



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

ESPECIALIDAD EN:
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA

**“ANÁLISIS DEL DAÑO COCLEAR CAUSADO POR EL CISPLATINO
EN PACIENTES CON OSTEOSARCOMA POR MEDIO DE LAS
EMISIONES OTOACUSTICAS TRANSIENTES Y PRODUCTOS DE
DISTORSION EN EL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACION”**

T E S I S

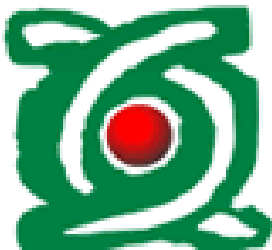
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA

P R E S E N T A :

DRA. LAURA NATZANARI SALAZAR CORTES

PROFESORA TITULAR:
DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

ASESORES:
DRA. NIEVES DEL ROSARIO OCAÑA PLANTE
D. en C. M.V.Z. EMILIO ARCH TIRADO



MÉXICO D.F.

FEBRERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ
SUBDIRECTORA DE POSTGRADO Y EDUCACIÓN CONTÍNUA
PROFESOR TITULAR

DR. LUIS GÓMEZ VELÁZQUEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. NIEVES DEL ROSARIO OCAÑA PLANTE
ASESORA CLÍNICA

D. en C. M.V.Z. EMILIO ARCH TIRADO
ASESOR METODOLÓGICO

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Servicio de Tumores Óseos del Instituto Nacional de Rehabilitación

Dr. Roberto González Guzmán

Especialista en Oncología Médica

Instituto Nacional de Rehabilitación

A mis abuelitos Alfredo y Lupita, por habernos enseñado que lo principal en la familia es la unión y el respeto, donde quiera que estén espero que estén orgullosos de mi, y sobre todo por crear esta hermosa familia de la que formo parte....

Gracias!!!

AGRADECIMIENTOS

A mi Mamá, por haberme enseñado a luchar, a ser fuerte y nunca rendirme, y por estar a mi lado incondicionalmente, te adoro.

A mi Daniel, por apoyarme, aguantarme, amarme y ser mi amigo.

A mi hijo, Aarón, gracias pero muchas gracias por iluminar mis días y darme un motivo para seguir luchando y darte siempre lo mejor.

A mi hermano, por escucharme, apoyarme, y hacerme reír.

A mi sobrino Alfredito, por recordarme con su sonrisa las cosas más hermosas de la vida.

A mis tías Alejandra y Amada, por ser mis amigas, mis hermanas, mis confidentes y algunas veces mis mamás. Las quiero mucho.

A mis tíos Mary y Alfredo, por todo el apoyo, amor y fe, por ser el pilar sobre del que ahora descansa nuestra familia.

A María Luisa, gracias por querernos y apoyarnos tanto.

A mi Tío Migue, por ser un ejemplo de amor desinteresado, por ayudarme cuando más lo necesitaba.

A mi tía Estela, Xochitl e Itzel, por hacerme sentir en su casa como si fuera la mía.

A mis primos Juli y Mireya, por estar ahí siempre.

A mi amiga Sara, por el apoyo siempre desinteresado, por escucharme y aconsejarme.

A mis amigos Luis y Memo, por la confianza, el cariño y apoyo que siempre me brindaron.

A mis compañeros Xochitl, Sergio, Rosa, Iván, por su amistad.

A mis R3 (Diana, Karina, Wendy S., Wendy C., Liz, Alejandra) y mis R2 (Carolina, Paulina, Xolotl, Pala e Iveth) por haberme apoyado cuando lo necesite durante mi embarazo y con mi hijo.

Al Dr. Héctor Chávez Briseño, por hacerme sentir orgullosa de la especialidad que estoy terminando.

A la Dra. Nieves Ocaña, por la enseñanza, la confianza y cariño que me brindo durante la residencia y al apoyarme al realizar esta ésta tesis.

Al Dr. Emilio Arch y al Dr. Roberto González, por su interés, colaboración, paciencia y apoyo brindados en este proyecto.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
2.- MARCO TEÓRICO	3
2.1.- OSTEOSARCOMA	3
2.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA	3
2.1.2.- CLASIFICACIÓN	4
2.1.3.- ETIOPATOGENIA	5
2.1.4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS	7
2.1.5.- DIAGNÓSTICO	8
2.1.6.- ANATOMÍA PATOLÓGICA	11
2.1.7.- TRATAMIENTO	12
2.2.- CISPLATINO	15
2.2.1.- MECANISMO DE ACCIÓN	17
2.2.2.- CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS	17
2.2.3.- VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS	18
2.2.4.- CISPLATINO Y OTOTOXICIDAD	19
2.2.5.- TOXICIDAD CLÍNICA	21
2.2.6.- FISIOPATOLOGÍA DE LA OTOTOXICIDAD	22
2.3.- DETECCIÓN DE LA OTOTOXICIDAD POR CISPLATINO	23
2.3.1.- EMISIONES OTOACÚSTICAS	24
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
4.- JUSTIFICACIÓN	29
5.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO	30
5.1.- OBJETIVO GENERAL	30

5.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
6.- HIPOTESIS	31
7.- MATERIAL Y MÉTODOS	32
7.1.- RECURSOS HUMANOS	32
7.2.- RECURSOS MATERIALES	32
7.3.- MÉTODO	33
7.4.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	34
7.5.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	35
7.6.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	35
7.7.- CONSIDERACIONES ÉTICAS	35
7.8.- ESTADISTICA	36
8.- RESULTADOS	37
9.- DISCUSIÓN	87
10.- CONCLUSIONES	90
11.- BIBLIOGRAFÍA	91

INTRODUCCION

El presente estudio tiene la finalidad de describir y analizar el comportamiento audiológico a través de las Emisiones Otoacústicas Transientes (EOAT) y Emisiones Otoacústicas por Producto de Distorsión (EOAPD) en pacientes con Osteosarcoma sometidos a quimioterapia con cisplatino del Instituto Nacional de Rehabilitación. La calidad de vida en los pacientes con cáncer ha sido mejorada significativamente en función a la evolución de los tratamientos, en unos casos salvándoles la vida y en otros la prolongación de la misma. Como resultado de esto, la toxicidad a largo plazo y las complicaciones del cáncer han tomando importancia. El Cisplatino, descubierto en 1970, continúa siendo una de las drogas anti-cancerosas más comúnmente empleadas, eficaz para tratamiento de una gran variedad de tumores, entre ellos el osteosarcoma³⁶. La ototoxicidad es bien conocida como efecto adverso del platino, causando hipoacusia y acufeno. El daño es más agresivo con cisplatino que con otros platinos de tercera generación como el Oxaliplatino, aunque la causa es desconocida. Sin embargo la aplicación es limitada debido a la toxicidad tan grave y muchas veces irreversible, incluyendo los efectos gastrointestinales, la neurotoxicidad, nefrotoxicidad, mielosupresión y ototoxicidad^{26,28}.

Existe una gran variabilidad interindividual en la ototoxicidad, ya que algunos pacientes pueden presentar hipoacusia incluso después del primer ciclo de tratamiento. La causa de la variabilidad es desconocida, pero una explicación posible se basa en las diferencias farmacocinéticas, factores genéticos y estado metabólico del paciente en el momento de la administración. Se ha reportado una incidencia del 33% de ototoxicidad, cuando los pacientes han recibido apenas una dosis de 50 mg/m² de Cisplatino³⁶. Algunos

investigadores al utilizar técnicas audiométricas han revelado una frecuencia del 20 al 40% de ototoxicidad después de una dosis acumulativa de Cisplatino de 400 mg/m²³⁷.

El estudio de Emisiones Otoacústicas (EOA) es capaz de definir con precisión los mecanismos de selección y sensibilidad de las células ciliadas externas, por medio de patrones de frecuencia en el oído con audición normal^{38,39}. Las EOAT se encuentran presentes en 100% de sujetos con audición normal y constituyen una expresión de funcionalidad coclear normal⁴⁰. Las EOA son vibraciones mecánicas generadas en la cóclea, las cuales son transmitidas por el fluido linfático de esta y por el oído medio al conducto auditivo externo, donde se pueden registrar sonidos generalmente débiles con un micrófono. Varios investigadores han encontrado que están ausentes cuando un individuo tiene pérdida auditiva que excede los 30 dB. La amplitud de las EOAT disminuye en función de la edad en niños con audición normal y adultos jóvenes, independientemente del estudio audiométrico⁴⁰.

Las EOAPD son una respuesta evocada producidas al estimularse la cóclea con dos tonos puros de frecuencia distinta presentados simultáneamente. Este tipo de EOA puede registrarse en personas con una pérdida de audición mayor a frecuencias más altas con más especificidad de frecuencia. Se pueden obtener en el margen de frecuencia de 500 a 8000 Hz. Normalmente no ocurren con pérdidas de audición mayores de 30 dB⁴⁴.

MARCO TEORICO

OSTEOSARCOMA

El Osteosarcoma es un tumor maligno formado por células mesenquimales productoras de hueso y/o sustancia osteoide¹. Constituyendo el 20% de todos los tumores primarios malignos². Deriva del tejido conectivo (mesodermo) dentro del cual las células tumorales producen el Osteosarcoma a partir de los osteoblastos. Si bien esta definición es aplicable a todos los tipos de Osteosarcoma, también debemos evaluar una serie de parámetros clínicos y radiológicos, a fin de diferenciar las distintas variantes descritas³.

EPIDEMIOLOGIA

Es el tumor óseo primario maligno más común, excluyendo los tumores intraóseos hematopoyéticos. Su pico de incidencia es en la 2ª y 3ª décadas de la vida. Su distribución estadística entre otros tumores óseos revela que es más frecuente en personas con estatura alta, presentando tasas más rápidas de crecimiento y más altas de ocurrencia³. Es poco frecuente en la población negra y en la primera década de la vida debiendo destacarse en éste último caso la posibilidad de sarcoma de Ewing⁴.

Su incidencia en pacientes menores de 20 años de edad es de 3.36 por millón. El pico ocurre entre las edades de 15 a 25 años. Representa el 60% de todos los tumores óseos en niños y adolescentes⁵.

Se diagnostican aproximadamente 900 casos nuevos cada año en Estados Unidos. Los picos en la adolescencia parecen estar relacionados al crecimiento en la pubertad y ocurre en las regiones de crecimiento más activo, sugiriendo una relación entre la actividad osteoblástica y la tumorigénesis⁶. Un factor de riesgo es un traumatismo previo, aunque solo se ha encontrado un estudio epidemiológico de esta asociación (Operskalski et al, 1987)⁸.

Se ha encontrado una mayor presentación en poblaciones pequeñas de menos de 9000 habitantes, más frecuente en hombres mayores de 45 años y con fechas de nacimiento entre los meses de Mayo y Julio y esto se ha relacionado con factores ambientales como alguna toxina proveniente de la agricultura o alguna infección viral además de pacientes hijos de padres que han referido el uso en jardinería de fertilizantes, herbicidas y pesticidas durante el periodo postnatal y prediagnóstico. La presencia de fluoruro en agua potable también es un factor que ha sido estudiado en relación al desarrollo de Osteosarcoma, sin embargo no hay suficientes evidencias⁹.

CLASIFICACION

El Osteosarcoma puede producir varios tipos de matriz extracelular y presentan diferentes grados de diferenciación, su tipo histológico puede variar, no solamente de un caso a otro sino también del área afectada en un mismo caso. Su clasificación en varios subtipos no está basada únicamente por el tipo histológico predominante sino también por su localización anatómica³.

A) Variantes definidas únicamente por su histología:

- Osteosarcoma clásico.
- Osteosarcoma central de bajo grado.
- Osteosarcoma hemorrágico (o telangiectásico).
- Osteosarcoma de células pequeñas.

B) Variantes definidas únicamente por sus características clínicas peculiares:

- Osteosarcoma radioinducido.
- Osteosarcoma sobre lesiones óseas preexistentes

C) Variantes definidas por su localización peculiar de inicio:

- Osteosarcoma de los huesos maxilares.
- Osteosarcoma multicéntrico.

D) Variantes definidas por su histología, o por su peculiar localización de inicio:

- Osteosarcoma periosteal.
- Osteosarcoma paraosteal.

Más del 80% de los Osteosarcomas son indiferenciados. El tipo celular predominante es el osteoblástico (50-80%) teniendo variación entre componentes fibroblástico, fibrohistocítico o condroblástico⁶.

ETIOPATOGENIA

El Osteosarcoma crece de forma radial formando una masa en forma circular. Cuando penetra la corteza ósea, comprime los músculos circundantes hacia la cápsula

pseudocapsular lo que se conoce como “zona reactiva”. Los nódulos tumorales representan micro-extensiones de la masa primaria que invade la zona reactiva. Estos nódulos son denominados “satélites”.

El tumor puede crear metástasis regionales (dentro de la misma extremidad) o en forma sistémica (a otros órganos como el pulmón). Los nódulos tumorales crecen fuera del borde reactivo pero dentro del mismo hueso o hacia un hueso adyacente formando las llamadas “lesiones de rebote”, representando metástasis intraóseas o transcorticales respectivamente. Las metástasis sistémicas tienen predilección por el pulmón. Otros huesos son el segundo sitio más común de metástasis y usualmente son afectados después de una metástasis pulmonar¹².

- ***Síndromes de Osteosarcoma familiar***

El gen más implicado en el desarrollo de Osteosarcoma es el supresor tumoral del Retinoblastoma (RB1) localizado en el cromosoma 13q14 alterando la proteína del Retinoblastoma y la regulación del ciclo celular. Este tipo de mutación se ha encontrado hasta en el 60% de los pacientes. Las mutaciones en la línea germinal de la proteína p53 implicada en la regulación de genes reguladores de la reparación de ADN, ciclo celular y apoptosis, son observadas en el síndrome de Li-Fraumeni, lo cual predispone a la aparición de múltiples tumores entre ellos el Osteosarcoma, representando el segundo en frecuencia en éste síndrome. La mutación de p53 en Osteosarcoma tiene un rango del 40 al 60%¹².

- ***Oncogenes y Osteosarcoma***

El protooncogen MYC localizado en 8q24.12–q24.13 está frecuentemente sobre expresado en el Osteosarcoma. Otro protooncogen implicado es el FOS, el cual se ha encontrado en el 61% de los pacientes. Se han reportado casos de incremento del protooncogen GLI1 localizado en 12q13.3–q14.1.

- ***Factores de crecimiento y receptores***

La pérdida de heterocigocidad del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos en el cromosoma 10q26 ha sido observado en alto grado en Osteosarcoma⁶.

Los casos de presentación en personas jóvenes sugieren un probable requisito de exposición a un determinado factor, el cual podría presentarse durante el desarrollo in útero. No se han encontrado evidencias de algún efecto adverso in útero por exposición al tabaco o al alcohol⁸.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La región donde se presenta la lesión en hueso generalmente es la metafisiaria, pero dependiendo de lo avanzado del caso puede abarcar todo el hueso. Existe aumento de volumen de la región afectada, involucrando o no los tejidos blandos, disminución de los movimientos del miembro afectado y dolor⁴.

El dolor es más severo en la noche y es un síntoma típico de un tumor óseo primario maligno. Letson y col. declararon: “el dolor de una malignidad musculoesquelética es

continuo, sordo, severo en reposo y característicamente empeora por la noche". Aunque el dolor nocturno no es un síntoma dominante inicial, se presenta en aproximadamente 21% de los casos de Osteosarcoma.

Aproximadamente 47% de los pacientes con Osteosarcoma relacionan la aparición de los síntomas con un traumatismo ocurrido previamente y alrededor del 58% de los pacientes varones y 35% de las mujeres refieren la aparición de los síntomas al realizar algún tipo de deporte⁷.

En la exploración física la mayoría de los pacientes presentan masa palpable en el sitio del tumor desde la primera visita al médico además de hipersensibilidad, puede haber edema, limitación para la movilización en la extremidad, disminución de la movilización con limitación física, atrofia de músculos, deformidad. El hallazgo físico que más apoya la presencia de tumor óseo es una masa palpable la cual se ha reportado en el 39% de los pacientes y ésta se encuentra en alrededor del 72% de los pacientes en la primera visita médica^{7,11}.

La claudicación también ha sido reportada como un dato en caso de tumores óseos malignos severos, puede llegar a ser limitante y se ha encontrado en alto porcentaje de pacientes con Osteosarcoma⁷.

DIAGNOSTICO

La clínica es inespecífica por lo que el antecedente de trauma menor, dolor relacionado a esfuerzo y sensibilidad regional constituye un espectro general de probables patologías, lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo como tendinitis.

Auxiliares de diagnóstico

La mayoría de los Osteosarcomas se originan en la región metafisaria del hueso con datos de esclerosis mixta y lesiones líticas.

La radiografía simple de hueso evidencia una lesión difusa, con áreas blásticas y líticas. Es frecuente la imagen de múltiples capas de reacción perióstica con neoformación ósea. Puede aparecer el ***Triángulo de Codman***: elevación del periostio en forma triangular a partir de la zona central del tumor. Los tejidos blandos adyacentes al hueso están, generalmente, afectados, lo que es visible en la radiografía simple¹¹.

1. Radiografía estándar (AP y lateral) del hueso comprometido, pudiendo encontrar:

- a. Aumento de densidad por osteocondensación.
- b. Zonas de radiotransparencia por osteólisis.
- c. Límites del tumor no bien definidos.
- d. La cortical del hueso destruida.
- e. Periostio sobre elevado y extendido sobre las partes blandas.
- f. Puede haber calcificaciones.

2. La tomografía axial computada de hueso permite demostrar el compromiso extraóseo e intraóseo en la extensión del tumor, si existiera lesión en tejido blando o necrosis se logra visualizar mejor en las imágenes de tomografía que con la resonancia magnética; con el uso del medio de contraste se mejora la detección de lesiones.

3. La resonancia magnética nuclear de hueso se emplea para detectar la afección del hueso a través de la articulación y con ello determinar la posible extensión intra o extraósea, o bien la afectación de la médula ósea y la existencia de focos lejanos al tumor primario.
4. La centellografía ósea permite la identificación de sitios de metástasis polióstica no envolvente y extensión intraósea del tumor. Por otra parte la centellografía con talio Tl 201 como análogo del potasio se acumula en tumores benignos y malignos reflejando la presencia de la lesión.
5. La angiografía permite determinar la relación existente entre las venas tumorales y el tejido blando, detectando las lesiones y su ubicación en el paciente para la resolución quirúrgica.
6. La biopsia es la clave en el diagnóstico, debe planificarse cuidadosamente para evitar la fractura patológica y la contaminación tumoral de los tejidos vecinos. Debe evitarse la biopsia abierta; es preferible la biopsia con trocar.
7. Exámenes de laboratorio:
 - a. Aumento de fosfatasa alcalina en 40% de los pacientes.
 - b. Aumento de LDH en 30% de los pacientes sin metástasis.

Los pacientes suelen presentar anemia (especialmente si hay invasión de la médula ósea) y leucocitosis. La VSG está elevada en más del 50% de los casos. La biopsia de médula ósea es obligatoria para detectar metástasis a ese nivel¹¹.

ANATOMIA PATOLOGICA

El grado histológico es importante en el manejo del Osteosarcomas pues es implicado en el diagnóstico y pronóstico del paciente. Existen algunos problemas en la clasificación de las lesiones puesto que en las lesiones de bajo grado por los hallazgos de anaplasia que puede ser mínima, se distinguen neoplasias de bajo grado que diferenciarlas de lesión benigna puede ser realmente difícil, como el caso de una Osteosarcoma intraóseo fibroblástico bien diferenciado que se puede confundir con la displasia fibrosa o bien algunos tumores benignos que presentan atipia celular reactiva significativa como el caso de fibroma condromatoide que se puede confundir con el condrosarcoma¹¹.

- ***Osteosarcoma convencional:*** constituye el 70% de los casos (más común), se observa proliferación de células de gran talla con atipias celulares y elaboración de sustancia osteoide. Tiene 3 subtipos:
 - I. Osteoblástico.
 - II. Condrolástico.
 - III. Fibroblástico.

- ***Osteosarcoma telangiectásico:*** en este tipo predominan lesiones líticas pequeñas, sin esclerosis.

- ***Osteosarcoma de células pequeñas:*** representa una forma agresiva con células pequeñas, redondas, productoras de sustancia osteoide.

- **Osteosarcoma multifocal:** lesiones múltiples, causa poca sintomatología, radiológicamente se observan lesiones densas¹¹.

El sistema de estadificación más utilizado en ortopedia es el sistema Enneking basado en la extensión anatómica:

- I: Tumor de bajo grado.
 - IA: Intracompartamental.
 - IB: Extracompartamental.
- II: Tumor de alto grado.
 - IIA: Intracompartamental.
 - IIB: Extracompartamental.
- III: Cualquier grado con metastasis¹².

TRATAMIENTO

Antes de la era de la quimioterapia efectiva, el 80-90% de los pacientes con Osteosarcoma desarrollaban enfermedad metastática a pesar de conseguir un control local de la enfermedad. Ello inducía a pensar que en el momento del diagnóstico la mayor parte de los pacientes tenían enfermedad metastática no detectable.

Cuando comenzaron a utilizarse los primeros regímenes de quimioterapia, durante la década de los 70, la supervivencia a 5 años se incrementó desde menos del 20% a un 40-60%. Posteriormente se pudo demostrar, en los años 80, que la quimioterapia adyuvante incrementaba la probabilidad de supervivencia global y el tiempo libre de recaída. Los fármacos usados en estos estudios fueron las dosis altas de metotrexato, la doxorubicina, la bleomicina, la ciclofosfamida, la actinomicina D, la vincristina y el cisplatino. Con el desarrollo de tratamientos multimodales (quimioterapia + cirugía), al menos dos terceras partes de los pacientes que no tienen metástasis en el momento del diagnóstico alcanzarán supervivencias prolongadas. Entre el 25-50 % de los pacientes con enfermedad metastásica pueden conseguir una supervivencia larga sin recaída¹².

Agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento del osteosarcoma

- Doxorubicina (Adriamicina):
 - Se intercala entre los puntos de desdoblamiento de la doble hélice de DNA inhibiendo la síntesis de DNA y RNA.
 - Presenta efectos secundarios como cardiomiopatía, anormalidades electrocardiográficas transientes, alopecia, mucositis y mielosupresión.

- Cisplatino:
 - Inhibe la síntesis de DNA a través de la formación de puentes cruzados de DNA, se une directamente al DNA tumoral y desnaturaliza la doble hélice.

- Dentro de sus efectos secundarios se encuentra la falla renal aguda y crónica, neuropatía periférica, ototoxicidad, emesis, mielosupresión, alopecia e hipomagnesemia.
- Ifosfamida:
 - Forma puentes cruzados de hebras de DNA, inhibiendo la síntesis del mismo y de proteínas.
 - Puede provocar cistitis hemorrágica, falla renal aguda, mielosupresión, alopecia, emesis y mielosupresión.
- Metrotexato:
 - Inhibe la síntesis de purina y ácido timidílico por unión a la dehidrofolato reductasa.
 - Falla renal, mucositis, mielosupresión, efectos en el sistema nervioso central¹².

Uno de los esquemas más utilizados es el combinado de doxorubicina (adriamicina) con cisplatino, el cual se establece en 3 días de la siguiente manera:

- Doxorubicina: 25 mg/m² en bolo intravenoso los días 1, 2 y 3.
- Cisplatino: 50 mg/m² en 1000 cc de solución salina para dos horas los días 1 y 2.

Este esquema se lleva a cabo cada 3 semanas hasta un total de 6 ciclos, tres de los cuales se deben realizar antes de la cirugía¹³.

Se han reportado casos de efectos secundarios a largo plazo con el uso del cisplatino en el tratamiento del Osteosarcoma, sobresaliendo la presencia de hipoacusia neurosensorial principalmente para altas frecuencias¹⁴.

Desde mediados de los años 70 es conocido que el uso de algunas drogas destinadas al tratamiento de algunos tumores malignos, como el cisplatino, produce un grado variable de sordera neurosensorial que se estima entre un 9 y 91 por ciento. Una revisión de la bibliografía ha llevado a aceptar un 36 por ciento de sorderas como una cifra media de personas con alteración auditiva secundaria a la aplicación de esta terapia de primera elección en determinadas formas de cáncer¹⁵.

El cisplatino y el resto de las drogas platinadas (Carboplatino y Oxaliplatino) propuestas más tarde para intentar reducir los efectos secundarios de la formulación inicial, se presentan como un excelente modelo de toxicidad química del órgano de Corti. Hasta el momento, se han descrito las alteraciones que estos fármacos citotóxicos producen sobre la audición y, en menor medida, los daños morfológicos que inducen en las células ciliadas¹⁵.

CISPLATINO

Es un compuesto de coordinación, inorgánico, sintetizado por primera vez por Peyrone en 1845 a partir del $K_2[PtCl_4]$ y amoníaco (fig 1). Sin embargo, no fue hasta 1965 que se descubre su actividad biológica, cuando se demostró su efecto inhibitor en la división celular de cepas de *Escherichia coli*²². Estudios posteriores demostraron el efecto citotóxico del cisplatino y el de otros análogos de segunda generación²¹.

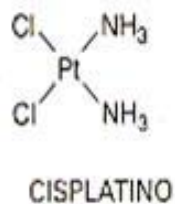


Fig. 1 Estructura química del Cisplatino

El platino forma enlaces covalentes, por lo que sus reacciones se asemejan en cierto modo a las reacciones de sustitución del carbono, especialmente a las reacciones de alquilación²⁹.

En el ambiente acuoso de la solución del cisplatino, como se encuentra en los líquidos orgánicos, el platino debe formar enlace covalente con el H₂O, que sustituye así a un Cl⁻, formándose un derivado «acu». En la concentración de Cl⁻ que existe en el plasma, el cisplatino se puede encontrar en varias formas: dicloro, cloroacu (clorohidroxi) y diacu (dihidroxi) e incluso se pueden formar dipolímeros. La reacción directa puede ser importante sólo para los grupos biológicos “tio”, mientras que los grupos amino reaccionan sólo a través del compuesto acu²⁹.

Por su gran actividad quimioterapéutica, el cisplatino es actualmente utilizado en el tratamiento clínico de distintos tipos de cáncer, incluidos el de ovario, testículos, cabeza, cuello, vejiga, cervical, linfoma y melanoma²².

No obstante, la IARC (International Agency for Research on Cancer) incluye al Cisplatino en el grupo 2A, en el que se encuentran aquellos medicamentos que, aunque no han sido totalmente confirmados, son probablemente carcinogénicos en humanos²⁴.

MECANISMO DE ACCION

El cisplatino penetra en la célula por difusión. Los átomos de cloruro pueden ser desplazados en forma directa por su reacción con nucleófilos como los tioles; es probable que la hidrólisis del cloruro sea la responsable de las formas activadas del fármaco, que actúan con los ácidos nucleicos y las proteínas. Las concentraciones bajas de cloruro favorecen la hidrólisis, en tanto las altas inhiben el fármaco. Los complejos de platino pueden reaccionar con el DNA, formando uniones cruzadas intracatenarias e intercatenarias. También se ha demostrado la unión covalente de las proteínas con el DNA que se comporta como un agente bifuncional produciendo enlaces o puentes cruzados entre las dos hebras del ADN, lo cual implica una profunda modificación en la estructura y función del ADN; también parece que se forman puentes cruzados entre moléculas de guanina pertenecientes a la misma hebra e incluso, entrecruzamientos entre moléculas de ADN y proteínas. Como consecuencia se produce una fuerte inhibición en la síntesis de ADN²⁹.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

El cisplatino se administra por vía IV en solución que debe tener suficiente cloruro sódico para evitar la descomposición del fármaco. Dentro del plasma, la elevada concentración de Cl⁻ impide en gran parte la «acuización». Asimismo, el cisplatino se une también a proteínas, mediante enlaces covalentes, lo cual puede significar la pérdida irreversible de la actividad biológica.

La concentración plasmática disminuye inicialmente con rapidez como consecuencia de su paso a los tejidos y de la excreción renal, con una semivida de 10-40 min. Luego puede aumentar como consecuencia de la creciente unión a proteínas, hasta que vuelve a disminuir lentamente con una larga semivida de 1-5 días, quizá como consecuencia de su intensa fijación a los tejidos. Inicialmente, el platino alcanza elevadas concentraciones en el riñón (20-45 %), lo que puede contribuir a la acción nefrotóxica del fármaco; se fija también en piel, hueso y músculo; atraviesa escasamente la BHE²⁹.

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS

Adultos y niños: La dosis de cisplatino depende de la enfermedad principal, de la reacción esperada, y de si se utiliza como monoterapia o combinado con diferentes medicamentos quimioterápicos. Las pautas de dosificación son aplicables tanto para adultos como niños.

En monoterapia, se recomiendan los dos regímenes siguientes:

- Dosis única de 50 a 120 mg/m² de superficie corporal cada 3-4 semanas;
- De 15 a 20 mg/m²·día durante 5 días, cada 3-4 semanas.

Si el cisplatino se usa en quimioterapia de combinación la dosis debe reducirse. Una dosis típica son 20 mg/m² o más una vez cada 3-4 semanas excepto en quimioterapia de combinación del carcinoma de pulmón microcítico y no microcítico, en la que la dosis típica administrada es de 80 mg/m².

La solución de cisplatino para perfusión preparada según las instrucciones debe administrarse por perfusión intravenosa durante un periodo de 6 a 8 horas. Debe mantenerse una adecuada hidratación de 2 a 12 horas antes de la administración hasta un mínimo de seis horas después de la administración. Es necesaria la hidratación para provocar suficiente diuresis durante y después del tratamiento. Se realiza por perfusión intravenosa de una de las siguientes soluciones:

- Solución de cloruro de sodio al 0,9%;
- Mezcla de solución de cloruro de sodio al 0,9% y solución de glucosa al 5% (1:1).

Es necesario que el paciente beba grandes cantidades de líquidos durante 24 horas después de la perfusión de cisplatino para asegurar una adecuada secreción de orina²⁹.

CISPLATINO Y OTOTOXICIDAD

El Cisplatino continua siendo una de las drogas anti-cancerosas más comunmente empleadas, eficaz para tratamiento de una gran variedad de tumores. Muchos médicos se han hecho concientes del gran potencial nefrotxico del cisplatino y vigilan invariablemente la función renal.

Arora, et al., evaluaron la hipoacusia, prospectivamente, en pacientes con terapia de cisplatino sin importar el porque. Los dividieron en 3 de acuerdo con la dosis recibida. La hipoacusia fue reportado en solo 7 pacientes, y 6 presentaron acufeno. Sin embargo en la audiometria, aun en el grupo de dosis baja mas del 50% presentaron una hipoacusia

significativa, principalmente en altas frecuencias (> 8 KHz). En los grupos de dosis media y alta, casi el 100% de los pacientes reportaron hipoacusia en 8 – 12 y >16 KHz.

El cisplatino es un agente ototóxico efectivo utilizado en el tratamiento de gran variedad de neoplasias humanas. La incorporación de cisplatino en combinación con otras drogas ha resultado en altas cifras de curación.

Es la droga más ototóxica conocida. Esta es causada únicamente con una dosis. Manifiestan una hipoacusia sensorineural, que comienza en altas frecuencias, progresiva que alcanza las frecuencias del habla. Casi siempre se acompaña de acúfeno. Si se combina con radioterapia la ototoxicidad se incrementa. Existe una gran variedad entre cada individuo para la ototoxicidad, donde algunos sujetos pueden presentar una hipoacusia considerable después del primer ciclo, esta variedad es de origen desconocido, sin embargo existen algunas explicaciones que se basan en diferencias farmacocinéticas, factores genéticos y el estado metabólico del paciente en el momento de la administración de la droga. No es posible aún identificar a los individuos más susceptibles antes del tratamiento. Pero el diagnóstico temprano se realiza monitorizando a los pacientes con audiometrías de altas frecuencias^{30,32}.

La dosis acumulativa de cisplatino, la combinación con otras drogas, la edad del paciente, radioterapia concomitante y un daño auditivo previo puede elevar el riesgo de desarrollar hipoacusia³⁰⁻³². Existen gran cantidad de estudios acerca de agentes otoprotectores, aunque ninguno de estos agentes ha demostrado ser 100% beneficioso para prevenir la ototoxicidad por lo que no se ha recomendado el uso de ninguno como rutina. La única forma

en la actualidad de controlar la ototoxicidad, es limitando la dosis total por ciclo, la dosis acumulativa y las dosis intensivas^{33,34}. La monitorización audiológica puede proveer una evidencia temprana de la hipoacusia. Así la dosis puede ser modificada o bien, el cisplatino sustituido por otros que no causen ototoxicidad como el carboplatino o el oxoplatino. El daño es común con el cisplatino que con los platinos de tercera generación como el oxaliplatino, aunque la causa es desconocida. Un nuevo estudio muestra luz a esta diferencia. Utilizando las muestras de las cócleas de los puercos de guinea, los investigadores mostraron que las concentraciones de las drogas y la concentración total del platino en la perilinfa fue menor después de la aplicación de oxiplatino que de la del cisplatino, aunque ambas drogas fueron administradas en la misma dosis. Las dos drogas mostraron diferencias en la transmisión de la señal de sonidos de la cóclea al cerebro, ya que el cisplatino causa más daño a las células ciliadas causando más ototoxicidad que el oxaliplatino. El cisplatino fue absorbido dentro del oído medio más fácilmente que el oxaliplatino y permanece en los tejidos durante más tiempo³⁵.

TOXICIDAD CLINICA

La incidencia y la gravedad de la ototoxicidad por cisplatino varían de un estudio a otro. Esta condición se ha reportado en 30 a 40% de los individuos y se manifiesta como hipoacusia neurosensorial en frecuencias de 4 a 8 KHz, ya sea unilateral o bilateral y acúfeno. Los síntomas son más notables en los niños. En una serie de 243 pacientes tratados con altas dosis de cisplatino, se observó 81% de incidencia de pérdida auditiva de 15 dB o más, a cualquier frecuencia²⁶.

Los riesgos de ototoxicidad y nefrotoxicidad parecen ser independientes uno del otro, ya que el uso de la prehidratación y de diuréticos que protegen contra el daño renal no influye significativamente en la prevención de los efectos tóxicos de la cóclea. Se considera que existen ciertos grupos con mayor riesgo, como los niños y los ancianos²⁷.

FISIOPATOLOGIA DE LA OTOTOXICIDAD

Se han realizado pocos estudios histopatológicos en los huesos temporales de pacientes expuestos a cisplatino. Los patrones histológicos encontrados son semejantes a los de los animales de experimentación, que muestran pérdida de células ciliadas externas, típicamente en la vuelta basal de la cóclea, con menor afección de las células ciliadas internas.

Los estudios de experimentación en animales indican que el tratamiento con cisplatino disminuye las concentraciones de enzimas antioxidantes en la cóclea, como la superóxido dismutasa, la catalasa, la glutatión peroxidasa y la glutatión reductasa e incrementa la concentración del malondialdehído. Estas cifras son restauradas con el uso de antioxidantes como el tiosulfato sódico, el ácido etil fosfórico, el dietilditiocarbamato y el glutatión; con anestésicos locales como la procaína y la procainamida, el alfa tocoferol y con otros compuestos que contienen sulfuro^{27,28}.

El incremento en 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 la pérdida de células ciliadas externas e internas y como disminución de la audición en resultados por potenciales evocados^{26,28}.

DETECCIÓN DE LA OTOTOXICIDAD POR CISPLATINO

La ototoxicidad es uno de los efectos colaterales dependientes de la dosis de cisplatino ya que ésta incrementa conforme se incrementa la dosis del mismo. Inicialmente el daño se manifiesta como una hipoacusia neurosensorial para altas frecuencias que puede progresar y afectar las frecuencias del área del lenguaje conforme se prolonga el tratamiento. La ototoxicidad producida por cisplatino frecuentemente va acompañada por acúfeno intermitente o permanente con percepción variable entre cada uno de los pacientes, lo cual puede ser explicado por la diferente farmacocinética, factores genéticos y el estado metabólico de cada individuo. La identificación de la susceptibilidad individual a la ototoxicidad por cisplatino previa al tratamiento no es identificable, sin embargo, los efectos ototóxicos tempranos pueden ser detectados por la audiometría de altas frecuencias y las emisiones otoacústicas¹⁷.

Los pacientes tratados con platino o sus análogos (Cisplatino y Carboplatino) deben ser sometidos a evaluación audiológica dentro de las primeras 24 horas de iniciada la quimioterapia.

El protocolo de monitoreo auditivo debe ser estructurado de acuerdo a las características particulares de cada paciente, como la edad, la capacidad de realizar las pruebas, el estado clínico, entre otros.

1. Para pacientes que no responden a la evaluación de la conducta auditiva:
 - a. En la primera evaluación y en las consultas subsecuentes:
 - Emisiones Otoacústicas Transientes y por productos de distorsión.
 - Impedanciometría (timpanometría y reflejos estapedial ipsilateral y contralateral).
 - Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.

2. Para pacientes niños y adultos que responden a la evaluación de la conducta auditiva:
 - a. En la primera valoración:
 - Audiometría tonal, logoaudiometría.
 - Audiometría de alta frecuencia
 - Impedanciometría (timpanometría, reflejo estapedial, ipsilateral y contralateral)
 - Emisiones Otoacústicas Transientes y productos de distorsión.
 - Potenciales evocados de tallo cerebral

No existe relación entre la edad y la presencia de hipoacusia por cisplatino o entre el umbral auditivo inicial y el daño producido posterior a la terapia¹⁷.

EMISIONES OTOACÚSTICAS

Las EOA son epifenómenos de procesos dependientes de la transducción de la energía en el oído interno que se relacionan con los procesos biomecánicos de las células pilosas externas de la cóclea. Las EOA se transmiten al conducto auditivo externo y allí pueden detectarse usando micrófonos en miniatura muy sensibles. En diferentes estudios clínicos las EOA se

detectaron en más del 90% de sujetos con umbrales auditivos normales en la audiometría. La reducción de la amplitud de las EOA refleja daño en los procesos de transducción de la cóclea. Las EOA se han utilizado con gran éxito para estudios de tamizaje auditivo en recién nacidos, este método también puede ser de gran utilidad en la comprobación de los efectos ototóxicos de diversos medicamentos¹⁹.

Los experimentos iniciales en oídos humanos mostraron la presencia de una clase de EOA llamada EOAPD. Estas emisiones se producen por la estimulación simultánea de dos tonos puros, relacionados entre sí, en diferentes regiones de frecuencia¹⁹. Los productos de distorsión se obtienen a raíz de la inhabilidad de la cóclea de ampliar dos diferentes estímulos de forma lineal, causando una intermodulación que resulta en un producto de distorsión $(2f_1-f_2)$ ¹⁶. A la fecha se han realizado escasos estudios en pacientes pediátricos menores de 30 meses para determinar ototoxicidad debida a cisplatino con el uso de EOAPD. Debido a la escasa o nula cooperación de este grupo etario en la audiometría convencional, las EOAPD revelan las alteraciones específicas de las frecuencias cocleares alteradas¹⁹.

A través de este tipo de emisiones, la función coclear puede ser evaluada objetivamente en pequeñas fracciones, desde la espira basal hasta el ápex en diferentes frecuencias de estímulos¹⁶.

Para definir la utilidad de las EOA en el diagnóstico de ototoxicidad producida por cisplatino, se han realizado estudios que comparan el uso de Potenciales Evocados Auditivos (PEA) con el uso de las EOAT. Se demostró una asociación entre dosis y grado de ototoxicidad.

Las EOAT, resultaron ser más específicas y sensibles que los PEA para pesquisar precozmente el daño auditivo. Estos hallazgos, con posterioridad, fueron ratificados por diferentes autores en diversos estudios clínicos en Cisplatino aplicado a patología tumoral genitourinaria y digestiva que demostraron que la disminución de las EOA son signos precoces de ototoxicidad. Sin embargo, es importante resaltar que al inicio las EOAT se comprometen en prácticamente todas las frecuencias, a diferencia de las EOAPD que generalmente muestran una clara selectividad para frecuencias agudas (3000-6000Hz), lo que se atribuye a la mayor sensibilidad que tienen estas últimas para evaluar tonos altos.

Se ha encontrado que las EOAT y las EOAPD disminuyen conforme el progreso del tratamiento, y además este deterioro es precoz (24 horas), tras la administración de cisplatino, lo que se puede explicar en función a la dosis de 100 mg/m², que sería suficiente para generar daño significativo en las células ciliadas externas cocleares. Esta disminución ocurre antes de la aparición del acúfeno y de la hipoacusia subjetiva, lo que confiere un alto grado de sensibilidad al examen realizado. En cuanto a las EOAPD se ha observado tendencia de las respuestas 2f1-f2 conforme transcurre el tratamiento. Existe disminución significativa entre la media de la respuesta basal, a 1500, 3000 y 6000 Hz, con respecto a la medición a las 24 horas del primer ciclo de cisplatino, para las frecuencias de 500, 1000 y 2000 Hz, esta disminución se hace significativa a los 10 días del primer ciclo, y para 4000 y 8000 Hz, a las 24 horas del segundo ciclo. No se han encontrado diferencias significativas entre la disminución de las EOAPD en cada ciclo a 500 y 1000Hz. Sin embargo, la diferencia ha sido significativa a los 10 días del primer ciclo desde los 1500Hz hasta los 8000Hz y altamente significativa a partir de las 24 horas del tercer ciclo desde los 3000Hz hasta los 8000Hz¹⁸.

La pérdida auditiva se inicia en las frecuencias agudas lo cual coincide con el hecho de que el daño coclear inicie en la base y progrese al ápex. Las EOAPD han demostrado su eficacia al detectar la alteración funcional en frecuencias agudas específicas. Con base en la nula variación de las alteraciones observada dos años después de suspender el tratamiento con cisplatino, se ha demostrado que las alteraciones encontradas en las EOA son irreversibles.

La mayor parte de los estudios de ototoxicidad por cisplatino han sido realizados con EOAT que tienen la desventaja de no ser específicas para cada frecuencia como sí lo son las EOAPD; sin embargo, también han mostrado un umbral elevado.

Múltiples resultados sugieren que las EOAPD son una prueba muy útil en la búsqueda de cambios auditivos tempranos inducidos por la terapia con Cisplatino, en la cual las frecuencias agudas son las más afectadas, por lo que se propone que las EOAPD formen parte de las pruebas necesarias antes de iniciar el tratamiento con Cisplatino y debido a su fácil aplicación y costo, se realicen también durante el mismo para detectar tempranamente la pérdida de la audición que afecta las frecuencias relacionadas con el lenguaje¹⁹. La precocidad del diagnóstico ototóxico, nos podría orientar a un manejo a futuro de la dosis de cisplatino en función al daño coclear y la calidad de vida, comparado con la respuesta antineoplásica que muchas veces es el único parámetro evaluado. La mayor disminución de las EOA luego de la segunda dosis de Cisplatino, y a predominio de frecuencias altas para las EOAT y EOAPD, nos podría sugerir el efecto ototóxico acumulativo y dosis dependiente del fármaco sobre las células ciliadas externas de la espira basal de la cóclea¹⁸.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha descrito que algunos agentes antineoplásicos utilizados en el tratamiento del Osteosarcoma pueden causar cierto grado de pérdida auditiva y las Emisiones Otoacústicas tanto de Productos de Distorsión y Transientes se han utilizado como herramienta para la medición de daño coclear, por lo cual surge la idea de realizar este proyecto de tesis.

JUSTIFICACION

El Osteosarcoma es una patología que afecta principalmente huesos largos, diagnosticado generalmente entre los 10 y 20 años de edad, considerado como el principal tumor óseo maligno, entre los tratamientos para estos pacientes se encuentra la quimioterapia, la cual incluye algunos medicamentos como el cisplatino, que ha sido reportado como ototóxico, traduciéndose en pérdidas auditivas en estos pacientes⁵.

El Instituto Nacional de Rehabilitación es una institución de tercer nivel que cuenta con los servicios de Comunicación, Audiología y Foniatría, así como Tumores Óseos con área de Quimioterapia en el hospital de Ortopedia, motivo por el cual atiende pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma, los cuales deben recibir una atención integral incluyendo la valoración audiológica temprana para detectar los problemas auditivos y así poder ofrecerles tratamientos oportunos como antioxidantes para proteger la vía auditiva.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL:

Analizar el daño coclear causado por el Cisplatino en pacientes con Osteosarcoma por medio de las Emisiones Otoacústicas Transientes y Productos de Distorsión.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Evaluar la función de las células ciliadas externas en pacientes diagnosticados con Osteosarcoma por medio de Emisiones Otoacústicas Transientes y Productos de Distorsión antes de iniciar la quimioterapia.
- Estimar la afección coclear causada por cisplatino en los mismos pacientes con Emisiones Otoacústicas Transientes y de Productos de Distorsión cada mes durante el tratamiento establecido por su médico responsable.

HIPÓTESIS

La disminución de las Emisiones Otoacústicas Transientes y de Productos de Distorsión es directamente proporcional a la dosis acumulada de cisplatino.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: prospectivo, descriptivo.

Lugar y Tiempo de Estudio: Este estudio se realizó en el Instituto Nacional de Rehabilitación, en el área de Audiología y Otoneurología, durante el periodo de julio de 2009 a julio de 2010.

Tipo de Muestreo: Censal.

Tamaño de la muestra: 8 pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma.

RECURSOS HUMANOS

1. Médico residente de 3º año de la Especialidad en Comunicación, Audiología y Foniatría.
2. Médico especialista en Comunicación, Audiología y Foniatría.
3. Médico especialista en Oncológica Médica.
4. Investigador Adscrito al área de investigación.

RECURSOS MATERIALES

1. Software SAIH Web del Instituto Nacional de Rehabilitación
2. Historia Clínica
3. Otoscopio Marca Welch Allyn

4. Conos de plástico desechables para realizar otoscopia
5. Cámara sonoamortiguada Acoustic Systems
6. Equipo para Emisiones Otoacústicas ILO
 - a. Computadora Sync Master 450Nb Samsung
 - b. Software ILO 96
 - c. Unidad otodynamics ILO 96 OAE System
 - d. Sonda para emisiones otoacústicas Otodynam
 - e. Olivas para emisiones otoacústicas
 - f. Impresora HP Deskject 6540
7. Internet y Biblioheroteca del INR
8. Base de Datos Med Line, Imbio Med, OVID.
9. Software SPSS 17.0
10. Software Office Excel 2007
11. Procesador de Textos Office Word 2007

MÉTODO

Los pacientes incluidos en el estudio, referidos por el servicio de Tumores Óseos fueron valorados por el servicio de Audiología del Instituto Nacional de Rehabilitación:

1. Se les realizó Historia clínica completa con enfoque a padecimientos audiológicos.
2. Se le realizó exploración otorrinolaringológica a cada paciente que consiste en otoscopia, rinoscopia y exploración de cavidad oral.

3. Se les explicó a los pacientes la finalidad del estudio de Emisiones Otoacústicas de Productos de Distorsión, así como las Transientes que se les realizaría, durante la investigación, previo consentimiento informado.
4. Se realizaron mediciones durante 6 meses (una medición por mes) para evaluar los efectos del Cisplatino en la capacidad auditiva.
5. Se realizó estudio de Emisiones Otoacústicas Transientes para conocer la función coclear, midiendo la reproductibilidad de las células ciliadas externas y estabilidad de la prueba. Se colocó sonda de emisiones en el oído a testar, tomando en cuenta los parámetros de 70% como límite de normalidad tanto en la reproductibilidad sinónimo y estabilidad, durante 6 meses, con el tratamiento de Cisplatino.
6. Se efectuó estudio de Emisiones Otoacústicas de Productos de Distorsión para conocer la función coclear midiendo la respuesta de las células ciliadas externas a 8 octavas, durante 6 meses con el tratamiento de Cisplatino.
7. Se analizaron los datos obtenidos en cada una de las pruebas aplicadas, generando una base de datos con las variables a analizar, básicamente el daño auditivo con respecto al tiempo de tratamiento con Cisplatino.
8. Se explicaron a los pacientes de los hallazgos obtenidos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma emitido por el servicio de tumores óseos del Instituto Nacional de Rehabilitación.
- Pacientes con quimioterapia neoadyuvante con Cisplatino.
- Pacientes de cualquier edad.

- Pacientes de cualquier sexo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que se encuentren en tratamiento con algún otro fármaco ototóxico.
- Pacientes con antecedente de exposición crónica a ambiente ruidoso.
- Pacientes sometidos previamente a radioterapia en cabeza o cuello.
- Pacientes que cursen con patología de oído medio en el momento del estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que abandonen el tratamiento con quimioterapia antes de culminar el esquema establecido por el médico tratante.
- Pacientes que dejen de asistir a los estudios de seguimiento audiológico.
- Pacientes que durante el estudio desarrollen alguna patología que pueda interferir con los resultados en las diversas pruebas realizadas.
- Pacientes que en el desarrollo del estudio ameriten ser tratados con algún fármaco o procedimiento que ponga en riesgo la función coclear.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtendrá el consentimiento informado de cada paciente y los procedimientos estarán apegados de acuerdo al código de ética y conducta del Instituto Nacional de Rehabilitación.

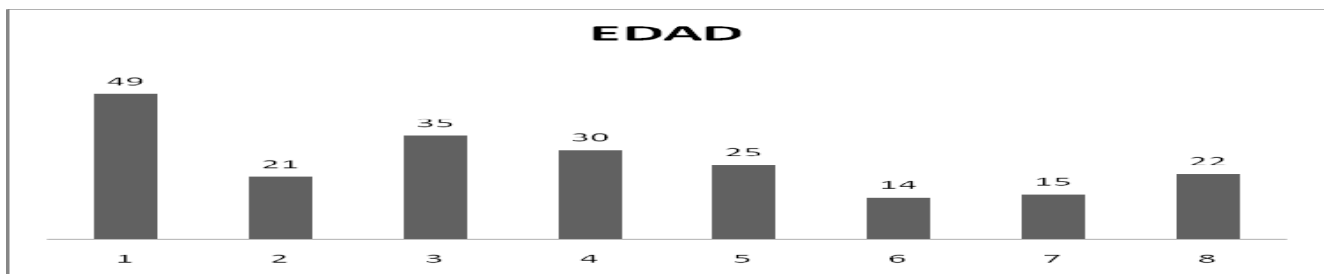
ESTADÍSTICA

Para el análisis estadístico se emplearon pruebas paramétricas (“t” para una muestra medida dos veces) para evaluar si existía diferencia significativa entre las mediciones obtenidas en el grupo, de la misma manera los porcentajes se pasaron a proporciones para efectuar los análisis estadísticos así mismo se utilizaron pruebas de estadística descriptiva para analizar el comportamiento de los datos, es de mencionar que se realizaron series de tiempo para analizar si existía una tendencia en los datos obtenidos.

RESULTADOS

Para el estudio se contó con una población de 10 pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma sometidos a quimioterapia con cisplatino referidos del servicio de tumores óseos del Instituto Nacional de Rehabilitación, de los cuales 2 fueron eliminados, uno de ellos por fallecimiento durante el protocolo de estudio y el otro no cumplió con el seguimiento necesario para la evaluación de la función auditiva, por lo que la muestra quedó conformada por 8 pacientes, los cuales cumplieron en forma satisfactoria con los requisitos establecidos en los criterios de inclusión, cabe mencionar que en dos pacientes se encontraron caídas selectivas previas al inicio del tratamiento, en el paciente 4 en las frecuencias de 4 y 8 khz en ambos oídos y en el paciente 8 en la frecuencia de 4000 Hz en oído derecho y en 4000 y 8000 Hz en oído izquierdo. El rango de edad de los sujetos de estudio fue de 35 años, ya que las edades oscilaban entre los 14 y los 49 años de edad, con una media de 26.3 ± 11.53 , ver gráfica 1. De los 8 pacientes, el 100% fueron del sexo masculino.

Gráfica 1. Edad de los pacientes del estudio



Se observa las edades de los sujetos del estudio.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino por oído, evaluando la frecuencia en las EOAT, al analizar los datos obtenidos de

forma global en el oído derecho se encontró un promedio de $95.12\% \pm 2.29\%$ antes de iniciar el tratamiento y de $82.25\% \pm 3.53\%$ después del primer tratamiento (primer mes), $88.38\% \pm 4.43\%$ posterior al segundo (segundo mes), $78.88\% \pm 7.31\%$ después del tercero (tercer mes), $74.38\% \pm 7.85\%$ posterior al cuarto (cuarto mes), $70.50\% \pm 7.59\%$ después del quinto (quinto mes), y finalmente $70.0\% \pm 8.53\%$ posterior al sexto (sexto mes) y último ciclo. Ver tablas 1 y 2.

Se observa que los valores obtenidos en la medición basal antes de iniciar el tratamiento con Cisplatino comparándolo con las mediciones posteriores, al primer mes tuvo un diferencial del 13% esto es la caída del 95.12 al 82.25%, en el segundo mes un diferencial del 7% la caída fue del 95.12% al 88.38%, en el tercer mes un diferencial del 17% con una caída del 95.12% al 78.8%, en el cuarto mes un diferencial del 21% cayendo desde 95.12% al 74.38%, en el quinto mes un diferencial del 25% con una caída del 95.12% al 70.50%, y en el sexto mes un diferencial del 25% con caída del 95.12% al 70.0%. Al comparar el valor obtenido posterior al primer ciclo de quimioterapia comparándolo con los siguientes estudios, al segundo mes tuvo un diferencial del 6% la caída fue del 82.25% al 88.38%, al tercer mes un diferencial del 4% con una caída del 82.25% al 78.88%, en el cuarto mes un diferencial del 8% cayendo desde 82.25% al 74.38%, al quinto mes un diferencial de 12% esto es del 82.25% al 70.5%, y al sexto mes un diferencial del 12% con una caída del 82.25% al 70.0%. Comparando el valor del estudio posterior al segundo ciclo de quimioterapia con los siguientes estudios, al tercer mes tuvo un diferencial del 10% cayendo del 88.38% al 78.88%, en el cuarto mes un diferencial del 14% con caída desde 88.38% al 74.38%, en el quinto mes un diferencial del 18% esto es de 88.38% al 70.5%, y en el sexto mes un diferencial del 18% la caída fue desde 88.38% al 70.0%. Al comparar el valor obtenido posterior al tercer ciclo de

Cisplatino comparándolo con los meses subsecuentes, al cuarto mes tuvo un diferencial del 4% con caída del 78.88% al 74.38%, en el quinto mes un diferencial del 8% la caída fue del 78.88% al 70.5%, y en el sexto mes un diferencial del 8% cayendo desde el 78.88% al 70.0%. Al realizar la comparación del valor obtenido posterior al cuarto ciclo de quimioterapia con los meses siguientes, al quinto mes se obtiene un diferencial 4% con caída desde el 74.38% al 70.5%, en el sexto mes del 4% la caída fue del 74.38% al 70.0%. Comparando los valores obtenidos en el quinto y sexto mes no se obtiene diferencia. Ver tablas 1 y 2.

Tabla 1. Promedio y desviación estándar en las EOAT Global al comparar el valor obtenido antes del tratamiento y posterior a cada ciclo de quimioterapia en oído derecho.

	Mediciones	N	Promedio	Desviación estándar
1	EOAT inicial oído derecho	8	.9512	.02295
	EOAT 1 ^{era} oído derecho		.8225	.03536
2	EOAT inicial oído derecho	8	.9512	.02295
	EOAT 2 ^a oído derecho		.8838	.04438
3	EOAT inicial oído derecho	8	.9512	.02295
	EOAT 3 ^{era} oído derecho		.7888	.07318
4	EOAT inicial oído derecho	8	.9512	.02295
	EOAT 4 ^a oído derecho		.7438	.07855
5	EOAT inicial oído derecho	8	.9512	.02295
	EOAT 5 ^a oído derecho		.7050	.07597
6	EOAT inicial oído derecho	8	.9512	.02295
	EOAT 6 ^a oído derecho		.7000	.08536
7	EOAT 1 ^{era} oído derecho	8	.8225	.03536
	EOAT 2 ^a oído derecho		.8838	.04438
8	EOAT 1 ^{era} oído derecho	8	.8225	.03536
	EOAT 3 ^{era} oído derecho		.7888	.07318
9	EOAT 1 ^{era} oído derecho	8	.8225	.03536
	EOAT 4 ^a oído derecho		.7438	.07855
10	EOAT 1 ^{era} oído derecho	8	.8225	.03536
	EOAT 5 ^a oído derecho		.7050	.07597
11	EOAT 1 ^{era} oído derecho	8	.8225	.03536
	EOAT 6 ^a oído derecho		.7000	.08536
12	EOAT 2 ^a oído derecho	8	.8838	.04438
	EOAT 3 ^{era} oído derecho		.7888	.07318
13	EOAT 2 ^a oído derecho	8	.8838	.04438
	EOAT 4 ^a oído derecho		.7438	.07855
14	EOAT 2 ^a oído derecho	8	.8838	.04438
	EOAT 5 ^a oído derecho		.7050	.07597
15	EOAT 2 ^a oído derecho	8	.8838	.04438
	EOAT 6 ^a oído derecho		.7000	.08536
16	EOAT 3 ^{era} oído derecho	8	.7888	.07318
	EOAT 4 ^a oído derecho		.7438	.07855
17	EOAT 3 ^{era} oído derecho	8	.7888	.07318
	EOAT 5 ^a oído derecho		.7050	.07597
18	EOAT 3 ^{era} oído derecho	8	.7888	.07318
	EOAT 6 ^a oído derecho		.7000	.08536
19	EOAT 4 ^a oído derecho	8	.7438	.07855
	EOAT 5 ^a oído derecho		.7050	.07597
20	EOAT 4 ^a oído derecho	8	.7438	.07855
	EOAT 6 ^a oído derecho		.7000	.08536
21	EOAT 5 ^a oído derecho	8	.7050	.07597
	EOAT 6 ^a oído derecho		.7000	.08536

Se observa los promedios y desviaciones estándar obtenidos en el oído derecho de forma global a lo largo del tiempo.

Tabla 2. Prueba “t” comparativo EOAT Global en oído derecho durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino.

Mediciones	Valor “t”	Diferencia significativa
EOAT inicial oído derecho - EOAT 1 ^{era} oído derecho	8,692	,000*
EOAT inicial oído derecho - EOAT 2 ^a oído derecho	3,729	,007*
EOAT inicial oído derecho - EOAT 3 ^{era} oído derecho	5,275	,001*
EOAT inicial oído derecho - EOAT 4 ^a oído derecho	6,495	,000*
EOAT inicial oído derecho - EOAT 5 ^a oído derecho	8,193	,000*
EOAT inicial oído derecho - EOAT 6 ^a oído derecho	7,325	,000*
EOAT 1 ^{era} oído derecho - EOAT 2 ^a oído derecho	-2,966	,021*
EOAT 1 ^{era} oído derecho - EOAT 3 ^{era} oído derecho	1,631	,147
EOAT 1 ^{era} oído derecho - EOAT 4 ^a oído derecho	3,781	,007*
EOAT 1 ^{era} oído derecho - EOAT 5 ^a oído derecho	5,882	,001*
EOAT 1 ^{era} oído derecho - EOAT 6 ^a oído derecho	5,194	,001*
EOAT 2 ^a oído derecho - EOAT 3 ^{era} oído derecho	3,212	,015*
EOAT 2 ^a oído derecho - EOAT 4 ^a oído derecho	4,451	,003*
EOAT 2 ^a oído derecho - EOAT 5 ^a oído derecho	6,444	,000*
EOAT 2 ^a oído derecho - EOAT 6 ^a oído derecho	6,187	,000*
EOAT 3 ^{era} oído derecho - EOAT 4 ^a oído derecho	8,419	,000*
EOAT 3 ^{era} oído derecho - EOAT 5 ^a oído derecho	8,238	,000*
EOAT 3 ^{era} oído derecho - EOAT 6 ^a oído derecho	6,251	,000*
EOAT 4 ^a oído derecho - EOAT 5 ^a oído derecho	3,779	,007*
EOAT 4 ^a oído derecho - EOAT 6 ^a oído derecho	2,788	,027*
EOAT 5 ^a oído derecho - EOAT 6 ^a oído derecho	,564	,590

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las Emisiones Otoacústicas Transientes de forma Global en oído derecho, en la medición inicial y en la realizada posterior a cada ciclo de quimioterapia con Cisplatino se encontró diferencia significativa para $p=0.05$ en los seis estudios. Al comparar los valores obtenidos entre el estudio posterior al primer ciclo con los obtenidos después de los 5 ciclos de tratamiento con Cisplatino se encontró diferencia significativa en todas, excepto al comparar los valores posteriores al primer tratamiento con el obtenido en la cuarta medición. Al realizar la comparación del valor obtenido posterior al segundo, tercer y cuarto tratamiento con los dos subsiguientes también se encontró diferencia significativa, no así al comparar el quinto ciclo con el sexto para $p=0.05$.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino por oído y frecuencia en las EOAT, al analizar los datos obtenidos de forma global en el oído izquierdo se encontró un promedio de $95.0\% \pm 4.69\%$ antes de iniciar el tratamiento y de $80.88\% \pm 6.74\%$ después del primer tratamiento (primer mes), $86.50\% \pm 6.96\%$ posterior al segundo (segundo mes), $75.13\% \pm 9.94\%$ después del tercero (tercer mes), $75.50\% \pm 3.89\%$ posterior al cuarto (cuarto mes), $70.12\% \pm 10.13\%$ después del quinto (quinto mes), y finalmente $66.0\% \pm 14.04\%$ posterior al sexto (sexto mes) y último ciclo. Ver tablas 3 y 4.

Se observa que los valores obtenidos en la primera medición antes del primer ciclo de quimioterapia con Cisplatino comparándolos con los subsiguientes, al primer mes tuvo una caída del 15% esto es del 95.0 al 80.88%, en el segundo mes cayó un 9% esto es del 95.0% al 86.5%, en el tercer mes tuvo un diferencial del 20% esto es del 95.0% al 75.5%, en el

cuarto mes hubo una descenso del 25% esto es del 95.0% al 70.5%, y en el sexto mes un diferencial del 29% con una caída del 95.0% al 66.0%. Al comparar la cifra obtenida posterior al primer tratamiento comparándola con los siguientes estudios, en el segundo mes tuvo una caída del 6% esto es del 80.88% al 86.50%, en el tercer mes tuvo una diferencia del 5% descendiendo del 80.88% al 75.13%, en el cuarto mes hubo un diferencial del 5% esto es del 80.88% al 75.50%, en el quinto mes tuvo un descenso del 10% esto es del 80.88% al 70.12%, y en el sexto mes un diferencial del 14% descendiendo del 80.88% al 66.0%. Comparando los valores obtenidos posterior al segundo ciclo de quimioterapia con los estudios subsecuentes, al tercer mes tuvo una caída del 11% descendiendo del 86.5% al 75.13%, al cuarto mes un diferencial del 11% esto es del 86.5% al 75.5%, al quinto mes una diferencia del 16% que va desde 86.5% al 70.12%, y al sexto mes una diferencia del 20% esto es del 86.5% al 66.0%. Al comparar la cifra obtenida posterior al tercer ciclo de Cisplatino con los estudios siguientes, en el cuarto mes no se observa decremento entre las cifras obtenidas, en el quinto mes tuvo una caída del 5% esto es del 75.13% al 70.12%, y en el sexto tuvo una diferencia 9% descendiendo del 75.13% al 66.0%. Comparando los valores obtenidos posterior al quinto mes de tratamiento con el posterior al sexto se obtiene un diferencial del 4% esto es del 70.12% al 66.0%. Ver tablas 3 y 4.

Tabla 3. Promedio y desviación estándar en las EOAT Global al comparar el valor obtenido antes del tratamiento y posterior a cada ciclo de quimioterapia en oído izquierdo.

	Mediciones	N	Promedio	Desviación estándar
1	EOAT inicial oído izquierdo	8	.9500	.04690
	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo		.8088	.06749
2	EOAT inicial oído izquierdo	8	.9500	.04690
	EOAT 2 ^a oído izquierdo		.8650	.06969
3	EOAT inicial oído izquierdo	8	.9500	.04690
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo		.7513	.09949
4	EOAT inicial oído izquierdo	8	.9500	.04690
	EOAT 4 ^a oído izquierdo		.7550	.03891
5	EOAT inicial oído izquierdo	8	.9500	.04690
	EOAT 5 ^a oído izquierdo		.7012	.10134

6	EOAT inicial oído izquierdo	8	.9500	.04690
	EOAT 6 ^a oído izquierdo		.6600	.14041
7	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo	8	.8088	.06749
	EOAT 2 ^a oído izquierdo		.8650	.06969
8	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo	8	.8088	.06749
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo		.7513	.09949
9	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo	8	.8088	.06749
	EOAT 4 ^a oído izquierdo		.7550	.03891
10	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo	8	.8088	.06749
	EOAT 5 ^a oído izquierdo		.7012	.10134
11	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo	8	.8088	.06749
	EOAT 6 ^a oído izquierdo		.6600	.14041
12	EOAT 2 ^a oído izquierdo	8	.8650	.06969
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo		.7513	.09949
13	EOAT 2 ^a oído izquierdo	8	.8650	.06969
	EOAT 4 ^a oído izquierdo		.7550	.03891
14	EOAT 2 ^a oído izquierdo	8	.8650	.06969
	EOAT 5 ^a oído izquierdo		.7012	.10134
15	EOAT 2 ^a oído izquierdo	8	.8650	.06969
	EOAT 6 ^a oído izquierdo		.6600	.14041
16	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo	8	.7513	.09949
	EOAT 4 ^a oído izquierdo		.7550	.03891
17	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo	8	.7513	.09949
	EOAT 5 ^a oído izquierdo		.7012	.10134
18	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo	8	.7513	.09949
	EOAT 6 ^a oído izquierdo		.6600	.14041
19	EOAT 4 ^a oído izquierdo	8	.7550	.03891
	EOAT 5 ^a oído izquierdo		.7012	.10134
20	EOAT 4 ^a oído izquierdo	8	.7550	.03891
	EOAT 6 ^a oído izquierdo		.6600	.14041
21	EOAT 5 ^a oído izquierdo	8	.7012	.10134
	EOAT 6 ^a oído izquierdo		.6600	.14041

En esta tabla se pueden apreciar los promedios y desviaciones estándar obtenidos en el oído izquierdo de forma global a lo largo del tiempo.

Tabla 4. Prueba “t” comparativo EOAT Global en oído izquierdo durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino.

Mediciones	Valor “t”	Diferencia significativa
EOAT inicial oído izquierdo - EOAT 1 ^{era} oído izquierdo	4,393	,003*
EOAT inicial oído izquierdo - EOAT 2 ^a oído izquierdo	4,567	,003*
EOAT inicial oído izquierdo - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo	8,632	,000*
EOAT inicial oído izquierdo - EOAT 4 ^a oído izquierdo	11,326	,000*
EOAT inicial oído izquierdo - EOAT 5 ^a oído izquierdo	8,747	,000*
EOAT inicial oído izquierdo - EOAT 6 ^a oído izquierdo	7,461	,000*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo - EOAT 2 ^a oído izquierdo	-1,914	,097
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo	1,263	,247
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo - EOAT 4 ^a oído izquierdo	2,688	,031*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo - EOAT 5 ^a oído izquierdo	2,859	,024*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo - EOAT 6 ^a oído izquierdo	2,800	,027*
EOAT 2 ^a oído izquierdo - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo	4,851	,002*
EOAT 2 ^a oído izquierdo - EOAT 4 ^a oído izquierdo	6,467	,000*
EOAT 2 ^a oído izquierdo - EOAT 5 ^a oído izquierdo	7,247	,000*
EOAT 2 ^a oído izquierdo - EOAT 6 ^a oído izquierdo	6,847	,000*
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo - EOAT 4 ^a oído izquierdo	-,131	,899
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo - EOAT 5 ^a oído izquierdo	2,789	,027*
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo - EOAT 6 ^a oído izquierdo	3,688	,008*
EOAT 4 ^a oído izquierdo - EOAT 5 ^a oído izquierdo	2,208	,063
EOAT 4 ^a oído izquierdo - EOAT 6 ^a oído izquierdo	2,421	,046*
EOAT 5 ^a oído izquierdo - EOAT 6 ^a oído izquierdo	1,897	,100

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las Emisiones Otoacústicas Transientes Global en el oído izquierdo en el estudio inicial y el realizado posterior a cada ciclo de quimioterapia con Cisplatino se encontró diferencia significativa para $p=0.05$ en los seis estudios. Comparando los valores obtenidos entre el estudio posterior al primer ciclo con los obtenidos después de los 5 ciclos de tratamiento con Cisplatino se encontró diferencia significativa, excepto en el obtenido después del segundo y tercer tratamiento. Al comparar el valor obtenido posterior tercer ciclo con el cuarto mes, al cuarto con el quinto y este con el sexto no se encontró diferencia significativa para $p=0.05$.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino por oído y frecuencia en las EOAT, al analizar los datos obtenidos en la frecuencia de 1000Hz en el oído derecho se encontró un promedio de $97.0\% \pm 2.44\%$ antes de iniciar el primer ciclo de cisplatino y de $94.00\% \pm 3.78\%$ después del primer tratamiento (primer mes), $89.38\% \pm 7.15\%$ posterior al segundo (segundo mes), $88.38\% \pm 4.27\%$ después del tercero (tercer mes), $85.38\% \pm 4.47\%$ posterior al cuarto (cuarto mes), $82.50\% \pm 4.62\%$ después del quinto (quinto mes), y finalmente $79.38 \pm 8.58\%$ posterior al sexto (sexto mes) y último ciclo. Ver tablas 5 y 6.

Se observa que los valores obtenidos posterior los ciclos de quimioterapia con Cisplatino en oído derecho en la frecuencia de 1000Hz comparándolos con la medición basal, al primer mes tuvo una caída del 3% que va desde el 97.0 al 94.0%, en el segundo mes tuvo una diferencia del 8% esto es del 97.0% al 89.38%, en el tercer mes un diferencial del 9%, esto es del 97.0% al 88.38%, en el cuarto mes descendió un 12% esto es del 97.0% al 85.38%, en el quinto mes 15% esto es del 97.0% al 82.50%, y en el sexto mes cayó un 18% esto va del 97.0% al 79.38%. Al comparar la cifra obtenida posterior al primer tratamiento con los subsecuentes, el segundo mes tuvo una caída del 5% que va del 94.0% al 89.38%, al tercer mes hubo una diferencia del 6% con caída del 94.0% al 88.38%, al cuarto mes una diferencia del 9% que va desde 94.0% al 85.38%, el quinto mes tuvo una caída del 12% esto es del 94.0% al 82.50%, al sexto mes descendió 15% esto es del 94.0% al 79.38%. Se realizó la comparación de la cifra posterior al segundo mes con la obtenida en los estudios siguientes, el tercer mes tuvo una diferencia del 1% esto es del 89.38% al 88.38%, el cuarto mes hubo un diferencial del 4% esto es del 89.38% al 85.38%, el quinto mes tuvo un decremento del 7% que va del 89.38% al 82.5%, en el sexto mes tuvo un diferencial del 10% esto es del

89.38% al 79.38%. Al comparar el valor obtenido posterior al tercer mes de tratamiento con los meses siguientes, en el cuarto mes se observa un diferencial del 3% esto es del 88.38% al 85.38%, en el quinto mes tuvo una caída del 6% que va del 88.38% al 82.5%, en el sexto mes presento una caída del 9% esto es del 88.38% al 79.38%. Se observa que el valor obtenido posterior al cuarto ciclo de Cisplatino al compararla con la de los siguientes estudios, en el quinto mes tuvo una diferencia del 3% esto es del 85.38% al 82.5%, el sexto mes la caída fue del 6% que va del 85.38% al 79.38%. Comparando el valor obtenido posterior al quinto ciclo de tratamiento con el sexto mes, se obtuvo un diferencial del 3% esto es del 82.5% al 79.38%. Ver tablas 5 y 6.

Tabla 5. Promedio y desviación estándar en las EOAT en la frecuencia 1000Hz antes del tratamiento y posterior a cada ciclo de quimioterapia en oído derecho.

Mediciones		N	Promedio	Desviación estándar
1	EOAT inicial oído derecho 1000Hz	8	.9700	.02449
	EOAT 1 ^{era} oído derecho 1000Hz		.9400	.03780
2	EOAT inicial oído derecho 1000Hz	8	.9700	.02449
	EOAT 2 ^a oído derecho 1000Hz		.8938	.07150
3	EOAT inicial oído derecho 1000Hz	8	.9700	.02449
	EOAT 3 ^{era} oído derecho 1000Hz		.8838	.04274
4	EOAT inicial oído derecho 1000Hz	8	.9700	.02449
	EOAT 4 ^a oído derecho 1000Hz		.8538	.04470
5	EOAT inicial oído derecho 1000Hz	8	.9700	.02449
	EOAT 5 ^a oído derecho 1000Hz		.8250	.04629
6	EOAT inicial oído derecho 1000Hz	8	.9700	.02449
	EOAT 6 ^a oído derecho 1000Hz		.7938	.08585
7	EOAT 1 ^{era} oído derecho 1000Hz	8	.9400	.03780
	EOAT 2 ^a oído derecho 1000Hz		.8938	.07150
8	EOAT 1 ^{era} oído derecho 1000Hz	8	.9400	.03780
	EOAT 3 ^{era} oído derecho 1000Hz		.8838	.04274
9	EOAT 1 ^{era} oído derecho 1000Hz	8	.9400	.03780
	EOAT 4 ^a oído derecho 1000Hz		.8538	.04470
10	EOAT 1 ^{era} oído derecho 1000Hz	8	.9400	.03780
	EOAT 5 ^a oído derecho 1000Hz		.8250	.04629
11	EOAT 1 ^{era} oído derecho 1000Hz	8	.9400	.03780
	EOAT 6 ^a oído derecho 1000Hz		.7938	.08585
12	EOAT 2 ^a oído derecho 1000Hz	8	.8938	.07150
	EOAT 3 ^{era} oído derecho 1000Hz		.8838	.04274
13	EOAT 2 ^a oído derecho 1000Hz	8	.8938	.07150
	EOAT 4 ^a oído derecho 1000Hz		.8538	.04470
14	EOAT 2 ^a oído derecho 1000Hz	8	.8938	.07150
	EOAT 5 ^a oído derecho 1000Hz		.8250	.04629
15	EOAT 2 ^a oído derecho 1000Hz	8	.8938	.07150
	EOAT 6 ^a oído derecho 1000Hz		.7938	.08585
16	EOAT 3 ^{era} oído derecho 1000Hz	8	.8838	.04274
	EOAT 4 ^a oído derecho 1000Hz		.8538	.04470

17	EOAT 3 ^{era} oído derecho 1000Hz	8	.8838	.04274
	EOAT 5 ^a oído derecho 1000Hz		.8250	.04629
18	EOAT 3 ^{era} oído derecho 1000Hz	8	.8838	.04274
	EOAT 6 ^a oído derecho 1000Hz		.7938	.08585
19	EOAT 4 ^a oído derecho 1000Hz	8	.8538	.04470
	EOAT 5 ^a oído derecho 1000Hz		.8250	.04629
20	EOAT 4 ^a oído derecho 1000Hz	8	.8538	.04470
	EOAT 6 ^a oído derecho 1000Hz		.7938	.08585
21	EOAT 5 ^a oído derecho 1000Hz	8	.8250	.04629
	EOAT 6 ^a oído derecho 1000Hz		.7938	.08585

En la tabla anterior podemos observar los promedios y desviación estándar obtenido en el oído derecho en la frecuencia de 1000Hz durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino.

Tabla 6. Prueba “t” comparativo EOAT en la frecuencia de 1000Hz en oído derecho durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino.

Mediciones	Valor “t”	Diferencia significativa
EOAT inicial oído derecho 1000Hz - EOAT 1 ^{era} oído derecho 1000Hz	1,775	,119
EOAT inicial oído derecho 1000Hz - EOAT 2 ^a oído derecho 1000Hz	2,456	,044*
EOAT inicial oído derecho 1000Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 1000Hz	4,083	,005*
EOAT inicial oído derecho 1000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 1000Hz	5,092	,001*
EOAT inicial oído derecho 1000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 1000Hz	7,124	,000*
EOAT inicial oído derecho 1000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 1000Hz	5,350	,001*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 1000Hz - EOAT 2 ^a oído derecho 1000Hz	1,941	,093
EOAT 1 ^{era} oído derecho 1000Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 1000Hz	5,351	,001*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 1000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 1000Hz	6,333	,000*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 1000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 1000Hz	9,071	,000*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 1000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 1000Hz	4,828	,002*
EOAT 2 ^a oído derecho 1000Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 1000Hz	,471	,652
EOAT 2 ^a oído derecho 1000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 1000Hz	2,605	,035*
EOAT 2 ^a oído derecho 1000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 1000Hz	3,006	,020*
EOAT 2 ^a oído derecho 1000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 1000Hz	3,263	,014*
EOAT 3 ^{era} oído derecho 1000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 1000Hz	2,542	,039*
EOAT 3 ^{era} oído derecho 1000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 1000Hz	5,150	,001*
EOAT 3 ^{era} oído derecho 1000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 1000Hz	3,351	,012*
EOAT 4 ^a oído derecho 1000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 1000Hz	2,209	,063
EOAT 4 ^a oído derecho 1000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 1000Hz	2,256	,059
EOAT 5 ^a oído derecho 1000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 1000Hz	1,739	,126

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las Emisiones Otoacústicas Transientes en la frecuencia de 1000Hz en oído derecho en el estudio inicial y el realizado posterior a cada ciclo de quimioterapia con Cisplatino se encontró diferencia significativa para $p=0.05$ en todos excepto al comparar la medición basal con la posterior al primer ciclo. Al comparar los valores obtenidos entre el estudio de la segunda medición con los 6 ciclos posteriores al tratamiento se encontró diferencia significativa en todas, excepto al compararlo con la tercera medición. Al realizar la comparación del valor obtenido posterior al segundo tratamiento con los subsiguientes se encontró diferencia significativa en todos excepto al comparar esta tercera medición con el posterior al tercer tratamiento (cuarta medición), se comparó la cifra posterior al tercer tratamiento con las obtenidas después del cuarto, quinto y sexto ciclo encontrando diferencia significativa para $p=0.05$, no así al comparar el posterior al cuarto ciclo con los obtenidos después del quinto y sexto. Pero al comparar el quinto con el sexto si se encontró diferencia significativa para $p=0.05$.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino por oído y frecuencia en las EOAT, al analizar los datos obtenidos en la frecuencia de 1500Hz en el oído derecho se encontró un promedio de $97.25\% \pm 2.43\%$ antes de iniciar el primer ciclo de cisplatino y de $94.75\% \pm 3.37\%$ después del primer mes, $92.0\% \pm 4.24\%$ posterior al segundo mes, $88.13\% \pm 2.10\%$ después del tercer mes, $82.25\% \pm 4.26\%$ posterior al cuarto ciclo, $81.0\% \pm 7.48\%$ después del quinto, y finalmente $79.38 \pm 6.20\%$ posterior al sexto y último ciclo. Ver tablas 7 y 8.

Se observa que los valores obtenidos antes de iniciar los ciclos de quimioterapia con Cisplatino en oído derecho en la frecuencia de 1500Hz comparándolos con las siguientes mediciones, al primer mes tuvo una diferencia del 3% esto es del 97.25 al 94.75%, en el segundo mes descendió un 5% esto es del 97.25% al 92.0%, en el tercer mes la caída fue del 9% es decir del 97.25% al 88.13%, en el cuarto mes un diferencial del 15% esto es del 97.25% al 82.25%, en el quinto mes tuvo una diferencia del 16% es decir del 97.25% al 81.0%, el sexto mes tuvo una caída del 18% esto es del 97.25% al 79.38%. Al comparar la cifra obtenida posterior al primer mes de tratamiento con los siguientes estudios, en el segundo mes tuvo un descenso del 2% esto es del 94.75% al 92.0%, en el tercer mes tuvo una caída del 4% va del 94.75% al 88.13%, en el cuarto mes presentó una caída del 12% que va desde el 94.75% al 82.25%, en el quinto mes tuvo un diferencial del 13% esto es del 94.75% al 81.0%, el sexto mes tuvo una diferencia del 15% esto es del 94.75% al 79.38%. Se observa que el valor obtenido posterior al segundo mes de tratamiento comparándolo con los meses siguientes, el tercer mes tuvo una diferencia del 4% esto es del 92.0% al 88.13%, el cuarto mes una caída del 10% esto es del 92.0% al 82.25%, en el quinto mes un descenso del 11% que va del 92.0% al 81.0%, en el sexto mes tuvo una diferencia del 13% cayendo del 92.0% al 79.38%. Al comparar la cifra obtenida en el estudio posterior al tercer mes de tratamiento, en el cuarto mes se obtuvo un diferencial del 6% la caída fue del 88.13% al 82.25%, el quinto mes tuvo una caída del 7% descendiendo del 88.13% al 81.0%, el sexto mes un diferencial del 9% esto es del 88.13% al 79.38%. Al realizar la comparación del valor obtenido posterior al cuarto mes de quimioterapia con los meses subsecuentes, el quinto mes se tuvo un diferencial del 1% esto es del 82.25% al 81.0%, el sexto mes un diferencial del 3% esto es del 82.25% al 79.38%. Comparando la cifra del estudio realizado después del

quinto mes de tratamiento con la posterior al sexto mes se tuvo un diferencial del 2% esto es del 81.0% al 79.38%. Ver tablas 7 y 8.

Tabla 7. Promedio y desviación estándar en las EOAT en la frecuencia 1500Hz al comparar el valor obtenido antes del tratamiento y posterior a cada ciclo de quimioterapia en oído derecho.

Mediciones	N	Promedio	Desviación estándar
1	EOAT inicial oído derecho 1500Hz EOAT 1 ^{era} oído derecho 1500Hz	8 .9725 .9475	.02435 .03370
2	EOAT inicial oído derecho 1500Hz EOAT 2 ^a oído derecho 1500Hz	8 .9725 .9200	.02435 .04243
3	EOAT inicial oído derecho 1500Hz EOAT 3 ^{era} oído derecho 1500Hz	8 .9725 .8813	.02435 .02100
4	EOAT inicial oído derecho 1500Hz EOAT 4 ^a oído derecho 1500Hz	8 .9725 .8225	.02435 .04268
5	EOAT inicial oído derecho 1500Hz EOAT 5 ^a oído derecho 1500Hz	8 .9725 .8100	.02435 .07483
6	EOAT inicial oído derecho 1500Hz EOAT 6 ^a oído derecho 1500Hz	8 .9725 .7938	.02435 .06209
7	EOAT 1 ^{era} oído derecho 1500Hz EOAT 2 ^a oído derecho 1500Hz	8 .9475 .9200	.03370 .04243
8	EOAT 1 ^{era} oído derecho 1500Hz EOAT 3 ^{era} oído derecho 1500Hz	8 .9475 .8813	.03370 .02100
9	EOAT 1 ^{era} oído derecho 1500Hz EOAT 4 ^a oído derecho 1500Hz	8 .9475 .8225	.03370 .04268
10	EOAT 1 ^{era} oído derecho 1500Hz EOAT 5 ^a oído derecho 1500Hz	8 .9475 .8100	.03370 .07483
11	EOAT 1 ^{era} oído derecho 1500Hz EOAT 6 ^a oído derecho 1500Hz	8 .9475 .7938	.03370 .06209
12	EOAT 2 ^a oído derecho 1500Hz EOAT 3 ^{era} oído derecho 1500Hz	8 .9200 .8813	.04243 .02100
13	EOAT 2 ^a oído derecho 1500Hz EOAT 4 ^a oído derecho 1500Hz	8 .9200 .8225	.04243 .04268
14	EOAT 2 ^a oído derecho 1500Hz EOAT 5 ^a oído derecho 1500Hz	8 .9200 .8100	.04243 .07483
15	EOAT 2 ^a oído derecho 1500Hz EOAT 6 ^a oído derecho 1500Hz	8 .9200 .7938	.04243 .06209
16	EOAT 3 ^{era} oído derecho 1500Hz EOAT 4 ^a oído derecho 1500Hz	8 .8813 .8225	.02100 .04268
17	EOAT 3 ^{era} oído derecho 1500Hz EOAT 5 ^a oído derecho 1500Hz	8 .8813 .8100	.02100 .07483
18	EOAT 3 ^{era} oído derecho 1500Hz EOAT 6 ^a oído derecho 1500Hz	8 .8813 .7938	.02100 .06209
19	EOAT 4 ^a oído derecho 1500Hz EOAT 5 ^a oído derecho 1500Hz	8 .8225 .8100	.04268 .07483
20	EOAT 4 ^a oído derecho 1500Hz EOAT 6 ^a oído derecho 1500Hz	8 .8225 .7938	.04268 .06209
21	EOAT 5 ^a oído derecho 1500Hz EOAT 6 ^a oído derecho 1500Hz	8 .8100 .7938	.07483 .06209

Esta tabla muestra los promedios y desviación estándar obtenidos al comparar la medición basal con las posteriores a cada ciclo de quimioterapia, y también la medición posterior a cada ciclo con las subsecuentes.

Tabla 8. Prueba “t” comparativo EOAT en la frecuencia de 1500Hz en oído derecho durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino.

Mediciones	Valor “t”	Diferencia significativa
EOAT inicial oído derecho 1500Hz - EOAT 1 ^{era} oído derecho 1500Hz	1,470	,185
EOAT inicial oído derecho 1500Hz - EOAT 2 ^a oído derecho 1500Hz	2,593	,036*
EOAT inicial oído derecho 1500Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 1500Hz	7,593	,000*
EOAT inicial oído derecho 1500Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 1500Hz	8,143	,000*
EOAT inicial oído derecho 1500Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 1500Hz	6,275	,000*
EOAT inicial oído derecho 1500Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 1500Hz	8,346	,000*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 1500Hz - EOAT 2 ^a oído derecho 1500Hz	3,274	,014*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 1500Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 1500Hz	4,253	,004*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 1500Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 1500Hz	7,304	,000*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 1500Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 1500Hz	5,739	,001*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 1500Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 1500Hz	6,952	,000*
EOAT 2 ^a oído derecho 1500Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 1500Hz	2,133	,070
EOAT 2 ^a oído derecho 1500Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 1500Hz	5,272	,001*
EOAT 2 ^a oído derecho 1500Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 1500Hz	4,212	,004*
EOAT 2 ^a oído derecho 1500Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 1500Hz	5,588	,001*
EOAT 3 ^{era} oído derecho 1500Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 1500Hz	5,150	,001*
EOAT 3 ^{era} oído derecho 1500Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 1500Hz	3,044	,019*
EOAT 3 ^{era} oído derecho 1500Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 1500Hz	4,546	,003*
EOAT 4 ^a oído derecho 1500Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 1500Hz	,615	,558
EOAT 4 ^a oído derecho 1500Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 1500Hz	1,533	,169
EOAT 5 ^a oído derecho 1500Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 1500Hz	1,255	,250

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las Emisiones Otoacústicas Transientes en la frecuencia de 1500Hz en oído derecho en el estudio inicial con las cifras obtenidas posterior a cada ciclo de quimioterapia, se encontró diferencia significativa excepto con la segunda medición donde no se encontró diferencia significativa para $p=0.05$. Al comparar los valores obtenidos entre el estudio obtenido posterior al primer ciclo con los obtenidos después de los 6 ciclos de tratamiento se encontró diferencia significativa en todas las comparaciones. Al realizar la comparación del valor obtenido posterior al segundo tratamiento con los subsiguientes se encontró diferencia significativa en todos excepto con el posterior al tercer tratamiento, en el comparativo entre la cuarta medición con las obtenidas después del cuarto, quinto y sexto ciclo se encontró diferencia significativa para $p=0.05$, no así al comparar la quinta medición con la sexta y séptima. Finalmente al hacer el comparativo entre el quinto y el sexto no se encontró diferencia significativa para $p=0.05$.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino por oído y frecuencia en las EOAT, al analizar los datos obtenidos en la frecuencia de 2000Hz en el oído derecho se encontró un promedio de $97.75\% \pm 1.16\%$ antes de iniciar el primer ciclo de cisplatino y de $93.75\% \pm 3.49\%$ después del primer tratamiento, $84.63\% \pm 2.32\%$ posterior al segundo, $82.63\% \pm 9.79\%$ después del tercero, $76.38\% \pm 9.13\%$ posterior al cuarto, $72.5\% \pm 8.17\%$ después del quinto, y finalmente $74.25 \pm 8.17\%$ posterior al sexto y último ciclo. Ver tablas 9 y 10.

Se observa que los valores obtenidos en la medición basal antes del primer ciclo de quimioterapia con Cisplatino en oído derecho en la frecuencia de 2000Hz comparado con las mediciones posteriores, al primer mes tuvo una caída del 4% esto es del 97.75 al 93.75%, el segundo mes descendió un 13% que va del 97.75% al 84.63%, el tercer mes se tuvo un

diferencial del 15% esto es del 97.75% al 82.63%, el cuarto mes una diferencia del 21% la caída fue del 97.75% al 76.38%, el quinto mes tuvo un diferencial del 25% esto es del 97.75% al 72.5%, el sexto mes tuvo un descenso del 23% esto es del 97.75% al 74.25%. Al comparar la cifra obtenida posterior al primer ciclo de quimioterapia con la de los siguientes meses, el segundo mes obtuvo un diferencial del 9% esto es del 93.75% al 84.63%, el tercer mes una caída del 11% esto es del 93.75% al 82.63%, el cuarto mes tuvo un descenso del 17% esto es del 93.75% al 76.38%, el quinto mes una disminución del 21% esto es del 93.75% al 72.5%, el sexto mes tuvo una diferencia del 19% esto es del 93.75% al 74.25%. Comparando el valor posterior al segundo mes de tratamiento con Cisplatino con los meses siguientes, el tercer mes se obtuvo una diferencia del 2% esto es del 84.63% al 82.63%, el cuarto mes tuvo una caída del 8% esto es del 84.63% al 76.38%, el quinto mes presento una diferencia del 12% esto es del 84.63% al 72.5%, el sexto mes presento una descenso del 10% que va del 84.63% al 74.25%. Se observa que los valores obtenidos posterior al tercer mes de quimioterapia comparándolo con los meses siguientes, el cuarto mes se tuvo una diferencia del 6% esto es del 82.63% al 76.38%, el quinto mes una caída del 10% esto es del 82.63% al 72.5%, el sexto mes una diferencia del 8% esto es del 82.63% al 74.25%. Comparando la cifra obtenida posterior al cuarto ciclo de Cisplatino con las subsecuentes, el quinto mes se tuvo una diferencia del 4% esto es del 76.38% al 74.25%, el sexto mes tuvo una caída del 2% esto es del 76.38% al 74.25%. Al comparar la cifra obtenida posterior al quinto mes de tratamiento con el sexto mes se tuvo un diferencial del 2% esto es del 72.5% al 74.25%. Ver tablas 9 y 10.

Tabla 9. Promedio y desviación estándar en las EOAT en la frecuencia de 2000Hz antes del tratamiento con Cisplatino y posterior a cada ciclo de quimioterapia en oído derecho.

Mediciones		N	Promedio	Desviación estándar
1	EOAT inicial oído derecho 2000Hz	8	.9775	.01165
	EOAT 1 ^{era} oído derecho 2000Hz		.9375	.03495
2	EOAT inicial oído derecho 2000Hz	8	.9775	.01165
	EOAT 2 ^a oído derecho 2000Hz		.8463	.02326
3	EOAT inicial oído derecho 2000Hz	8	.9775	.01165
	EOAT 3 ^{era} oído derecho 2000Hz		.8263	.09797
4	EOAT inicial oído derecho 2000Hz	8	.9775	.01165
	EOAT 4 ^a oído derecho 2000Hz		.7638	.09133
5	EOAT inicial oído derecho 2000Hz	8	.9775	.01165
	EOAT 5 ^a oído derecho 2000Hz		.7250	.08177
6	EOAT inicial oído derecho 2000Hz	8	.9775	.01165
	EOAT 6 ^a oído derecho 2000Hz		.7425	.10375
7	EOAT 1 ^{era} oído derecho 2000Hz	8	.9375	.03495
	EOAT 2 ^a oído derecho 2000Hz		.8463	.02326
8	EOAT 1 ^{era} oído derecho 2000Hz	8	.9375	.03495
	EOAT 3 ^{era} oído derecho 2000Hz		.8263	.09797
9	EOAT 1 ^{era} oído derecho 2000Hz	8	.9375	.03495
	EOAT 4 ^a oído derecho 2000Hz		.7638	.09133
10	EOAT 1 ^{era} oído derecho 2000Hz	8	.9375	.03495
	EOAT 5 ^a oído derecho 2000Hz		.7250	.08177
11	EOAT 1 ^{era} oído derecho 2000Hz	8	.9375	.03495
	EOAT 6 ^a oído derecho 2000Hz		.7425	.10375
12	EOAT 2 ^a oído derecho 2000Hz	8	.8463	.02326
	EOAT 3 ^{era} oído derecho 2000Hz		.8263	.09797
13	EOAT 2 ^a oído derecho 2000Hz	8	.8463	.02326
	EOAT 4 ^a oído derecho 2000Hz		.7638	.09133
14	EOAT 2 ^a oído derecho 2000Hz	8	.8463	.02326
	EOAT 5 ^a oído derecho 2000Hz		.7250	.08177
15	EOAT 2 ^a oído derecho 2000Hz	8	.8463	.02326
	EOAT 6 ^a oído derecho 2000Hz		.7425	.10375
16	EOAT 3 ^{era} oído derecho 2000Hz	8	.8263	.09797
	EOAT 4 ^a oído derecho 2000Hz		.7638	.09133
17	EOAT 3 ^{era} oído derecho 2000Hz	8	.8263	.09797
	EOAT 5 ^a oído derecho 2000Hz		.7250	.08177
18	EOAT 3 ^{era} oído derecho 2000Hz	8	.8263	.09797
	EOAT 6 ^a oído derecho 2000Hz		.7425	.10375
19	EOAT 4 ^a oído derecho 2000Hz	8	.7638	.09133
	EOAT 5 ^a oído derecho 2000Hz		.7250	.08177
20	EOAT 4 ^a oído derecho 2000Hz	8	.7638	.09133
	EOAT 6 ^a oído derecho 2000Hz		.7425	.10375
21	EOAT 5 ^a oído derecho 2000Hz	8	.7250	.08177
	EOAT 6 ^a oído derecho 2000Hz		.7425	.10375

En esta tabla se observan los promedios y desviación estándar de los datos obtenidos al comparar los valores obtenidos al iniciar y los seis meses posteriores al tratamiento con Cisplatino en la frecuencia de 2000Hz en oído derecho.

Tabla 10. Prueba “t” comparativo EOAT en la frecuencia de 2000Hz en oído derecho durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino.

Mediciones	Valor “t”	Diferencia significativa
EOAT inicial oído derecho 2000Hz - EOAT 1 ^{era} oído derecho 2000Hz	3,578	.009*
EOAT inicial oído derecho 2000Hz - EOAT 2 ^a oído derecho 2000Hz	15,753	.000*
EOAT inicial oído derecho 2000Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 2000Hz	4,142	.004*
EOAT inicial oído derecho 2000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 2000Hz	6,314	.000*
EOAT inicial oído derecho 2000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 2000Hz	8,355	.000*
EOAT inicial oído derecho 2000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 2000Hz	6,387	.000*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 2000Hz - EOAT 2 ^a oído derecho 2000Hz	6,485	.000*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 2000Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 2000Hz	2,945	.022*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 2000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 2000Hz	5,418	.001*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 2000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 2000Hz	5,770	.001*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 2000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 2000Hz	4,964	.002*
EOAT 2 ^a oído derecho 2000Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 2000Hz	.668	.526
EOAT 2 ^a oído derecho 2000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 2000Hz	2,861	.024*
EOAT 2 ^a oído derecho 2000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 2000Hz	5,003	.002*

EOAT 2 ^a oído derecho 2000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 2000Hz	3,399	,011*
EOAT 3 ^{ra} oído derecho 2000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 2000Hz	4,018	,005*
EOAT 3 ^{ra} oído derecho 2000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 2000Hz	4,673	,002*
EOAT 3 ^{ra} oído derecho 2000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 2000Hz	2,749	,029*
EOAT 4 ^a oído derecho 2000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 2000Hz	1,314	,230
EOAT 4 ^a oído derecho 2000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 2000Hz	,698	,508
EOAT 5 ^a oído derecho 2000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 2000Hz	-,770	,467

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las Emisiones Otoacústicas Transientes en la frecuencia de 2000Hz en oído derecho en el estudio inicial y el realizado posterior a cada ciclo de quimioterapia con Cisplatino se encontró diferencia significativa en todos para $p=0.05$. Al comparar los valores obtenidos entre el estudio posterior al primer ciclo con los 5 ciclos posteriores al tratamiento con Cisplatino se encontró diferencia significativa en todas. Al realizar la comparación del valor obtenido en la tercera medición con los subsecuentes se encontró diferencia significativa en todos excepto al compararlo con el posterior al tercer tratamiento, al comparar la cifra obtenida posterior al tercer tratamiento con las mediciones posteriores se encontró diferencia significativa para $p=0.05$, no así al comparar el posterior al cuarto ciclo con los obtenidos después del quinto y sexto. Finalmente al hacer el comparativo entre el quinto y el sexto no se encontró diferencia significativa para $p=0.05$.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino por oído y frecuencia en las EOAT, al analizar los datos obtenidos en la frecuencia de 3000Hz en el oído derecho se encontró un promedio de $97.00\% \pm 3.02\%$ en la medición basal y de $90.75\% \pm 7.36\%$ después del primer tratamiento (primer mes), $76.12\% \pm 5.51\%$ posterior al segundo (segundo mes), $72.13\% \pm 9.94\%$ después del tercero (tercer mes), $70.62\% \pm 9.54\%$ posterior al cuarto (cuarto mes), $64.63\% \pm 10.5\%$ después del quinto (quinto mes), y finalmente $68.5 \pm 11.8\%$ posterior al sexto y último ciclo. Ver tablas 11 y 12.

Se observa que los valores obtenidos antes del primer ciclo de quimioterapia con Cisplatino en oído derecho en la frecuencia de 3000Hz comparándolos con los posteriores, al primer mes tuvo un diferencial del 7% esto es del 97.0% al 90.75%, el segundo mes tuvo una caída del 21% esto es del 97.0% al 76.12%, el tercer mes una diferencia del 25% que va del 97.0% al 72.13%, el cuarto mes presento un descenso del 27% esto es del 97.0% al 70.62%, el quinto mes tuvo una caída del 33% descendiendo del 97.0% al 64.63%, el sexto mes tuvo un diferencial del 29% esto es del 97.0% al 68.5%. Comparando la cifra obtenida posterior al primer tratamiento con los siguientes ciclos, el segundo mes tiene una disminución del 14% esto es del 90.75% al 76.12%, el tercer mes tiene una diferencia del 18% que va del 90.75% al 72.13%, el cuarto mes descendió del 20% es decir 90.75% al 70.62%, el quinto mes tuvo un diferencial del 26% esto es del 90.75% al 64.63%. Se realizó la comparación de la cifra

posterior al segundo tratamiento con la obtenida los meses posteriores, el tercer mes tuvo una caída del 4% que va del 76.12% al 72.13%, el cuarto mes presento un descenso del 6% es decir del 76.12% al 70.62%, el quinto mes presento una diferencia del 12% esto es del 76.12% al 64.63%, el sexto mes un diferencial del 8% esto es del 76.12% al 68.5%. Se observa que la cifra obtenida posterior al tercer ciclo de quimioterapia al compararla con los siguientes meses, el cuarto mes tuvo una diferencia del 2% que va del 72.13% al 70.62%, el quinto mes una caída del 8% esto es del 72.13% al 64.63%, el sexto mes tuvo un diferencial del 4% la caída fue del 72.13% al 68.5%. Comparando la cifra obtenida posterior al cuarto ciclo con Cisplatino con los siguientes meses, el quinto mes tuvo un diferencial del 6% esto es del 70.62% al 64.63%, el sexto mes tuvo una caída del 2% esto es del 70.62% al 68.5%. Al comparar el valor obtenido posterior al quinto ciclo de quimioterapia con la cifra posterior al sexto ciclo se tuvo un diferencial del 4% esto es del 64.63% al 68.5%. Ver tablas 11 y 12.

Tabla 11. Promedio y desviación estándar en las EOAT en la frecuencia de 3000Hz antes del tratamiento con Cisplatino y posterior a cada ciclo de quimioterapia en oído derecho.

Mediciones		N	Promedio	Desviación estándar
1	EOAT inicial oído derecho 3000Hz	8	.9700	.03024
	EOAT 1 ^{era} oído derecho 3000Hz		.9075	.07363
2	EOAT inicial oído derecho 3000Hz	8	.9700	.03024
	EOAT 2 ^a oído derecho 3000Hz		.7612	.05515
3	EOAT inicial oído derecho 3000Hz	8	.9700	.03024
	EOAT 3 ^{era} oído derecho 3000Hz		.7213	.09949
4	EOAT inicial oído derecho 3000Hz	8	.9700	.03024
	EOAT 4 ^a oído derecho 3000Hz		.7062	.09546
5	EOAT inicial oído derecho 3000Hz	8	.9700	.03024
	EOAT 5 ^a oído derecho 3000Hz		.6463	.10542
6	EOAT inicial oído derecho 3000Hz	8	.9700	.03024
	EOAT 6 ^a oído derecho 3000Hz		.6850	.11820
7	EOAT 1 ^{era} oído derecho 3000Hz	8	.9075	.07363
	EOAT 2 ^a oído derecho 3000Hz		.7612	.05515
8	EOAT 1 ^{era} oído derecho 3000Hz	8	.9075	.07363
	EOAT 3 ^{era} oído derecho 3000Hz		.7213	.09949
9	EOAT 1 ^{era} oído derecho 3000Hz	8	.9075	.07363
	EOAT 4 ^a oído derecho 3000Hz		.7062	.09546
10	EOAT 1 ^{era} oído derecho 3000Hz	8	.9075	.07363
	EOAT 5 ^a oído derecho 3000Hz		.6463	.10542
11	EOAT 1 ^{era} oído derecho 3000Hz	8	.9075	.07363
	EOAT 6 ^a oído derecho 3000Hz		.6850	.11820
12	EOAT 2 ^a oído derecho 3000Hz	8	.7612	.05515
	EOAT 3 ^{era} oído derecho 3000Hz		.7213	.09949

13	EOAT 2 ^a oído derecho 3000Hz	8	.7612	.05515
	EOAT 4 ^a oído derecho 3000Hz		.7062	.09546
14	EOAT 2 ^a oído derecho 3000Hz	8	.7612	.05515
	EOAT 5 ^a oído derecho 3000Hz		.6463	.10542
15	EOAT 2 ^a oído derecho 3000Hz	8	.7612	.05515
	EOAT 6 ^a oído derecho 3000Hz		.6850	.11820
16	EOAT 3 ^{era} oído derecho 3000Hz	8	.7213	.09949
	EOAT 4 ^a oído derecho 3000Hz		.7062	.09546
17	EOAT 3 ^{era} oído derecho 3000Hz	8	.7213	.09949
	EOAT 5 ^a oído derecho 3000Hz		.6463	.10542
18	EOAT 3 ^{era} oído derecho 3000Hz	8	.7213	.09949
	EOAT 6 ^a oído derecho 3000Hz		.6850	.11820
19	EOAT 4 ^a oído derecho 3000Hz	8	.7062	.09546
	EOAT 5 ^a oído derecho 3000Hz		.6463	.10542
20	EOAT 4 ^a oído derecho 3000Hz	8	.7062	.09546
	EOAT 6 ^a oído derecho 3000Hz		.6850	.11820
21	EOAT 5 ^a oído derecho 3000Hz	8	.6463	.10542
	EOAT 6 ^a oído derecho 3000Hz		.6850	.11820

En anterior tabla se observan los promedios y desviación estándar de los datos resultantes al comparar los valores obtenidos al iniciar y los seis meses posteriores al tratamiento con Cisplatino en la frecuencia de 3000Hz en oído derecho.

Tabla 12. Prueba “t” comparativo EOAT en la frecuencia de 3000Hz en oído derecho durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino.

Mediciones	Valor “t”	Diferencia significativa
EOAT inicial oído derecho 3000Hz - EOAT 1 ^{era} oído derecho 3000Hz	2,650	,033*
EOAT inicial oído derecho 3000Hz - EOAT 2 ^a oído derecho 3000Hz	12,718	,000*
EOAT inicial oído derecho 3000Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 3000Hz	6,653	,000*
EOAT inicial oído derecho 3000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 3000Hz	7,217	,000*
EOAT inicial oído derecho 3000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 3000Hz	7,988	,000*
EOAT inicial oído derecho 3000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 3000Hz	6,639	,000*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 3000Hz - EOAT 2 ^a oído derecho 3000Hz	6,450	,000*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 3000Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 3000Hz	4,314	,004*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 3000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 3000Hz	4,780	,002*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 3000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 3000Hz	6,119	,000*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 3000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 3000Hz	5,215	,001*
EOAT 2 ^a oído derecho 3000Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 3000Hz	1,138	,293
EOAT 2 ^a oído derecho 3000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 3000Hz	1,697	,133
EOAT 2 ^a oído derecho 3000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 3000Hz	3,473	,010*
EOAT 2 ^a oído derecho 3000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 3000Hz	2,059	,078
EOAT 3 ^{era} oído derecho 3000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 3000Hz	2,201	,064
EOAT 3 ^{era} oído derecho 3000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 3000Hz	3,801	,007*
EOAT 3 ^{era} oído derecho 3000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 3000Hz	1,821	,111
EOAT 4 ^a oído derecho 3000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 3000Hz	4,446	,003*
EOAT 4 ^a oído derecho 3000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 3000Hz	1,217	,263
EOAT 5 ^a oído derecho 3000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 3000Hz	-2,754	,028*

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las Emisiones Otoacústicas Transientes en la frecuencia de 3000Hz en oído derecho en el estudio inicial y el realizado posterior a cada ciclo de quimioterapia con Cisplatino se encontró diferencia significativa en todos para $p=0.05$. Al comparar los valores obtenidos entre la segunda medición con las de los 6 ciclos posteriores al tratamiento con Cisplatino se encontró diferencia significativa. Al realizar la comparación del segundo mes con los subsiguientes se encontró diferencia significativa solo con el quinto mes. Comparando la cifra obtenida en la cuarta medición con las subsiguientes únicamente se encontró diferencia significativa para $p=0.05$ con la sexta medición. Se encontró que en la comparación entre el estudio realizado el cuarto mes y el posterior al quinto ciclo se encontró diferencia significativa no así al compararlo con el posterior al sexto ciclo. Finalmente al hacer el comparativo entre el quinto y el sexto se encontró diferencia significativa para $p=0.05$.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino por oído y frecuencia en las EOAT, al analizar los datos obtenidos en la frecuencia de 4000Hz en el oído derecho se encontró un promedio de $89.50\% \pm 10.29\%$ antes de iniciar el primer ciclo de cisplatino y de $85.75\% \pm 10.13\%$ después del primer tratamiento, $69.0\% \pm$

5.90% posterior al segundo, $64.75\% \pm 16.2\%$ después del tercero, $59.75\% \pm 15.63\%$ posterior al cuarto, $53.28\% \pm 15.63\%$ después del quinto, y finalmente $56.13 \pm 22.0\%$ posterior al sexto y último ciclo. Ver tablas 13 y 14.

Se observa que los valores obtenidos antes de iniciar el primer ciclo de quimioterapia con Cisplatino en oído derecho en la frecuencia de 4000Hz comparándolos con los siguientes meses, al primer mes tuvo una diferencia del 4% que va del 89.5% al 85.75%, el segundo mes una diferencia del 20% la caída fue del 89.5% al 69.0%, el tercer mes tuvo una caída del 25% es decir del 89.5% al 64.75%, el cuarto mes presento diferencia del 30% esto es del 89.5% al 59.75%, el quinto mes tuvo un diferencial del 36% esto es del 89.5% al 53.28%, el sexto mes tuvo una caída del 33% esto es del 89.5% al 56.13%. Al comparar la cifra obtenida posterior al primer ciclo de quimioterapia con los de los meses siguientes, el segundo tuvo una caída del 16% esto es del 85.75% al 69.0%, el tercer mes tuvo un descenso del 21% esto es del 85.75% al 64.75%, el cuarto mes una diferencia del 26% es decir del 85.75% al 59.75%, el quinto mes tuvo un diferencial del 32% esto es del 85.75% al 53.28%, el sexto mes descendió 29% esto es del 85.75% al 56.13%. Se observa que las cifras obtenidas posterior al segundo ciclo de quimioterapia comparándolas con las de los meses siguientes, en el tercer mes tuvo una caída del 5% esto es del 69.0% al 64.75%, el cuarto mes presento un decremento del 10% esto es del 69.0% al 59.75%, el quinto mes tuvo una diferencia del 16% esto va del 69.0% al 53.28%, el sexto mes tuvo un descenso del 13% esto es del 69.0% al 56.13%. Comparando la cifra posterior al tercer ciclo de quimioterapia con la de los meses posteriores, el cuarto mes se tuvo un diferencial del 5% esto es del 64.75% al 59.75%, el quinto mes tuvo una disminución del 11% cayendo del 64.75% al 53.28%, el sexto mes una diferencia del 8% esto es del 64.75% al 56.13%. Al comparar el valor obtenido en el estudio

posterior al cuarto ciclo de quimioterapia con los siguientes, en el quinto mes tuvo un decremento del 6% que va del 59.75% al 53.28%, el sexto mes tuvo una diferencia del 3% esto es del 59.75% al 56.13%. Comparando el estudio posterior al quinto ciclo de quimioterapia con el del sexto mes tuvo un diferencial del 3% esto es del 53.28% al 56.13%. Ver tablas 13 y 14.

Tabla 13 Promedio y desviación estándar en las EOAT en la frecuencia de 4000Hz antes del tratamiento con Cisplatino y posterior a cada ciclo de quimioterapia en oído derecho.

Mediciones		N	Promedio	Desviación estándar
1	EOAT inicial oído derecho 4000Hz	8	.8950	.10296
	EOAT 1 ^{era} oído derecho 4000Hz		.8575	.10138
2	EOAT inicial oído derecho 4000Hz	8	.8950	.10296
	EOAT 2 ^a oído derecho 4000Hz		.6900	.05904
3	EOAT inicial oído derecho 4000Hz	8	.8950	.10296
	EOAT 3 ^{era} oído derecho 4000Hz		.6475	.16202
4	EOAT inicial oído derecho 4000Hz	8	.8950	.10296
	EOAT 4 ^a oído derecho 4000Hz		.5975	.15332
5	EOAT inicial oído derecho 4000Hz	8	.8950	.10296
	EOAT 5 ^a oído derecho 4000Hz		.5328	.15633
6	EOAT inicial oído derecho 4000Hz	8	.8950	.10296
	EOAT 6 ^a oído derecho 4000Hz		.5613	.22009
7	EOAT 1 ^{era} oído derecho 4000Hz	8	.8575	.10138
	EOAT 2 ^a oído derecho 4000Hz		.6900	.05904
8	EOAT 1 ^{era} oído derecho 4000Hz	8	.8575	.10138
	EOAT 3 ^{era} oído derecho 4000Hz		.6475	.16202
9	EOAT 1 ^{era} oído derecho 4000Hz	8	.8575	.10138
	EOAT 4 ^a oído derecho 4000Hz		.5975	.15332
10	EOAT 1 ^{era} oído derecho 4000Hz	8	.8575	.10138
	EOAT 5 ^a oído derecho 4000Hz		.5328	.15633
11	EOAT 1 ^{era} oído derecho 4000Hz	8	.8575	.10138
	EOAT 6 ^a oído derecho 4000Hz		.5613	.22009
12	EOAT 2 ^a oído derecho 4000Hz	8	.6900	.05904
	EOAT 3 ^{era} oído derecho 4000Hz		.6475	.16202
13	EOAT 2 ^a oído derecho 4000Hz	8	.6900	.05904
	EOAT 4 ^a oído derecho 4000Hz		.5975	.15332
14	EOAT 2 ^a oído derecho 4000Hz	8	.6900	.05904
	EOAT 5 ^a oído derecho 4000Hz		.5328	.15633
15	EOAT 2 ^a oído derecho 4000Hz	8	.6900	.05904
	EOAT 6 ^a oído derecho 4000Hz		.5613	.22009
16	EOAT 3 ^{era} oído derecho 4000Hz	8	.6475	.16202
	EOAT 4 ^a oído derecho 4000Hz		.5975	.15332
17	EOAT 3 ^{era} oído derecho 4000Hz	8	.6475	.16202
	EOAT 5 ^a oído derecho 4000Hz		.5328	.15633
18	EOAT 3 ^{era} oído derecho 4000Hz	8	.6475	.16202
	EOAT 6 ^a oído derecho 4000Hz		.5613	.22009
19	EOAT 4 ^a oído derecho 4000Hz	8	.5975	.15332
	EOAT 5 ^a oído derecho 4000Hz		.5328	.15633
20	EOAT 4 ^a oído derecho 4000Hz	8	.5975	.15332
	EOAT 6 ^a oído derecho 4000Hz		.5613	.22009
21	EOAT 5 ^a oído derecho 4000Hz	8	.5328	.15633
	EOAT 6 ^a oído derecho 4000Hz		.5613	.22009

Esta tabla muestra los promedios y desviación estándar de los datos recabados antes de iniciar el tratamiento con Cisplatino y durante el tratamiento (6 meses) de las EOAT en oído derecho en la frecuencia de 4000Hz.

Tabla 14. Prueba “t” comparativo EOAT en la frecuencia de 4000Hz en oído derecho durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino.

Mediciones	Valor “t”	Diferencia significativa
EOAT inicial oído derecho 4000Hz - EOAT 1 ^{era} oído derecho 4000Hz	3,416	,011*
EOAT inicial oído derecho 4000Hz - EOAT 2 ^a oído derecho 4000Hz	5,536	,001*
EOAT inicial oído derecho 4000Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 4000Hz	3,854	,006*
EOAT inicial oído derecho 4000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 4000Hz	4,552	,003*
EOAT inicial oído derecho 4000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 4000Hz	6,560	,000*
EOAT inicial oído derecho 4000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 4000Hz	4,521	,003*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 4000Hz - EOAT 2 ^a oído derecho 4000Hz	4,996	,002*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 4000Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 4000Hz	3,696	,008*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 4000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 4000Hz	4,485	,003*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 4000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 4000Hz	6,734	,000*
EOAT 1 ^{era} oído derecho 4000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 4000Hz	4,481	,003*
EOAT 2 ^a oído derecho 4000Hz - EOAT 3 ^{era} oído derecho 4000Hz	,810	,445
EOAT 2 ^a oído derecho 4000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 4000Hz	1,861	,105
EOAT 2 ^a oído derecho 4000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 4000Hz	3,347	,012*
EOAT 2 ^a oído derecho 4000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 4000Hz	1,899	,099
EOAT 3 ^{era} oído derecho 4000Hz - EOAT 4 ^a oído derecho 4000Hz	4,537	,003*
EOAT 3 ^{era} oído derecho 4000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 4000Hz	5,513	,001*
EOAT 3 ^{era} oído derecho 4000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 4000Hz	2,128	,071
EOAT 4 ^a oído derecho 4000Hz - EOAT 5 ^a oído derecho 4000Hz	2,473	,043*
EOAT 4 ^a oído derecho 4000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 4000Hz	,851	,423
EOAT 5 ^a oído derecho 4000Hz - EOAT 6 ^a oído derecho 4000Hz	-,965	,367

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las EOAT en la frecuencia de 4000Hz en oído derecho en el estudio inicial y el realizado posterior a cada ciclo de quimioterapia con Cisplatino se encontró diferencia significativa para $p=0.05$. Al comparar los valores obtenidos en la segunda medición con las subsecuentes se encontró diferencia significativa en todas. Al realizar la comparación del valor obtenido en el segundo mes con los subsecuentes se encontró diferencia significativa solo con el quinto mes. Al comparar la cifra obtenida posterior al tercer tratamiento con las obtenidas después del cuarto y quinto ciclo se encontró diferencia significativa para $p=0.05$. Se encontró que en la comparación entre el estudio realizado posterior al cuarto ciclo y el posterior al quinto ciclo hay diferencia significativa no así al compararlo con el posterior al sexto ciclo. Finalmente al hacer el comparativo entre el quinto y el sexto no se encontró diferencia significativa para $p=0.05$.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino por oído y frecuencia en las EOAT, al analizar los datos en la frecuencia de 1000Hz en el oído izquierdo se encontró un promedio de $94.25\% \pm 5.99\%$ antes de iniciar el primer ciclo de cisplatino y de $91.63\% \pm 7.5\%$ después del primer tratamiento (primer mes), $92.62\% \pm 3.62\%$ posterior al segundo (segundo mes), $89.63\% \pm 6.54\%$ después del tercero (tercer mes), $89.87\% \pm 6.17\%$ posterior al cuarto (cuarto mes), $87.50\% \pm 6.92\%$ después del quinto (quinto mes), y finalmente $81.13 \pm 9.04\%$ posterior al sexto (sexto mes) y último ciclo. Ver tablas 15 y 16.

Se observa que los valores obtenidos antes de comenzar la quimioterapia en el oído izquierdo en la frecuencia de 1000Hz comparándolos con las mediciones siguientes, al primer mes tuvo un diferencial del 3%, esto es del 94.25% al 91.63% , al segundo mes se

obtuvo una diferencia del 2%, esto es del 94.25% al 92.62% , al tercer mes la caída fue del 5%, esto es del 94.25% al 89.63%, al cuarto mes se obtuvo un descenso del 5%, es decir del 94.25% al 89.87%, al quinto mes la diferencia obtenida fue del 7%, esto es del 94.25% al 87.50% y al sexto mes la diferencia obtenida fue del 13%, esto es del 94.25% al 81.13%. Al comparar la cifra obtenida posterior al primer tratamiento de quimioterapia con la obtenida al segundo mes se obtuvo un decremento del 1%, es decir del 91.63% al 92.62%, al tercero se obtuvo un diferencial del 2%, que va del 91.63% al 89.63%, al cuarto mes un diferencial del 2%, esto es del 91.63% al 89.87%, al quinto mes la diferencia fue del 4%, que va del 91.63% al 87.50% y al sexto mes la diferencia fue del 10%, es decir del 91.63% al 81.13%. Al comparar los resultados obtenidos posterior al segundo mes de tratamiento se observó que al tercer mes se obtuvo una diferencia del 3%, que va del 92.62% al 89.63%, al cuarto mes tuvo un decremento del 3%, esto es del 92.62% al 89.87%, al quinto mes el descenso fue del 5%, esto es del 92.62% al 87.50% y posterior al sexto mes de tratamiento, el diferencial fue del 11%, esto es del 92.62% al 81.13%. Al comparar los resultados obtenidos posterior al tercer mes de tratamiento con el posterior al cuarto mes, no se observa un decremento entre las cifras obtenidas, al quinto mes la diferencia es del 2%, esto es del 89.63% al 87.50%, al sexto mes el diferencial obtenido fue del 8%, esto es del 89.63% al 81.13%. Al comparar los resultados obtenidos posterior al cuarto mes con los obtenidos al quinto mes, se obtuvo un diferencial del 2%, esto es del 89.87% al 87.50% y al sexto mes, la diferencia fue del 8%, esto es del 89.87% al 81.13%. Al comparar el resultado obtenido posterior al quinto ciclo con el final se observó una diferencia del 6%, esto es del 87.50% al 81.13%. Ver tablas 15 y 16.

Tabla 15. Promedio y desviación estándar en las EOAT en la frecuencia de 1000Hz antes del tratamiento con Cisplatino y posterior a cada ciclo de quimioterapia en oído izquierdo.

Mediciones	N	Promedio	Desviación estándar
1 EOAT inicial oído izquierdo 1000Hz EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1000Hz	8	.9425 .9163	.05994 .07501
2 EOAT inicial oído izquierdo 1000Hz EOAT 2 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.9425 .9262	.05994 .03623
3 EOAT inicial oído izquierdo 1000Hz EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1000Hz	8	.9425 .8963	.05994 .06545
4 EOAT inicial oído izquierdo 1000Hz EOAT 4 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.9425 .8987	.05994 .06175
5 EOAT inicial oído izquierdo 1000Hz EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.9425 .8750	.05994 .06928
6 EOAT inicial oído izquierdo 1000Hz EOAT 6 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.9700 .8113	.02449 .09047
7 EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1000Hz EOAT 2 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.9163 .9262	.07501 .03623
8 EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1000Hz EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1000Hz	8	.9163 .8963	.07501 .06545
9 EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1000Hz EOAT 4 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.9163 .8987	.07501 .06175
10 EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1000Hz EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.9163 .8750	.07501 .06928
11 EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1000Hz EOAT 6 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.9163 .8113	.07501 .09047
12 EOAT 2 ^a oído izquierdo 1000Hz EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1000Hz	8	.9262 .8963	.03623 .06545
13 EOAT 2 ^a oído izquierdo 1000Hz EOAT 4 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.9262 .8987	.03623 .06175
14 EOAT 2 ^a oído izquierdo 1000Hz EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.9262 .8750	.03623 .06928
15 EOAT 2 ^a oído izquierdo 1000Hz EOAT 6 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.9262 .8113	.03623 .09047
16 EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1000Hz EOAT 4 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.8963 .8987	.06545 .06175
17 EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1000Hz EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.8963 .8750	.06545 .06928
18 EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1000Hz EOAT 6 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.8963 .8113	.06545 .09047
19 EOAT 4 ^a oído izquierdo 1000Hz EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.8987 .8750	.06175 .06928
20 EOAT 4 ^a oído izquierdo 1000Hz EOAT 6 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.8987 .8113	.06175 .09047
21 EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz EOAT 6 ^a oído izquierdo 1000Hz	8	.8750 .8113	.06928 .09047

Esta tabla muestra los promedios y desviación estándar de los datos recabados antes de la quimioterapia y durante los seis meses de tratamiento posterior en el oído izquierdo en la frecuencia de 1000Hz.

Tabla 16. Prueba “t” comparativo EOAT en la frecuencia de 1000Hz en oído izquierdo durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino.

Mediciones	Valor “t”	Diferencia significativa
EOAT inicial oído izquierdo 1000Hz - EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1000Hz	1,248	,252
EOAT inicial oído izquierdo 1000Hz - EOAT 2 ^a oído izquierdo 1000Hz	,878	,409
EOAT inicial oído izquierdo 1000Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1000Hz	1,894	,100
EOAT inicial oído izquierdo 1000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 1000Hz	1,256	,250
EOAT inicial oído izquierdo 1000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz	1,904	,099
EOAT inicial oído izquierdo 1000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 1000Hz	4,394	,003*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1000Hz - EOAT 2 ^a oído izquierdo 1000Hz	-,455	,663
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1000Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1000Hz	1,116	,301
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 1000Hz	,428	,681
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz	1,032	,336
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 1000Hz	3,601	,009*
EOAT 2 ^a oído izquierdo 1000Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1000Hz	2,160	,068
EOAT 2 ^a oído izquierdo 1000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 1000Hz	1,240	,255
EOAT 2 ^a oído izquierdo 1000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz	2,241	,060
EOAT 2 ^a oído izquierdo 1000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 1000Hz	3,752	,007*

EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 1000Hz	-,082	,937
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz	,754	,475
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 1000Hz	3,165	,016*
EOAT 4 ^a oído izquierdo 1000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz	2,096	,074
EOAT 4 ^a oído izquierdo 1000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 1000Hz	2,421	,046*
EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 1000Hz	1,778	,119

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las Emisiones Otoacústicas Transientes en la frecuencia de 1000Hz en oído izquierdo en el estudio inicial y el realizado posterior a cada ciclo de quimioterapia con Cisplatino no se encontró diferencia significativa para $p=0.05$ excepto al compararlo con la séptima medición. Al comparar los valores obtenidos entre el estudio posterior al primer ciclo con los obtenidos después de los 5 ciclos de tratamiento solo se encontró diferencia significativa con el estudio realizado posterior al último ciclo. Al realizar la comparación el valor obtenido posterior al segundo tratamiento con los subsiguientes se encontró diferencia significativa únicamente al compararlo con el sexto mes. Al comparar la cifra obtenida posterior al tercer tratamiento solo se encontró diferencia significativa con el estudio realizado posterior al sexto ciclo, lo mismo sucedió al comparar el estudio posterior al cuarto ciclo con el que se obtuvo al final de los ciclos, pero no así con el resto.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino por oído y frecuencia en las EOAT, al analizar los datos obtenidos en la frecuencia de 1500Hz en el oído izquierdo se encontró un promedio de $96.25\% \pm 3.45\%$ antes de iniciar el primer ciclo de cisplatino y de $91.63\% \pm 9.28\%$ después del primer tratamiento, $91.25\% \pm 3.45\%$ posterior al segundo, $85.63\% \pm 10.07\%$ después del tercero, $82.38\% \pm 8.33\%$ posterior al cuarto, $78.50\% \pm 8.91\%$ después del quinto, y finalmente $78.13 \pm 13.05\%$ posterior al sexto y último ciclo. Ver tablas 17 y 18.

Se observa que los valores obtenidos antes de iniciar el tratamiento con Cisplatino en oído izquierdo en la frecuencia de 1500Hz comparándolos con los subsiguientes, al primer mes tuvo un diferencial del 5%, esto es del 96.25% al 91.63% , al segundo mes se obtuvo una diferencia del 5%, que va del 96.25% al 91.25% , al tercer mes tuvo un decremento del 11%, esto es del 96.25% al 85.63% , al cuarto mes se tiene un descenso del 14%, es decir 96.25% al 82.38% , al quinto mes la caída fue del 18%, o sea, 96.25% al 78.50% y al sexto mes la diferencia obtenida fue del 18%, esto es del 96.25% al 78.13% . Al comparar la cifra obtenida posterior al primer tratamiento de quimioterapia con la tercera medición no se encontró diferencia, al tercero se obtuvo una diferencia del 6%, esto es del 91.63% al 85.63% , al cuarto mes hubo un descenso del 9%, es decir 91.63% al 82.38% , al quinto mes la diferencia fue del 13%, la caída fue desde 91.63% al 78.50% y al sexto mes el diferencial fue del 13%, esto es del 91.63% al 78.13% . Al comparar los resultados obtenidos posterior al segundo

mes de tratamiento con el tercer mes se obtuvo un diferencial del 6%, esto es del 91.25% al 85.63%, al cuarto mes una diferencia del 9%, es decir del 91.25% al 82.38%, al quinto mes la diferencia fue del 13%, esto es del 91.25% al 78.50% y posterior al sexto mes de tratamiento, el diferencial fue del 13%, esto es del 91.25% al 78.13%. Al comparar los resultados obtenidos posterior al tercer mes de tratamiento con el posterior al cuarto mes, se obtuvo una diferencia del 3%, la caída fue del 85.63% al 82.38%; al comparar con el posterior al quinto mes el diferencial es del 2%, o sea, del 89.63% al 87.50%, al sexto mes tuvo un descenso del 8%, esto es del 89.63% al 81.13%. Al comparar los resultados obtenidos posterior al cuarto mes con los obtenidos al quinto mes, se obtuvo un diferencial del 2%, esto es del 89.87% al 87.50% y al sexto mes, la diferencia fue del 8%, es decir del 89.87% al 81.13%. Al comparar el resultado obtenido posterior al quinto ciclo con el final se observó un decremento del 6%, esto es del 87.50% al 81.13%. Ver tablas 17 y 18.

Tabla 17. Promedio y desviación estándar en las EOAT en la frecuencia de 1500Hz antes del tratamiento con Cisplatino y posterior a cada ciclo de quimioterapia en oído izquierdo.

Mediciones		N	Promedio	Desviación estándar
1	EOAT inicial oído izquierdo 1500Hz	8	.9625	.03454
	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1500Hz		.9163	.09288
2	EOAT inicial oído izquierdo 1500Hz	8	.9625	.03454
	EOAT 2 ^a oído izquierdo 1500Hz		.9125	.04803
3	EOAT inicial oído izquierdo 1500Hz	8	.9625	.03454
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1500Hz		.8563	.10070
4	EOAT inicial oído izquierdo 1500Hz	8	.9625	.03454
	EOAT 4 ^a oído izquierdo 1500Hz		.8238	.08331
5	EOAT inicial oído izquierdo 1500Hz	8	.9625	.03454
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 1500Hz		.7850	.08912
6	EOAT inicial oído izquierdo 1500Hz	8	.9625	.03454
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 1500Hz		.7813	.13054
7	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1500Hz	8	.9163	.09288
	EOAT 2 ^a oído izquierdo 1500Hz		.9125	.04803
8	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1500Hz	8	.9163	.09288
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1500Hz		.8563	.10070
9	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1500Hz	8	.9163	.09288
	EOAT 4 ^a oído izquierdo 1500Hz		.8238	.08331
10	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1500Hz	8	.9163	.09288
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 1500Hz		.7850	.08912
11	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1500Hz	8	.9163	.09288
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 1500Hz		.7813	.13054
12	EOAT 2 ^a oído izquierdo 1500Hz	8	.9125	.04803
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1500Hz		.8563	.10070

13	EOAT 2 ^a oído izquierdo 1500Hz	8	.9125	.04803
	EOAT 4 ^a oído izquierdo 1500Hz		.8238	.08331
14	EOAT 2 ^a oído izquierdo 1500Hz	8	.9125	.04803
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 1500Hz		.7850	.08912
15	EOAT 2 ^a oído izquierdo 1500Hz	8	.9125	.04803
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 1500Hz		.7813	.13054
16	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1500Hz	8	.8563	.10070
	EOAT 4 ^a oído izquierdo 1500Hz		.8238	.08331
17	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1500Hz	8	.8563	.10070
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 1000Hz		.7850	.08912
18	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1500Hz	8	.8563	.10070
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 1500Hz		.7813	.13054
19	EOAT 4 ^a oído izquierdo 1500Hz	8	.8238	.08331
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 1500Hz		.7850	.08912
20	EOAT 4 ^a oído izquierdo 1500Hz	8	.8238	.08331
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 1500Hz		.7813	.13054
21	EOAT 5 ^a oído izquierdo 1500Hz	8	.7850	.08912
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 1500Hz		.7813	.13054

En esta tabla podemos observar el promedio y desviación estándar de los comparativos entre la medición basal y las posteriores durante los seis meses de tratamiento, en las EOAT en oído izquierdo en la frecuencia de 1500Hz.

Tabla 18. Prueba “t” comparativo EOAT en la frecuencia de 1500Hz en oído izquierdo.

Mediciones	Valor “t”	Diferencia significativa
EOAT inicial oído izquierdo 1500Hz - EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1500Hz	1,762	,121
EOAT inicial oído izquierdo 1500Hz - EOAT 2 ^a oído izquierdo 1500Hz	3,162	,016*
EOAT inicial oído izquierdo 1500Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1500Hz	3,487	,010*
EOAT inicial oído izquierdo 1500Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 1500Hz	5,392	,001*
EOAT inicial oído izquierdo 1500Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 1500Hz	6,365	,000*
EOAT inicial oído izquierdo 1500Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 1500Hz	4,331	,003*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1500Hz - EOAT 2 ^a oído izquierdo 1500Hz	,113	,913
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1500Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1500Hz	4,243	,004*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1500Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 1500Hz	6,497	,000*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1500Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 1500Hz	8,934	,000*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 1500Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 1500Hz	5,953	,001*
EOAT 2 ^a oído izquierdo 1500Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1500Hz	1,760	,122
EOAT 2 ^a oído izquierdo 1500Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 1500Hz	3,142	,016*
EOAT 2 ^a oído izquierdo 1500Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 1500Hz	4,108	,005*
EOAT 2 ^a oído izquierdo 1500Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 1500Hz	2,936	,022*
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1500Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 1500Hz	1,795	,116
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1500Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 1500Hz	4,625	,002*
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 1500Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 1500Hz	3,230	,014*
EOAT 4 ^a oído izquierdo 1500Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 1500Hz	2,706	,030*
EOAT 4 ^a oído izquierdo 1500Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 1500Hz	2,229	,061
EOAT 5 ^a oído izquierdo 1500Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 1500Hz	,192	,853

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las Emisiones Otoacústicas Transientes en la frecuencia de 1500Hz en oído izquierdo en el estudio inicial y el realizado posterior a cada ciclo de quimioterapia se encontró diferencia significativa para $p=0.05$ en todos excepto al compararlo con el posterior al primer ciclo. Al comparar los valores obtenidos entre el estudio posterior al primer ciclo con los 5 ciclos posteriores al tratamiento se encontró diferencia significativa en todas las comparaciones excepto al compararlo con la cuarta medición. Al realizar la comparación del valor obtenido posterior al segundo tratamiento con los subsiguientes se encontró diferencia significativa en todos excepto con el posterior al tercer tratamiento, al comparar la cifra obtenida posterior al tercer tratamiento con la sexta y séptima medición se encontró diferencia significativa para $p=0.05$. Al hacer el comparativo entre la quinta medición con la sexta se encuentra diferencia significativa no con la séptima. Finalmente al hacer el comparativo entre el quinto y el sexto no se encontró diferencia significativa para $p=0.05$.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino por oído y frecuencia en las EOAT, al analizar los datos obtenidos en la frecuencia de 2000Hz en el oído izquierdo se encontró un promedio de $93.0\% \pm 8.24\%$ antes de iniciar el primer ciclo de cisplatino y de $92.0\% \pm 5.09\%$ después del primer tratamiento, $82.88\% \pm$

7.75% posterior al segundo, $78.38\% \pm 10.36\%$ después del tercero, $75.63\% \pm 9.47\%$ posterior al cuarto, $70.13\% \pm 10.76\%$ después del quinto, y finalmente $75.12 \pm 9.01\%$ posterior al sexto y último ciclo. Ver tablas 19 y 20.

Se observa que los valores obtenidos antes del primer ciclo de quimioterapia con cisplatino en oído izquierdo en la frecuencia de 2000Hz comparándolos con las mediciones subsecuentes, al primer mes tuvo un diferencial del 1% esto es del 93.0% al 92.0%, el segundo mes tuvo un diferencia del 11% es decir 93.0% al 82.88%, el tercer mes se encontró un descenso del 15% es decir del 93.0% al 78.38%, el cuarto mes presento un decremento del 18% esto es del 93.0% al 75.63%, el quinto mes tuvo un diferencial del 23% esto es del 93.0% al 70.13%, el sexto mes tuvo una diferencia del 18% esto es del 93.0% al 75.12%. Comparando la cifra obtenida posterior al primer ciclo de quimioterapia con la obtenida los siguientes meses, el segundo mes presento un decremento del 10% esto es del 92.0% al 82.88%, el tercer mes se encontró un descenso del 14% esto es del 92.0% al 78.38%, el cuarto mes hubo una diferencia del 17% esto es del 92.0% al 75.63%, el quinto mes tuvo una caída del 22% esto es del 92.0% al 70.13%, el sexto y último es tuvo una diferencia del 17% esto es del 92.0% al 75.12%. Se observó al comparar los valores obtenidos después del segundo ciclo de quimioterapia con los siguientes meses, el tercer mes se encontró un descenso del 4% esto es del 82.88% al 78.38%, el cuarto mes presento un decremento del 7% esto es del 82.88% al 75.63%, el quinto mes un diferencial del 12% esto es del 82.88% al 70.13%, el sexto mes hubo una caída del 7% esto es del 82.88% al 75.12%. Se observa comparando la cifra obtenida posterior al tercer ciclo de quimioterapia con las subsecuentes, el cuarto mes un diferencial del 3% esto es del 78.38% al 75.63%, el quinto mes una diferencia del 8% esto es del 78.38% al 70.13%, el sexto mes se encontró un descenso del

3% esto es del 78.38% al 75.12%. Al comparar el valor obtenido después del cuarto ciclo de Cisplatino con los estudios siguientes, el quinto mes presento un decremento del 5% esto es del 75.63% al 70.13%, al compararla con el sexto mes no se observa diferencia. Comparando la cifra obtenida posterior al quinto ciclo de quimioterapia con la obtenida el sexto se observa una diferencia del 5% esto es del 70.13% al 75.12%. Ver tablas 19 y 20.

Tabla 19. Promedio y desviación estándar en las EOAT en la frecuencia de 2000Hz antes del tratamiento con Cisplatino y posterior a cada ciclo de quimioterapia en oído izquierdo.

Mediciones	N	Promedio	Desviación estándar	
1	EOAT inicial oído izquierdo 2000Hz	8	.9300	.08246
	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 2000Hz		.9200	.05099
2	EOAT inicial oído izquierdo 2000Hz	8	.9300	.08246
	EOAT 2 ^a oído izquierdo 2000Hz		.8288	.07754
3	EOAT inicial oído izquierdo 2000Hz	8	.9300	.08246
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 2000Hz		.7838	.10364
4	EOAT inicial oído izquierdo 2000Hz	8	.9300	.08246
	EOAT 4 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7563	.09471
5	EOAT inicial oído izquierdo 2000Hz	8	.9300	.08246
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7013	.10763
6	EOAT inicial oído izquierdo 2000Hz	8	.9300	.08246
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7512	.09015
7	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 2000Hz	8	.9200	.05099
	EOAT 2 ^a oído izquierdo 2000Hz		.8288	.07754
8	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 2000Hz	8	.9200	.05099
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 2000Hz		.7838	.10364
9	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 2000Hz	8	.9200	.05099
	EOAT 4 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7563	.09471
10	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 2000Hz	8	.9200	.05099
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7013	.10763
11	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 2000Hz	8	.9200	.05099
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7512	.09015
12	EOAT 2 ^a oído izquierdo 2000Hz	8	.8288	.07754
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 2000Hz		.7838	.10364
13	EOAT 2 ^a oído izquierdo 2000Hz	8	.8288	.07754
	EOAT 4 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7563	.09471
14	EOAT 2 ^a oído izquierdo 2000Hz	8	.8288	.07754
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7013	.10763
15	EOAT 2 ^a oído izquierdo 2000Hz	8	.8288	.07754
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7512	.09015
16	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 2000Hz	8	.7838	.10364
	EOAT 4 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7563	.09471
17	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 2000Hz	8	.7838	.10364
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7013	.10763
18	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 2000Hz	8	.7838	.10364
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7512	.09015
19	EOAT 4 ^a oído izquierdo 2000Hz	8	.7563	.09471
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7013	.10763
20	EOAT 4 ^a oído izquierdo 2000Hz	8	.7563	.09471
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7512	.09015
21	EOAT 5 ^a oído izquierdo 2000Hz	8	.7013	.10763
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 2000Hz		.7512	.09015

En la tabla anterior observamos los promedios y la desviación estándar de las comparaciones entre la medición basal y las subsecuentes al tratamiento con Cisplatino en las EOAT en oído izquierdo de la frecuencia de 2000Hz.

Tabla 20. Prueba “t” comparativo EOAT en la frecuencia de 2000Hz en oído izquierdo durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino.

Mediciones	Valor “t”	Diferencia significativa
EOAT inicial oído izquierdo 2000Hz - EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 2000Hz	,502	,631
EOAT inicial oído izquierdo 2000Hz - EOAT 2 ^a oído izquierdo 2000Hz	2,803	,026*
EOAT inicial oído izquierdo 2000Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 2000Hz	4,925	,002*
EOAT inicial oído izquierdo 2000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 2000Hz	5,300	,001*
EOAT inicial oído izquierdo 2000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 2000Hz	8,703	,000*
EOAT inicial oído izquierdo 2000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 2000Hz	6,177	,000*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 2000Hz - EOAT 2 ^a oído izquierdo 2000Hz	3,709	,008*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 2000Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 2000Hz	3,939	,006*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 2000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 2000Hz	4,285	,004*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 2000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 2000Hz	6,339	,000*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 2000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 2000Hz	6,840	,000*
EOAT 2 ^a oído izquierdo 2000Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 2000Hz	1,030	,337
EOAT 2 ^a oído izquierdo 2000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 2000Hz	1,397	,205
EOAT 2 ^a oído izquierdo 2000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 2000Hz	2,619	,034*
EOAT 2 ^a oído izquierdo 2000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 2000Hz	1,896	,100
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 2000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 2000Hz	1,244	,253
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 2000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 2000Hz	3,454	,011*
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 2000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 2000Hz	1,193	,272
EOAT 4 ^a oído izquierdo 2000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 2000Hz	2,232	,061
EOAT 4 ^a oído izquierdo 2000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 2000Hz	,167	,872
EOAT 5 ^a oído izquierdo 2000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 2000Hz	-1,904	,099

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las Emisiones Otoacústicas Transientes en la frecuencia de 2000Hz en oído izquierdo en el estudio inicial y el realizado posterior a cada ciclo de quimioterapia se encontró diferencia significativa para $p=0.05$ en todos excepto al compararla con el posterior al primer ciclo. Comparando los valores obtenidos en el estudio posterior al primer ciclo con los obtenidos después de los 5 ciclos posteriores se encontró diferencia significativa en todas. Al realizar la comparación del valor obtenido posterior al segundo tratamiento con los subsecuentes se encontró diferencia significativa solo con el posterior al quinto ciclo. Comparando la cifra de la cuarta medición con la obtenida después del quinto ciclo se encontró diferencia significativa para $p=0.05$, no así con la sexta y séptima medición. No se encontró diferencia significativa realizando la comparación entre el resultado posterior al cuarto ciclo y el del quinto y sexto, así como tampoco al comparar el quinto con el sexto.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino por oído y frecuencia en las EOAT, al analizar los datos obtenidos en la frecuencia de 3000Hz en el oído izquierdo se encontró un promedio de $91.00\% \pm 8.86\%$ antes de iniciar el primer ciclo de cisplatino y de $88.0\% \pm 8.71\%$ después del primer tratamiento, $77.38\% \pm 7.19\%$ posterior al segundo, $69.25\% \pm 15.73\%$ después del tercero, $64.0\% \pm 12.34\%$ posterior al cuarto, $60.87\% \pm 18.61\%$ después del quinto, y finalmente $64.37 \pm 18.99\%$ posterior al sexto y último ciclo. Ver tablas 21 y 22.

Se observa que los valores obtenidos antes de iniciar la quimioterapia en oído izquierdo en la frecuencia de 3000Hz comparándolos con los estudios posteriores, al primer mes tuvo un diferencial del 3% esto es del 91.0% al 88.0%, el segundo mes hubo una diferencia del 14% esto es del 91.0% al 77.38%, el tercer mes presento un descenso del 22% esto es del 91.0%

al 69.25%, el cuarto mes hubo un decremento del 27% esto es del 91.0% al 64.0%, el quinto mes tuvo un diferencial del 31% esto es del 91.0% al 60.87%, el sexto mes hubo una diferencia del 27% esto es del 91.0% al 64.37%. Comparando el estudio posterior al primer ciclo de quimioterapia con los siguientes meses tenemos, el segundo mes presento un descenso del 11% esto es del 88.0% al 77.38%, el tercer mes hubo una diferencia del 19% esto es del 88.0% al 69.25%, el cuarto mes hubo un decremento del 24% esto es del 88.0% al 64.0%, el quinto mes tuvo una diferencia del 28% esto es del 88.0% al 60.87%, el sexto y último una diferencia del 24% esto es del 88.0% al 64.37%. Al realizar la comparación entre la cifra posterior al segundo tratamiento con la obtenida en los meses posteriores tenemos, el tercer mes presento un descenso del 8% esto es del 77.38% al 69.25%, el cuarto mes tuvo una diferencia del 13% esto es del 77.38% al 64.0%, el quinto mes tuvo un diferencial del 17% esto es del 77.38% al 60.87% y al sexto mes hubo un decremento del 13% esto es del 77.38% al 64.37%. Al comparar la cifra obtenida posterior al tercer mes de tratamiento con los estudios siguientes, el cuarto mes tuvo una diferencia del 5% esto es del 69.25% al 64.0%, el quinto mes hubo un diferencial del 9% esto es del 69.25% al 60.87%, el sexto mes hubo un decremento del 5% esto es del 69.25% al 64.37%. Haciendo el comparativo entre los valores obtenidos posterior al cuarto ciclo de tratamiento con los siguientes meses tenemos, el quinto mes presento un descenso del 4% esto es del 64.0% al 60.87%, el sexto mes no se observa diferencia. Comparando los valores posterior al quinto ciclo y después del sexto se obtiene una diferencia del 4% esto es del 60.87% al 64.37%. Ver tablas 21 y 22.

Tabla 21 Promedio y desviación estándar en las EOAT en la frecuencia de 3000Hz al comparar el valor obtenido antes del tratamiento con Cisplatino y posterior a cada ciclo de quimioterapia en oído izquierdo.

Mediciones	N	Promedio	Desviación estándar
1 EOAT inicial oído izquierdo 3000Hz EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 3000Hz	8	.9100 .8800	.08864 .08718
2 EOAT inicial oído izquierdo 3000Hz EOAT 2 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.9100 .7738	.08864 .07190
3 EOAT inicial oído izquierdo 3000Hz EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 3000Hz	8	.9100 .6925	.08864 .15737
4 EOAT inicial oído izquierdo 3000Hz EOAT 4 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.9100 .6400	.08864 .12340
5 EOAT inicial oído izquierdo 3000Hz EOAT 5 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.9100 .6087	.08864 .18612
6 EOAT inicial oído izquierdo 3000Hz EOAT 6 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.9100 .6437	.08864 .18996
7 EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 3000Hz EOAT 2 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.8800 .7738	.08718 .07190
8 EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 3000Hz EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 3000Hz	8	.8800 .6925	.08718 .15737
9 EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 3000Hz EOAT 4 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.8800 .6400	.08718 .12340
10 EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 3000Hz EOAT 5 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.8800 .6087	.08718 .18612
11 EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 3000Hz EOAT 6 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.8800 .6437	.08718 .18996
12 EOAT 2 ^a oído izquierdo 3000Hz EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 3000Hz	8	.7738 .6925	.07190 .15737
13 EOAT 2 ^a oído izquierdo 3000Hz EOAT 4 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.7738 .6400	.07190 .12340
14 EOAT 2 ^a oído izquierdo 3000Hz EOAT 5 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.7738 .6087	.07190 .18612
15 EOAT 2 ^a oído izquierdo 3000Hz EOAT 6 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.7738 .6437	.07190 .18996
16 EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 3000Hz EOAT 4 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.6925 .6400	.15737 .12340
17 EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 3000Hz EOAT 5 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.6925 .6087	.15737 .18612
18 EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 3000Hz EOAT 6 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.6925 .6437	.15737 .18996
19 EOAT 4 ^a oído izquierdo 3000Hz EOAT 5 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.6400 .6087	.12340 .18612
20 EOAT 4 ^a oído izquierdo 3000Hz EOAT 6 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.6400 .6437	.12340 .18996
21 EOAT 5 ^a oído izquierdo 3000Hz EOAT 6 ^a oído izquierdo 3000Hz	8	.6087 .6437	.18612 .18996

En esta tabla se muestran los promedios y la desviación estándar de las cifras obtenidas de los estudios realizados antes y durante el tratamiento de 6 meses con Cisplatino en las EOAT en oído izquierdo en la frecuencia de 3000Hz.

Tabla 22. Prueba “t” comparativo EOAT en la frecuencia de 3000Hz en oído izquierdo.

Mediciones	Valor “t”	Dif. Sig.
EOAT inicial oído izquierdo 3000Hz - EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 3000Hz	2,033	,082
EOAT inicial oído izquierdo 3000Hz - EOAT 2 ^a oído izquierdo 3000Hz	4,177	,004*
EOAT inicial oído izquierdo 3000Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 3000Hz	5,098	,001*
EOAT inicial oído izquierdo 3000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 3000Hz	10,831	,000*
EOAT inicial oído izquierdo 3000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 3000Hz	7,183	,000*
EOAT inicial oído izquierdo 3000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 3000Hz	5,959	,001*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 3000Hz - EOAT 2 ^a oído izquierdo 3000Hz	3,095	,017*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 3000Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 3000Hz	5,246	,001*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 3000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 3000Hz	11,842	,000*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 3000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 3000Hz	7,146	,000*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 3000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 3000Hz	6,205	,000*
EOAT 2 ^a oído izquierdo 3000Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 3000Hz	1,201	,269
EOAT 2 ^a oído izquierdo 3000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 3000Hz	2,704	,030*
EOAT 2 ^a oído izquierdo 3000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 3000Hz	2,551	,038*
EOAT 2 ^a oído izquierdo 3000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 3000Hz	2,028	,082
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 3000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 3000Hz	1,857	,106
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 3000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 3000Hz	2,271	,057

EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 3000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 3000Hz	1,231	,258
EOAT 4 ^a oído izquierdo 3000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 3000Hz	1,004	,349
EOAT 4 ^a oído izquierdo 3000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 3000Hz	-,107	,918
EOAT 5 ^a oído izquierdo 3000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 3000Hz	-1,712	,131

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las Emisiones Otoacústicas Transientes en la frecuencia de 3000Hz en oído izquierdo en el estudio inicial y el realizado posterior a cada ciclo de quimioterapia con Cisplatino se encontró diferencia significativa para $p=0.05$, excepto con el posterior al primer tratamiento. Al comparar los valores obtenidos entre el estudio posterior al primer ciclo con los siguientes se encontró diferencia significativa en todas. Al realizar la comparación del valor obtenido posterior al segundo tratamiento con los subsecuentes se encontró diferencia significativa solo con la quinta y sexta medición. Al comparar la cifra obtenida posterior al tercer tratamiento con las obtenidas después del cuarto, quinto y sexto ciclo no se encontró diferencia significativa para $p=0.05$. Se encontró que en la comparación entre la quinta medición y las subsecuentes no se encontró diferencia significativa. Finalmente al hacer el comparativo entre el quinto y el sexto no se encontró diferencia significativa para $p=0.05$.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos durante 6 meses de tratamiento con Cisplatino por oído y frecuencia en las EOAT, al analizar los datos obtenidos en la frecuencia de 4000Hz en el oído izquierdo se encontró un promedio de $89.38\% \pm 11.92\%$ antes de iniciar el primer ciclo de cisplatino y de $80.88\% \pm 14.77\%$ después del primer tratamiento, $69.75\% \pm 11.29\%$ posterior al segundo, $57.38\% \pm 15.17\%$ después del tercero, $58.5\% \pm 16.84\%$ posterior al cuarto, $55.88\% \pm 16.86\%$ después del quinto, y finalmente $56.5 \pm 19.06\%$ posterior al sexto y último ciclo. Ver tablas 23 y 24.

Se observa que los valores obtenidos antes de la quimioterapia en oído izquierdo en la frecuencia de 4000Hz comparándolos con las mediciones posteriores, al primer mes tuvo un diferencial del 9% que va del 89.38% al 80.88% , el segundo mes tuvo una diferencia del 20% es decir del 89.38% al 69.75% , el tercer mes se vio un descenso del 32% esto va del 89.38% al 57.38% , el cuarto mes presento un decremento del 31% esto es del 89.38% al 58.5% , el quinto mes hubo una diferencia del 34% esto es del 89.38% al 55.88% , y finalmente al sexto mes la caída fue del 33% esto es del 89.38% al 56.5% . Al comparar la cifra obtenida posterior al primer tratamiento con las de los meses siguientes, el segundo mes se vio un descenso del 11% esto es del 80.88% al 69.75% , el tercer mes tuvo una diferencia del 23% esto es del 80.88% al 57.38% , el cuarto mes presento un decremento del 22% esto es del 80.88% al 58.5% , el quinto mes la caída fue del 25% esto va del 80.88% al 55.88% , al sexto mes se tuvo un diferencial del 24% esto va del 80.88% al 56.5% . Se realizó la comparación

de la cifra posterior al segundo tratamiento con la obtenida los meses siguientes, el tercer mes tuvo una diferencia de 12% esto es del 69.75% al 57.38%, el cuarto mes se vio un descenso del 11% esto es del 69.75% al 58.5%, el quinto mes la caída fue del 14% esto es del 69.75% al 55.88%, y al sexto mes presento un decremento del 13% esto es de 69.75% al 56.5%. Se observa que las cifras obtenidas posterior al tercer ciclo de quimioterapia comparándolas con las de los siguientes meses, obtenemos, el cuarto mes un diferencial del 1% esto es del 57.38% al 58.5%, el quinto mes se vio un descenso del 2% que va desde el 57.38% al 55.88%, el sexto mes presento un decremento del 1% esto es del 57.38% al 56.5%. Comparando las cifras obtenidas después del cuarto ciclo de quimioterapia con los meses posteriores se obtiene, el quinto mes se vio un descenso del 3% esto es del 58.5% al 55.88%, el sexto mes del 2% esto es del 58.5% al 56.5%. Finalmente al comparar la cifra posterior al quinto ciclo de quimioterapia con la posterior al sexto obtenemos una diferencia del 1% esto es del 55.88% al 56.5%. Ver tablas 23 y 24.

Tabla 23. Promedio y desviación estándar en las EOAT en la frecuencia de 4000Hz antes del tratamiento con Cisplatino y posterior a cada ciclo de quimioterapia en oído izquierdo.

Mediciones	N	Promedio	Desviación estándar	
1	EOAT inicial oído izquierdo 4000Hz	8	.8938	.11928
	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 4000Hz		.8088	.14779
2	EOAT inicial oído izquierdo 4000Hz	8	.8938	.11928
	EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz		.6975	.11298
3	EOAT inicial oído izquierdo 4000Hz	8	.8938	.11928
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 4000Hz		.5738	.15175
4	EOAT inicial oído izquierdo 4000Hz	8	.8938	.11928
	EOAT 4 ^a oído izquierdo 4000Hz		.5850	.16844
5	EOAT inicial oído izquierdo 4000Hz	8	.8938	.11928
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 4000Hz		.5588	.16864
6	EOAT inicial oído izquierdo 4000Hz	8	.8938	.11928
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 4000Hz		.5650	.19064
7	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 4000Hz	8	.8088	.14779
	EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz		.6975	.11298
8	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 4000Hz	8	.8088	.14779
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 4000Hz		.5738	.15175
9	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 4000Hz	8	.8088	.14779
	EOAT 4 ^a oído izquierdo 4000Hz		.5850	.16844
10	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 4000Hz	8	.8088	.14779
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 4000Hz		.5588	.16864
11	EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 4000Hz	8	.8088	.14779

	EOAT 6 ^a oído izquierdo 4000Hz		.5650	.19064
12	EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz	8	.6975	.11298
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 4000Hz		.5738	.15175
	EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz		.6975	.11298
13	EOAT 4 ^a oído izquierdo 4000Hz	8	.5850	.16844
	EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz		.6975	.11298
14	EOAT 5 ^a oído izquierdo 4000Hz	8	.5588	.16864
	EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz		.6975	.11298
15	EOAT 6 ^a oído izquierdo 4000Hz	8	.5650	.19064
	EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz		.6975	.11298
16	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 4000Hz	8	.5738	.15175
	EOAT 4 ^a oído izquierdo 4000Hz		.5850	.16844
17	EOAT 5 ^a oído izquierdo 4000Hz	8	.5588	.16864
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 4000Hz		.5738	.15175
18	EOAT 6 ^a oído izquierdo 4000Hz	8	.5650	.19064
	EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 4000Hz		.5738	.15175
19	EOAT 4 ^a oído izquierdo 4000Hz	8	.5850	.16844
	EOAT 5 ^a oído izquierdo 4000Hz		.5588	.16864
20	EOAT 6 ^a oído izquierdo 4000Hz	8	.5650	.19064
	EOAT 4 ^a oído izquierdo 4000Hz		.5850	.16844
21	EOAT 5 ^a oído izquierdo 4000Hz	8	.5588	.16864
	EOAT 6 ^a oído izquierdo 4000Hz		.5650	.19064

En la tabla anterior podemos ver los promedios y desviación estándar de las mediciones tanto basal como posterior durante los 6 meses de tratamiento con Cisplatino de las EOAT en el oído izquierdo 4000Hz.

Tabla 24. Prueba “t” comparativo EOAT en la frecuencia de 4000Hz en oído izquierdo.

Mediciones	Valor “t”	Diferencia significativa
EOAT inicial oído izquierdo 4000Hz - EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 4000Hz	2,364	,050*
EOAT inicial oído izquierdo 4000Hz - EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz	3,656	,008*
EOAT inicial oído izquierdo 4000Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 4000Hz	5,998	,001*
EOAT inicial oído izquierdo 4000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 4000Hz	5,612	,001*
EOAT inicial oído izquierdo 4000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 4000Hz	5,876	,001*
EOAT inicial oído izquierdo 4000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 4000Hz	5,756	,001*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 4000Hz - EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz	2,321	,053
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 4000Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 4000Hz	3,936	,006*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 4000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 4000Hz	3,996	,005*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 4000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 4000Hz	5,283	,001*
EOAT 1 ^{era} oído izquierdo 4000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 4000Hz	4,624	,002*
EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz - EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 4000Hz	1,674	,138
EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 4000Hz	1,659	,141
EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 4000Hz	2,611	,035*
EOAT 2 ^a oído izquierdo 4000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 4000Hz	2,034	,081
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 4000Hz - EOAT 4 ^a oído izquierdo 4000Hz	-,471	,652
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 4000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 4000Hz	,341	,743
EOAT 3 ^{era} oído izquierdo 4000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 4000Hz	,217	,834
EOAT 4 ^a oído izquierdo 4000Hz - EOAT 5 ^a oído izquierdo 4000Hz	,889	,403
EOAT 4 ^a oído izquierdo 4000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 4000Hz	,882	,407
EOAT 5 ^a oído izquierdo 4000Hz - EOAT 6 ^a oído izquierdo 4000Hz	-,329	,752

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las Emisiones Otoacústicas Transientes en la frecuencia de 4000Hz en oído izquierdo en el estudio inicial y el realizado posterior a cada ciclo de quimioterapia con Cisplatino se encontró diferencia significativa para $p=0.05$. Al comparar los valores obtenidos entre el estudio posterior al primer ciclo con los obtenidos después de los 5 ciclos de tratamiento se encontró diferencia significativa en todas, excepto con la posterior a la segunda dosis. Al realizar la comparación del valor obtenido posterior al segundo tratamiento con los subsiguientes se encontró diferencia significativa solo con la sexta medición. Al comparar la cifra obtenida posterior al tercer tratamiento con las obtenidas en los meses siguientes no se encontró diferencia significativa para $p=0.05$. Se encontró que en la comparación entre el estudio realizado posterior al cuarto ciclo y el posterior al quinto y sexto no hay diferencia significativa. Finalmente al hacer el comparativo entre el quinto y el sexto no se encontró diferencia significativa para $p=0.05$.

Se realizó análisis de serie de tiempo para analizar el comportamiento de nuestros datos a lo largo del tiempo, esto es para ver si existía una tendencia en la disminución de la capacidad auditiva con respecto al inicio y al final del tratamiento con Cisplatino, en la que se observa que el valor esperado para la medición 7 (séptimo mes) es de $56\% \pm 7.5\%$ (promedio \pm

desviación media) para el oído derecho y de 52.33% ± 12.66% (promedio ± desviación media) para el oído izquierdo en el paciente 1 por lo que el comportamiento es coherente con los datos obtenidos que van decreciendo a lo largo del tiempo. Ver tabla 25.

Al realizar el intervalo de confianza para la proporción se obtuvo $[0.2904 < p < 1]$ siendo para el primer paciente en el cual se observa en la variabilidad una pérdida auditiva mínima esperada de 29.04% como valor máximo hasta un 100% que es la audición normal, por lo que se observa claramente que en este paciente puede llegar a tener una pérdida auditiva del 70% aproximadamente para el oído derecho y $[0.205 < p < 1]$ en oído izquierdo en el cual se observa una variabilidad de pérdida auditiva mínima de 20.5% como valor máximo hasta un 100% igual que el anterior, por lo que se observa claramente que en este paciente puede llegar a tener una pérdida auditiva del 80%.

Tabla 25. Series de tiempo de los resultados de las EOAT Global en ambos oídos, con promedio ± promedio de desviación en el Paciente 1.

Paciente 1						
	Oído derecho	Promedio	Promedio de Desviación	Oído izquierdo	Promedio	Promedio de Desviación
Inicial	0.98			0.85		
Primer mes	0.78			0.85		
Segundo mes	0.91			0.75		
Tercer mes	0.62	0.89	0.27	0.51	0.8166	0.3066
Cuarto mes	0.57	0.77	0.2	0.7	0.7033	0.0033
Quinto mes	0.56	0.7	0.14	0.5	0.6533	0.1533
Sexto mes	0.55	0.5833	0.0333	0.37	0.57	0.2
Séptimo mes		0.56	0.0758		0.5233	0.1266

Para el análisis de los resultados los porcentajes se convirtieron en proporciones para poder realizar la estadística y de esta manera evitar cualquier sesgo en la interpretación de los datos. Se observa que a partir del tercer mes se obtienen los datos de la caída esperada con respecto a los valores previos con la desviación media estimada.

Tabla 26. Valores que se pueden esperar en la reproductibilidad de las EOAT Global en oído derecho e izquierdo al realizar el análisis de series de tiempo en el Paciente 1.

Paciente 1							
	Inicial	3	4	5	6	7	Promedio de desviación
Oído derecho	0.98	0.89	0.77	0.70	0.5833	0.56	0.758
Oído izquierdo	0.85	0.8166	0.7033	0.6533	0.57	0.52	0.1266

Se muestra en esta tabla que de acuerdo con los datos obtenidos, al realizar el análisis de datos, en el paciente 1, se puede esperar que para los meses 3, 4, 5 y 6 se obtengan los valores mostrados en la tabla 26, en oído derecho y oído izquierdo. En el séptimo mes esperaríamos un valor del 56% para oído derecho

con un margen de error de $\pm 7.58\%$ y en oído izquierdo del 52% con un margen de error de $\pm 12.66\%$, por lo cual podemos concluir que entre mayor acumulación de cisplatino mayor es la pérdida auditiva.

Se realizó análisis de series de tiempo para analizar el comportamiento de nuestros datos a lo largo del tiempo, esto es para ver si existía una tendencia en la disminución de la capacidad auditiva con respecto al inicio y al final del tratamiento con Cisplatino, en la que se observa que el valor esperado para la medición 7 (séptimo mes) es de $69.33\% \pm 3.25\%$ (promedio \pm desviación media) para el oído derecho y de $68.66\% \pm 5.41\%$ (promedio \pm desviación media) para el oído izquierdo en el paciente 2 por lo que el comportamiento es coherente con los datos obtenidos que van decreciendo a lo largo del tiempo. Ver tabla 27.

Se realizó el intervalo de confianza con la proporción [$0.402 < p < 1$] siendo para el segundo paciente una variabilidad con pérdida auditiva mínima esperada de 40.2% con un margen hasta del 100% para el oído derecho por lo que se observa que este paciente puede tener una pérdida auditiva esperada del 60% en este oído y [$0.414 < p < 1$] en esta se observa una variabilidad con una pérdida auditiva mínima del 41.4% con un valor máximo del 100% que es audición normal, por lo que se observa que este paciente puede llegar a tener una pérdida auditiva del 60% para el oído izquierdo.

Tabla 27. Serie de tiempo de los resultados de las EOAT Global en ambos oídos, con promedio \pm promedio de desviación que muestra su comportamiento a lo largo del tiempo en el Paciente 2.

Paciente 2						
	Oído derecho	Promedio	Promedio de Desviación	Oído izquierdo	Promedio	Promedio de Desviación
Inicial	0.96			0.99		
Primer mes	0.77			0.82		
Segundo mes	0.88			0.9		
Tercer mes	0.79	0.87	0.08	0.76	0.9033	0.1433
Cuarto mes	0.72	0.8133	0.0933	0.75	0.8266	0.0766
Quinto mes	0.68	0.7966	0.1166	0.66	0.8033	0.1433
Sexto mes	0.68	0.73	0.05	0.65	0.7233	0.0733
Séptimo mes		0.6933	0.0325		0.6866	0.0541

Para el análisis de los resultados los porcentajes se convirtieron en proporciones para poder realizar la estadística y de esta manera evitar cualquier sesgo en la interpretación de los datos. Se observa que a partir del tercer mes se obtienen los datos de la caída esperada con respecto a los valores previos con la desviación media estimada.

Tabla 28. Valores que se pueden esperar en la reproductibilidad de las EOAT Global en oído derecho e izquierdo al realizar el análisis de series de tiempo en el Paciente 2.

Paciente 2							
	Inicial	3	4	5	6	7	Desviación estándar
Oído derecho	0.96	0.87	0.8133	0.7966	0.73	0.6933	0.0325
Oído izquierdo	0.99	0.9033	0.8266	0.8033	0.7233	0.6866	0.0541

De acuerdo con los datos obtenidos, al realizar el análisis de datos, en el paciente 2, se puede esperar que para los meses 3, 4, 5 y 6 se obtengan los valores mostrados en la tabla 28, en oído derecho y oído izquierdo. En el séptimo mes esperaríamos un valor del 69% para oído derecho con un margen de error de $\pm 3.25\%$ y en oído izquierdo del 68% con un margen de error de $\pm 5.41\%$, por lo cual podemos concluir que entre mayor acumulación de cisplatino mayor es la pérdida auditiva.

Se realizó análisis de serie de tiempo para analizar el comportamiento de nuestros datos a lo largo del tiempo, esto es para ver si existía una tendencia en la disminución de la capacidad auditiva con respecto al inicio y al final del tratamiento con Cisplatino, en la que se observa que el valor esperado para la medición 7 (séptimo mes) es de $71.33\% \pm 3.83\%$ (promedio \pm desviación media) para el oído derecho y de $73.0\% \pm 4.08\%$ (promedio \pm desviación media) para el oído izquierdo en el paciente 3 por lo que el comportamiento es coherente con los datos obtenidos que van decreciendo a lo largo del tiempo respecto al inicio y al final del tratamiento. Ver tabla 29.

Al realizar el intervalo de confianza para la proporción se obtuvo $[0.425 < p < 1]$ siendo para el tercer paciente una variabilidad de pérdida auditiva mínima esperada del 42.5% con un margen de 100% que es la audición normal, por lo que se observa que este paciente puede llegar a tener una pérdida auditiva del 58% aproximadamente para el oído derecho y $[0.417 < p < 1]$ con una pérdida mínima 41.7% con un margen de 100% que es audición normal para el oído izquierdo por lo que claramente se observa que este paciente puede presentar una pérdida aproximadamente del 59%.

Tabla 29. Series de tiempo de los resultados de las EOAT Global en ambos oídos, con promedio \pm promedio de desviación que muestra su comportamiento a lo largo del tiempo en el Paciente 3.

Paciente 3						
	Oído derecho	Promedio	Promedio de Desviación	Oído izquierdo	Promedio	Promedio de Desviación
Inicial	0.94			0.91		
Primer mes	0.8			0.8		
Segundo mes	0.9			0.87		
Tercer mes	0.8	0.88	0.08	0.78	0.86	0.08
Cuarto mes	0.75	0.8333	0.0833	0.78	0.8166	0.0366
Quinto mes	0.71	0.8166	0.1066	0.73	0.81	0.08
Sexto mes	0.68	0.7533	0.0733	0.68	0.7633	0.0833
Séptimo mes		0.7133	0.0383		0.73	0.0408

Para el análisis de los resultados los porcentajes se convirtieron en proporciones para poder realizar la estadística y de esta manera evitar cualquier sesgo en la interpretación de los datos. Se observa que a partir del tercer mes se obtienen los datos de la caída esperada con respecto a los valores previos con la desviación media estimada.

Tabla 30. Valores que se pueden esperar en la reproductibilidad de las EOAT Global en oído derecho e izquierdo al realizar el análisis de series de tiempo en el Paciente 3.

Paciente 3							
	Inicial	3	4	5	6	7	Promedio de Desviación
Oído derecho	0.94	0.88	0.8333	0.8166	0.7533	0.7133	0.0383
Oído izquierdo	0.91	0.86	0.8166	0.81	0.7633	0.73	0.0408

De acuerdo con los datos obtenidos, al realizar el análisis de datos, en el paciente 3, se puede esperar que para los meses 3, 4, 5 y 6 se obtengan los valores mostrados en la tabla 30, en oído derecho y oído izquierdo. En el séptimo mes esperaríamos un valor del 71% para oído derecho con un margen de error de $\pm 3.83\%$ y en oído izquierdo del 73% con un margen de error de $\pm 4.08\%$, por lo cual podemos concluir que entre mayor acumulación de cisplatino mayor es la pérdida auditiva.

Se realizó análisis de serie de tiempo para analizar el comportamiento de nuestros datos a lo largo del tiempo, esto es para ver si existía una tendencia en la disminución de la capacidad auditiva con respecto al inicio y al final del tratamiento con Cisplatino, en la que se observa que el valor esperado para la medición 7 (séptimo mes) es de $71.0\% \pm 4.66\%$ (promedio \pm desviación media) para el oído derecho y de $69.66\% \pm 5.83\%$ (promedio \pm desviación media) para el oído izquierdo en el paciente 4 por lo que el comportamiento es coherente con los datos obtenidos que van decreciendo a lo largo del tiempo. Ver tabla 31.

Se realizó el intervalo de confianza para la proporción [$0.421 < p < 1$] siendo para el cuarto paciente en el cual se observa en la variabilidad una pérdida auditiva mínima de 42.1% como valor máximo de 100% que es la audición normal, por lo que se observa claramente que en

este paciente puede llegar a tener una pérdida auditiva del 58% aproximadamente para el oído derecho y la proporción $[0.399 < p < 1]$ con una variabilidad de pérdida auditiva del 39.9% con un margen de 100% para el oído izquierdo.

Tabla 31. Series de tiempo de los resultados de las EOAT Global en ambos oídos, con promedio y promedio de desviación que muestra su comportamiento a lo largo del tiempo en el Paciente 4.

Paciente 4						
	Oído derecho	Promedio	Promedio de Desviación	Oído izquierdo	Promedio	Promedio de Desviación
Inicial	0.97			0.96		
Primer mes	0.84			0.81		
Segundo mes	0.82			0.82		
Tercer mes	0.8	0.8766	0.0766	0.79	0.8633	0.0733
Cuarto mes	0.78	0.82	0.04	0.75	0.8066	0.0566
Quinto mes	0.7	0.8	0.1	0.74	0.7866	0.0466
Sexto mes	0.65	0.76	0.11	0.6	0.76	0.16
Séptimo mes		0.71	0.0466		0.6966	0.0583

Para el análisis de los resultados los porcentajes se convirtieron en proporciones para poder realizar la estadística y de esta manera evitar cualquier sesgo en la interpretación de los datos. Se observa que a partir del tercer mes se obtienen los datos de la caída esperada con respecto a los valores previos con la desviación media estimada

Tabla 32. Valores que se pueden esperar en la reproductibilidad de las EOAT Global en oído derecho e izquierdo al realizar el análisis de series de tiempo en el Paciente 4.

Paciente 4							
	Inicial	3	4	5	6	7	Promedio de Desviación
Oído derecho	0.97	0.8766	0.82	0.8	0.76	0.71	0.0466
Oído izquierdo	0.96	0.8633	0.8066	0.7866	0.76	0.6966	0.0583

De acuerdo con los datos obtenidos, al realizar el análisis de datos, en el paciente 4, se puede esperar que para los meses 3, 4, 5 y 6 se obtengan los valores mostrados en la tabla 32, en oído derecho y oído izquierdo. En el séptimo mes esperaríamos un valor del 71% para oído derecho con un margen de error de $\pm 4.66\%$ y en oído izquierdo del 69% con un margen de error de $\pm 5.83\%$, por lo cual podemos concluir que entre mayor acumulación de cisplatino mayor es la pérdida auditiva.

Se realizó análisis de serie de tiempo para analizar el comportamiento de nuestros datos a lo largo del tiempo, esto es para ver si existía una tendencia en la disminución de la capacidad auditiva con respecto al inicio y al final del tratamiento con Cisplatino, en la que se observa que el valor esperado para la medición 7 (séptimo mes) es de $78.0\% \pm 1.5\%$ (promedio \pm desviación media) para el oído derecho y de $81.33\% \pm 23.16\%$ (promedio \pm desviación media) para el oído izquierdo en el paciente 5 por lo que el comportamiento es coherente con los datos obtenidos que van decreciendo a lo largo del tiempo. Ver tabla 33.

Se realizó el intervalo de confianza para la proporción obteniendo $[0.496 < p < 1]$ siendo para el quinto paciente una variabilidad con una pérdida auditiva mínima de 49.6% con un margen de 100% para el oído derecho y $[0.527 < p < 1]$ con una variabilidad del 52.79% con un margen de 100% para el oído izquierdo.

Tabla 33. Series de tiempo de los resultados de las EOAT Global en ambos oídos, con promedio \pm promedio de desviación que muestra su comportamiento a lo largo del tiempo en el Paciente 5.

Paciente 5						
	Oído derecho	Promedio	Promedio de Desviación	Oído izquierdo	Promedio	Promedio de Desviación
Inicial	0.96			0.97		
Primer mes	0.83			0.85		
Segundo mes	0.89			0.92		
Tercer mes	0.84	0.8933	0.0533	0.79	0.9133	0.1233
Cuarto mes	0.79	0.8533	0.0633	0.81	0.8533	0.0433
Quinto mes	0.76	0.84	0.08	0.81	0.84	0.03
Sexto mes	0.79	0.7966	0.0066	0.82	0.8033	0.8033
Séptimo mes		0.78	0.015		0.8133	0.2316

Para el análisis de los resultados los porcentajes se convirtieron en proporciones para poder realizar la estadística y de esta manera evitar cualquier sesgo en la interpretación de los datos. Se observa que a partir del tercer mes se obtienen los datos de la caída esperada con respecto a los valores previos con la desviación media estimada.

Tabla 34. Valores que se pueden esperar en la reproductibilidad de las EOAT Global en oído derecho e izquierdo al realizar el análisis de series de tiempo en el Paciente 5.

Paciente 5							
	Inicial	3	4	5	6	7	Promedio de Desviación
Oído derecho	0.96	0.8933	0.8533	0.84	0.7966	0.78	0.015
Oído izquierdo	0.97	0.9133	0.8533	0.84	0.8033	0.8133	0.2316

De acuerdo con los datos obtenidos, al realizar el análisis de datos, en el paciente 5, se puede esperar que para los meses 3, 4, 5 y 6 se obtengan los valores mostrados en la tabla 34, en oído derecho y oído izquierdo. En el séptimo mes esperaríamos un valor del 78% para oído derecho con un margen de error de $\pm 1.5\%$ y en oído izquierdo del 81% con un margen de error de $\pm 23.16\%$, por lo cual podemos concluir que entre mayor acumulación de cisplatino mayor es la pérdida auditiva.

Se realizó análisis de serie de tiempo para analizar el comportamiento de nuestros datos a lo largo del tiempo, esto es para ver si existía una tendencia en la disminución de la capacidad auditiva con respecto al inicio y al final del tratamiento con Cisplatino, en la que se observa que el valor esperado para la medición 7 (séptimo mes) es de $83\% \pm 2.08\%$ (promedio \pm desviación media) para el oído derecho y de $81.0\% \pm 3.25\%$ (promedio \pm desviación media)

para el oído izquierdo en el paciente 6 por lo que el comportamiento es coherente con los datos obtenidos que van decreciendo a lo largo del tiempo. Ver tabla 35.

Se realizó el intervalo de confianza con la proporción se obtuvo $[0.576 < p < 1]$ siendo para el sexto paciente en el cual se observa en la variabilidad una pérdida auditiva mínima de 57.6% con un margen de 100% que es la audición normal para el oído derecho y $[0.559 < p < 1]$ en el cual se observa una variabilidad de pérdida auditiva mínima de 55.9% como valor máximo hasta un 100% igual que el anterior por lo que se observa claramente que este paciente puede llegar a tener una pérdida auditiva 43% en oído derecho y del 45% en oído izquierdo.

Tabla 35. Series de tiempo de los resultados de las EOAT Global en ambos oídos, con promedio y promedio de desviación que muestra su comportamiento a lo largo del tiempo en el Paciente 6.

Paciente 6						
	Oído derecho	Promedio	Promedio de Desviación	Oído izquierdo	Promedio	Promedio de Desviación
Inicial	0.98			0.97		
Primer mes	0.87			0.91		
Segundo mes	0.95			0.96		
Tercer mes	0.86	0.9333	0.0733	0.82	0.9466	0.1266
Cuarto mes	0.83	0.8933	0.0633	0.8	0.8966	0.0966
Quinto mes	0.83	0.88	0.05	0.82	0.86	0.04
Sexto mes	0.83	0.84	0.01	0.81	0.8133	0.0033
Séptimo mes		0.83	0.0208		0.81	0.0325

Para el análisis de los resultados los porcentajes se convirtieron en proporciones para poder realizar la estadística y de esta manera evitar cualquier sesgo en la interpretación de los datos. Se observa que a partir del tercer mes se obtienen los datos de la caída esperada con respecto a los valores previos con la desviación media estimada

Tabla 36. Valores que se pueden esperar en la reproductibilidad de las EOAT Global en oído derecho e izquierdo al realizar el análisis de series de tiempo en el Paciente 6.

Paciente 6							
	Inicial	3	4	5	6	7	Promedio de Desviación
Oído derecho	0.98	0.9333	0.8933	0.88	0.84	0.83	0.0208
Oído izquierdo	0.97	0.9466	0.8966	0.86	0.8133	0.81	0.0325

De acuerdo con los datos obtenidos, al realizar el análisis de datos, en el paciente 6, se puede esperar que para los meses 3, 4, 5 y 6 se obtengan los valores mostrados en la tabla 36, en oído derecho y oído izquierdo. En el séptimo mes esperaríamos un valor del 83% para oído derecho con un margen de error de $\pm 2.08\%$ y en oído izquierdo del 81% con un margen de error de $\pm 3.25\%$, por lo cual podemos concluir que entre mayor acumulación de cisplatino mayor es la pérdida auditiva.

Se realizó análisis de serie de tiempo para analizar el comportamiento de nuestros datos a lo largo del tiempo, esto es para ver si existía una tendencia en la disminución de la capacidad auditiva con respecto al inicio y al final del tratamiento con Cisplatino, en la que se observa que el valor esperado para la medición 7 (séptimo mes) es de $71.33\% \pm 3.08\%$ (promedio \pm desviación media) para el oído derecho y de $68.33\% \pm 3.58\%$ (promedio \pm desviación media) para el oído izquierdo en el paciente 7 por lo que el comportamiento es coherente con los datos obtenidos que van decreciendo a lo largo del tiempo. Ver tabla 37.

Realizando el intervalo de confianza con la proporción se obtiene $[0.419 < p < 1]$ siendo para el séptimo paciente una variabilidad con una pérdida auditiva mínima del 41.9% como valor máximo de 100% para el oído derecho y una proporción de $[0.364 < p < 1]$ con una variabilidad de pérdida auditiva del 36.4% con un máximo de 100% para el oído izquierdo, por lo que se observa claramente que este paciente puede llegar a tener una pérdida auditiva del 59% en oído derecho y del 64% en oído izquierdo.

Tabla 37. Series de tiempo de los resultados de las EOAT Global en ambos oídos, con promedio \pm promedio de desviación que muestra su comportamiento a lo largo del tiempo en el Paciente 7.

Paciente 7						
	Oído derecho	Promedio	Promedio de Desviación	Oído izquierdo	Promedio	Promedio de Desviación
Inicial	0.96			0.97		
Primer mes	0.85			0.73		
Segundo mes	0.82			0.8		
Tercer mes	0.78	0.8766	0.0966	0.76	0.8333	0.0733
Cuarto mes	0.73	0.8166	0.0866	0.73	0.7633	0.0333
Quinto mes	0.7	0.7766	0.0766	0.67	0.7633	0.0933
Sexto mes	0.71	0.7366	0.0266	0.65	0.72	0.07
Séptimo mes		0.7133	0.0308		0.6833	0.0358

Para el análisis de los resultados los porcentajes se convirtieron en proporciones para poder realizar la estadística y de esta manera evitar cualquier sesgo en la interpretación de los datos. Se observa que a partir del tercer mes se obtienen los datos de la caída esperada con respecto a los valores previos con la desviación media estimada

Tabla 38. Valores que se pueden esperar en la reproductibilidad de las EOAT Global en oído derecho e izquierdo al realizar el análisis de series de tiempo en el Paciente 7.

Paciente 7							
	Inicial	3	4	5	6	7	Promedio de Desviación
Oído derecho	0.96	0.8766	0.8166	0.7766	0.7366	0.7133	0.0308
Oído izquierdo	0.97	0.8333	0.7633	0.7633	0.72	0.6833	0.0358

De acuerdo con los datos obtenidos, al realizar el análisis de datos, en el paciente 7, se puede esperar que para los meses 3, 4, 5 y 6 se obtengan los valores mostrados en la tabla 38, en oído derecho y oído izquierdo. En el séptimo mes esperaríamos un valor del 71.33% para oído derecho con un margen de error de $\pm 3.08\%$ y en oído izquierdo del 68.33% con un margen de error de $\pm 3.58\%$, por lo cual podemos concluir que entre mayor acumulación de cisplatino mayor es la pérdida auditiva.

Se realizó análisis de serie de tiempo esto es para ver si existía una tendencia en la disminución de la capacidad auditiva con respecto al inicio y al final del tratamiento con Cisplatino, en la que se observa que el valor esperado para la medición 7 (séptimo mes) es de $73.0\% \pm 3.58\%$ para el oído derecho y de $70.0\% \pm 2.33\%$ para el oído izquierdo en el paciente 8 por lo que el comportamiento es coherente con los datos obtenidos que van decreciendo a lo largo del tiempo. Ver tabla 39.

Se realizó el intervalo de confianza con la proporción [$0.462 < p < 1$] siendo para el octavo paciente un dominio estimado de 46.2% con un margen de 100% para el oído derecho y [$0.482 < p < 1$] con un dominio estimado de 48.2% con un margen de 100% para el oído izquierdo.

Tabla 39. Series de tiempo de los resultados de las EOAT Global en ambos oídos, con promedio \pm promedio de desviación en el Paciente 8.

Paciente 8						
	Oído derecho	Promedio	Promedio de Desviación	Oído izquierdo	Promedio	Promedio de Desviación
Inicial	0.98			0.98		
Primer mes	0.84			0.7		
Segundo mes	0.9			0.9		
Tercer mes	0.82	0.9066	0.0866	0.8	0.86	0.06
Cuarto mes	0.78	0.8533	0.0733	0.72	0.8	0.08
Quinto mes	0.7	0.8333	0.1333	0.68	0.8066	0.1266
Sexto mes	0.71	0.7666	0.0566	0.7	0.7333	0.0333
Séptimo mes		0.73	0.0358		0.7	0.0233

Para el análisis de los resultados los porcentajes se convirtieron en proporciones para poder realizar la estadística y de esta manera evitar cualquier sesgo en la interpretación de los datos. Se observa que a partir del tercer mes se obtienen los datos de la caída esperada con respecto a los valores previos con la desviación media estimada

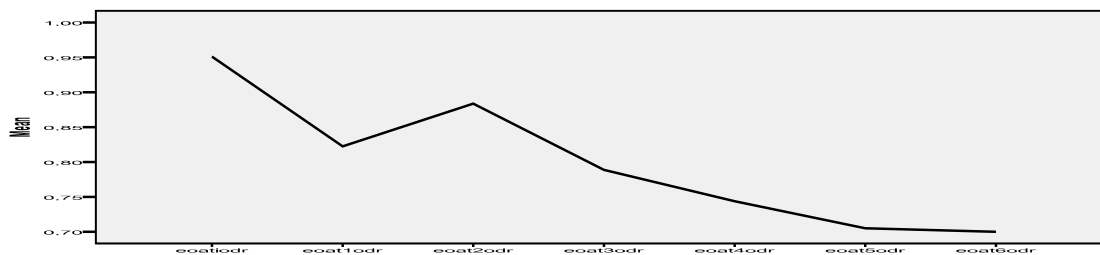
Tabla 40. Valores que se pueden esperar en la reproductibilidad de las EOAT Global en oído derecho e izquierdo al realizar el análisis de series de tiempo en el Paciente 8.

Paciente 8							
	Inicial	3	4	5	6	7	Promedio de Desviación
Oído derecho	0.98	0.9066	0.8533	0.8333	0.7666	0.73	0.0358
Oído izquierdo	0.98	0.86	0.8	0.8066	0.7333	0.7	0.0233

De acuerdo con los datos obtenidos, al realizar el análisis de datos, en el paciente 8, se puede esperar que para los meses 3, 4, 5 y 6 se obtengan los valores mostrados en la tabla 40, en oído derecho y oído izquierdo. En el séptimo mes esperaríamos un valor del 73% para oído derecho con un margen de error de $\pm 3.58\%$ y en oído izquierdo del 70% con un margen de error de $\pm 2.33\%$, por lo cual podemos concluir que entre mayor acumulación de cisplatino mayor es la pérdida auditiva.

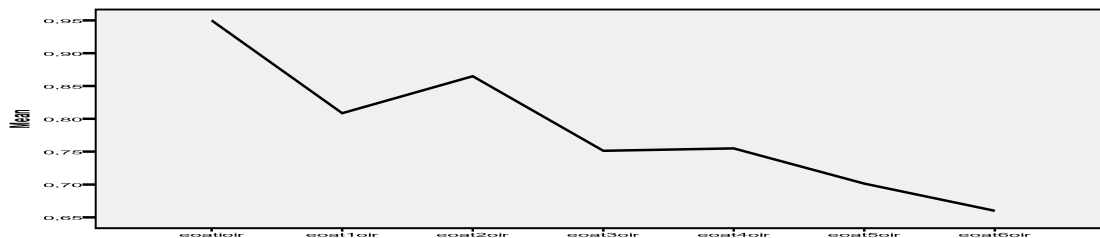
Se realizaron gráficas de líneas para analizar el comportamiento de los valores obtenidos en las EOAT por oído y por frecuencia a lo largo del tiempo.

Grafica 2. EOAT Global para oído derecho en pacientes tratados con Cisplatino.



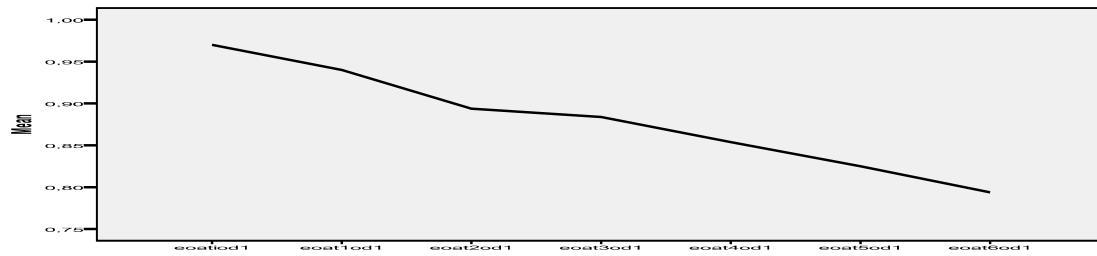
En la gráfica anterior se muestra una curva de perfil descendente con decremento en la reproductibilidad de las Emisiones Otoacústicas Transientes en oído derecho de forma global, durante el tratamiento con Cisplatino en un rango que va del 95% al 70%. Se puede concluir que a mayor cantidad de dosis de Cisplatino menor es la reproductibilidad en las Emisiones Otoacústicas Transientes.

Grafica 3. EOAT global para oído izquierdo a lo largo del tratamiento con Cisplatino.



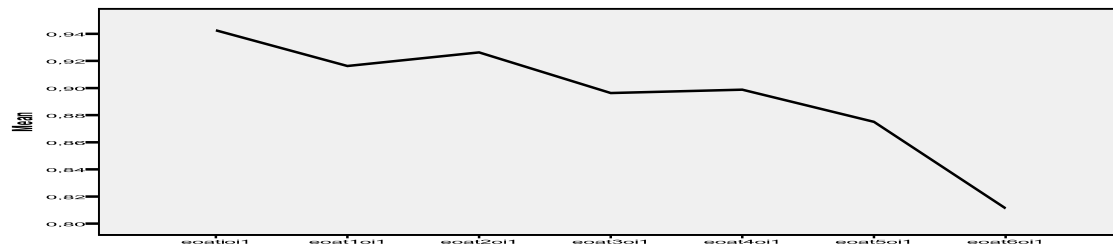
Muestra una curva de perfil descendente que representa el decremento en la reproductibilidad de las Emisiones Otoacústicas Transientes en oído izquierdo de forma global en un rango que va desde el 95% hasta el 65%, durante el tratamiento con Cisplatino para Osteosarcoma. Se puede concluir que a mayor cantidad de dosis de Cisplatino menor es la reproductibilidad en las Emisiones Otoacústicas Transientes.

Grafica 4. EOAT en oído derecho en la frecuencia de 1000Hz durante el tratamiento.



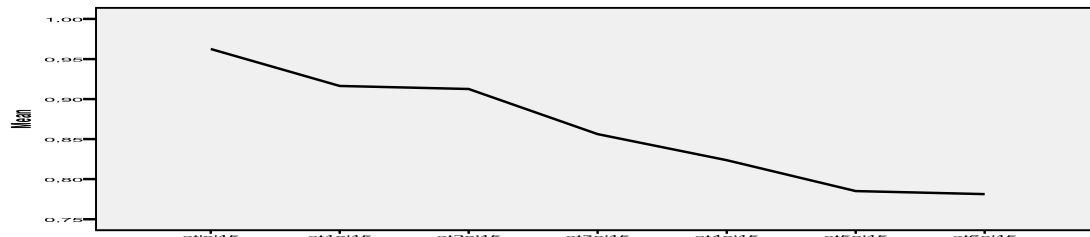
Muestra una curva de perfil descendente que representa el decremento en la reproductibilidad de las EOAT en oído derecho en la frecuencia de 1000Hz en un rango que va desde el 95% hasta el 80%, durante el tratamiento con Cisplatino para Osteosarcoma. Se puede observar que esta frecuencia no tiene un gran decremento.

Grafica 5. EOAT oído izquierdo en 1000Hz.



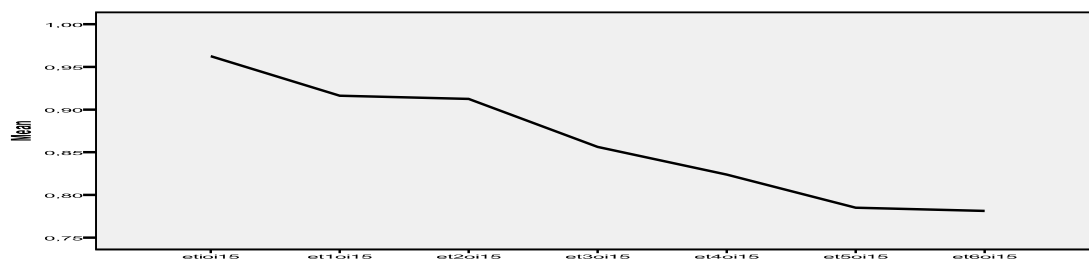
Muestra una curva de perfil descendente que representa el decremento en la reproductibilidad de las Emisiones Otoacústicas Transientes en oído izquierdo en la frecuencia de 1000 Hz en un rango que va desde el 94% hasta el 80%, durante el tratamiento con Cisplatino para Osteosarcoma. Se puede observar que al finalizar el estudio esta frecuencia no presenta una afección considerable.

Grafica 6. EOAT en oído derecho en la frecuencia de 1500Hz durante los seis meses de tratamiento con Cisplatino.



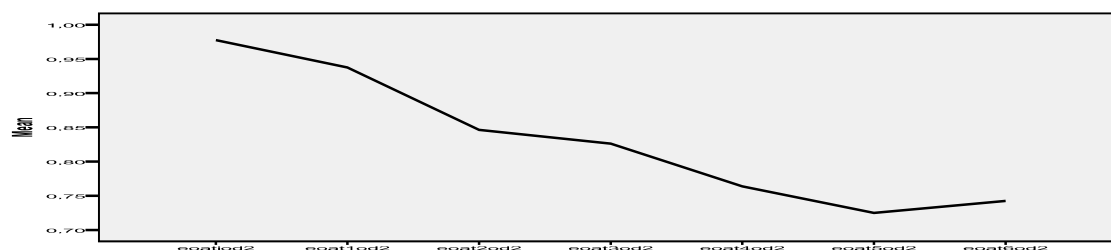
Muestra una curva de perfil descendente que representa el decremento en la reproductibilidad de las Emisiones Otoacústicas Transientes en oído derecho en la frecuencia de 1500 Hz en un rango que va desde el 97% hasta el 77%, durante el tratamiento con Cisplatino para Osteosarcoma.

Grafica 7. EOAT en la frecuencia de 1500Hz en oído izquierdo durante el tratamiento.



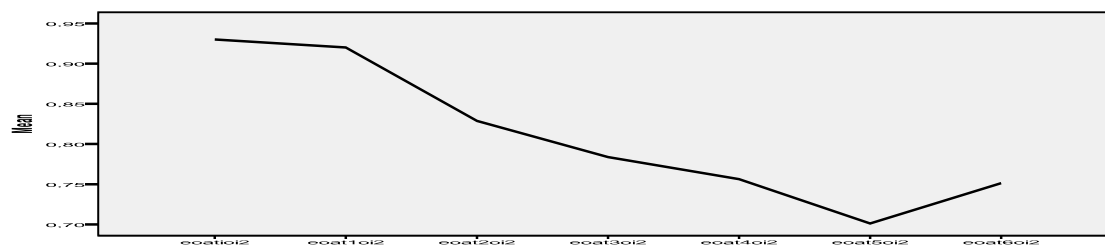
Muestra una curva de perfil descendente que representa el decremento en la reproductibilidad de las Emisiones Otoacústicas Transientes en oído izquierdo en la frecuencia de 1500 Hz en un rango que va desde el 96% hasta el 77%, durante el tratamiento con Cisplatino para Osteosarcoma.

Grafica 8. EOAT en la frecuencia de 2000Hz en oído derecho a lo largo de la quimioterapia.



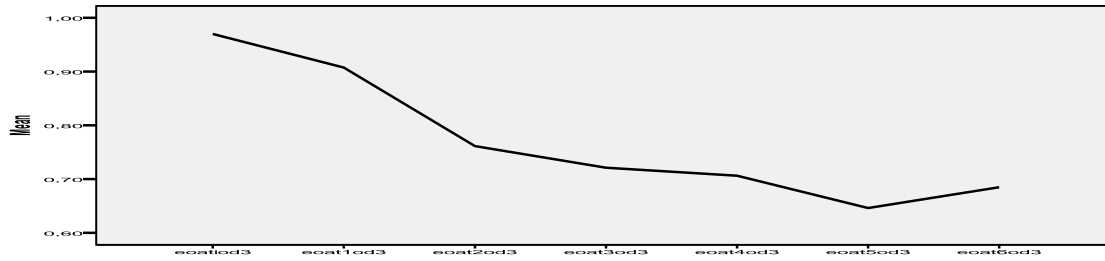
Muestra una curva de perfil descendente que representa el decremento en la reproductibilidad de las Emisiones Otoacústicas Transientes en oído derecho en la frecuencia de 2000 Hz en un rango que va desde el 97% hasta el 70%, durante el tratamiento con Cisplatino para Osteosarcoma. Se puede observar una disminución mayor en esta frecuencia que en las frecuencias de 1500 y 1000Hz.

Grafica 9. EOAT en oído izquierdo en la frecuencia de 2000Hz durante el tratamiento.



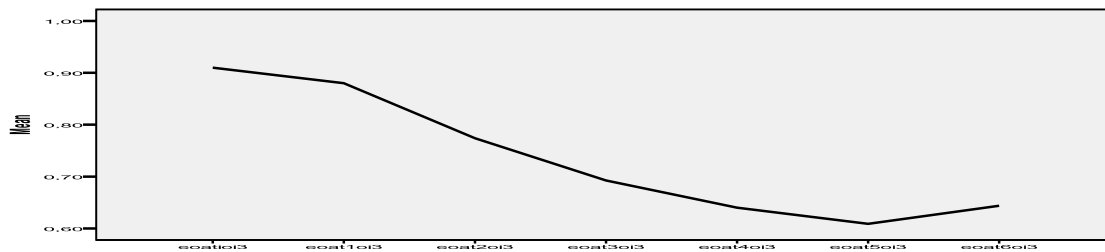
Muestra una curva de perfil descendente que representa el decremento en la reproductibilidad de las Emisiones Otoacústicas Transientes en oído izquierdo en la frecuencia de 2000 Hz en un rango que va desde el 92% hasta el 70%, durante el tratamiento con Cisplatino para Osteosarcoma. Se puede observar que en comparación con el oído derecho el izquierdo se encuentra menos afectado en esta frecuencia.

Grafica 10. EOAT en la frecuencia de 3000Hz en oído derecho a lo largo del tiempo en el tratamiento con Cisplatino.



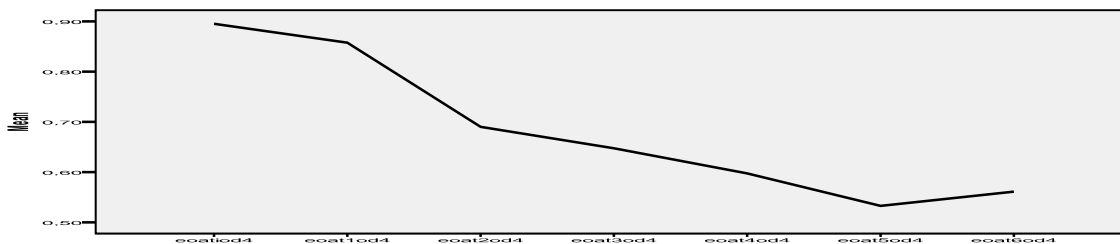
Muestra una curva de perfil descendente que representa el decremento en la reproductibilidad de las Emisiones Otoacústicas Transientes en oído derecho en la frecuencia de 3000 Hz en un rango que va desde el 97% hasta el 60%, durante el tratamiento con Cisplatino para Osteosarcoma. Existe una disminución considerable en esta frecuencia en comparación con las frecuencias anteriores.

Grafica 11. EOAT en la frecuencia de 3000Hz en oído izquierdo antes, durante y al final del tratamiento con Cisplatino.



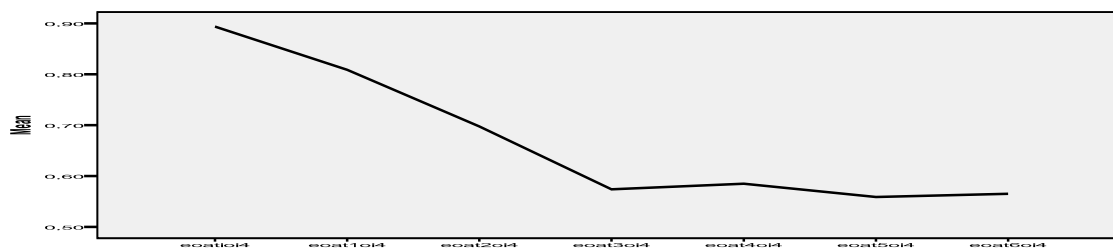
Muestra una curva de perfil descendente que representa el decremento en la reproductibilidad de las Emisiones Otoacústicas Transientes en oído izquierdo en la frecuencia de 3000 Hz en un rango que va desde el 90% hasta el 60%, durante el tratamiento con Cisplatino para Osteosarcoma.

Grafica 12. EOAT en la frecuencia de 4000Hz en oído derecho durante el tratamiento con Cisplatino.



Muestra una curva de perfil descendente que representa el decremento en la reproductibilidad de las Emisiones Otoacústicas Transientes en oído derecho en la frecuencia de 4000Hz en un rango que va desde el 90% hasta el 50%, durante el tratamiento con Cisplatino. Donde se puede observar que hay un mayor decremento que en las frecuencias anteriores.

Grafica 13. EOAT en el oído derecho en la frecuencia de 4000Hz durante la quimioterapia.



Muestra una curva de perfil descendente que representa el decremento en la reproductibilidad de las Emisiones Otoacústicas Transientes en oído izquierdo en la frecuencia de 4000 Hz en un rango que va desde el 90% hasta el 60%, durante el tratamiento con Cisplatino observándose un decremento muy importante en esta frecuencia.

Para analizar el comportamiento de las EOAPD en los pacientes del estudio se realizaron tablas para analizar a los pacientes por frecuencia y por oído, en la medición basal se puede apreciar que el paciente 4 y 8 obtuvieron mediciones anormales a partir de los 4000Hz. Ver tabla 41.

Tabla 41. Medición basal de EOAPD en pacientes tratados con Cisplatino.

FRECUENCIA	EOAPD INICIAL													
	800		1000		2000		3000		4000		5000		6000	
PACIENTE	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI
1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
4	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A
5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
8	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A

En la tabla anterior se observa que las mediciones para EOAPD fueron normales para la mayoría de los pacientes, excepto para el paciente 4 y 8, los cuales presentaban antecedente de daño auditivo.

En la segunda medición se observa en que el paciente 1 obtiene mediciones anormales a partir de los 4000Hz. Y en los paciente 4 y 8 en comparación a la medición basal que se presenta alterada hasta los 2000Hz, es decir que durante el primer mes presenta una disminución en su capacidad auditiva en los 3000Hz que no presentaba en la medición basal. Ver tabla 42.

Tabla 42. Segunda Medición de EOAPD en pacientes tratados con Cisplatino.

EOAPD															
PRIMER MES															
FRECUENCIA	800		1000		2000		3000		4000		5000		6000		
PACIENTE	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	
1	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	
2	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
4	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	
5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
7	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
8	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	

En la tabla anterior se observa que las mediciones para EOAPD presentaron alteración en el primer paciente, así como el daño se incrementó en aquellos con afección auditiva.

En la tercera medición el paciente 1 presenta anomalía a partir de los 2000Hz en ambos oídos y en los pacientes 4 y 8 se mantiene alterado desde los 3000Hz como en la segunda medición. Ver tabla 43.

Tabla 43. Tercera Medición de EOAPD durante el tratamiento con Cisplatino.

EOAPD															
SEGUNDO MES															
FRECUENCIA	800		1000		2000		3000		4000		5000		6000		
PACIENTE	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	
1	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
2	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
4	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	
5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
7	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
8	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	

En la tabla anterior se observa que las mediciones para EOAPD muestran el deterioro continuo del primer paciente, en el paciente 4 y 8 no se observan cambios.

En la cuarta medición los 3 pacientes antes citados (1, 4 y 8) presentan mediciones anormales a partir de los 2000Hz, y en el paciente 2 y 6 tienen una pérdida en 6000Hz. Ver tabla 44.

Tabla 44. Cuarta Medición de EOAPD en pacientes a lo largo del tratamiento con Cisplatino.

EOAPD															
TERCER MES															
FRECUENCIA	800		1000		2000		3000		4000		5000		6000		
PACIENTE	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	
1	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
2	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	A	
3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
4	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	A	
7	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
8	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	

En la tabla pasada se observa que las mediciones para EOAPD fueron anormales en el 62.5% de los pacientes. Sobre todo para el paciente 1, 4 y 8.

En la quinta medición los pacientes 1, 4 y 8 se mantienen con su pérdida auditiva a partir de los 2000Hz. El paciente numero 2 tiene perdida a 4000Hz, el paciente numero 6 tiene perdida a 5000 Hz y el paciente numero 3 y 7 tiene perdida 6000Hz. Ver tabla 45.

Tabla 45. Quinta Medición de EOAPD en pacientes a lo largo del tratamiento con Cisplatino.

EOAPD															
CUARTO MES															
FRECUENCIA	800		1000		2000		3000		4000		5000		6000		
PACIENTE	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	
1	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
2	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	
3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	
4	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	
7	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	
8	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	

En la tabla anterior se observa que las mediciones para EOAPD fueron anormales en el 87.5% de los pacientes, sobre todo en los pacientes 1, 2, 4 y 8.

En la sexta medición los pacientes 1, 4 y 8 se mantienen con perdida a los 2000Hz, el paciente 2 a 4000Hz en oído derecho y en ambos oídos a partir de 4000Hz en ambos oídos, el paciente 3 tiene perdida en 4000 y 6000Hz, el paciente 5 y 6 tienen perdida en 5000 y 6000Hz en ambos oídos, el paciente 7 en 6000Hz ambos oídos y 5000Hz solo en oído izquierdo.

Tabla 46. Sexta Medición de EOAPD en pacientes tratados con Cisplatino.

EOAPD															
QUINTO MES															
FRECUENCIA	800		1000		2000		3000		4000		5000		6000		
PACIENTE	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	
1	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
2	N	N	N	N	A	N	N	N	A	A	A	A	A	A	
3	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	N	N	A	A	
4	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	
6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	
7	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	A	
8	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	

Esta tabla muestra que las mediciones para EOAPD fueron anormales en el 100% de los pacientes. Sobre todo en las frecuencias altas.

En la séptima medición se observa que todos los pacientes del estudio presentan pérdidas auditivas en algunos casos a partir de 1000Hz y algunos otros a partir 5000Hz. Ver tabla 47.

Tabla 47. Séptima Medición de EOAPD en pacientes tratados con Cisplatino.

EOAPD															
SEXTO MES															
FRECUENCIA	800		1000		2000		3000		4000		5000		6000		
PACIENTE	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	OD	OI	
1	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
2	N	N	N	N	A	N	N	N	A	A	A	A	A	A	
3	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	N	N	A	A	
4	N	N	A	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	
5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	
6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	A	A	A	A	
7	N	N	N	N	N	A	N	A	N	N	A	A	A	A	
8	N	N	N	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	

Esta tabla muestra que las mediciones para EOAPD fueron anormales en el 100% de los pacientes. Sobre todo en las frecuencias altas.

DISCUSION

La quimioterapia empleada en pacientes con Osteosarcoma en donde frecuentemente se incluye al Cisplatino, cuya ototoxicidad está bien documentada, ejerce efectos ototóxicos por alteración de los procesos biomecánicos de las células pilosas cocleares y daño en la estría vascular^{20,21}. En la actualidad la ototoxicidad del Cisplatino puede ser detectada por la audiometría de tonos puros, sin embargo, este método puede revelar las anormalidades de forma tardía. La reducción de la amplitud de las Emisiones Otoacústicas refleja daño en los procesos de transducción de la cóclea¹³. Se han utilizado con gran éxito para la comprobación de los efectos ototóxicos de diversos medicamentos^{42,44}.

El Cisplatino continúa siendo uno de los agentes quimioterapéuticos más comúnmente utilizados, eficaz para el tratamiento de una gran variedad de tumores, entre ellos el osteosarcoma. Múltiples autores (L. Aung 2009, R. Ramírez 2008 y Oliveira 2006, entre otros) han reportado el efecto ototóxico en pacientes sometidos a tratamiento con este fármaco describiendo hipoacusia neurosensorial de predominio para frecuencias altas, la cual puede ser progresiva y afectar posteriormente otras frecuencias, entre ellas, las relacionadas con la codificación y decodificación del lenguaje.

En un estudio realizado por Oliveira y col. en 2006 en el que evaluaron el resultado obtenido por audiometría tonal en pacientes tratados con cisplatino reportando una predominancia del daño auditivo en el oído derecho, además reportan que aproximadamente el 62.5% de los pacientes presentan alteraciones en el umbral auditivo en audiometría convencional, con daño predominantemente para frecuencias agudas y en las frecuencias del lenguaje.

Hawkins describió un daño similar en la cóclea por la exposición a ruido y por ototóxicos y menciona dos hechos interesantes: 1) Que las células pilosas externas son más sensibles al daño que las células pilosas internas. 2) Que el daño progresa de la base al ápex de la cóclea. Esto puede explicarse porque la base de la cóclea es metabólicamente más activa que el ápex⁴⁵. Se ha encontrado que las EOAT son útiles para pesquisar precozmente el daño auditivo. Diversos autores han ratificado que las EOAT son signos precoces de ototoxicidad por cisplatino como Paz y col., en el año 2000 quienes realizaron un estudio en el que refieren que al inicio las EOAT se comprometen en prácticamente todas las frecuencias y que disminuyen conforme el progreso del tratamiento. En el presente estudio en la reproductibilidad global de las EOAT se encontró diferencia significativa en la reproductibilidad global posterior a la quimioterapia en el 100% de los pacientes en ambos oídos, encontrando que el 50% de los pacientes presentaron porcentaje por debajo de la normalidad en oído derecho y el 62.5% de los pacientes en oído izquierdo, con una pérdida promedio del 26% y 29% respectivamente. En la reproductibilidad por frecuencias se mostró una diferencia significativa en todas las frecuencias evaluadas en todos los pacientes y en ambos oídos, en la frecuencia de 1000 Hz un solo paciente (12.5%) mostró porcentaje por debajo de la normalidad, en 2000 Hz el 37.5%, en 3000 Hz el 62.5% y en 4000 Hz el 75% de los pacientes presentaron reproductibilidad por debajo del 70%. En el oído izquierdo igualmente se mostró una diferencia significativa en todas las frecuencias y todos los pacientes, en 1500 Hz se encontró el 12.5% de los pacientes con porcentaje de reproductibilidad por debajo de la normalidad, en 2000 Hz el 37.5%, en 3000 Hz el 62.5% y el 75% de los pacientes para la frecuencia de los 4000 Hz, lo anterior muestra que las frecuencias más altas son las más afectadas, además de haber observado la pérdida gradual y progresiva durante el tratamiento, lo cual coincide con lo descrito previamente en la

literatura. Las EOPD mostraron pobre respuesta de intermodulación en el 37.5% de los pacientes desde el primer ciclo de tratamiento, a partir de 2000Hz en ambos oídos, a partir del segundo mes de tratamiento solo un paciente mostró inadecuada respuesta de intermodulación a partir de 1000Hz en ambos oídos, el 37.5% de los pacientes mostró afección a partir de 2000Hz después del tercer ciclo de quimioterapia y dos pacientes más mostrarán afección únicamente en 5000Hz en ambos oídos, a partir del cuarto mes el 37.5% continuo con afección a partir de 2000Hz y los dos pacientes afectados en 5000Hz presentaron una inadecuada respuesta de intermodulación a partir de 3000Hz en ambos oídos, en el quinto mes el 37.5% de los pacientes continuo con inadecuada respuesta hasta los 2000Hz en ambos oídos, otro 37.5% mostro afección a partir de 5000Hz, 1 solo paciente mostró afección a partir de 4000Hz, y el ultimo paciente mostró afección en 3000 y 5000Hz en ambos oídos, respetando 4000Hz. En el sexto y último mes el 37.5% mostró inadecuada respuesta de intermodulación a partir de 1000Hz, el 25% tuvo inadecuada respuesta a partir de 2000Hz, 1 solo paciente presento alteración a partir de 3000Hz, el ultimo paciente mostro afección a partir de 2000Hz únicamente en oído izquierdo, respetando 4000Hz con afección en ambos oídos a partir de 5000Hz.

La mayor disminución de las EOA luego de la segunda dosis de Cisplatino, y a predominio de frecuencias altas nos podría sugerir el efecto ototóxico acumulativo y dosis dependiente del fármaco sobre las células ciliadas externas de la espira basal de la cóclea.

Estos resultados muestran un daño progresivo contundente por lo que queda demostrado el daño que genera el Cisplatino en el órgano auditivo.

CONCLUSIONES

El cisplatino continúa siendo uno de los agentes quimioterapéuticos con mayor índice de ototoxicidad. Las frecuencias altas (>2000 Hz) son las más sensibles al daño por la aplicación de dicho agente antineoplásico.

Es importante que los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que recibirán tratamiento con Cisplatino se les realice vigilancia audiológica previa y durante los ciclos de quimioterapia para detectar oportunamente el daño producido por este fármaco y así ofrecer alguna alteranativa de tratamiento para disminuir los daños ocasionados por el medicamento o bien, otorgar alguna alternativa para mejorar la calidad auditiva y de vida del paciente.

Es importante continuar con estos estudios para los pacientes que terminan con el tratamiento con Cisplatino, evaluar si a lo largo del tiempo su capacidad auditiva mejora o no, por lo que otros estudios deberán estimar la capacidad auditiva de los pacientes que fueron tratados con Cisplatino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Picci y col., Histopatología del osteosarcoma, Rev Esp Cir Osteoart, 1995; 30: 211-216.
2. Rolando Azurduy Ance, Osteosarcoma central bien diferenciado y de bajo grado de malignidad, Rev Soc Bol Ped 2007; 46 (3): 171-4.
3. Michael J. Klein y col., Osteosarcoma, Anatomic and Histologic Variants, Am J Clin Pathol 2006; 125: 555-581.
4. Guías diagnósticas terapéuticas, 10 principales causas de atención, hospital general de México, 2003: 1-3.
5. Gilberto Covarrubias-Espinoza y col., Osteosarcoma. Quimioterapia pre y posoperatoria. Informe de 10 casos Hospital Infantil del Estado de Sonora, Rev Inst Nal Cancerol 2000; 46: 251-254.
6. Maya Kansara y col., Molecular Pathogenesis of Osteosarcoma, DNA and cell Biology, 2007; 26: 1-18.
7. Björn Widhey col., Initial Symptoms and Clinical Features in Osteosarcoma and Ewing Sarcoma, The Journal of Bone and Joint Surgery, 2000; 82: 667-674.
8. Troisi y col., Perinatal factors, growth and development, and osteosarcoma risk, British Journal of Cancer, 2006; 95: 1603 -1607.
9. Mark E. Moss y col., Osteosarcoma, Seasonality, and Environmental Factors in Wisconsin, 1979-1989, Archives of Environmental Health, 1995; 50: 235-241.
10. Del Valle y col., Aspectos específicos del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los osteosarcomas, SEOM, 2007; 16:1-4.

11. Hernández Herrera, Evaluación de Hallazgos en el diagnóstico Radiológico de Osteosarcoma (Revisión Bibliográfica), Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, 2009; 592: 183-190.
12. James C. Wittig y col., Osteosarcoma: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment, American Family Physician, 2002; 65: 1123-1132.
13. Chemotherapy protocols. Department of medical oncology. www.heathireland.ie
14. L. Aung y col., Cisplatin toxicity in long-term survivors of osteosarcoma: Experience in Singapore, 2009; 92.
15. R. Ramírez y col., Ototoxicidad por cisplatino: Bases moleculares para un future tratamiento de la sordera del oído interno, FIAPAS, 2008; 123: 1-12.
16. Oliveira y col., Exams of tonal audiometry and otoacoustic emissions-product of distortion in patients treated with cisplatin, Arq. Int. Otorrinolaringol., 2006; 10: 203-208.
17. Arora R. y col., Cisplatin-based chemotherapy: Add high-frequency audiometry in the regimen, Indian Journal of Cancer, 2009; 46: 311-317.
18. Paz y col., Emisiones otoacústicas en la Detección Precoz de Ototoxicidad Inducida por Cisplatino, Revista Otorrinolaringológica de Cirugía de Cabeza y Cuello, 2000; 60: 7-13.
19. René Toral y col., Efectos del Cisplatino en la función auditiva en niños con cáncer. Evaluación por emisiones otoacústicas, 2003; 139: 529-534.
- 20.** L. Cassia y col., Auditory monitoring in ototoxicity, Revista Brasileña de Otorrinolaringología, 2006; 72: 836-844.
21. Rosenberg B., Van Camp L., Trosko J.E. and Mansour V.H. Platinum compounds: A new class of potent antitumour agents. Nature, 222, 385-386, 1969.

22. Desoize B. and Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. **Crit. Rev. Oncol. Hematol.**, **42**, 317-25, 2002.
23. Weiss R.B. New Cisplatin Analogue in development. **Drugs**, **46**, 360-377, 1993.
24. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Overall evaluations of carcinogenicity, Vol.7, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 60, 1987.
25. Calabresi P, Chabner B. Agentes antineoplásicos. En: Capítulo 51. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial panamericana, 1991: 1209-11.
26. O'Leary S, Klis S, Groot J. Perilymphatic application of cisplatin over several days in albino Guinea pigs: dose- dependency o electrophysiological and morphological effects. *Res* 2001; 154: 135-45.
27. Corral-Debrinski M, Stepien G, Shoffner J. Hipoxemia is associated with mitochondrial DNA damage and gene induction. *JAMA* 1991;226:1812-6
28. Teranishi M, Nakashima T, Wakabayashi T. Efects of alfa tocopherol on cisplatin-induced ototoxicity in Guinea pigs. *Hear Res* 2001;151: 61-70.
29. Florez J. Quimioterapia antineoplásica II Agentes alquilantes, antibióticos, Agentes varios. *Farmacología Humana*: 1039-1058.
30. McAlpine D, Johnstone BM. The ototoxic mechanisms of cisplatin. *Hear Res* 1990;47:191-203.
31. Reddel RR, Kefford RF, Grant JM, Coates AS, Fox RM, Tattersall MH. Ototoxicity in patients receiving cis-platinum: Importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep* 1982;66:19-23.

32. Schaefer SD, Wright CG, Post JD, Frenkel EP. Cis-platinum vestibular toxicity. *Cancer* 1981;47:857-9.
33. Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, Baas P, Beijnen JH, Simis YJ, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol* 2006;24:918-24.
34. Zuur CL, Simis YJ, Lansdaal PE, Hart AA, Schornagel JH, Dreschler WA, et al. Ototoxicity in a randomized phase III trial of intraarterial compared with intravenous cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3759-65.
35. Hellberg, V., Wallin, I., Eriksson, S., Hernlund, E., Jerremalm, E., Berndtsson, M., et al. (2009). Cisplatin and oxaliplatin toxicity: Importance of cochlear kinetics as a determinant for ototoxicity *Journal of the National Cancer Institute*, 101(1), 37–4
36. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer* 1998;77:1355-62.
37. De Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, de Wit R, van der Burg ME, van den Bent MJ, et al. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: Analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer* 2003;88:1199-206
38. Norton SJ, Gorga MP, Widen JE, et al. Identification of neonatal hearing impairment: evaluation of transient evoked otoacoustic emission, distortion product otoacoustic emission, and auditory brain stem response test performance. *Ear & Hearing* 2000;21:508–28

39. Toral-Martiñón R, Collado-Corona MA, Shkurovich-Zaslavsky M. Diagnóstico temprano de sordera por emisiones otoacústicas en el recién nacido. *Anales Médicos del Hospital ABC* 1997;42(3):111-3.
40. Van Zanten GA, Collet L, Van Haver K. Otoacoustic emissions. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1995(32): S213–6.
41. Harrison WA, Norton SJ. Characteristics of transient evoked otoacoustic emissions in normal hearing and hearing impaired children. *Ear and Hearing* 1999;20(1):75–86.
42. HOTZ M, HARRIS P, PROBST R. Otoacoustic Emissions: An approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngos-cope* 1994; 104: 1130-4.
43. STEWART JOHN P. *Diseases of the nose, throat and ear*, Sixth edition.
44. AMERICAN ACADEMY OF OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY FOUNDATION, INC. Anual meeting. Early detection of cisplatinum induced ototoxicity using otoacoustic emissions. 1995: 147.
45. Thalman R, Kusakari J, Miyoshi T. Dysfunctions of energy releasing and consuming process of the cochlea. *Laryngoscope* 1973;83:1690.