reportados.<sup>1</sup>

### Hipoacusia

La descripción clásica de hipoacusia neurosensorial inducida por salicilatos es una pérdida bilateral, simétrica de superficial a moderada, que puede afectar únicamente las altas frecuencias y que ocasionalmente puede llegar a ser reversible de 24 a 48 horas después de suspender la droga.<sup>1</sup>

Otros efectos inducidos por los salicilatos son alteraciones en la percepción de sonidos, que incluyen alteraciones en la detección espacial, deterioro de la habilidad para la discriminación fonémica e hipersensibilidad al ruido.<sup>4</sup>

### Acúfeno

El acúfeno inducido por salicilatos se caracteriza por ser tonal. Al medirlo ha sido identificado regularmente en las frecuencias de 7 y 9 kHz. Clínicamente, el acúfeno ha sido asociado con el inicio de ototoxicidad por salicilatos.<sup>1</sup>

Diferentes estudios han sido llevados a cabo para correlacionar los niveles séricos de salicilatos con el inicio del acúfeno. En 1973, Morgan y colaboradores reportaron que el acúfeno podría ser un indicador útil de ototoxicidad por salicilatos en pacientes normoacúsicos. Su estudio se realizó administrando ácido acetil salicílico a sus pacientes normoacúsicos y a los que tenían algún daño auditivo, incrementando la dosis del fármaco. Encontraron que todos los pacientes con audición normal

ocasionalmente desarrollaban acúfeno en comparación con 31% de los pacientes que tenían un daño auditivo previo. La mayoría de los pacientes desarrollaron acúfeno con niveles séricos mínimos de 19.6 mg/dL.<sup>1</sup>

Es importante notar que, a pesar de que la mayoría de los reportes documentan que el efecto tóxico de los salicilatos es reversible, también se han reportado casos de hipoacusia permanente inducida por aspirina.<sup>4</sup>

## **OTOTOXICIDAD POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS**

La ototoxicidad por antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es, en general similar a la de los salicilatos ya que son un grupo de componentes heterogéneos, con acciones terapéuticas y efectos secundarios similares a los de los salicilatos.<sup>1</sup>

Los AINES son ampliamente utilizados para el tratamiento de edema y daño tisular secundario a inflamaciones crónicas de las articulaciones como en la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante. Además de su acción analgésica y anti-inflamatoria, algunos AINES tienen actividad antipirética y consecuentemente son utilizados también en el tratamiento de la fiebre. La eficacia de los AINES está basada en su habilidad para reducir la síntesis de prostaglandinas, las cuales están asociadas a la regulación homeostática en el proceso de inflamación tisular y a la producción del dolor. Los AINES disminuyen la producción de prostaglandinas por medio de la inhibición de la biosíntesis de la enzima ciclo-oxigenasa (COX).<sup>4</sup>

Basándose en la habilidad que tiene este grupo de medicamentos para inhibir las dos isoformas de la enzima ciclo-oxigenasa (COX-1 y COX-2), los AINES son divididos en varias categorías que incluyen la tradicional o no selectiva y los agentes selectivos. El primer grupo inhibe indistintamente ambos tipos de COX, los representativos son ibuprofeno, indometacina y naproxeno. Los agentes selectivos únicamente bloquean la COX-2, en este grupo se incluyen el celecoxib y rofecoxib. A

pesar de los grandes beneficios que otorgan para el control del dolor, su seguridad ha sido cuestionada ya que se han asociado al incremento en el riesgo de infarto al miocardio y eventos vasculares.<sup>4</sup>

Al igual que los salicilatos, cuando se administran altas dosis de AINES pueden, en general, causar ototoxicidad reversible, manifestada con hipoacusia y acúfeno, que se recuperan al suspender el tratamiento. Sin embargo; aunque es extremadamente raro, es posible que pacientes aparentemente sanos puedan experimentar hipoacusia neurosensorial permanente después de un breve periodo ingesta de naproxeno.<sup>4</sup> Chapman en 1982 reportó una serie de cinco pacientes que sufrieron hipoacusia por naproxeno; sólo dos recobraron la audición normal al suspender el medicamento.<sup>1</sup> También se ha encontrado que los agentes del tipo indometacina, se asocian con la aparición de vértigo reversible.<sup>4</sup>

## **DIURETICOS DE ASA**

Los diuréticos de ASA son una clase de diuréticos ampliamente utilizados y frecuentemente asociados a ototoxicidad. Son utilizados en el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva, falla renal, cirrosis e hipertensión. Dentro de este grupo, la furosemida es ampliamente utilizada en UCIN en pacientes con broncodisplasia pulmonar, prematuros, infecciones, etcétera.<sup>1</sup>

Su composición les confiere propiedades saluréticas. Impiden la reabsorción de sodio y cloro en las células epiteliales del asa de Henle y en la porción proximal del túbulo renal. Furosemide, ácido etacrínico y bumetanida son los diuréticos de asa más comúnmente utilizados.<sup>1</sup>

Los estudios experimentales en animales han demostrado los mecanismos por los que los diuréticos de asa inducen ototoxicidad:<sup>1</sup>

- Edema de la estría vascular que condiciona cambios en los potenciales cocleares.
- Alteración en la morfología del saco endolinfático.
- Cambios en la estría vascular a nivel coclear y en las células oscuras del neuroepitelio vestibular.

## OTOTOXICIDAD POR DIURÉTICOS DE ASA

Se han reportado casos de hipoacusia transitoria y permanente, con afección en las altas frecuencias, en pacientes que recibieron diuréticos de ASA. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar ototoxicidad por diuréticos de asa son los nefrópatas, prematuros y los que los reciben en combinación con aminoglucósidos.<sup>1</sup>

La ototoxicidad por furosemide es la más frecuentemente documentada en pacientes que reciben bolos intravenosos o infusiones rápidas (más de 5 mg/minuto).<sup>1</sup>

La Bumetanida parece ser más potente como diurético y menos ototóxica que el furosemide, por lo que puede ser una buena alternativa en los casos de pacientes con datos sugestivos de ototoxicidad por furosemide.<sup>1</sup>

## AMINOGLUCÓSIDOS

Los antibióticos aminoglucósidos han sido parte integral en el armamento de drogas antibacterianas desde su descubrimiento en 1940s. Poseen una potente actividad contra bacilos gram-negativos y contra *Pseudomona aeruginosa*. Han mostrado efecto sinérgico con algunos B-lactámicos.<sup>1</sup>

Son compuestos naturales procedentes del *Streptomyces* o semisintéticos, con una estructura de un azúcar amino, unido a un anillo aminoglycol por enlaces glucósidos, poseen un pH alcalino y tienen una carga positiva (cationes). Los representantes de éste grupo son: Amikacina, Gentamicina, Kanamicina y Estreptomicina.<sup>1</sup>

Su efecto tóxico más frecuente es a nivel renal (15%). Se estima que provocan Cofeotoxicidad en un 5% y Vestibulotoxicidad (3%).<sup>4</sup>

Su mecanismo de acción es interrumpir de forma prematura la síntesis de proteínas a nivel de la subunidad ribosomal. Tras su administración, alcanzan al oído interno de 30 minutos a 3 horas. Los aminoglucósidos consiguen niveles más bajos en los líquidos laberínticos en comparación de la concentración plasmática, pero pueden persistir en éstos por meses.<sup>1</sup>

La lesión celular del oído interno se establece por una secuencia de acontecimientos que se describen en 5 etapas:<sup>18</sup>

1. La carga electrostática positiva que portan los aminoglucósidos, al alcanzar el espacio endolinfático se une a la carga negativa de las células sensoriales del oído interno provocando un bloqueo de los canales iónicos.
2. Etapa metabólica activa: Transporte endocítico activo del fármaco a través de la membrana celular mediante su unión fosfatidilinositol-4-5-bifosfato, originando su entrada autocatalítica dentro de la célula.

3. Etapa intracelular: El fármaco y el fosfatidilinositol se unirían al hierro formando un complejo activo que por catálisis libera radicales libres, los cuales alteran las funciones de las mitocondrias.
4. Inducción de la apoptosis. Los cambios se observan a las 6 horas de la intoxicación.
5. Degeneración retrógrada.

### **BASES BIOQUÍMICAS PARA LA SUSCEPTIBILIDAD PARA LA OTOTOXICIDAD POR AMINOGLUCÓSIDOS**

La mutación A1555 G en la subunidad mitocondrial 12S rRNA ha sido asociada con hipoacusia no sindrómica e hipoacusia inducida por aminoglucósidos. También se encontrado en la mutación 1494C-G1555. Ambas mutaciones condicionan que el RNA mitocondrial de estos genes sea muy similar al mRNA de las bacterias. La ototoxicidad por la mutación A1555G se restringe a la cóclea, no afecta al aparato vestibular.<sup>1</sup>

Cuando los aminoglucósidos alcanzan concentraciones elevadas en los líquidos del oído interno, producen una mayor susceptibilidad para alterar la síntesis de proteínas con el consecuente daño.<sup>1</sup>

## **DROGAS CITOSTÁTICAS**

En la actualidad la quimioterapia coadyuvante es el método que complementa sistemáticamente el tratamiento local diferentes tipos de cáncer. La naturaleza del tratamiento oncológico y sus métodos fundamentales cambia constantemente. Los protocolos clínicos exploran ahora genoterapias, manipulaciones del sistema inmunitario, estimulación de los elementos hematopoyéticos normales, inducción de la diferenciación en tejidos tumorales e inhibición de la angiogénesis.<sup>12</sup>

Los mismos fármacos utilizados en la terapia antitumoral citotóxica se han vuelto componentes importantes en regímenes inmunosupresores. En la actualidad los fármacos anticancerosos tienden a utilizarse en una fase más temprana del tratamiento, a menudo junto con radiación o cirugía; es entonces cuando los tumores son más curables y el paciente tiene mayor capacidad de tolerar el tratamiento.<sup>12</sup>

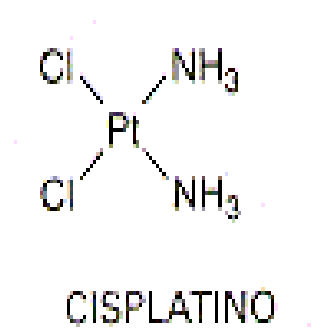


## CISPLATINO

En 1965 Rosenberg y colaboradores identificaron por primera vez los complejos de coordinación con platino como agentes citotóxicos. Advirtieron que una corriente aplicada entre dos electrodos de platino producía inhibición de la proliferación de E. Coli. Los efectos inhibidores en la réplica bacteriana fueron atribuidos más tarde a la formación de compuestos que contenían platino inorgánico en presencia de iones de amonio y cloruro. El cis-diaminodiclorplatino-II (cisplatino) fue la más activa de estas sustancias en sistemas tumorales experimentales, y ha resultado tener gran utilidad clínica.<sup>12</sup>

### **Química**

El cis-diamino-dicloro-platino II es un complejo inorgánico, hidrosoluble, que contiene un átomo de platino rodeado por dos átomos de cloro y dos moléculas de amonio en posición cis (ver figura 1). El II indica la valencia del platino.<sup>12</sup>



**Figura 1.** Estructura química del Cisplatino

### **Mecanismo de acción**

El cisplatino al parecer penetra en las células por difusión. Los átomos de cloruro pueden ser desplazados directamente por reacción con nucleófilos como los tioles; el reemplazo de cloruro por agua genera una molécula con carga positiva, que quizá sea la que se encargue de formar la especie activada del fármaco para reaccionar con ácidos nucleicos y proteínas. Los complejos de platino reaccionan con DNA y forman enlaces cruzados dentro de cada filamento y entre uno y otro filamentos.<sup>12</sup>

El daño en el DNA de las células y las alteraciones en la mitosis activan las vías de la apoptosis que causan la muerte celular.<sup>8</sup>

La especificidad del cisplatino en relación con la fase del ciclo parece diferir en diversos tipos de células, aunque durante la fase S son más intensos los efectos en los enlaces cruzados.<sup>12</sup>

### ***Farmacocinética***

Después de la administración intravenosa del cisplatino, alcanza sus picos máximos en plasma casi inmediatamente, y éstos empiezan a disminuir casi al 50% en 2 horas. El aclaramiento del cisplatino es trifásico, con una vida media de distribución de 13 minutos, una vida media de eliminación de 43 minutos, y una vida media terminal de 5.4 días. Aproximadamente el 25% de la dosis de cisplatino es eliminada del cuerpo durante las primeras 24 horas, con un aclaramiento renal del 90%.<sup>1</sup>

El cis-Diaminodiclorplatino-II (cisplatino) es uno de los más potentes agentes antitumorales disponibles.<sup>10</sup> Es un efectivo agente citostático que es comúnmente utilizado como tratamiento estándar para una variedad de neoplasias en humanos. La incorporación de cisplatino en los regímenes combinados ha dado como resultado un alto índice de cura.<sup>11</sup> Su uso se ve limitado por los severos efectos tóxicos, incluyendo ototoxicidad. El principal hallazgo patológico en el oído interno es la degeneración de las células ciliadas externas; de éstas la primera hilera en la vuelta basal son las que llegan a ser más severamente afectadas. La pérdida de las células ciliadas externas afecta dramáticamente tanto los umbrales auditivos como la habilidad para discriminar entre las diferentes frecuencias. Aunque el cisplatino es uno de los más potentes tóxicos para las células ciliadas externas, también puede causar hipoacusia por afección a otras estructuras del oído interno, como la estría vascular.<sup>10</sup>

### ***Dosis y vía de administración***

El cisplatino se expende para aplicación intravenosa. La dosis usual es de 20 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días o 100 mg/m<sup>2</sup> una vez cada cuatro semanas. Se han utilizado dosis hasta de 40 mg/m<sup>2</sup>/día, sólo o con ciclofosfamida, para el tratamiento de cáncer avanzado, pero resulta muy tóxico para el riñón, aparato auditivo y sistema nervioso central. Para evitar toxicosis se recomienda hiperhidratar al paciente antes de la quimioterapia. Para su administración se diluye la cantidad requerida en solución glucosada y salina, y se administra por vía intravenosa en un lapso de 6 a 8 horas.<sup>12</sup>

Un protocolo de estudio realizado por el Current Children's Oncology Group, en el que se administró dosis estándar de cisplatino de 20 mg/m<sup>2</sup>/día, en infusión por más de una hora, con hiperhidratación y diuresis con manitol concomitantes, se encontró evidencia que sugiere que la administración de la droga mediante infusión continua puede tener un efecto profiláctico, más seguro tanto para la ototoxicidad como para la toxicidad renal, que la administración en bolos.<sup>13</sup>

### ***Usos clínicos del Cisplatino***

El cisplatino es ampliamente utilizado en diversos tipos de cáncer de la infancia. El cisplatino y otros componentes de platino son usados en el tratamiento de cáncer de hueso, tejido conectivo y muscular, cerebro y tejido nervioso, cabeza, cuello, pulmón, ojos, riñón, glándulas suprarrenales, tejido linfático, hígado y tejido de órganos reproductores (tabla 2). Para los regímenes de tratamiento el cisplatino es administrado intravenoso; el tiempo de administración y dosis de cisplatino dependen del tipo específico de cáncer, grado de malignidad y presencia de metástasis.<sup>8</sup>

**Tabla 2. Tipos de Cáncer de la infancia tratados con Cisplatino y otros compuestos de platino<sup>8</sup>**

1. Hueso (Osteosarcomas)
2. Tejido conectivo y muscular (Rabdomiosarcomas)
3. Pulmón
4. Ojos (Retinoblastoma)
5. Riñón y glándulas suprarrenales (Tumor de Wilms)
6. Tejido linfático (Linfoma no-Hodgkin)
7. Hígado (Hepatoblastoma)
8. Tejidos de órganos reproductores (testicular, endometrial, ovario, cáncer cervicouterino)

### ***Efectos adversos del Cisplatino***

Los efectos adversos más comunes provocados por el uso de cisplatino incluyen náusea, vómito, pérdida del apetito, sabor metálico, alopecia y acúfeno. También puede causar alteraciones hidroelectrolíticas del tipo hipomagnesemia, hipokalemia e hipocalcemia. Otros efectos adversos más serios son nefrotoxicidad, neuropatía periférica, mielosupresión y ototoxicidad.<sup>8</sup>

La neurotoxicidad asociada al uso de éste fármaco incluye neuropatía sensorial periférica, hipoacusia neurosensorial para altas frecuencias y neuropatía autonómica, que con mayor frecuencia ocasiona constipación. En casos raros se ha observado encefalopatía. Se ha demostrado que la neuropatía es dosis dependiente y puede ocurrir en más del 80% de los pacientes quienes han acumulado una dosis mayor de 300 mg/m<sup>2</sup>. En más del 50% de los pacientes, la neurotoxicidad es irreversible.<sup>1</sup>

### ***Ototoxicidad por Cisplatino***

La ototoxicidad inducida por cisplatino causa hipoacusia habitualmente bilateral, que aparece primero en las frecuencias altas. La progresión a las frecuencias bajas puede ocurrir con la terapia continua. La hipoacusia es por lo regular simétrica, aunque puede ser asimétrica, y puede no aparecer hasta después de varios días de tratamiento. Los pacientes pueden experimentar algún grado de reversibilidad, pero en general, la hipoacusia es permanente. La pérdida auditiva suele ser gradual, progresiva y acumulativa o puede presentarse en forma súbita.<sup>4</sup>

### ***Mecanismo de la Ototoxicidad por Cisplatino***

El mecanismo de la ototoxicidad por cisplatino es multifactorial. Estudios en animales han demostrado que la disminución en la agudeza auditiva es parcialmente mediada por la generación de radicales libres y la inhibición de agentes antioxidantes. La formación de radicales altamente reactivos al oxígeno produce disminución del glutatión en la cóclea e incrementa la peroxidación de lípidos. La inducción de apoptosis por cisplatino en las células ciliadas está también implicada en la ototoxicidad. El cisplatino induce pérdida auditiva permanente, ligada a la degeneración coclear de las células ciliadas externas y la estría vascular.<sup>4</sup>

Diversos estudios han reportado que dosis bajas continuas de cisplatino provocan alteraciones en la estría vascular, que preceden al daño del órgano de Corti. El daño en la estría vascular ocurre inicialmente en las células marginales, con algunos cambios notorios en las células intermedias. La patología en la estría vascular está asociada con la disminución de los potenciales endococleares. En el órgano de Corti, dosis bajas de cisplatino causan primeramente daño en los estereocilios de las células ciliadas. Wright y Schaefer, igual que Commis y cols., observaron anomalías en los estereocilios que incluyen daño en la cubierta superficial, disrupción de las

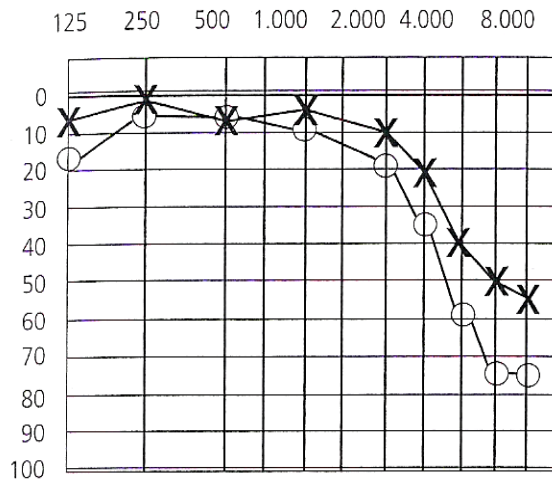
ligaduras, fusión, estiramiento o prolapso y formación de estereocilios gigantes. Grandes dosis de cisplatino provocan degeneración de las células ciliadas hasta causar extrusión de su citoplasma.<sup>1</sup>

La pérdida de las células ciliadas externas ocurre inicialmente en la región basal de la cóclea. Conforme el daño tóxico incrementa, la pérdida de células ciliadas progresa más apicalmente. La pérdida de células ciliadas externas es más pronunciada en la primera hilera y menos en la tercera. Las células ciliadas internas muestran daño y degeneración, sólo después de que las tres hileras de células ciliadas externas de la misma región han degenerado.<sup>4</sup>

Aunque se considera que la ototoxicidad por cisplatino está confinada exclusivamente a la cóclea, toxicidad vestibular por cisplatino ha sido asociada a degeneración de la mácula y las crestas. Huesos temporales removidos de pacientes con hipoacusia inducida por cisplatino han demostrado ampliamente fusión de las estereocilias, daño en la cubierta cuticular de las células ciliadas externas y pérdida extensa de las células en el laberinto vestibular de los especímenes estudiados con microscopía electrónica.<sup>4</sup>

### ***Características de la Ototoxicidad por Cisplatino***

La pérdida auditiva puede ser gradual, progresiva y acumulativa, sin embargo; puede presentarse en forma súbita.<sup>4</sup> Se caracteriza por una hipoacusia neurosensorial, que inicialmente es detectada en las frecuencias muy altas. La hipoacusia es bilateral y regularmente simétrica. El carácter de la hipoacusia para las altas frecuencias (> 2 kHz) dificulta la discriminación del lenguaje, especialmente en ambientes ruidosos. El aumento en la dosis acumulada ocasiona incremento en la severidad de la hipoacusia de las altas frecuencias con la consiguiente progresión a frecuencias más bajas (ver figura 2). Sin embargo; la administración de cisplatino en bolos, en pacientes susceptibles puede condicionar el inicio rápido y severo de hipoacusia.<sup>1</sup>



**Figura 2.** Audiometría tonal de paciente con carcinoma broncogénico después de su primer ciclo de quimioterapia.

En la actualidad la ototoxicidad por cisplatino puede ser detectada por la audiometría de tonos puros, sin embargo, éste método puede revelar las anomalías a edades tardías, cuando las alteraciones en la función auditiva son irreversibles.<sup>14</sup>

Debido a que la hipoacusia tiende a ocurrir en las altas frecuencias, su detección puede escaparse con la audiometría convencional. La toxicidad coclear puede ser detectada en estadios tempranos con audiometría para altas frecuencias (audiometría tonal supraliminar) más que con una prueba convencional audiológica. Fausti y cols. (1993) demostraron que 71% de las hipoacusias inducidas por cisplatino fueron detectadas inicialmente en frecuencias de 8000 Hz o más.<sup>4</sup>

Los potenciales provocados auditivos de tallo cerebral y las emisiones otoacústicas también pueden ser utilizados para evaluar el grado de audición y determinar la presencia de ototoxicidad por cisplatino en niños con cáncer.<sup>4</sup>

En diferentes estudios clínicos las emisiones otoacústicas evocadas por productos de distorsión se detectaron en más del 90% de sujetos con umbrales auditivos normales en la audiometría. La reducción en la amplitud de las emisiones otoacústicas refleja daño en los procesos de transducción de la cóclea.<sup>14</sup>

Otra manifestación de ototoxicidad por cisplatino es acúfeno, que puede ocurrir en 60% de los pacientes en terapia con cisplatino. El acúfeno no es predictivo de la hipoacusia. La presencia de acúfeno puede ser transitoria y desaparecer después de suspender la quimioterapia.<sup>1</sup>

Aunque la vestibulotoxicidad por cisplatino ha sido sujeto de varios estudios, no existe evidencia clara y consistente de toxicidad reportada. Los efectos vestibulotóxicos han sido encontrados solo en pacientes con cáncer en quienes el sistema vestibular fue previamente expuesto a agentes nocivos (por ejemplo terapia con antibióticos aminoglucósidos) sin relación a la quimioterapia con cisplatino.<sup>1</sup>

La incidencia reportada de ototoxicidad por cisplatino en niños va de 26% a más del 90%, con una variación influenciada por el tratamiento y factores relacionados al paciente. Los datos de los reportes clínicos pueden dificultar la comparación de los pacientes, dosis, esquemas de tratamiento y método de administración. La dosis acumulada prolongada, la radiación craneal previa, edad temprana, hipoacusia preexistente y disfunción renal han sido citados como factores que incrementan el riesgo para ototoxicidad.<sup>20</sup>



## CICLOFOSFAMIDA

Pertenece al grupo de los agentes de alquilación. Su efecto citostático general es intervenir en la proliferación celular, en particular en la síntesis de DNA y en la división celular.<sup>12</sup>

Por vía oral se absorbe adecuadamente. Es activada por el sistema del citocromo P450 del hígado. Se detectan concentraciones máximas en plasma una hora después de ingerido el fármaco, y la vida media plasmática es de siete horas.<sup>12</sup>

### ***Aplicaciones terapéuticas***

La ciclofosfamida suele administrarse por vías oral o intravenosa. Las dosis recomendadas varían ampliamente, lo que hace necesario consultar en cada caso los protocolos publicados sobre la dosificación de esta sustancia. Como agente único se recomienda una dosis oral diaria de 100 mg/m<sup>2</sup> durante 14 días. Para combatir carcinomas y linfomas se utiliza una dosis mayor de 500 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa, en combinación con otros medicamentos.<sup>12</sup>

### ***Toxicidad clínica***

La náusea y el vómito son frecuentes y aparecen tanto si se administra el fármaco por vía oral como por vía intravenosa. También puede haber úlceras en la mucosa, mareos breves, hiperpigmentación cutánea y con menor frecuencia fibrosis pulmonar intersticial.<sup>12</sup>

## **IFOSFAMIDA**

Es un análogo de la ciclofosfamida, se activa por hidroxilación anular en el hígado. En la actualidad se ha probado el uso en combinación de ifosfamida con otros fármacos contra el cáncer testicular de células germinativas, y se utiliza ampliamente en sarcomas de niños y adultos.<sup>12</sup>

### ***Toxicidad clínica***

Puede causar cistitis hemorrágica, náusea, vómito, anorexia, leucopenia, nefrotoxicosis perturbaciones en el sistema nervioso central. En casos graves, la toxicidad neurológica incluye coma y muerte.<sup>12</sup>

## **METOTREXATE**

Es un fármaco inhibidor de la dihidrofolato reductasa, inhibe también indirectamente las enzimas que dependen del folato en la síntesis de novo de la purina y del timidilato.<sup>12</sup>

Se utiliza ampliamente para la inducción de la remisión de múltiples patologías. Se han observado efectos beneficiosos en sujetos con osteosarcoma y micosis fungoide, y cuando se usa como parte de un protocolo de combinación contra linfomas de Burkitt y otros no Hodgkin y carcinomas de glándulas mamaria, cuello y cabeza.<sup>12</sup>

### ***Toxicidad clínica***

Los efectos tóxicos primarios del metotrexate se manifiestan en la médula ósea y el epitelio intestinal. Otros efectos adversos son alopecia, dermatitis, neumonitis intersticial, nefrotoxicosis y deficiencia de la ovogénesis o la espermatogénesis.<sup>12</sup>

## ETOPÓSIDO

El etopósido es uno de los dos derivados glucósidos semisintéticos de principio activo podofilotoxina, que muestra notable actividad terapéutica en algunas neoplasias del ser humano.<sup>12</sup>

La administración oral de etopósido ocasiona una absorción variable del fármaco, 50% en promedio. Cerca del 40% de la dosis administrada se excreta intacta por la orina. Las concentraciones de etopósido en el líquido cefalorraquídeo son de 1 a 10% de las correspondientes en el plasma. Sus principales aplicaciones en el tratamiento de tumores testiculares, en combinación con bleomicina y cisplatino y en el carcinoma de células pequeñas de pulmón, en combinación con cisplatino o solo.<sup>12</sup>

### ***Toxicidad clínica***

Un efecto tóxico del etopósido que limita su dosificación es la leucopenia, que alcanza su grado máximo entre 10 y 14 días de uso. La trombocitopenia es menos frecuente. Hasta el 55% de los pacientes que reciben etopósido por vía intravenosa pueden cursar con náusea, vómito, diarrea y estomatitis.

## DOXORRUBICINA

La doxorubicina o hidroxildaunorubicina es un fármaco ampliamente utilizado en la quimioterapia del cáncer. Es ampliamente conocida como Adriamicina por su presentación comercial. Es un antibiótico de la familia de las antraciclinas, con una relación estructural cercana a la daunomicina, siendo como ésta última un intercalante del ADN.<sup>12</sup>

Se usa habitualmente en el tratamiento de gran variedad de formas de cáncer. El mecanismo de acción de la doxorubicina es complejo y aún no está plenamente esclarecido, aunque se piensa que actúa mediante intercalación en el ADN. Se sabe

que al intercalarse, inhibe la biosíntesis de macromoléculas al estorbar el avance de la enzima topoisomerasa II, que desenrolla el ADN en la transcripción.

La doxorubicina se usa habitualmente en el tratamiento de algunas leucemias y en el linfoma de Hodgkin, así como en el cáncer de vejiga, de mama, estómago, pulmón, ovarios, tiroides, sarcoma de tejido blando, mieloma múltiple y otros.<sup>4,12</sup>

### ***Toxicidad clínica***

Entre los efectos secundarios agudos de la doxorubicina están la náusea, el vómito y las arritmias. También puede producir neutropenia, así como alopecia completa. Cuando la dosis acumulada de doxorubicina alcanza los 550 mg/m<sup>2</sup>, el riesgo de desarrollar efectos secundarios cardiacos se incrementa dramáticamente. La cardiotoxicidad por doxorubicina se caracteriza por un declive dosis-dependiente en el número de mitocondrias y en la oxidación fosforilativa. Las especies reactivas de oxígeno, generadas por la interacción de la doxorubicina con el hierro pueden dañar los miocitos (células cardiacas), provocando la pérdida de miofibrillas y la vacuolización citoplasmática.<sup>12</sup>

### CRITERIOS PARA DEFINIR OTOTOXICIDAD

La variabilidad en los criterios usados para definir ototoxicidad también afecta el reporte de la incidencia. Los criterios para la terminología de los efectos adversos del Instituto Nacional de Cáncer (CTCAE por sus siglas en inglés) definen a la ototoxicidad en grados (ver tabla 3). Esta clasificación ha sido cuestionada por no hacer una consideración específica para la hipoacusia de altas frecuencias.<sup>20</sup>

<b>Tabla 3. Definición de Ototoxicidad. Criterios y grados.</b>		
<i>ASHA CRITERIOS DE OTOTOXICIDAD</i>	<i>NCI CTCAE GRADOS DE OTOTOXICIDAD</i>	<i>GRADOS DE HIPOACUSIA DE BROCK</i>
(A) 20 dB o una pérdida mayor en el umbral de tonos puros en una frecuencia.	Grado 1: Umbral límite o pérdida de 15-25 dB en relación con la prueba basal, promedio de dos o más frecuencias contiguas en al menos un oído.	Grado 0: Umbral de audición menor a 40 dB en todas las frecuencias.
(B) 10 dB o una pérdida mayor en el test de dos frecuencias adyacentes.	Grado 2: Umbral límite o pérdida > 25-90 dB, promediando dos frecuencias continuas en al menos un oído.	Grado 1: Umbral de 40 dB o mayor en 8,000 Hz.
(C) Pérdida en la respuesta de 3 frecuencias consecutivas en el test donde las respuestas previamente fueron obtenidas.	Grado 3: Hipoacusia suficiente para indicar intervención terapéutica, incluyendo auxiliares auditivos (ejemplo >20 dBHL bilateral en las frecuencias del habla; >30 dBHL unilateral; requerir servicios adicionales relacionados a lenguaje-habla).	Grado 2: Umbral de 40 dB o mayor en 4,000 y 8,000 Hz.
	Grado 4: Indicación para implante coclear y requerimiento de servicios adicionales de lenguaje-habla.	Grado 3: Umbrales de 40 dB o mayores de 2,000 a 8,000 Hz.
		Grado 4: Umbrales de 40 dB o mayores de 1,000 a 8,000 Hz.
ABREVIATURAS: ASHA, American Speech-Language-Hearing Association; NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; HL Hearing level.		

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las modificaciones en la función auditiva de los niños con cáncer manejados con cisplatino?

## JUSTIFICACIÓN

El cáncer en los niños es raro y explica cerca del 1% de las neoplasias. Las neoplasias más habituales son la leucemia, los tumores del sistema nervioso central (SNC) y los linfomas, que abarcan cerca del 57% de los casos en los menores de 20 años de edad en Europa y el 62.6% de los casos de la misma cohorte de edad en Estados Unidos.

Informes realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), demuestran que la incidencia de cáncer en menores de 15 años ha aumentado en más del 200% en los países en desarrollo. La edad de aparición de los tumores depende del país, principalmente en las leucemias y linfomas.<sup>6</sup>

En México, el impacto social y económico que provoca actualmente el cáncer en niños y adolescentes representa que, del 65 al 90% de las familias sin seguridad social, no cuente con recursos económicos para su atención y tengan que enfrentarse a gastos catastróficos (gastos excesivos por razones de salud que exponen a los hogares a la pérdida de sus ahorros, al endeudamiento, al sacrificio del consumo de otros bienes básicos, como la educación, la vivienda, o incluso a la pérdida del patrimonio familiar) o al abandono del tratamiento por falta de recursos.<sup>6</sup>

La incidencia de cáncer en menores de 15 años en México es de 122/millón/año. De tal manera que se presentaron 7,686 casos nuevos por año en menores de 18 años en el 2001 y, por lo tanto, el número acumulado teórico se incrementa cada año.<sup>7</sup>

La prevalencia en México de este grupo de enfermedades de la infancia representa el 5% de todos los padecimientos malignos de la población general, probablemente con una tasa mayor que la de los países industrializados. Sin embargo, a pesar de la baja prevalencia de estas enfermedades en el contexto del cáncer en la población general, nuevamente más de la mitad de los mexicanos están por debajo de los 18 años de edad, esto constituye un problema de salud.<sup>7</sup>

Tres cuartas partes de las neoplasias malignas de la infancia son curables con las medidas terapéuticas disponibles, incluyendo cirugía, radioterapia, quimioterapia y, recientemente, terapia molecular.<sup>7</sup>

De todas las drogas utilizadas en la quimioterapia moderna, el cisplatino ocupa un rol único, causando ototoxicidad en un gran porcentaje de pacientes tratados con éste.<sup>1</sup>

El cisplatino es ampliamente utilizado para tratar un amplio espectro de tumores malignos en la infancia. Sin embargo; ha sido asociado con nefrotoxicidad y ototoxicidad. La ototoxicidad representa una importante limitación para el uso efectivo de estos agentes en algunos pacientes. El sitio de la toxicidad se concentra principalmente en las células ciliadas externas dentro de la cóclea, especialmente en su vuelta basal.<sup>9</sup>

La ototoxicidad por cisplatino se caracteriza por hipoacusia neurosensorial para las altas frecuencias, bilateral e irreversible, que a veces puede asociarse a acúfeno transitorio o permanente. El grado de hipoacusia depende de la dosis total administrada, en un inicio la hipoacusia ocurre en las frecuencias altas. El daño renal se presenta a edad temprana en estos pacientes, por lo que la exposición a otras drogas ototóxicas y la susceptibilidad individual, son factores de riesgo asociados.<sup>9</sup>

Considerando que la incidencia de ototoxicidad después de la administración de cisplatino, puede ser tan alta como del 50%, y que los niños parecen tener mayor riesgo que los adultos, resulta de gran importancia monitorizar la función auditiva de estos pacientes durante su tratamiento, ya que la hipoacusia tiene un gran impacto en la educación, integración social y desarrollo de la personalidad de los niños que sobreviven al cáncer.<sup>9</sup>



## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Reportar los cambios en la función auditiva de los niños con cáncer tratados con cisplatino en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Determinar mediante la realización secuencial de audiometría tonal liminar, audiometría tonal supraliminar y emisiones otoacústicas evocadas por productos de distorsión, cuáles son las modificaciones en la función auditiva de los niños con cáncer tratados con cisplatino en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Cuantificar el grado de pérdida auditiva de los niños con cáncer tratados con cisplatino con la monitorización audiológica integral, después de recibir quimioterapia con cisplatino.
3. Analizar qué factores influyen en la susceptibilidad a la ototoxicidad en los pacientes pediátricos con cáncer del Hospital Infantil de México Federico Gómez tratados con cisplatino.

## **HIPOTESIS**

El uso de cisplatino en niños y adolescentes con cáncer puede inducir pérdida auditiva en por lo menos el 10% de los casos,<sup>8</sup> identificándose hipoacusia neurosensorial, bilateral e irreversible, que se manifiesta inicialmente en las frecuencias altas y que evoluciona en relación con el uso repetido de cisplatino.<sup>9</sup>

## METODOLOGÍA

- a) **Diseño del estudio:** Se realizó un estudio longitudinal, observacional, descriptivo y retrospectivo.
- b) **Universo:** Se incluyeron niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad, del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de algún tipo de cáncer, que hayan sido manejados con Cisplatino como parte de su tratamiento antineoplásico en el periodo comprendido de Enero de 2003 a Noviembre de 2008 y que tuvieran al menos dos valoraciones del Servicio de Audiología Pediátrica de dicho hospital, documentadas en su expediente clínico.
- c) **Muestra:** Se tomaron todos los expedientes de los pacientes con cáncer que acudieron a consulta al Servicio de Audiología Pediátrica, que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **Criterios de Inclusión:**

- a. Niños y adolescentes de 4 a 17 años de edad, con diagnóstico de cáncer tratados en el hospital Infantil de México "Federico Gómez" de Enero de 2003 a Noviembre de 2008, que durante su tratamiento médico hayan recibido cisplatino como parte de su quimioterapia.
- b. Que cuenten con valoración audiológica del servicio de Audiología Pediátrica durante y/o después de haber recibido cisplatino.
- c. Que se les hayan realizado al menos dos valoraciones audiológicas que incluyan audiometría tonal liminar, audiometría tonal supraliminar y emisiones otoacústicas evocadas y que se encuentren documentadas en el expediente clínico.

### **Criterios de No Inclusión:**

- a. Niños y adolescentes con diagnóstico de hipoacusia de cualquier etiología previo al diagnóstico de cáncer.
- b. Niños y adolescentes manejados con cisplatino a los que no se les haya realizado más de una audiometría tonal.
- c. Pacientes que hayan recibido radioterapia en cabeza y/o cuello previa a la quimioterapia.
- d. Pacientes con antecedente de infección aguda o crónica de oído.
- e. Niños y adolescentes con antecedente de cirugía de oído previa al tratamiento con cisplatino.

### **Criterios de eliminación:**

- a. Que no haya información en los expedientes clínicos.
- b. Que no hayan acudido a por lo menos dos estudios audiológicos.

### **d) Variables:**

#### Género:

**Definición conceptual:** Condición orgánica, masculina o femenina, que definen a un ser humano.

**Definición operacional:** Se expresó como hombre o mujer según lo reportado en el expediente clínico.

**Tipo de variable:** Cualitativa nominal.

1) Masculino.

2) Femenino

**Fuente de información:** Expediente clínico.

Edad:

**Definición conceptual:** Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.

**Definición operacional:** Se establecerá el tiempo que ha vivido una persona medido en años por la información de la cédula institucional.

**Escala de medición:** Cuantitativa discreta.

**Unidad de medición:** Años de vida cumplidos al momento del estudio.

**Fuente de medición:** Expediente clínico.

Hipoacusia Neurosensorial:

**Definición conceptual:** Hipoacusias que ocurren por lesión del órgano de Corti, alteración de las vías acústicas o por trastornos en el córtex cerebral auditivo.

**Definición operacional:** Se estableció el grado de pérdida auditiva por medio de audiometría tonal liminar, audiometría tonal supraliminar y emisiones otoacústicas evocadas por productos de distorsión (DPOAEs) recabadas del expediente clínico. La audiometría tonal y la tonal supraliminar se realizaron con técnica habitual y condicionada por juego según la edad de los pacientes.

Para este estudio, se determinó el grado de hipoacusia basándose en los criterios de la American Speech-Language-Hearing Association, mediante la evaluación con audiometría de tonos puros en las frecuencias de 125 a 16,000 Hz. Se establecen 3 grados según los cambios audiológicos:

- A. Disminución de 20 dB o más en una sola frecuencia.
- B. Disminución de 10 dB o más en dos frecuencias adyacentes.
- C. Pérdida de la respuesta en tres frecuencias consecutivas en las cuales previamente se había obtenido.

No existen criterios universales aceptados para establecer los cambios por ototoxicidad en las emisiones otoacústicas evocadas por productos de distorsión. Para fines de este estudio, se consideró como daño por ototoxicidad a la ausencia de respuesta en las DPOAEs, en las frecuencias en las que existía respuesta en las evaluaciones previas.

**Tipo de variable:** Cualitativa ordinal.

- 1) Audición normal. Percepción auditiva de un sujeto que no encuentra ninguna dificultad para la comunicación verbal ni para el desarrollo de sus actividades en el entorno sonoro de su vida social y laboral habitual.
- 2) Hipoacusia o sordera. Defecto funcional que ocurre cuando un sujeto pierde la capacidad auditiva, en menor o mayor grado.
- 3) Umbral auditivo. Estimulo sonoro más débil que es capaz de percibir un determinado oído (derecho o izquierdo).
- 4) Hipoacusia neurosensorial. Hipoacusias que ocurren por lesión del órgano de Corti (sorderas cocleares, hipoacusia sensoriales o cocleopatías), por alteración en las vías acústicas (hipoacusias retrococleares) o por trastornos en el córtex cerebral auditivo (hipoacusias corticales).
- 5) Hipoacusia transmisión o de conducción. Hipoacusias que acontecen por lesión del aparato transmisor de la energía sonora.
- 6) Hipoacusias mixtas. Sordera originada por varias lesiones coexistentes, que afectan al mismo tiempo al oído medio y a la cóclea, las vías y los centros de la audición.
- 7) Hipoacusia superficial o leve. Pérdida de la audición menor de 30 dB.
- 8) Hipoacusia moderada. Pérdidas de la audición en las que el umbral de audición se sitúa entre 30 y 50 dB.
- 9) Hipoacusia severa. Cuando la pérdida de audición es de más de 50 dB y menos de 80 dB.
- 10) Hipoacusia profunda. Pérdidas auditivas de más de 80 dB. <sup>19</sup>

**Fuente de información:** Expediente clínico.

## Ototoxicidad:

**Definición conceptual:** Capacidad de algunas sustancias químicas que presentan para dañar la función auditiva, ya sea en forma definitiva o transitoria.

**Definición operacional:** Se estableció el daño en la función auditiva por el uso de fármacos ototóxicos (cisplatino), recabando datos del tratamiento con quimioterapia del expediente clínico.

### **Tipo de variable:**

- 1) Cocleotoxicidad. Alteración funcional de la división coclear del VIII nervio craneal por sustancias ototóxicas.
- 2) Vestibulotoxicidad. Alteración funcional de la división vestibular del VIII nervio craneal por sustancias ototóxicas.

La severidad de la hipoacusia por ototoxicidad fue determinada mediante el sistema de Brock et al y el National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Events, que establece cinco grados:

GRADO	UMBRAL AUDITIVO
0	< 40 dBHL de 500-8,000 Hz
1	≥ 40 dBHL en 8,000 Hz
2	≥ 40 dBHL de 4,000-8,000 Hz
3	≥ 40 bBHL de 2,000-8,000 Hz
4	≥ 40 dBHL de 1,000-8,000 Hz

## ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva, estimando frecuencias y porcentajes para las variables de tipo cualitativa. Las variables cuantitativas se expresaron a través de medidas de tendencia central y de dispersión, como promedios y desviaciones estándar.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico Excell y el SPSS 15.

La estadística inferencial se realizó a través de prueba t de student, chi cuadrada con un valor de significancia de  **$p=0.01$** , y regresión logística lineal con valor de significancia de  **$p=0.05$** .



## RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS

### Recursos Humanos:

- 1.- Médico Residente de Audiología, Otoneurología y Foniatría
- 2.- Médico Adscrito de Audiología Pediátrica
- 3.-Jefe del Departamento de Audiología y Foniatría
- 4.- Asesor metodológico

### Recursos Físicos:

- 1.- Consultorio de Audiología
- 2.- Cabina sonoamortiguada
- 3.- Audiómetros:

Cabina 1: Audiómetro marca Interacustics, modelo Clinical Audiometer AC40, auriculares para audiometría tonal liminar TDH49P y para audiometría supraliminar auriculares KossR/80.

Cabina 2: Audiómetro marca Amplaid, modelo 319 Type I IEC 645 ISO 389, auriculares para audiometría tonal liminar TDH39P y para audiometría supraliminar auriculares Telephonics.

- 4.-Equipo de emisiones otoacústicas marca GSI, modelo Audera, con sonda de inserción.
- 5.-Expedientes clínicos
- 6.-Hojas blancas
- 7.-Lapiceros
- 8.-Computadora

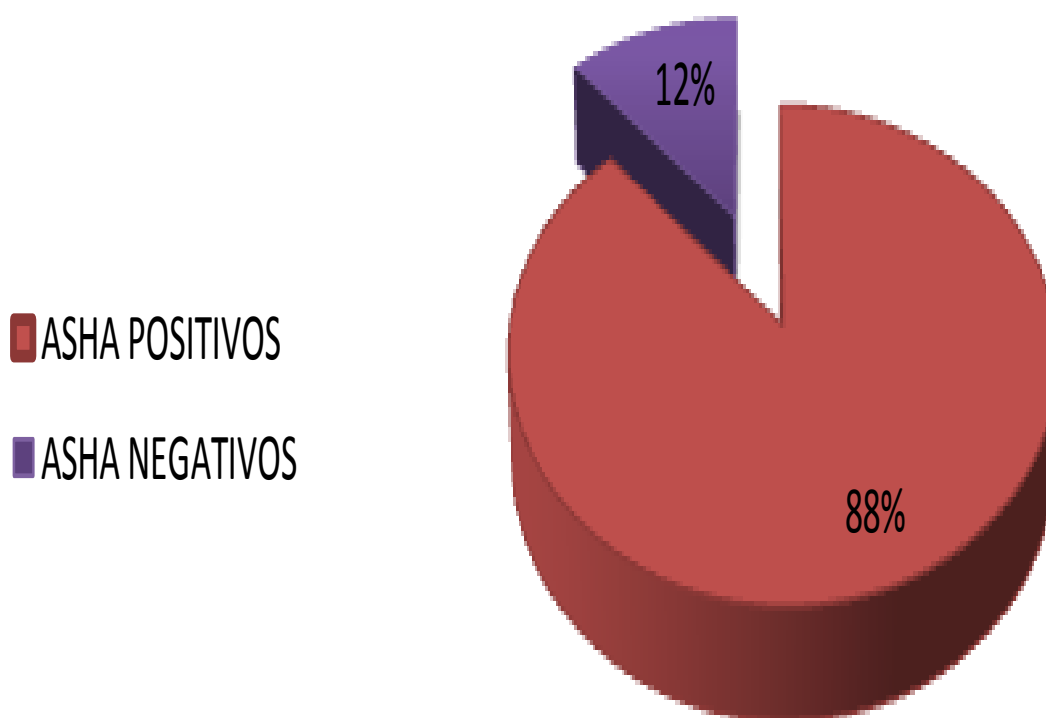
Los recursos económicos fueron financiados por la investigadora responsable y los recursos materiales utilizados son con los que cuenta el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## RESULTADOS

Se revisaron 140 expedientes de niños y adolescentes con cáncer, tratados con cisplatino en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, que acudieron al Departamento de Audiología de dicho hospital en el periodo comprendido de Enero de 2003 a Noviembre de 2008. De los casos revisados 42 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

De los 42 casos, 37 pacientes (88.1%) presentaron ototoxicidad de acuerdo a los criterios de la American Speech-Language-Hearing Association (ASHA).

**Gráfica 1.**  
**Porcentaje de pacientes que presentaron ototoxicidad según los criterios de la ASHA**



Para el análisis de las variables se estudiaron los 37 casos (100%) que se incluyeron según los criterios de la ASHA.

El rango de edad de los casos fue de 4 a 17 años, con un promedio de edad de 10.8 y desviación estándar de 3.3 años. En cuanto a la distribución por género, fueron más frecuentes los hombres en 20 casos (54.1%), ver gráfica 2.

**Gráfica 2.**  
**Distribución por género en los pacientes con ototoxicidad**



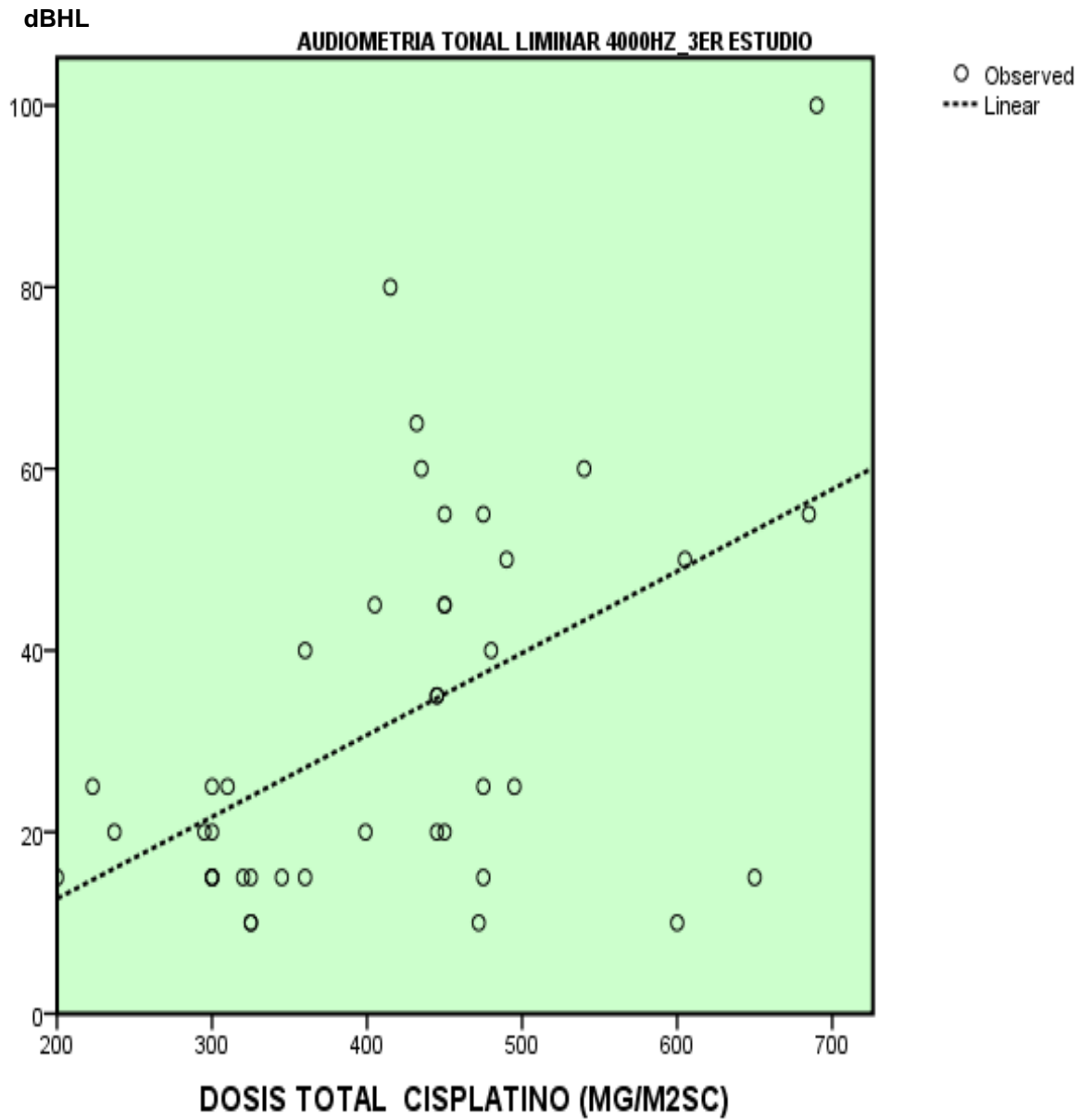
Los 37 casos recibieron cisplatino como parte de su esquema de tratamiento. La cantidad promedio de medicamentos utilizados, incluyendo cisplatino, fue 2.19, los cuales se administraron en 2 a 3 dosis (promedio 2.76 dosis). La dosis inicial administrada en promedio fue de 150.49 mg/m<sup>2</sup>sc ( $\pm$ 31.272) y la dosis final promedio 154.46 mg/m<sup>2</sup>sc ( $\pm$ 34.540). La cantidad total administrada de cisplatino fue 421.16 mg/m<sup>2</sup>sc ( $\pm$  118.41). En la tabla 4 se agrupan estos valores.

**Tabla 4.**  
**Dosis administrada de**  
**Cisplatino a pacientes que**  
**presentan ototoxicidad**

DOSIS INICIAL DE CISPLATINO (mg/m <sup>2</sup> sc)		DOSIS FINAL DE CISPLATINO (mg/m <sup>2</sup> sc)		DOSIS TOTAL DE CISPLATINO (mg/m <sup>2</sup> sc)	
Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar
150.49	31.272	154.46	34.540	421.16	118.941

La prueba de regresión logística evidenció una relación estadísticamente significativa entre la dosis acumulada de cisplatino y el deterioro en el umbral auditivo en las frecuencias agudas (4000Hz,  $p=0.001$  y 8000Hz,  $p=0.000$ ) y en las altas frecuencias al tercer estudio (10000Hz,  $p=0.002$ , 12500Hz,  $p=0.005$  y 16000Hz,  $p=0.008$ ), como se muestra en la figura 3, en el tercer estudio de audiometría tonal liminar en la frecuencia de 4000 Hz se encontró que la mayor incidencia de deterioro auditivo estaba en los pacientes que recibieron dosis iguales o mayores a 400 mg/m<sup>2</sup>sc de cisplatino.

Figura 3.  
Relación entre la dosis acumulada de cisplatino y el deterioro en el umbral auditivo en la frecuencia de 4000 Hz



En las figuras 4 y 5 también se evidencia mayor pérdida auditiva en las frecuencias de 8000 y 10,000 Hz cuando aumenta la dosis de cisplatino.

Figura 4.  
**Relación entre la dosis acumulada de cisplatino y el deterioro en el umbral auditivo en la frecuencia de 8000 Hz**

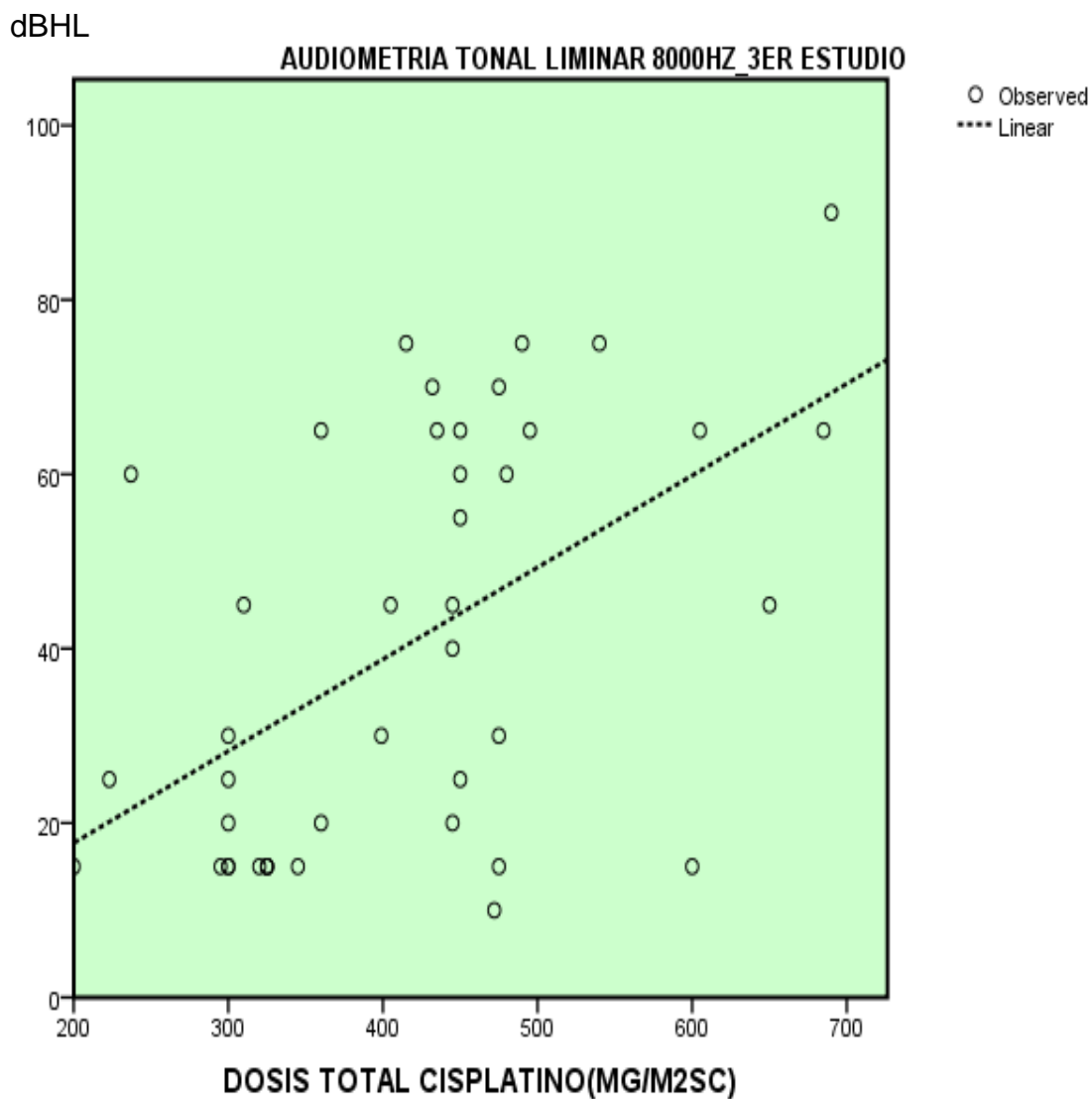
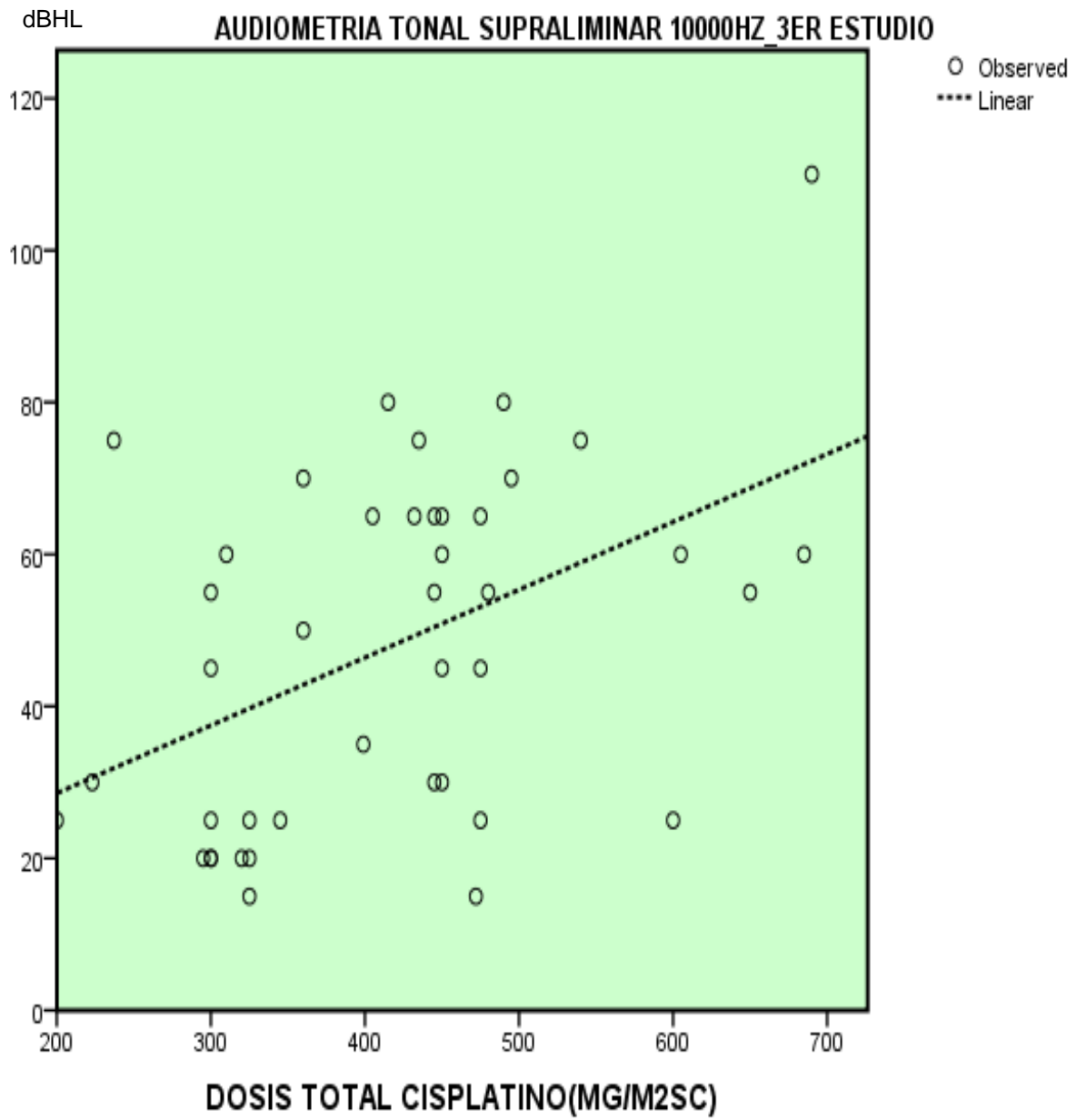


Figura 5.  
Relación entre la dosis acumulada de  
cisplatino y el deterioro en el umbral auditivo  
en la frecuencia de 10,000 Hz



En las figuras 6 y 7 analizando el comportamiento de la audición al evaluar las frecuencias de 12,500 y 16,000 Hz, se observa que existe un número mayor de pacientes que muestran deterioro auditivo con dosis iniciales de cisplatino, con respecto a los hallazgos en las frecuencias de 4,000, 8,000 y 10,000 Hz, pero al igual que en el resto de las frecuencias, conforme se incrementa la dosis del fármaco aumenta la pérdida auditiva, dosis iguales o mayores a 400 mg/m<sup>2</sup>sc predisponen a mayor deterioro auditivo.

Figura 6.  
**Relación entre la dosis acumulada de cisplatino y el deterioro en el umbral auditivo en la frecuencia de 12,500 Hz**

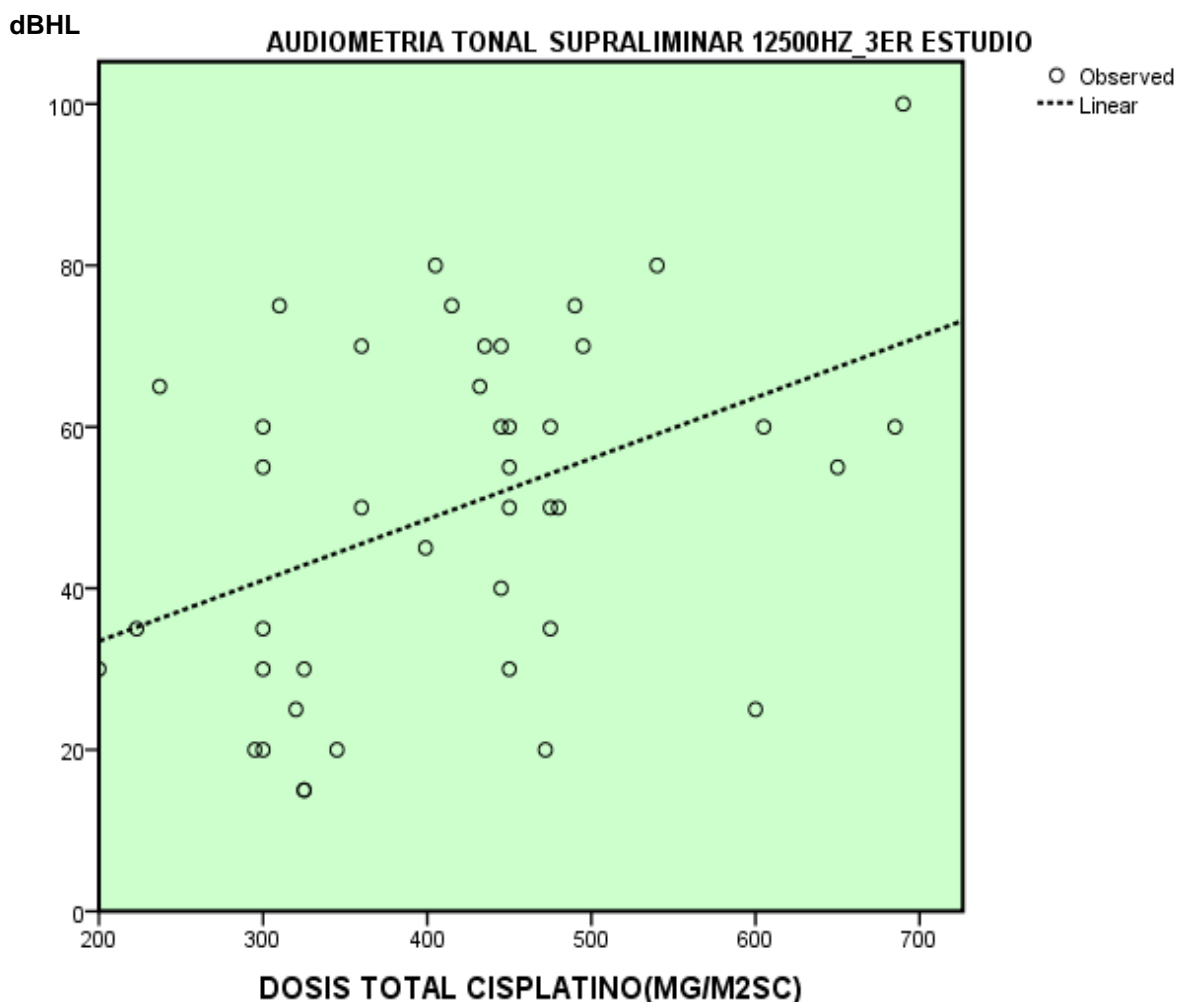
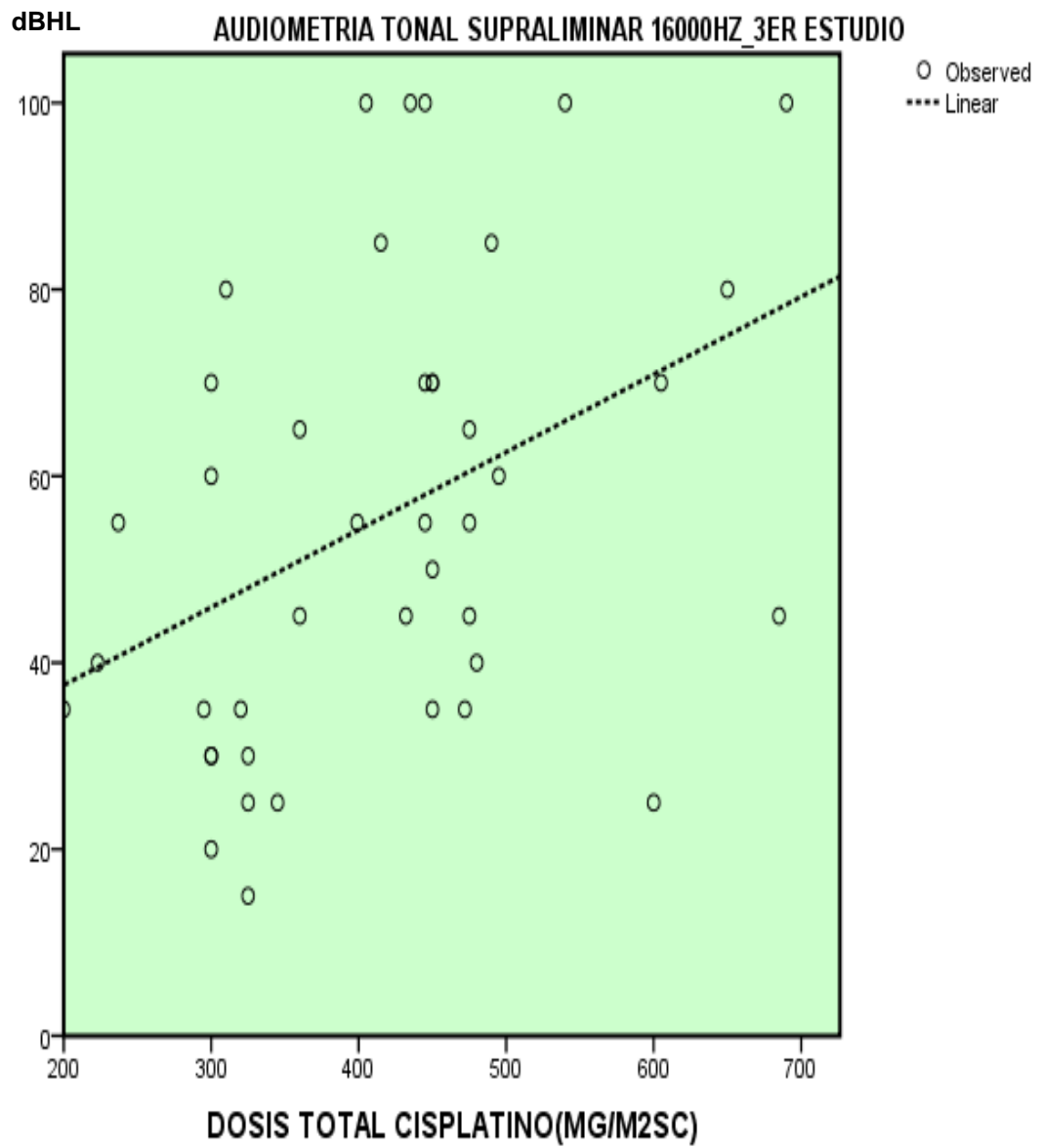


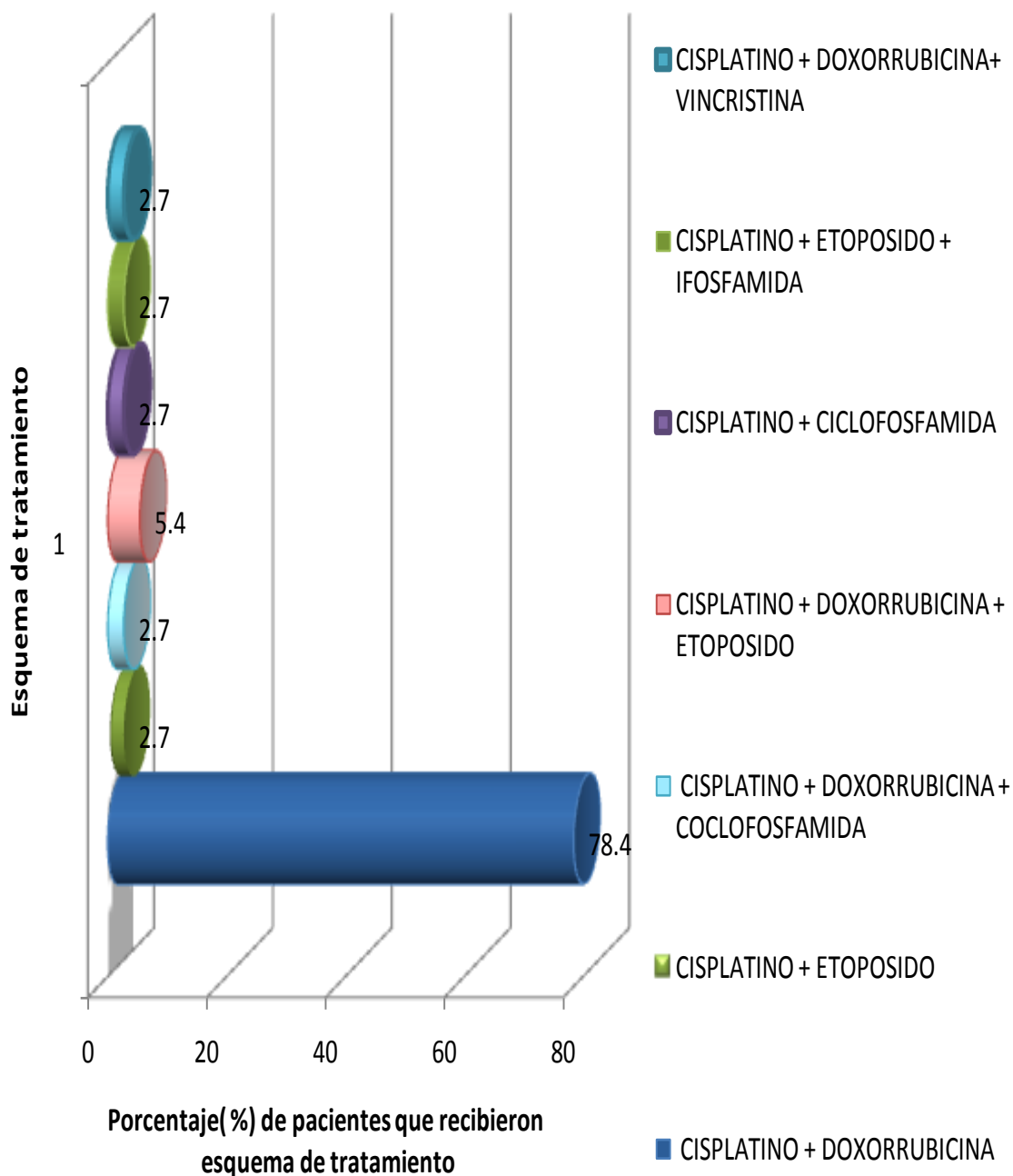


Figura 7.  
Relación entre la dosis acumulada de  
cisplatino y el deterioro en el umbral  
auditivo en la frecuencia de 16,000 Hz



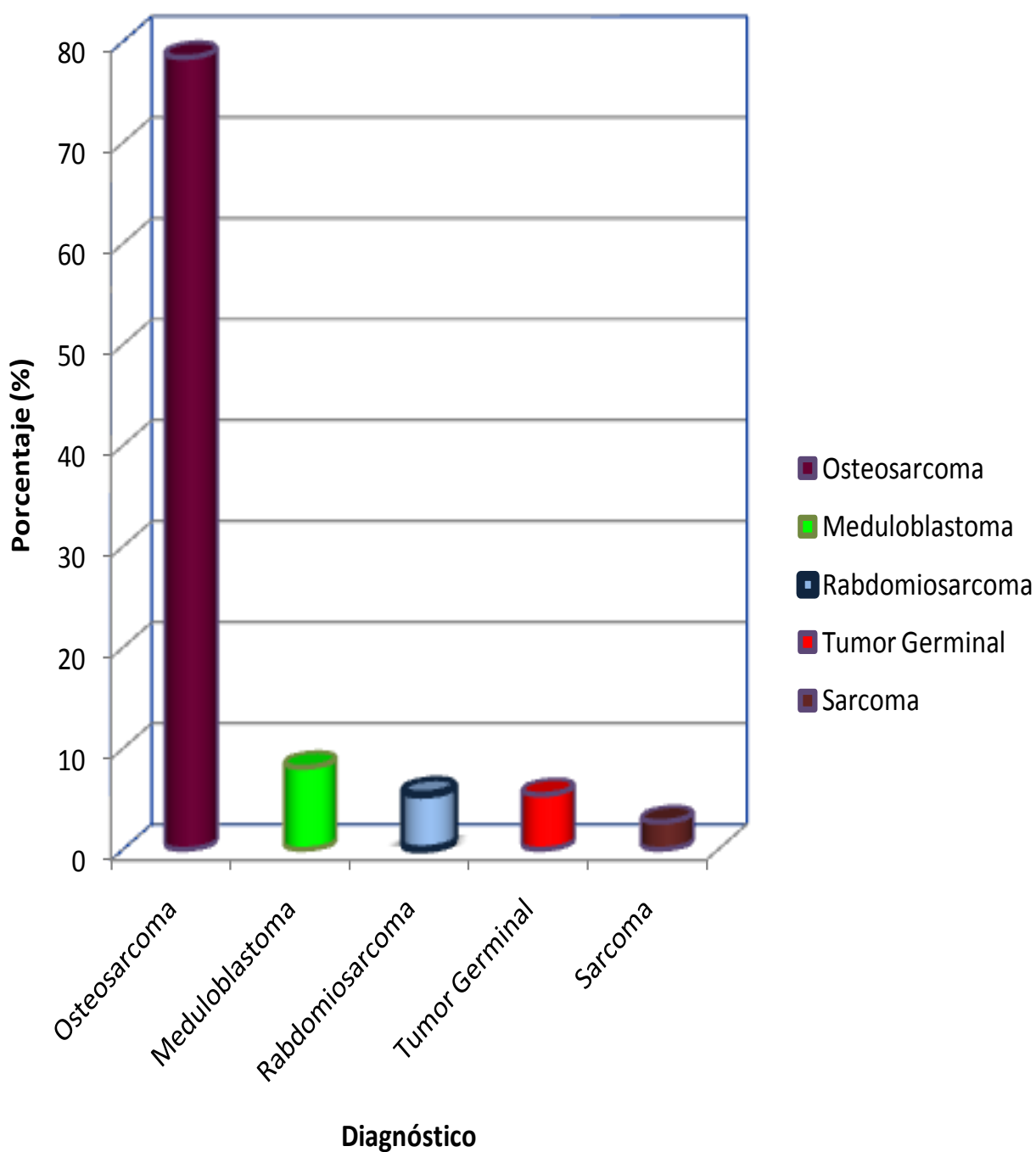
Se utilizaron 7 diferentes esquemas de quimioterapia, en los cuales se combinó cisplatino con uno o dos fármacos. El esquema utilizado con mayor frecuencia fue Cisplatino + Doxorrubicina en 78.4% de los casos (29 pacientes). En la gráfica 3 se especifican los esquemas de tratamiento y el porcentaje de pacientes tratados con cada uno ellos.

**Gráfica 3.**  
**Porcentaje de uso de los diferentes esquemas de quimioterapia con los que fueron manejados los casos**



En cuanto al diagnóstico, el identificado con mayor frecuencia fue osteosarcoma en 29 pacientes (78.4%), seguido de meduloblastoma en 3 pacientes (8.1%), resto ver la gráfica 4.

**Gráfica 4.**  
**Frecuencia de presentación de diagnósticos de**  
**pacientes tratados con Cisplatino**



Todos los casos fueron evaluados en forma secuencial, realizando dos o tres evaluaciones audiológicas durante su tratamiento con cisplatino, que incluyeron audiometría tonal liminar, audiometría tonal supraliminar y emisiones otoacústicas evocadas por productos de distorsión.

En los 37 pacientes (100%) se observaron modificaciones en los umbrales auditivos (tabla 5), los cuales fueron evidentes desde la primera evaluación en la audiometría tonal supraliminar (10, 12.5 y 16 kHz). Con la administración repetida de cisplatino, y aumento de la dosis acumulada del fármaco, se observó modificación también en las frecuencias agudas (4,000 y 8,000 Hz) a partir de la segunda evaluación (ver gráfica 5), lo cual demuestra que existe una correlación entre la dosis acumulada de cisplatino y la progresión de la hipoacusia.

Al realizar la prueba estadística *t student* para muestras dependientes, no se identifica diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) al contrastar las diferentes evaluaciones de las frecuencias bajas. Al contrastar las frecuencias medias existe diferencia significativa solo entre la evaluación 2 y la tercera ( $p = 0.01$ ), en el caso de las frecuencias altas la diferencia es significativa entre las diferentes mediciones ( $p = 0.000$ ), mientras que en la audiometría tonal supraliminar, la diferencia solo se observó entre las mediciones 1 y 2 ( $p = 0.001$ ), pero no así con la tercera en donde se identificó no significativa ( $p = 0.814$ ).

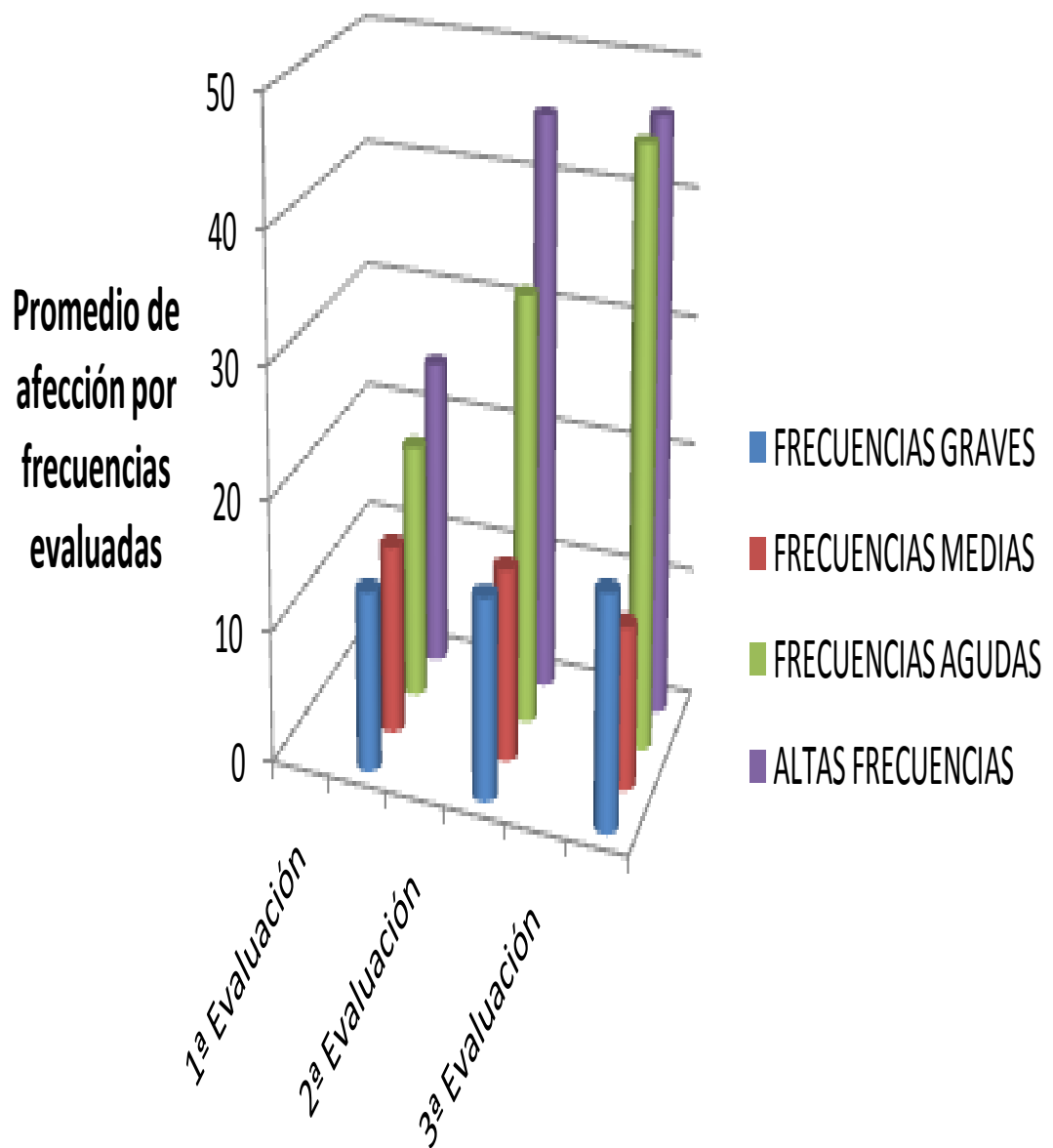
**Tabla 5. Promedio de pérdida auditiva por evaluación con audiometría tonal liminar y supraliminar**

AUDIOMETRÍA TONAL LIMINAR							AUDIOMETRÍA TONAL SUPRALIMINAR	
FRECUENCIAS	FRECUENCIAS GRAVES		FRECUENCIAS MEDIAS		FRECUENCIAS AGUDAS		ALTAS FRECUENCIAS	
EVALUACIÓN	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar
1ª Evaluación	13.70	3.22	14.49	6.963	19.81	13.455	24.19	15.853
2ª Evaluación	15.27	6.526	14.68	7.620	33.16	18.44	45.14	19.144
3ª Evaluación	17.62	8.453	12.34	7.00	45.72	20.33	46.16	30.096

\*Prueba **t student** para muestras dependientes no significativa; # significancia estadística solo entre la segunda y tercera medición (p=0.01); ¤ significancia estadística entre las diferentes mediciones (p=0.000); significancia estadística solo entre la primera y segunda medición (p=0.001).

**Gráfica 5.**

**Promedio de afección por frecuencias con cada evaluación audiológica.**



Las emisiones otoacústicas evocadas por productos de distorsión (DPOAEs) se encontraron presentes en el 89.2% de los casos (33 pacientes) en la primera evaluación. Al igual que los hallazgos en las evaluaciones por audiometría tonal, a partir de la segunda evaluación se observaron modificaciones en la respuesta. Se encontraron en 40.5% de los casos (15 pacientes) en la segunda evaluación y en 24.3% (9 pacientes) en la tercera evaluación (ver tabla 6).

Al realizar la prueba de chi cuadrada, se identifica diferencia estadísticamente significativa en la primera ( $p=0.000$ ) y tercera evaluación ( $p=0.000$ ), no así en la segunda ( $p=0.537$ ).

**Tabla 6. Respuesta obtenida en DPOAEs**

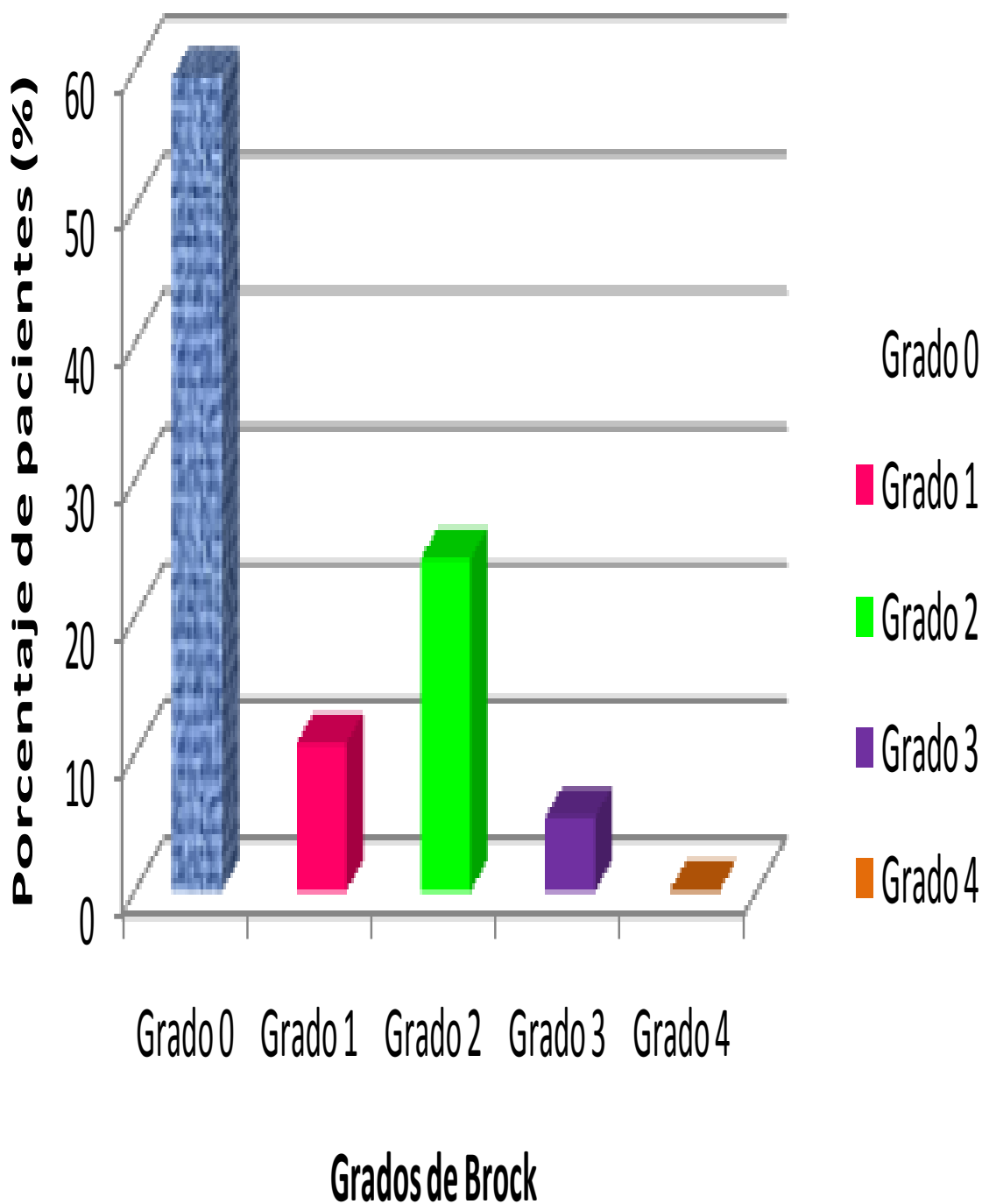
<b>RESPUESTA DPOAEs</b>	<b>1ª Evaluación</b>		<b>2ª Evaluación</b>		<b>3ª Evaluación</b>	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>Presentes</b>	33	89.2	15	40.5	9	24.3
<b>Ausentes</b>	4	10.8	22	59.5	28	75.7
<b>Total</b>	37	100	37	100	37	100

Prueba *chi cuadrada*: \* ^  $p=0.000$  y  $p=0.537$ .

La severidad de la hipoacusia adquirida al final de las evaluaciones audiológicas fue medida con los grados de Brock, en la gráfica 6 se muestra el porcentaje de afección por grados, predominando el grado 0 en 59.5% de los casos (22 pacientes), seguido del grado 2 en 24.3% de los casos (9 pacientes). El porcentaje de presentación por grados, demuestra que las frecuencias agudas (4,000 y 8,000 Hz) son las que se afectan inicialmente, mientras que las frecuencias medias (frecuencias de

habla) y las frecuencias graves (125-500 Hz) se conservaron en la mayoría de los casos, lo cual es significativo para el grupo de población en estudio por la repercusión que la hipoacusia tiene en el desarrollo del lenguaje y aprendizaje.

**Gráfica 6. Severidad de hipoacusia por ototoxicidad según Brock**





En los cinco casos restantes que no mostraron modificaciones en los umbrales auditivos según los criterios de la ASHA, se analizó la respuesta obtenida en las DPOAEs, encontrando que en el 100% estuvieron presentes en la primera evaluación, mientras que en el 20% hubo ausencia de respuesta a partir de la segunda evaluación, lo cual evidencia daño subclínico en la función auditiva (células ciliadas externas) previo a la disminución en la audición evaluada por audiometría tonal. Ver tabla 7.

**Tabla 7. Respuesta obtenida en DPOAEs**

<b>RESPUESTA DPOAEs</b>	<b>1ª Evaluación</b>		<b>2ª Evaluación</b>	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>Presentes</b>	5	100	4	80
<b>Ausentes</b>	0	0	1	20

## DISCUSIÓN

En los pacientes analizados para este estudio, se demostró una prevalencia 88.1% de hipoacusia adquirida en forma secundaria a tratamiento de quimioterapia con cisplatino.

La incidencia de ototoxicidad por cisplatino en niños tiene rangos que van del 26% a más del 90%, variación que se ve influenciada por el tratamiento y factores relacionados con el paciente<sup>20</sup>. En el estudio realizado por P. Coradini et al en 2007, encontraron una prevalencia del 52% de hipoacusia en niños con cáncer tratados con cisplatino<sup>9</sup>, Kristin R. Gilmer et al realizaron un estudio en niños que recibieron quimioterapia a base de derivados de platino en el cual 62.5% de los pacientes mostraron disminución de la audición<sup>22</sup>. Los hallazgos en nuestro estudio, se encuentran dentro del rango reportado en la literatura, alcanzando los rangos más altos de incidencia de hipoacusia secundaria a uso de cisplatino.

No se encontró diferencia significativa en la presentación de hipoacusia en cuanto a la distribución por género, el 54% fue sexo masculino y 46% sexo femenino, P. Coradini analizó las características de 23 pacientes con ototoxicidad secundaria uso de cisplatino, 52% de sus casos fueron de sexo masculino y 48% sexo femenino<sup>9</sup>, James G. Gurney et al no encontraron diferencia significativa en la distribución por género en los pacientes incluidos en su estudio (50.4% hombres y 49.6% mujeres)<sup>23</sup>, lo que nos demuestra que el género no influye en la susceptibilidad para ototoxicidad por uso de cisplatino.

En ninguno de los estudios anteriores encontraron asociación entre factores hereditarios y genéticos y el desarrollo de hipoacusia por uso de cisplatino. Se ha documentado que los pacientes más jóvenes al momento de iniciar el tratamiento con cisplatino, tienen riesgo mayor de ototoxicidad que los mayores. Niños menores de 5 años de edad al inicio del tratamiento, tienen hasta 21 veces más susceptibilidad de adquirir hipoacusia en altas frecuencias que los pacientes de 15 a 20 años de edad<sup>22</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la dosis individual y la dosis acumulada de cisplatino, particularmente cuando se alcanzan dosis iguales o mayores a 400 mg/m<sup>2</sup>sc están directamente relacionadas con la incidencia y severidad de ototoxicidad<sup>20</sup>. En 2006 Abha A. Gupta et al, publicaron un estudio retrospectivo de 39 niños con diagnóstico de tumor de células germinales tratados con cisplatino, en el que encontraron que 65% de los casos desarrollaron ototoxicidad después de recibir una dosis media de 400 mg/m<sup>2</sup>sc de cisplatino.<sup>13</sup> Dickerman en 2007 publicó una revisión de los efectos a largo plazo de la terapia contra cáncer, en la cual menciona que el desarrollo de hipoacusia neurosensorial en altas frecuencias después de la terapia con cisplatino se observa cuando la dosis acumulada del fármaco es de 400 mg/m<sup>2</sup>sc.<sup>24</sup> En nuestro estudio se encontró que la dosis media de cisplatino que recibieron los pacientes fue de 421.16 mg/m<sup>2</sup>sc, valor muy similar a lo reportado en la literatura por los diferentes autores, esto sustenta el hecho de que los pacientes que reciben dosis promedio de 400 mg/m<sup>2</sup>sc de cisplatino son más susceptibles a desarrollar ototoxicidad. Sin embargo, se encontraron pacientes en los que la dosis acumulada de cisplatino superó los 500 mg/m<sup>2</sup>sc, en estos casos particulares se observó un deterioro mayor en los umbrales auditivos, de predominio en las altas frecuencias.

La elección de las drogas antineoplásicas para iniciar un esquema de quimioterapia, se basa su efectividad demostrada para actuar sobre un tipo específico de neoplasia. El cisplatino es una droga antineoplásica ampliamente utilizada en los esquemas de quimioterapia para tratar diferentes tipos de cáncer en los niños, su dosis, vía de administración y tiempo de uso dependen del tipo específico de cáncer y el grado de metástasis. En la mayoría de las neoplasias se utilizan esquemas combinados de quimioterapia para lograr el sinergismo de las drogas y mejor acción antitumoral.<sup>8</sup> Existen estudios que describen la eficacia y el valor de la quimioterapia combinada adyuvante para tratar cada tipo específico de cáncer. Paul A.Meyers et al, en 2005 realizaron un estudio con 677 pacientes con diagnóstico de Osteosarcama,

libres de metástasis, en el que evaluaron los beneficios de utilizar ifosfamida y/o muramil tripéptido como adyuvantes en la quimioterapia convencional a base de cisplatino-doxorrubicina para tratar este tipo específico de cáncer. Con su estudio concluyen que la adición de estos medicamentos a la quimioterapia convencional para tratar Osteosarcomas no modifica la tasa de supervivencia a tres años, mientras que la quimioterapia adyuvante a base de cisplatino, doxorrubicina y altas dosis de metrotrexate siguen mostrando gran efectividad en el tratamiento de este tipo de cáncer.<sup>25</sup> Daniel M. Green analizó los esquemas de tratamiento para manejar niños y adolescentes con tumores germinales malignos, hace mención en su estudio sobre cómo la introducción del cisplatino como agente antineoplásico a partir de 1974 ha modificado los índices de supervivencia de éste grupo de pacientes. Esquemas combinados de cisplatino con vincristina y bleomicina o bien cisplatino, etopósido y bleomicina siguen mostrando ser más efectivos en el tratamiento de éstos pacientes, alcanzando tasas de supervivencia a 5 años hasta de 84.8%.<sup>27</sup> En el tratamiento del neuroblastoma los esquemas de quimioterapia con cisplatino, ciclofosfamida y etopósido o bien cisplatino, ciclofosfamida, doxorrubicina y etopósido siguen mostrando ser altamente efectivos para tratar niños con neuroblastoma.<sup>23</sup> Al revisar los esquemas de tratamiento que recibieron los casos de este estudio, encontramos que la combinación cisplatino-doxorrubicina fue la más utilizada, esto directamente relacionado con la frecuencia de Osteosarcoma en nuestro grupo de pacientes, ya que es el esquema de quimioterapia que se utilizó para tratarlos.

Como se ha comentado a lo largo de este estudio, el tratamiento con cisplatino ha contribuido en el incremento de supervivencia de los niños con cáncer. Desafortunadamente, es una droga con efectos adversos que incluyen ototoxicidad e hipoacusia permanentes. Niños tratados por meduloblastoma, osteosarcoma y neuroblastoma tienen la mayor incidencia de hipoacusia neusensorial secundaria a ototoxicidad.<sup>20</sup> Jeany Rademaker et al analizaron 328 audiometrías de pacientes

tratados con cisplatino en dosis aisladas de 60 mg/m<sup>2</sup>sc, en los que encontraron disminución en los umbrales auditivos en las frecuencias altas, y al incrementar la dosis a 90 mg/ m<sup>2</sup>sc se observó disminución de 19 dB promedio en las frecuencias agudas y medias.<sup>11</sup> Kristin R. Knight et al, realizaron un estudio en niños y adolescentes con cáncer tratados con cisplatino, con el objetivo de describir los cambios progresivos en la función coclear durante su tratamiento mediante audiometría tonal, audiometría de altas frecuencias y DPOEAs. Demostraron que el 62.5% de los casos adquirieron ototoxicidad bilateral, de estos casos el 94.1% tuvo hipoacusia en el rango de las altas frecuencias y 81.3% de los pacientes mostraron disminución en la amplitud y rango dinámico de las DPOEAs.<sup>22</sup>

Toral-Martiñón et al, en un estudio con niños con diagnóstico de retinoblastoma, tratados con cisplatino, encontraron que 15% de sus casos tuvo hipoacusia en las frecuencia agudas después de su segunda sesión de quimioterapia, mientras que el 95% de sus casos la presentó al final de su tratamiento, con lo que concluyen que la pérdida auditiva progresa de las frecuencias agudas a las medias con el incremento en la dosis del fármaco.<sup>28</sup> Otro estudio del mismo autor, en el que evaluaron mediante DPOEAs los efectos del cisplatino en la función auditiva de niños con cáncer, encontraron daño progresivo de la función auditiva a partir del segundo estudio con DPOEAs, en el cual el 50% presentaron anomalías, en el tercero y cuarto estudio el porcentaje se elevó hasta el 66 y 77% respectivamente.<sup>14</sup>

La ototoxicidad por cisplatino interfiere con la función tonotópica de las células ciliadas del oído interno. Afecta inicialmente las frecuencias agudas y altas en la base de la cóclea pero este daño continua hacia el ápex donde involucra a las frecuencias que participan en el lenguaje (500-2000 Hz). Cambios mínimos en el rango de las altas frecuencias pueden tener un impacto significativo en el desarrollo del lenguaje, habilidades verbales y patrones de resonancia en los niños pequeños, ya que las altas

frecuencias son críticas para la inteligibilidad del lenguaje e identificación de verbos conjugados y fonemas plurales (s).<sup>29</sup>

James G. Gurney et al, estudiaron las secuelas a largo plazo de la hipoacusia de un grupo de pacientes sobrevivientes a neuroblastoma. Encontraron que la hipoacusia estaba generalmente asociada a problemas académicos, en particular identificaron problemas de lectura, habilidades matemáticas y pobre atención, en general problemas de aprendizaje. No encontraron diferencias en las habilidades para la escritura, problemas de conducta, ansiedad o depresión.<sup>23</sup>

## CONCLUSIONES

El cisplatino es una droga antineoplásica ampliamente utilizada en el tratamiento de cáncer en la infancia, la ototoxicidad es uno de los efectos adversos más frecuentes por el uso de este medicamento alcanzando cifras de hasta 88.1% de deterioro auditivo en los pacientes estudiados.

La ototoxicidad por cisplatino se manifiesta con hipoacusia neurosensorial que afecta inicialmente las altas frecuencias pero que con el incremento en la dosis acumulada de cisplatino (dosis mayores a 400 mg/m<sup>2</sup>sc) puede progresar a frecuencias agudas y medias, comprometiendo el área del lenguaje.

Monitorizar la función auditiva de los niños con cáncer durante su tratamiento con cisplatino permite detectar oportunamente deterioro en los umbrales auditivos. La audiometría tonal supraliminar y las emisiones otoacústicas evocadas por productos de distorsión han mostrado ser muy útiles en estos casos ya que revelan de manera más temprana cambios en la función auditiva con respecto a la audiometría tonal en frecuencias convencionales, por lo que los protocolos de monitorización auditiva en pacientes tratados con cisplatino deben incluir estos estudios audiológicos.

El número de sobrevivientes a un cáncer tratado en la infancia ha incrementado en las últimas décadas, por lo que consideramos de suma importancia establecer protocolos de screening y monitorización de ototoxicidad en pacientes con cáncer tratados con cisplatino y/o otras drogas potencialmente ototóxicas para evaluar la función auditiva de estos pacientes desde las etapas iniciales de su tratamiento e intervenir oportunamente con la rehabilitación auditiva, ya que la hipoacusia en este grupo de población tiene repercusiones en el lenguaje, aprendizaje, integración social y desarrollo de la personalidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ronald, Peter S.; Rutka, John A. "Ototoxicity". Editorial BC Decker. Canadá; 2004.
- 2.- Correa Omar, Gómez Camilo. Ototoxicidad.  
En: Rivas, José A.; Airiza, Héctor F. Tratado de Otología y Audiología. Editorial Amolca. Bogotá, Colombia; 2007. p. 507-518.
- 3.- Probst, Rodolf; Grevers, Gerhard, Heinrich Iro. Ototoxicity.  
En: Probst, Rodolf; Grevers, Gerhard, Heinrich Iro. Basic Otorhinolaryngology. Editorial Thieme. Stuttgart, Alemania; 2006. p. 263-264.
- 4.- Campbell, Kathleen C. M. Pharmacology and ototoxicity for audiologists. Editorial Thomson. Nueva Cork, U.S.A.; 2007.
- 5.- Irena Buka, Samuel Koranteng, Álvaro R. Osornio Vargas. Tendencias de la incidencia del cáncer infantil: Revisión de las relaciones medioambientales. Clinicas Pediátricas de Norteamérica. 2004. Vol. 54: 177-203.
- 6.- En línea. [www.censia.salud.gob.mx/interior/cancer/cancermexico](http://www.censia.salud.gob.mx/interior/cancer/cancermexico). [consultado el 26-10-2009].
- 7.- Roberto Rivera Luna. La oncología pediátrica en el 2005 en México. Mayo-Junio 2005. Gamo Vol. 4 Núm. 3.
- 8.- Jessica Helt Cameron, Patricia Jackson Allen. Primary Care Approaches. Cisplatin Ototoxicity in children: Implications for primary care providers. Primary care approaches. 2009.
- 9.- Patricia P. Coradini, Luciana Cigana, Simone G.A. Seliestre, Leticia S. Rosito, Algermir L. Brunetto. Ototoxicity from Cisplatin Therapy in Childhood Cancer. Journal Pediatr Hematol Oncol. Junio 2007. Volumen 29:6: 355-360.
- 10.- Frank P.T. Hamers, Jeroen Wijnbenga, Francisca L.C. Wolters, Sjaak F.L. Klis, Stevens Sluyter, Guido F Smoorenburg. Cisplatin Ototoxicity Involves Organ of Corti, Stria Vascularis and Spiral Ganglion: Modulation by  $\alpha$ MSH and ORG2766. Audiology and Neuro-Otology. 2003. Volumen 8: 305-315.
- 11.- Jeany M. Rademaker-Lakhai, Mirjam Crul, Lot Zuur, Paul Baas, Jos H. Beijnen, Yvone J. W. Simis, et al. Relationship Between Cisplatin Administration and the Development of Ototoxicity. Journal of Clinical Oncology. Febrero 2006. Volumen 24 (6):918-924.
- 12.- Chabner Bruce A., Allegra Carmen J., Curt Gregory A., Calabresi Paul. Fármacos antineoplásicos.  
En: Joel G. Hardman, Lee E. Limbird, Perry B. Molinoff, Raymond W. Ruddon, Alfred Goodman Gilman. "Las bases farmacológicas de la terapéutica". Volumen II. Novena edición. Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 1996. p. 1301-1350.
- 13.- Abaha A. Gupta, Michael Capra, Vicky Papaioannou, Gregg Hall, Ronnen Maze, David Dix, et al. Low Incidence of Ototoxicity with Continuous Infusion of Cisplatin in the



Treatment of Pediatric Germ Cell Tumors. *Journal of Pediatric Hematol Oncol.* Febrero de 2006. Volumen 28 (2):91-94.

14.- René Toral-Martiñón, Adrian Poblano, Miguel Angel Collado-Corona, Ricardo González. Efectos del cisplatino en la función auditiva en niños con cáncer. Evaluación por emisiones otoacústicas. *Gaceta médica de México.* 2003. Volumen 139 (6):529-534.

15.- Werner Antonio F. Fisiología y Otoemisiones acústicas evocadas por productos de distorsión.

En: Werner Antonio F. Teoría y práctica de las otoemisiones acústicas. Ediciones médicas internacionales. Argentina; Mayo de 2006. p. 19-20 y 37-49, 105-122.

16.- L.A. Vallejo, E. Gil Caicedo. Anatomía del oído.

En: L.A. Vallejo, E. Gil Caicedo. *Otología* 2ª edición. Editorial Médica Panamericana. España; Julio de 2004. p. 13-20.

17.- Adrián Poblano. Fisiología de la audición.

*Gaceta médica de México.* 2004. Volumen 18 (3):231-258.

18.- Sánchez Fernández J.M., Martínez Ibargüen A., Santaolalla Montoya F., Sánchez del Rey A., Macías Fernández A. Laberintotoxia.

En: Juan Bartual Pastor; Nicolás Pérez Fernández y Cols. *El sistema vestibular y sus alteraciones* tomo II. Editorial Masson, S.A. Barcelona, España; 1999. p. 316-319.

19.- E. Gil-Carcedo Sañudo, L.A. Vallejo Valdezate, L.M. Gil-Carcedo García, M.E. Menéndez Argüelles. Clasificación de las hipoacusias. Hipoacusia neurosensorial.

En: Vallejo Valdezate Luis Angel, Gil-Carcedo García Luis María. *Hipoacusia neurosensorial* 2ª monografía. Editorial Masson. Barcelona, España; 2003. p. 21-24.

20.- Kristin R. Gilmer Knight, Dale F. Kraemer, and Edward A. Neuwelt. Ototoxicity in Children Receiving Platinum Chemotherapy: Underestimating a Commonly Occurring Toxicity That May Influence Academic and Social Development. *Journal of Clinical Oncology.* Diciembre de 2005. Volumen 23 (34):8588-8596.

21. Felicitos Santos, Elva K. González, Jesús G. Molina.

Ototoxicidad por cisplatino. *Revista médica universitaria.* Octubre-Diciembre de 2002. Volumen 4 (17):230-232.

22.- Kristin R. Gilmer Knight, Dale F. Kraemer, and Edward A. Neuwelt.

Early changes in auditory function as result of platinum chemotherapy: Use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustics emissions. *Journal of Clinical Oncology.* Abril de 2007. Volumen 25(10):1190-1195.

23.- Matthay and Mary Lou Schmidt, James G. Gurney, Jean M. Tersak, Kirsten K. Ness, Wendy Landier, Katherine K.

Hearing Loss, Quality of Life, and Academic Problems in Long-term Neuroblastoma Survivors: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatrics.* Noviembre de 2007. Volumen 120 (5):1229-1236.

24.- Joseph D. Dickerman. The Late Effects of Childhood Cancer Therapy.

*Pediatrics.* Marzo de 2007. Volumen 119 (3):554-568.

- 25.- Paul A. Meyers, Cindy L. Schwartz, Mark Krailo, Eugenie S. Kleinerman, Donna Betcher, Mark L. Bernstein et al.  
Osteosarcoma: A Randomized, Prospective Trial of the Addition of Ifosfamide and/or Muramyl Tripeptide to Cisplatin, Doxorubicin, and High-Dose Methotrexate.  
Journal of clinical oncology. Marzo de 2005. Volumen 23 (9):2004-2011.
- 26.- Adrian Poblano, Blanca Flores Ávalos. Utilidad clínica de las emisiones otoacústicas.  
En: Adrian Poblano. Temas básicos de Audiología. Editorial Trillas. México, D.F., 2003. pág. 129-141.
- 27.- Daniel M. Green.  
Chemotherapy for treatment of children and adolescents with malignant germ cell tumors.  
Journal of Clinical oncology. Julio de 2008. Volumen 26 (20): 3297-3298.
- 28.- René Toral-Martiñón, Ignacio Mora Magaña, Miguel Angel Collado Corona, Carlos Leal Leal, Pedro Gutiérrez Castellón.  
Evaluación de la ototoxicidad del cisplatino por el área bajo curva audiométrica en retinoblastoma. Cirugía y cirujanos. Marzo-Abril de 2006. Volumen 74 (2):79-82.
- 29.- Horwitz AR, Duno JR, Aslstrom JB.  
Recognition of low-pass-filtred consonants in noise with normal and impaired high-frequency hearing.  
Journal of Acustic Society of America. 2000. Volumen 111 (1): 409-416.