



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

ESPECIALIDAD EN:  
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA

**“DESCRIPCIÓN DEL COMPORTAMIENTO AUDIOLÓGICO EN  
PACIENTES CON OSTEOSARCOMA TRATADOS CON CISPLATINO  
DEL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN”**

## **T E S I S**

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

PRESENTA :

**DR. GUILLERMO JESÚS SAUZA MORENO**

PROFESORA TITULAR:  
DRA. XOCHQUETZAL 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 CONTINUA**  
**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**

## **INVESTIGADOR ASOCIADO**

**Servicio de Tumores Óseos del Instituto Nacional de Rehabilitación**

**Dr. Roberto González Guzmán**

Especialista en Oncología Médica

Instituto Nacional de Rehabilitación

*A mi Padre (†) y a mi Madre por ser el mejor ejemplo de responsabilidad, por enseñarme el camino para salir adelante, por ofrecerme incondicionalmente el apoyo y la guía necesarios durante mi carrera y por el amor y cariño que siempre me han brindado desinteresadamente...*

*Gracias!!!*

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por permitir realizarme como médico, por haber puesto en mi camino la oportunidad de formarme como especialista y por la valiosa familia que tengo.

A mi hermana Violeta por el ejemplo de superación, por ser como mi segunda madre, por toda la atención, cuidados y amor que siempre me brinda.

A mi hermana Chiquis por estar al pendiente de todo, por el apoyo, la atención y el cariño que me ha otorgado siempre.

A mis dos princesitas Andy y Ary por ser un motor para seguir adelante, por la felicidad de estar a su lado, por la alegría y el amor que me brindan y por todas las cosas buenas que trajeron a mi vida.

A mi cuñado Edgar, por el apoyo que en estos años nos ha brindado a mi familia y a mí, estando con nosotros en todo momento.

A la Dra. Nieves Ocaña, por su paciencia, cariño, amabilidad y por todas las enseñanzas y el apoyo que me brindó para la realización de ésta tesis.

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

A Luis por ser un verdadero amigo, por estar a mi lado brindándome siempre su apoyo, por la paciencia y el interés, por ser incondicional y por la confianza que me ha otorgado.

A Laurita y Sarita por haberme dado la oportunidad de conocerlas y formar parte de los 4 fantásticos, por el apoyo incondicional, por ser mis cómplices en todo y por el cariño y confianza de siempre.

A Yaneehire por tantos años de amistad desinteresada, por el interés, apoyo y cariño que me ha otorgado siempre y por la confianza de ser una verdadera amiga.

A Yirsel por impulsarme a seguir, por el valor de la amistad verdadera y por el apoyo y cariño que me ha demostrado con el paso de los años.

A Denisse, Jenny, Claudia y Janete por el apoyo y cariño que me tienen, por ser simplemente mis amigas y por todo lo que hemos vivido juntos en tanto tiempo.

## ÍNDICE

<b>1.- INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>2.- MARCO TEÓRICO</b>	3
<b>2.1.- OSTEOSARCOMA</b>	3
2.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA	3
2.1.2.- CLASIFICACIÓN	5
2.1.3.- ETIOPATOGENIA	6
2.1.4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS	9
2.1.5.- DIAGNÓSTICO	11
2.1.6.- ANATOMÍA PATOLÓGICA	13
2.1.7.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	16
2.1.8.- TRATAMIENTO	18
<b>2.2.- CISPLATINO</b>	25
2.2.1.- MECANISMO DE ACCIÓN	26
2.2.2.- ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN	27
2.2.3.- CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS	28
2.2.4.- VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS	28
2.2.5.- CONTRAINDICACIONES	30
2.2.6.- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO	31
2.2.7.- CISPLATINO Y OTOTOXICIDAD	32
2.2.8.- TOXICIDAD CLÍNICA	35
2.2.9.- FISIOPATOLOGÍA DE LA OTOTOXICIDAD	36
<b>2.3.- DETECCIÓN DE LA OTOTOXICIDAD POR CISPLATINO</b>	38

2.3.1.- AUDIOMETRÍA TONAL	40
2.3.2.- AUDIOMETRÍA DE ALTAS FRECUENCIAS	42
2.3.3.- EMISIONES OTOACÚSTICAS	43
<b>3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>45</b>
<b>4.- JUSTIFICACIÓN</b>	<b>46</b>
<b>5.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	<b>47</b>
<b>5.1.- OBJETIVO GENERAL</b>	<b>47</b>
<b>5.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>47</b>
<b>6.- MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>48</b>
<b>6.1.- RECURSOS HUMANOS</b>	<b>48</b>
<b>6.2.- RECURSOS MATERIALES</b>	<b>48</b>
<b>6.3.- MÉTODO</b>	<b>50</b>
<b>6.4.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>53</b>
<b>6.5.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>	<b>53</b>
<b>6.6.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</b>	<b>54</b>
<b>6.7.- CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>54</b>
<b>7.- RESULTADOS</b>	<b>55</b>
<b>8.- DISCUSIÓN</b>	<b>95</b>
<b>9.- CONCLUSIONES</b>	<b>99</b>
<b>10.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>100</b>

## INTRODUCCIÓN

El presente estudio tiene la finalidad de describir y analizar el comportamiento audiológico en pacientes con osteosarcoma sometidos a quimioterapia con cisplatino del Instituto Nacional de Rehabilitación. El osteosarcoma es el tumor óseo primario maligno más común, con pico de incidencia en la segunda y tercera décadas de la vida (3). En Estados Unidos se diagnostican 900 casos nuevos de osteosarcoma cada año (6). Se han descrito diversas etiologías como los síndromes de osteosarcoma familiar y algunos oncogenes y factores de crecimiento relacionados con el osteosarcoma (8). La supervivencia de los pacientes con osteosarcoma ha mejorado drásticamente a lo largo de los últimos 30 años, en gran parte debido a los avances en quimioterapia pre y postoperatoria (10). El Cisplatino continúa siendo una de las drogas anti-cancerosas más comúnmente empleadas, eficaz para tratamiento de una gran variedad de tumores, entre ellos el osteosarcoma. Sin embargo la aplicación es limitada debido a la toxicidad tan grave y muchas veces irreversible que causa, incluyendo los efectos gastrointestinales, la neurotoxicidad, nefrotoxicidad, mielosupresión y ototoxicidad. El cisplatino es la droga más ototóxica conocida produciendo una hipoacusia sensorineural, que comienza en altas frecuencias, progresiva que alcanza las frecuencias del habla (35). Dentro de la fisiopatología de la ototoxicidad se ha referido incremento en aniones superóxido y peróxido de hidrógeno, lo que 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 con disminución de la audición (26,28).

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 tonal, de altas frecuencias y las emisiones otoacústicas. (17)

Se obtuvo una muestra de 10 pacientes referidos del servicio de tumores óseos del Instituto Nacional de Rehabilitación y se les realizó batería audiológica que incluye audiometría tonal convencional, logaudiometría, audiometría de altas frecuencias, impedanciometría y emisiones otoacústicas transientes

## **MARCO TEÓRICO**

### **OSTEOSARCOMA**

El osteosarcoma es un tumor maligno formado por células mesenquimales productoras de hueso y/o sustancia osteoide (1). Comprende una familia de tumores del tejido conjuntivo con distintos grados de potencial maligno, constituyendo el 20% de todos los tumores primarios malignos. (2)

Se considera que deriva del tejido conectivo (mesodermo) dentro del cual las células tumorales producen el osteosarcoma a partir de los osteoblastos, sin embargo no existe evidencia de que estas células después de su diferenciación a partir de las células progenitoras puedan revertir y ocasionar malignidad. 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 descritas. (3)

### **EPIDEMIOLOGÍA**

Es el tumor óseo primario maligno más común, excluyendo los tumores intraóseos hematopoyéticos. Aunque ocurre a cualquier edad, su pico de incidencia es en la segunda y tercera 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 ocurrencia. (3)

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 Ewing que además afecta al estado general del paciente. (4)

Es una enfermedad rara en pediatría, 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 adolescentes. (5)

En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 900 casos nuevos de osteosarcoma cada año. 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 tumorigénesis. (6)

Un factor de riesgo comúnmente sugerido para osteosarcoma 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 de osteosarcoma 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, relacionado con el mes de nacimiento. La presencia de fluoruro en el agua potable también es un factor que ha sido estudiado

en relación al desarrollo de osteosarcoma, sin embargo no hay suficientes evidencias. (9)

## **CLASIFICACIÓN**

Debido a que el osteosarcoma puede producir varios tipos de matriz extracelular y presentar diferentes grados de diferenciación, su tipo histológico puede variar significativamente, 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 anatómica. (3)

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 (enfermedad de Paget, infarto óseo, osteomielitis, displasia fibrosa).

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 condroblástico. (6)

## **ETIOPATOGENIA**

El osteosarcoma crece de forma radial formando una masa en forma circular. Cuando ésta penetra la corteza ósea, comprime los músculos circundantes hacia la cápsula pseudocapsular lo que se conoce como “zona reactiva”. Los nódulos tumorales representan microextensiones 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 pulmonar. (12)

- ***Síndromes de osteosarcoma familiar***

Dentro de los síndromes familiares que predisponen al osteosarcoma se encuentra el retinoblastoma, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Rothmund-Thomson, síndrome de Werner y síndrome de Blooms. La enfermedad de Paget también está asociada con aumento de riesgo para osteosarcoma, todos estos regulados por genes que funcionan como supresores tumorales recesivos.

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 con osteosarcoma.

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, el cual representa el segundo en frecuencia en éste síndrome. La mutación de p53 en osteosarcoma tiene un rango del 40 al 60%.

Las mutaciones en las proteínas RecQ-Like 4 (RecQL4), Werners (WRN) y Bloom (BLM) se relacionan con los síndromes de Rothmund-Thomson (cromosoma 8q24.39), Werner (cromosoma 8p12-p11.2) y Blooms (cromosoma 17p12-p11.2) respectivamente, incrementando el riesgo de osteosarcoma por incremento de la

recombinación mitótica, aumento de la segregación cromosómica, hipersensibilidad al daño del DNA por diversos agentes y defectos en la meiosis.

La enfermedad de Paget es un desorden óseo focal crónico que afecta el 2 a 3% de la población mayor de 60 años, caracterizada por un remodelamiento óseo rápido con formación anormal de hueso y con esto el incremento de desarrollar osteosarcoma. Es genéticamente heterogénea, se ha reportado alteración en el cromosoma 18q cerca del locus polimórfico D18S42.

- ***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 con osteosarcoma. 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 observada en alto grado en osteosarcoma. (6) Algunos estudios sugieren que existe una relación subyacente entre los patrones de crecimiento y desarrollo con el riesgo de presentar osteosarcoma, lo cual explicaría la curva de incidencia relacionada a la edad.

El incremento abrupto y la disminución de la incidencia deberían ser consecuencia de una exposición común previa al pico de la misma. 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. De hecho, la curva de incidencia de acuerdo a la edad es similar a la que se presenta en el adenocarcinoma vaginal de células claras causado por exposición in-útero a dietilstibestrol. En ese tumor maligno, el error teratogénico/carcinogénico ocurre en el feto, pero se manifiesta hasta que se presenta el desarrollo hormonal normal, posterior a la pubertad. Similarmente, tumores carcinogénicos óseos relacionados a algún proceso in útero pueden llegar a ser manifestados durante el periodo de mayor crecimiento y maduración en la adolescencia. No se han encontrado evidencias de algún efecto adverso in útero por exposición al tabaco o al alcohol. Los principales candidatos a considerar pueden ser variantes del gen responsable del desarrollo del hueso fetal y/o exposición ambiental como factores nutricionales o infecciones. (8)

## **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 dolor. (4)

El dolor es más severo en la noche que durante el día y es un síntoma típico de un tumor óseo primario maligno. Letson y col. declararon: “el dolor de una malignidad musculoesquelética es continuo y sordo. Es usualmente 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. El dolor referido con el esfuerzo e intermitente en reposo es más frecuente.

El dolor regional solo o en combinación con una masa palpable son las dos principales razones por la que los pacientes acuden al médico. 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 deporte. (7)

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 de 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 con osteosarcoma y ésta se encuentra en alrededor del 72% de los pacientes en la primera visita médica. (7,11)

La combinación de dolor y fiebre y una radiografía poco concluyente llevan al médico a sospechar en osteomielitis, realizando un diagnóstico erróneo y retardando el tratamiento correcto por varios meses.

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 osteosarcoma. (7)

## **DIAGNÓSTICO**

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, siendo la esclerosis resultado de la producción ósea irregular y atípica pues la mayoría de las lesiones aparecen con destrucción del hueso y formación de tejidos blandos lo que demuestra la osificación detectable en las imágenes óseas radiográficas.

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 simple. (11)

1. Radiografía estándar (frente y perfil) del hueso comprometido, pudiendo encontrar:
  - a. Aumento de densidad por osteocondensación.
  - b. Zonas de radiotransparencia por osteolisis.
  - 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 pues una muestra inadecuada es causa frecuente de un diagnóstico inadecuado, es por ello que se debe obtener por un médico especializado en ello de preferencia ortopedista oncólogo o bien bajo la supervisión de este. La biopsia 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 VGS está elevada en más del 50% de los casos. La biopsia de médula ósea es obligatoria para detectar metástasis a ese nivel. (11)

## **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Existen varios sistemas de gradación que incluyen datos como:

- Atipia nuclear.
- Número de figuras mitóticas.
- Características de las variantes mitóticas.
- Grado de celularidad.
- Encapsulación.
- Necrosis tisular.

La mayoría los clasifican en sistema de 3 grados, siendo estos desde bajo grado a alto grado. Sin embargo existen otros sistemas que los clasifican en grado histológico por el concepto de diferenciación que evalúa cuan similar es la lesión al tejido normal. La evaluación de graduación se realiza en lesiones como osteosarcomas, condrosarcomas, fibrosarcomas y malignidad vascular, otros no son clasificados en grado como es el caso del Sarcoma de Ewing, el que es considerado de alto grado. También los cordomas o adamantinomas no se clasifican por que no existe correlación pronóstica para estas neoplasias. La metástasis ocurre en el 50% de las lesiones grado 3 y solo 10 - 15% en las grado 1 y 2. El grado histológico es importante en el manejo del osteosarcoma 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 un 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 condrosarcoma. (11)

- ***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 parosteal:** nace debajo del periostio, no invade la cortical, tiene menor agresividad histológica, se desarrolla hacia el exterior del hueso sin tomar el canal medular, es raro. Radiológicamente se aprecia una masa densa y lobulada.
- **Osteosarcoma periosteal:** se desarrolla superficialmente sobre la cortical del hueso, generalmente sobre la tibia, con espículas óseas.
- **Osteosarcoma multifocal:** lesiones múltiples, causa poca sintomatología, radiológicamente se observan lesiones densas. (11)

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 metástasis. (12)

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Muchos tumores óseos benignos son diagnosticados casualmente o después de una fractura patológica, es destacable que los tumores benignos no suelen interferir en la consolidación de las fracturas patológicas.

El **Osteocondroma** (exóstosis) es uno de los tumores óseos benignos más frecuente en niños, este usualmente aparece en la metáfisis de los huesos largos: tercio distal del fémur, tercio proximal de la tibia y tercio proximal del húmero. El rango de edad para su diagnóstico es de los 7 a los 15 años de edad, como una masa ósea no dolorosa, radiológicamente tienen el aspecto de tallos o proyecciones de base ancha originados en la superficie del hueso, son quirúrgicos si presentan síntomas. La exóstosis hereditaria múltiple (infrecuente) presenta la aparición de numerosos osteocondromas que pueden originar alteraciones del desarrollo óseo y deformidad de miembros.

El **condroblastoma** es una lesión poco frecuente, localizada en la epífisis de los huesos largos, suele diagnosticarse en la segunda década de la vida al aparecer dolores en la articulación adyacente. Radiológicamente, se observa una imagen de radiotransparencia bien delimitada en la epífisis o la apófisis del hueso afecto.

El **osteoma osteoide** es un tumor de tamaño pequeño, diagnosticado entre los 5 y los 20 años de edad. Se caracteriza por presentar un dolor progresivo nocturno, localizado en tercio proximal del fémur y de la tibia, dentro de las características

radiológicas se presenta como una transparencia redonda u ovalada rodeada de hueso esclerótico.

Los **fibromas** (fibroma no osificante, defecto cortical fibroso, defecto fibroso metafisario) son lesiones fibrosas del hueso, probablemente debidas a un defecto de osificación y suelen ser asintomáticas, encontrándose casualmente en estudios radiológicos por otros procesos, pueden llegar a producir fracturas patológicas.

El **quiste óseo aneurismático** es una lesión reactiva del hueso, afectando el fémur, la tibia y las vértebras. La lesión consiste en espacios cavernosos ocupados por sangre y restos sólidos. Radiológicamente presenta una destrucción lítica excéntrica, pudiendo recidivar especialmente en los niños de corta edad.

La **displasia fibrosa** es una anomalía del desarrollo causada por la sustitución del hueso esponjoso por materia fibrosa, las lesiones pueden ser solitarias o multifocales, estables o progresivas. La tríada: lesiones multifocales, pubertad precoz y pigmentación cutánea es el síndrome de McCune-Albright. Puede haber desigualdad de la longitud de miembros, arqueamiento de la tibia y fracturas patológicas.

La **displasia osteofibrosa** afecta a los niños antes de los 10 años y aparece generalmente en la tibia, se diferencia de la displasia fibrosa clínica, radiológica e histológicamente. Los pacientes pueden presentar tumefacción. Algunas lesiones pueden regresar espontáneamente, por lo que se recomienda actitud expectante, en principio.

El **granuloma eosinófilo** es la forma monostótica de la histiocitosis de células de Langerhans y, como tal es una lesión paraneoplásica. Es más frecuente en varones entre los 5 y los 10 años, siendo el cráneo la localización más habitual, aunque puede aparecer en cualquier hueso. Las lesiones vertebrales pueden provocar dolor, rigidez y, en ocasiones, síntomas neurológicos. Las lesiones son radiotransparentes, con bordes generalmente bien definidos y con neoformación perióstica. Debe efectuarse una biopsia para precisar el diagnóstico, hay que efectuar siempre un estudio de todo el esqueleto (preferentemente mediante gammagrafía) para descartar las formas polioestóticas, y debe investigarse la posible existencia de afectación visceral. (11)

## **TRATAMIENTO**

La supervivencia de los pacientes con osteosarcoma ha mejorado drásticamente a lo largo de los últimos 30 años, en gran parte debido a los avances en quimioterapia.

Antes de la era de la quimioterapia efectiva, el 80-90% de los pacientes con osteosarcoma desarrollaban enfermedad metastásica 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 metastásica no detectable (micrometastásica).

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 recaída.

### ***Aspectos específicos del tratamiento***

- **Enfermedad localizada**

El tratamiento del osteosarcoma localizado se basa en cirugía y quimioterapia. A juzgar por el resultado de diversos estudios y las tasas actuales de supervivencia sin recaída de los pacientes con enfermedad localizada (65% a 5 años), la quimioterapia incrementa la eficacia de la cirugía porque elimina la enfermedad presumiblemente micrometastática que la mayoría de los pacientes deben de tener en el momento del diagnóstico.

La quimioterapia pre-operatoria (de inducción o neo-adyuvante) siguió un camino paralelo al desarrollo técnico y protésico de la cirugía conservadora de extremidad (es decir, la que no conlleva a la amputación). Como los pacientes no podían ser operados hasta no tener la prótesis confeccionada a medida, debían recibir algún

tratamiento que minimizara el riesgo de progresión de la enfermedad durante ese compás de espera.

Dado que la quimioterapia post-operatoria había mostrado ser eficaz, se argumentó que dicha eficacia podría ser aprovechada en el contexto pre-operatorio. Bien fuera por la disminución del tumor, bien por el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas, la necesidad de amputaciones fue disminuyendo en paralelo con el desarrollo de la quimioterapia pre-operatoria. Sin embargo, en el momento actual no hay demostración inequívoca de que la quimioterapia preoperatoria impacte de modo significativo en la tasa de realización de cirugías conservadoras o en la supervivencia de los pacientes, comparado con la cirugía seguida de quimioterapia post-operatoria (adyuvante). Existe, no obstante, un hecho que fundamenta la decisión de la mayoría de los centros por iniciar el tratamiento del osteosarcoma con quimioterapia. La elección del tipo de quimioterapia se basa en empirismo.

La quimioterapia de inducción permite conocer la sensibilidad real del tumor a la quimioterapia administrada. La respuesta a la quimioterapia preoperatoria puede medirse, en el tumor extirpado, como porcentaje de muerte celular (necrosis). La presencia de necrosis en más del 90% del tumor demuestra una adecuada quimiosensibilidad y se asocia a mejor pronóstico.

Parece lógico seguir administrando, en estos pacientes, el mismo tipo de quimioterapia tras la cirugía, hasta completar el tratamiento. Sin embargo, porcentajes menores de necrosis tumoral quimioinducida se asocian a peor evolución. Por ello, este hecho va habitualmente seguido de un cambio en la

estrategia de la quimioterapia post-quirúrgica, aunque no se conoce aún el beneficio de esta maniobra en términos de ganancia en supervivencia. Por todo ello, como el beneficio de la quimioterapia neo-adyuvante no está claramente establecido y existe riesgo de progresión de la enfermedad durante la misma, hay que evaluar de forma multidisciplinaria y con el paciente los pros y los contras de cada estrategia. Desde el punto de vista de la elección del régimen de quimioterapia, tampoco hay evidencias rotundas sobre el más óptimo. Los fármacos más activos en esta enfermedad son el cisplatino, la doxorrubicina, el metotrexato a dosis altas, la ifosfamida y el etopósido. Para la mayoría de los expertos, la combinación básica es la de cisplatino y doxorrubicina. No está claro que añadir un tercer fármaco (por ejemplo el metotrexato) o incluso un cuarto (p.e. la ifosfamida) incremente la eficacia de la misma o la toxicidad (incluyendo toxicidades potencialmente irreversibles que desencadenen el fallecimiento).

En el momento actual, el papel fundamental de la radioterapia en el tratamiento del osteosarcoma localizado es el control de la enfermedad irreseccable o incompletamente reseccada.

- **Enfermedad metastásica**

Aunque globalmente el pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica es pobre, en algunos, el uso de quimioterapia y cirugía puede conseguir una proporción de supervivientes a largo plazo entre el 10 al 50%. Es requisito para obtener una mayor probabilidad de supervivencia el controlar toda la enfermedad macroscópica mediante la cirugía y/o radioterapia.

La localización de las metástasis tiene, también, significado pronóstico. La mayor proporción de supervivientes se obtiene en el subgrupo de pacientes con metástasis localizadas en el pulmón (30-50%). La menor, en los que presentan metástasis óseas. No hay una quimioterapia destacable frente a otras. En líneas generales, la probabilidad de respuesta en pacientes con enfermedad diseminada es menor que cuando el tumor se presenta de forma localizada, lo que puede traducir diferencias biológicas. Algunos investigadores han detectado que el uso de la combinación de ifosfamida y etopósido pre-operatoria puede ser interesante, especialmente en los pacientes con metástasis óseas. Sin embargo, la curación no es un hecho frecuente, por lo que es necesaria la incorporación de nuevos fármacos. Actualmente se encuentran en estudio la combinación de gemcitabina y docetaxel y el uso de trastuzumab en pacientes cuyos tumores poseen rasgos moleculares determinados.

- **Enfermedad recurrente**

La recaída tras un tratamiento multidisciplinario con cirugía y quimioterapia es una situación de difícil solución. Cuando la recaída es relativamente tardía (por ejemplo más de un año después del tratamiento inicial), siempre hay que valorar la opción de cirugía. Algunos centros son partidarios del uso de quimioterapia postquirúrgica en estos casos, aunque no hay datos que apoyen la necesidad de esta. (10)

## ***Agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento del osteosarcoma***

- **Doxorrubicina (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, anomalías 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.

- **Metotrexato:**

- Inhibe la síntesis de purina y ácido timidílico por unión a la dehidrofolato reductasa.
- Falla renal, mucositis, mielosupresión, efectos en el sistema nervioso central. (12)

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/m<sup>2</sup> en bolo intravenoso los días 1, 2 y 3.
- Cisplatino: 50 mg/m<sup>2</sup> en 1000 cc de solución salina para pasar en 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 cirugía. (13)

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 frecuencias. (14)

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 cáncer.

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 ciliadas. (15)

## CISPLATINO

El cisplatino (*cis*-diaminodicloroplatino) 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 generación. (21)

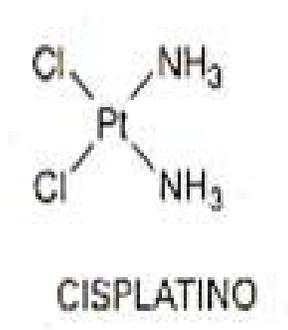


Fig. 1 Estructura química del Cisplatino

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 alquilación.

En el ambiente acuoso de la solución del cisplatino, como se encuentra en los líquidos orgánicos, el platino debe formar enlace covalente con el  $H_2O$ , 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. Cualquiera

de estas formas tiene capacidad para reaccionar con los productos nucleofílicos que se encuentran en las células. La reacción directa puede ser importante sólo para los grupos biológicos “tio”, mientras que los grupos amino reaccionan sólo a través del compuesto acuoso. (29)

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 melanoma. (22) El tratamiento con este medicamento causa un gran número de reacciones adversas severas como es el caso de náuseas, nefrotoxicidad, neurotoxicidad y mielotoxicidad. (23) Muchos agentes antineoplásicos son conocidos por ser citotóxicos, mutagénicos y teratogénicos. (26) 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 humanos. (24)

## **MECANISMO DE ACCIÓN**

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 ADN. (29)

La tiourea y otros compuestos tioles presentan afección por el platino y son capaces de desplazarlo de su fijación al ADN, formando complejos estables e irreversibles. De acuerdo con ello parece que se comportan como agentes de «rescate», disminuyendo la acción citotóxica del cisplatino. (29)

Además de su capacidad para reaccionar con el DNA, el cisplatino también puede reaccionar con otros nucleófilos. Se especula que algunos de los efectos tóxicos de esta droga pueden ser resultado de esto. (25)

## **ABSORCIÓN, DESTINO Y EXCRECIÓN**

Después de la administración rápida por vía intravenosa en dosis habituales, el fármaco tiene una vida inicial de 25 a 50 minutos en el plasma; posteriormente, las concentraciones declinan con una vida media de 58 a 73 horas, que es mayor si la dosis es alta. Más del 90% del platino que se encuentra en la sangre está unido a proteínas plasmáticas. En órganos como el riñón, hígado, intestino o testículos, se detectan concentraciones altas de cisplatino; por el contrario, en el sistema nervioso central es escasa. Una pequeña parte se excreta por el riñón durante las primeras

horas; después de 5 días, se recupera en la orina aproximadamente 43% de la dosis administrada. (25)

## **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  $\text{Cl}^-$  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, la concentración plasmática 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 BHE. (29)

## **VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS**

El cisplatino en presentación de 1 mg/ml concentrado en solución para perfusión, tiene que diluirse antes de su uso. La solución diluida debe administrarse sólo por

perfusión intravenosa. Para la administración debe evitarse cualquier material que contenga aluminio y que pueda ponerse en contacto con el cisplatino.

La dosis de cisplatino depende de la enfermedad principal, de la reacción esperada, y de si el cisplatino 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/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 3-4 semanas.
- De 15 a 20 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días, cada 3-4 semanas.

Si el cisplatino se usa en quimioterapia de combinación la dosis de cisplatino debe reducirse. Una dosis típica son 20 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

Recomendaciones adicionales acerca de la dosis deben basarse en los conocimientos médicos actuales, obtenidos a partir de la bibliografía y/o de los grupos de trabajo apropiados. En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente.

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 de cisplatino. Es

necesaria la hidratación para provocar suficiente diuresis durante y después del tratamiento con cisplatino. 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).

Hidratación antes del tratamiento con cisplatino:

- Perfusión intravenosa de 100-200 ml/hora durante un período de 6 a 12 horas.

Hidratación después de terminar la administración de cisplatino:

- Perfusión intravenosa de otros 2 litros a un ritmo de 100-200 ml/hora durante un período de 6 a 12 horas. Puede ser necesaria una diuresis forzada en caso de que la secreción de orina sea inferior a 100-200 ml/hora después de la hidratación. La diuresis forzada puede realizarse administrando por vía intravenosa 37,5g de manitol como solución al 10% (375 ml de solución de manitol al 10%), o mediante administración de un diurético si la función renal es normal. La administración de manitol o un diurético es necesaria también cuando la dosis de cisplatino administrada es superior a  $60 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal.

Es necesario ingerir grandes cantidades de líquidos durante 24 horas después de la perfusión de cisplatino para asegurar una adecuada secreción de orina. (29)

## **CONTRAINDICACIONES**

El cisplatino está contraindicado en pacientes:

1. Con hipersensibilidad a la sustancia activa u otros medicamentos que contengan platino.
2. Con disfunción renal.
3. Con deshidratación (es necesaria una pre y post-hidratación para prevenir una disfunción renal grave).
4. Con mielosupresión.
5. Con deterioro auditivo.
6. Con neuropatía causada por cisplatino.
7. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
8. En combinación con la vacuna de la fiebre amarilla y fenitoína como uso profiláctico.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

El cisplatino únicamente puede ser administrado bajo supervisión de un médico cualificado en oncología con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica. Ha demostrado ser ototóxico, nefrotóxico, y neurotóxico acumulativo. La toxicidad causada por cisplatino puede incrementarse por el uso combinado con otros medicamentos que son tóxicos para dichos órganos o sistemas.

Deben realizarse audiogramas antes de iniciar el tratamiento con cisplatino y siempre antes de iniciar otro ciclo de tratamiento. La nefrotoxicidad puede prevenirse manteniendo una hidratación adecuada antes, durante y después de la perfusión intravenosa de cisplatino. La hiperuricemia y la hiperalbuminemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino. Antes, durante y después de la

administración de cisplatino, deben determinarse los siguientes parámetros de las funciones de los órganos: renal, hepática, hematopoyética, electrolitos séricos.

Estas determinaciones deben repetirse cada semana durante toda la duración del tratamiento con cisplatino. Debe retrasarse la repetición del tratamiento de cisplatino hasta que los siguientes parámetros muestren de nuevo valores normales:

- Creatinina sérica < 130  $\mu\text{mol/l}$  (1,5 mg/dl).
- Urea < 25 mg/dl.
- Número de leucocitos > 4.000/ $\mu\text{l}$  (>  $4,0 \times 10^9/\text{l}$ ).
- Plaquetas >100.000/ $\mu\text{l}$  (>  $100 \times 10^9/\text{l}$ ).
- Audiograma: resultados dentro de la normalidad.

Se deben tomar precauciones especiales en pacientes con neuropatía periférica no causada por el cisplatino. Es necesario un cuidado especial en pacientes con infecciones agudas bacterianas o víricas. En casos de extravasación: finalizar inmediatamente la perfusión de cisplatino; no mover la aguja, aspirar el extravasado del tejido, y aclarar con solución de cloruro de sodio al 0,9%. (29)

## **CISPLATINO Y OTOTOXICIDAD**

Hoy en día, con tratamientos más efectivos, más pacientes con cáncer pueden llegar a curarse o bien disfrutar de muchos años de una vida relativamente normal. Como resultado de esto, la toxicidad y complicaciones de la terapia son bien conocidas y han tomado importancia. El Cisplatino continua siendo una de las drogas anticancerosas más comúnmente empleadas, eficaz para tratamiento de una gran

variedad de tumores. Muchos médicos se han hecho concientes del gran potencial nefrotóxico del cisplatino y vigilan invariablemente la función renal antes de iniciar el tratamiento y tratan de minimizar la nefrotoxicidad durante y después de la administración con hidratación y diuréticos. Similarmente, algunos oncólogos han anticipado, evaluado e intervenido para minimizar en lo posible las toxicidades comúnmente reportadas de los agentes antineoplásicos, por ejemplo la neurotoxicidad con paclitaxel, oxiplatino y talidomida, así como la toxicidad pulmonar de la bleomicina o la supresión de médula ósea de otros agentes. Aún así encontramos una gran cantidad de oncólogos que no anticipan la ototoxicidad causada por cisplatino, aunque sea un efecto secundario bien conocido. Arora, et al., evaluaron la hipoacusia, prospectivamente, en pacientes con terapia de cisplatino sin importar el por qué. Los dividieron en 3 de acuerdo con la dosis recibida. La hipoacusia fue reportada por solo 7 pacientes, y 6 presentaron acúfeno. Sin embargo en la audiometria, aún en el grupo de dosis baja, más 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 a 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.

Sin embargo la aplicación es limitada debido a la toxicidad tan grave y muchas veces irreversible que causa, incluyendo los efectos gastrointestinales, la neurotoxicidad, nefrotoxicidad, mielosupresión y ototoxicidad. La toxicidad

gastrointestinal es controlada en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, a pesar de la extensiva investigación, no se ha encontrado la forma de prevenir o tratar la neuro y ototoxicidad.

El cisplatino es la droga más ototóxica conocida. La ototoxicidad 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 audiometría de altas frecuencias.

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 hipoacusia. (30-32) 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) Obviamente esto reduce la efectividad como agente citotóxico. 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 más 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. Las investigaciones suecas trataron de comprobar una de las posibles explicaciones, comparando la actividad de dos drogas en el oído interno de los puercos de guinea. El estudio mostró diferencias en la forma en que la droga es transportada desde la sangre a los compartimentos extracelulares de la cóclea en el oído interno. 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 en el oído medio más fácilmente que el oxaliplatino y permanece en los tejidos durante más tiempo. (35)

## **TOXICIDAD CLÍNICA**

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 frecuencia. (26)

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 niños y ancianos. (27)

### **FISIOPATOLOGÍA 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) Su uso racional se debe a su alta afinidad por los ligandos de sulfuro del complejo de platino sin reducir la actividad antitumoral.(27)

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)

La inhibición de las enzimas antioxidantes y de la glutatión reductasa secundaria al uso de cisplatino puede deberse a:

- a. Anclaje directo del cisplatino a grupos sulfhidrilos esenciales de estas enzimas.
- b. Depleción de cobre y selenio, que son esenciales para la actividad de las enzimas superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa.
- c. Aumento de las especies reactivas de oxígeno y peróxidos orgánicos que inactivan las enzimas antioxidantes.
- d. Depleción de la concentración de glutatión y NADPH esenciales para la actividad de las enzimas glutatión peroxidasa y glutatión reductasa. (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 otoacústicas. (17)

En 1994 el comité formado por miembros de la American Speech-Language-Hearing Association (ASHA), presentó algunas guías para el monitoreo de individuos con uso de medicamentos cocleotóxicos. De acuerdo con este comité, es importante que la primera evaluación sea llevada a cabo antes de iniciar la terapia con el fármaco. Cuando esto no es posible y dependiendo del medicamento utilizado, la valoración no debería ser posterior a las primeras 24 horas de iniciar la administración de la primera dosis del fármaco (en el caso del cisplatino) y dentro de las primeras 72 horas cuando el tratamiento consiste en la administración de antibióticos aminoglucósidos. El programa de monitoreo debe establecerse de acuerdo al tipo de medicamento ototóxico utilizado.

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.

De este modo, la ASHA recomienda un protocolo que en primer lugar sugiere la entrevista médica, seguido de la otoscopia y la valoración audiológica que debe consistir en la determinación del umbral auditivo por audiometría tonal convencional, audiometría de altas frecuencias, logaudiometría y la determinación de la impedancia acústica.

Tal asociación sugiere que la logaudiometría y la impedanciometría deben realizarse tan pronto como la primera evaluación se haya logrado pero no se requiere de repetir posteriormente, al menos que se detecte algún cambio en el umbral auditivo. (20)

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. De esta forma, se sugiere el siguiente procedimiento para la evaluación y monitoreo auditivo:

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 reflejo estapedial, ipsilateral y contralateral).

2. Para pacientes niños y adultos que responden a la evaluación de la conducta auditiva:

a. En la primera valoración:

- Umbral por audiometría tonal y logaudiometría.
- Impedanciometría (timpanometría y reflejo estapedial, ipsilateral y contralateral).
- Audiometría de altas frecuencias.

b. En evaluaciones subsecuentes:

- Audiometría de altas frecuencias.
- Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral cuando el medicamento es potencialmente neurotóxico.
- Audiometría tonal y emisiones otoacústicas que se llevarán a cabo si existe algún empeoramiento en la audiometría de altas frecuencias (umbral auditivo igual o mayor a 15 dB en las últimas dos frecuencias evaluadas entre 500 y 4000Hz).
- La impedanciometría se puede realizar con el objeto de detectar reclutamiento. (20)

## **AUDIOMETRÍA TONAL**

La ototoxicidad del Cisplatino puede ser detectada por la audiometría de tonos puros, sin embargo, este método puede revelar las anomalías tardíamente, cuando las alteraciones en la función auditiva son irreversibles. (19)

El grado de severidad del daño coclear ocasionado por el cisplatino depende de factores como la dosis y esquema utilizado, la duración del tratamiento, la vía de administración y la edad. La lesión inicial ocurre en las células de la espira basal de la cóclea afectando las células ciliadas externas produciendo hipoacusia sensorineural generalmente simétrica y afectando altas frecuencias (4,000 Hz – 8,000 Hz) y con la acumulación de la dosis del fármaco puede progresar a las frecuencias del habla.

Se ha encontrado predominancia del daño auditivo en el oído derecho, aunque en algunos pacientes se puede encontrar hipoacusia bilateral y simétrica. Aproximadamente el 62.5% de los pacientes presentan alteraciones en el umbral auditivo en la audiometría convencional, con daño predominantemente para frecuencias agudas y en las frecuencias del lenguaje. Existe menor alteración audiológica en pacientes que reciben dosis más bajas y tratamientos acortados con cisplatino. (16)

La valoración audiológica debe realizarse antes de iniciar la terapia con cisplatino así como al primer y tercer mes posterior a la misma. En la mayoría de los pacientes, la hipoacusia se ha encontrado desde el primer mes posterior al inicio de la terapia, siendo progresiva e irreversible. 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 terapia. Se ha reportado que una dosis baja de cisplatino ( $50\text{mg}/\text{m}^2$ ) no afecta las frecuencias del lenguaje pero sí las altas frecuencias ( $\geq 4$  KHz), identificándose mayor pérdida entre los 4KHz-6KHz y entre los 8KHz-12KHz. (17)

Otro dato importante es la disminución estadísticamente significativa entre las medias de las respuestas a las 24 horas de administrado el primer ciclo de cisplatino, con respecto al basal, en las frecuencias de 500, 1000, 2000 y 6000 Hz; y para las frecuencias de 1500, 3000 y 4000 Hz, a partir de los 10 días del primer ciclo. No se ha observado diferencia significativa entre las tomas a 24 horas y 10 días del ciclo I y 24 horas del ciclo II con respecto a la toma basal. Además se ve que estas diferencias se hacen significativas a los 10 días del segundo ciclo desde los 1000Hz a 4000Hz, no así para 6000 Hz, punto en el cual la diferencia no es significativa. Estas diferencias se acentúan siendo altamente significativas a las 24 horas del tercer ciclo desde 1500Hz a 6000Hz. (18)

## **AUDIOMETRÍA DE ALTAS FRECUENCIAS**

El monitoreo audiológico es parte esencial para el manejo de adultos y niños que reciben quimioterapia con cisplatino. Aunque algunos autores han reportado a las emisiones otoacústicas por productos de distorsión como el mejor método para la detección de ototoxicidad temprana por cisplatino, la audiometría de altas frecuencias es el método de elección debido a su alta sensibilidad. El monitoreo de las altas frecuencias alerta al médico de los efectos ototóxicos tempranos y en quien sea posible buscar otra alternativa de tratamiento. De este modo, la audiometría de altas frecuencias debería ser realizada a todos los pacientes tratados con cisplatino.

Diversos estudios han reportado que el cisplatino a una dosis de 80mg/ m<sup>2</sup> produce alteración en las frecuencias bajas, sin embargo, este daño comienza a aparecer en frecuencias mayores a los 8KHz. La hipoacusia severa alrededor de los 60 dB ha

sido relacionada con dosis mayores a los 80 mg/m<sup>2</sup> (90-100 mg/m<sup>2</sup>) de cisplatino. En este caso la ototoxicidad se presenta en todos los pacientes que reciben este tipo de terapia observándose cambios a partir de los 4 KHz y hasta los 16KHz. (17)

## **EMISIONES OTOACÚSTICAS**

Las Emisiones Otoacústicas (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 medicamentos. (19)

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 Emisiones Otoacústicas Transitorias (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/m<sup>2</sup>, 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. (18)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha descrito que algunos agentes antineoplásicos utilizados en el tratamiento del osteosarcoma pueden causar cierto grado de pérdida auditiva, la audiometría tonal convencional, de altas frecuencias, logaudiometría, impedanciometría y emisiones otoacústicas se han utilizado como herramienta predictiva de daño coclear incipiente, por lo cual surge la idea de corroborar los efectos ototóxicos del cisplatino en pacientes con osteosarcoma del Instituto Nacional de Rehabilitación por medio de estudios audiométricos.

## JUSTIFICACIÓN

El osteosarcoma es el principal tumor de huesos largos, diagnosticado generalmente entre los 10 y 20 años de edad, considerado como el principal tumor óseo maligno. Entre los tratamientos aplicados para pacientes con osteosarcoma se encuentra la quimioterapia, que consiste en la administración de medicamentos como el cisplatino, el cual ha sido reportado como ototóxico, traduciéndose en pérdidas auditivas en dichos pacientes (5). 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, que mejoren la calidad de vida del paciente.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **OBJETIVO GENERAL**

Analizar el comportamiento audiológico mediante estudios audiométricos de rutina en pacientes con osteosarcoma tratados con cisplatino en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar el comportamiento audiológico por medio de audiometría tonal y logaudiometría en pacientes diagnosticados con osteosarcoma antes y después de recibir quimioterapia.
- Describir las alteraciones en frecuencias del rango de 10,000 Hz a 16,000 Hz por medio de audiometría de altas frecuencias en pacientes diagnosticados con osteosarcoma antes y después de recibir quimioterapia.
- Evaluar la función de las células ciliadas externas en pacientes diagnosticados con osteosarcoma por medio de emisiones otoacústicas transientes antes y después de recibir quimioterapia.
- Describir los hallazgos en impedanciometría en pacientes con osteosarcoma sometidos a tratamiento con cisplatino.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**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:** 10 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma sometidos a quimioterapia con cisplatino del Instituto Nacional de Rehabilitación.

## RECURSOS HUMANOS

1. Médico residente de 3<sup>o</sup> año de la Especialidad en Comunicación, Audiología y Foniatría.
2. Médico especialista en Comunicación, Audiología y Foniatría.
3. Médico especialista en Oncología 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
  - a. Audiómetro Orbiter 922, Versión 2, Clinical audiometer, Madsen Electronics
  - b. Audífonos TDH39
  - c. Audífonos EAR 32
  - d. Impedanciometro Madsen Zodiac 901
  - e. Olivas de impedanciometría
  - f. DVD Player Philips DVP4060
  - g. Computadora DELL Optiplex Gx 520
  - h. Impresora HP Deskjet 6540
  - i. Software NOAH System 3
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
7. Internet y Bibliohemeroteca 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 les realizó exploración otorrinolaringológica a cada paciente que consiste en otoscopía, rinoscopia y exploración de cavidad oral.
3. Se les explicó a los pacientes la finalidad de los diferentes estudios audiológicos que se les realizaría durante la investigación, previo consentimiento informado.
4. Se efectuó audiometría tonal con estímulo continuo en rango de frecuencias de 125 a 8000Hz, con el método ascendente y descendente, iniciando por el oído de mejor audición, referido por el paciente, en la frecuencia de 1000Hz, posteriormente explorando frecuencias graves y luego las agudas, obteniendo respuesta del paciente por medio del pulsador del equipo, considerando el umbral auditivo del paciente:
  - a. Audición normal: Umbral auditivo entre 0 a 20dB
  - b. Hipoacusia superficial: Umbral auditivo entre 20 a 40dB
  - c. Hipoacusia media: Umbral auditivo entre 40 a 60dB
  - d. Hipoacusia severa: Umbral auditivo entre 60 a 80dB
  - e. Hipoacusia profunda: Umbral auditivo por arriba de 80dB
  - f. Caída selectiva: solamente caída en una o dos frecuencias testadas
  - g. Restos auditivos: respuesta en menos de 3 frecuencias testadas
  - h. Anacusia: sin respuesta en ninguna de las frecuencias testadas

5. Se procedió a realizar Logaudiometría con monosílabos, que consta de una lista de 10 monosílabos por intensidad a testar, de acuerdo al umbral obtenido en la audiometría tonal, así como 20dB y 40dB por arriba del umbral, obteniendo un porcentaje en cada intensidad testada, de acuerdo al histórico del servicio de Audiología y Otoneurología del Instituto de Rehabilitación. Considerándose como normal si el paciente discrimina al 100% a 40dB, si no discrimina a esta intensidad al 100%, o si la curva se encuentra desplazada a la derecha en el registro se considera lo siguiente: curva de ascenso lento corresponde a logaudiometría sensorial, curva de ascenso rápido corresponde a logaudiometría conductiva.

6. Se realizó audiometría de altas frecuencias con estímulo continuo en las frecuencias de 10,000 Hz a 16,000 Hz bajo técnica previamente descrita considerando como normal una respuesta por arriba de 40 dB y patológica cuando la respuesta es por debajo de la misma intensidad.

7. Se procedió a realizar Impedanciometría, la cual incluye Timpanometría para medir la compliancia de la membrana timpánica, presión del oído medio y volumen del conducto auditivo externo y valorar la función del oído medio, y los Reflejos estapedial ipsilateral y contralateral en las frecuencias de 500, 1000, 2000 y 4000Hz. Se explicó al paciente que se le colocaría una sonda en el oído a testar, que debería permanecer callado y sin realizar ninguna maniobra de valsalva. En cuanto a la timpanometría se considera lo siguiente:

- a. Curva tipo A de Jerger: Normal, con presión y compliancia normales.
- b. Curva tipo As de Jerger: presión normal, compliancia disminuida.
- c. Curva tipo Ad de Jerger: presión normal, compliancia aumentada.
- d. Curva tipo B de Jerger: Curva plana.

- e. Curva tipo C de Jerger: Presión desviada a la negatividad, compliancia normal.

En cuanto a los reflejos estapediales, se realizaron en ambos oídos, tanto con estímulo ipsilateral y contralateral, en las frecuencias de 500, 1000, 2000 y 4000Hz, considerándose los siguientes parámetros:

- a) Presentes normal: cuando se desencadenan de 70 a 80dB por arriba del umbral ipsilateral, y 90dB del umbral contralateral.
  - b) Ausentes: cuando no se desencadenan reflejos.
  - c) Reclutamiento parcial: cuando se desencadena de 50-65dB por arriba del umbral.
  - d) Reclutamiento total: desencadenados de 30 a 45dB por arriba del umbral auditivo.
  - e) Sobre reclutamiento: cuando se desencadena en menos de 30dB por arriba del umbral audiométrico.
8. Se efectuó 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 y estabilidad.
9. Se analizaron los datos obtenidos en cada una de las pruebas aplicadas.
10. Se explicó a los pacientes 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 del Instituto Nacional de Rehabilitación.
- De cualquier sexo.
- De cualquier edad.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que se encuentren en tratamiento con algún fármaco ototóxico.
- Pacientes con antecedente de exposición crónica a ambiente ruidoso.
- Pacientes sometidos previamente a radioterapia en cabeza o cuello.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que abandonen el tratamiento con quimioterapia antes de culminar el esquema establecido por el médico tratante.
- Pacientes que dejen de acudir 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.
- Pacientes que fallezcan durante el desarrollo del estudio.

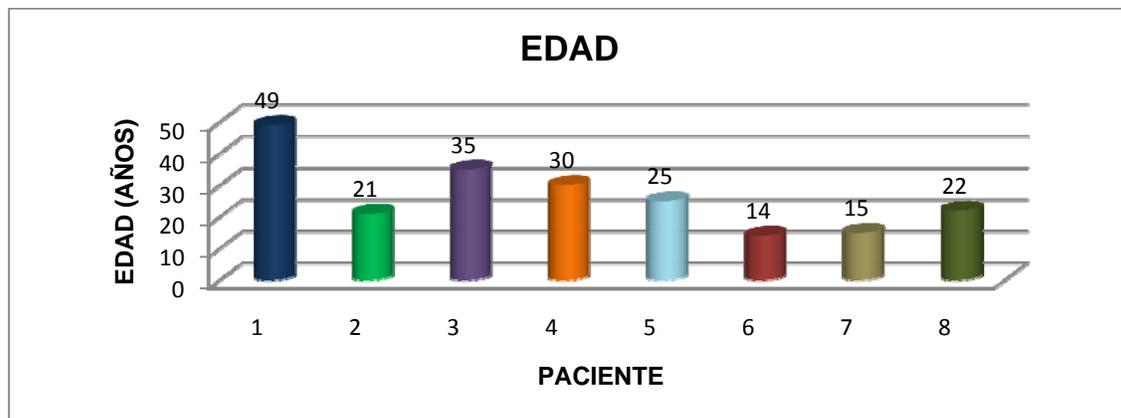
## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

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

## 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 de 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 ambos oídos. 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 años, con una desviación estándar de 11.53, ver gráfica 1. De los 8 pacientes, el 100% fueron del sexo masculino.

**Gráfica 1.** Edad de los pacientes del estudio



Se observan las edades de los sujetos del estudio.

Para el estudio se comparó los datos obtenidos antes y después del tratamiento con cisplatino por oído y frecuencia en la audiometría tonal, al analizar los datos obtenidos a 125 Hz en el oído derecho se encontró un promedio de  $16.25 \pm 5.82$  dB antes del tratamiento y de  $16.87 \pm 4.58$  dB posterior al tratamiento, ver tablas 1 y 2.

**Tabla 1.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 125 Hz oído derecho.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>atodpre125hz</b>	8	5,00	20,00	16,2500	5,82482
<b>atodpost125hz</b>	8	10,00	20,00	16,8750	4,58063

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 6 décimas de dB.

**Tabla 2.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 125 Hz oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATODPRE125Hz – ATODPOST125Hz</b>	-1	0.35

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento no se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

En cuanto al análisis en 250 Hz en oído derecho se encontró un promedio de  $17.50 \pm 2.67$  dB antes del tratamiento y de  $18.75 \pm 2.31$  dB después del tratamiento, ver tablas 3 y 4.

**Tabla 3.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 250 Hz oído derecho.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>atodpre250Hz</b>	8	15,00	20,00	17,5000	2,67261
<b>atodpost250Hz</b>	8	15,00	20,00	18,7500	2,31455

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 1.2 dB.

**Tabla 4.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 250 Hz oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATODPRE250Hz – ATODPOST250Hz</b>	-1	0.17

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento no se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

En la frecuencia de 500 Hz en el oído derecho, se encontró un promedio de  $13.75 \pm 4.43$  dB antes del tratamiento y de  $15.62 \pm 4.17$  dB posterior al mismo, ver tablas 5 y 6.

**Tabla 5.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 500 Hz oído derecho.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>atodpre500Hz</b>	8	10,00	20,00	13,7500	4,43203
<b>atodpost500Hz</b>	8	10,00	20,00	15,6250	4,17261

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 1.9 dB.

**Tabla 6.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 500 Hz oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATODPRE500Hz – ATODPOST500Hz</b>	-2	0.08

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento no se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Al comparar los resultados obtenidos en la frecuencia de 1000 Hz en oído derecho, se observó un promedio de  $12.50 \pm 5.97$  dB en la evaluación previa al tratamiento, mientras que en la posterior fue de  $13.75 \pm 4.43$  dB, ver tablas 7 y 8.

**Tabla 7.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 1000 Hz oído derecho.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>atodpre1000Hz</b>	8	5,00	20,00	12,5000	5,97614
<b>atodpost1000Hz</b>	8	10,00	20,00	13,7500	4,43203

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 1.25 dB.

**Tabla 8.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 1000 Hz oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATODPRE1000Hz – ATODPOST1000Hz</b>	-1	0.35

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento no se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

En cuanto a los resultados correspondientes a la frecuencia de 2000 Hz en oído derecho, se observó un promedio de  $13.12 \pm 3.72$  dB en el estudio previo al inicio del tratamiento y de  $21.87 \pm 4.58$  dB en los resultados al término del tratamiento, ver tablas 9 y 10.

**Tabla 9.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 2000 Hz oído derecho.

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>atodpre2000Hz</b>	8	5,00	15,00	13,1250	3,72012
<b>atodpost2000Hz</b>	8	15,00	30,00	21,8750	4,58063

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 8.75 dB.

**Tabla 10.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 2000 Hz oído derecho.

	<b>Valor “t”</b>	<b>Dif. Sig.</b>
<b>ATODPRE2000Hz – ATODPOST2000Hz</b>	-4	0.004

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Al evaluar la frecuencia de 4000 Hz en el oído derecho, el resultado mostró un promedio de  $17.50 \pm 11.01$  dB antes del tratamiento y de  $35.0 \pm 13.62$  dB posterior a la administración de cisplatino, ver tablas 11 y 12.

**Tabla 11.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 4000 Hz oído derecho.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>atodpre4000Hz</b>	8	5,00	35,00	17,5000	11,01946
<b>atodpost4000Hz</b>	8	20,00	55,00	35,0000	13,62770

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 17.5 dB.

**Tabla 12.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 4000 Hz oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATODPRE4000Hz – ATODPOST4000Hz</b>	-5	0.001

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Para la frecuencia de 8000 Hz en el oído derecho los resultados mostraron un promedio de  $20.62 \pm 13.21$  en la evaluación previa al tratamiento, mientras que en la posterior se encontró un promedio de  $40.62 \pm 18.98$  dB, ver tablas 13 y 14.

**Tabla 13.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 8000 Hz oído derecho.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>atodpre8000Hz</b>	8	5,00	45,00	20,6250	13,21187
<b>atodpost8000Hz</b>	8	20,00	70,00	40,6250	18,98072

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 20 dB.

**Tabla 14.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 8000 Hz oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATODPRE8000Hz – ATODPOST8000Hz</b>	-4	0.004

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Al analizar el oído izquierdo en la frecuencia de 125 Hz se obtuvo un promedio de 17.50 dB  $\pm$  2.67 dB en la evaluación previa a la quimioterapia y de 18.75  $\pm$  2.31 dB en la posterior, ver tablas 15 y 16.

**Tabla 15.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 125 Hz oído izquierdo.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>atoipre125Hz</b>	8	15,00	20,00	17,5000	2,67261
<b>atoipost125Hz</b>	8	15,00	20,00	18,7500	2,31455

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 1.25 dB.

**Tabla 16.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 125 Hz oído izquierdo.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATOIPRE125Hz – ATOIPOST125Hz</b>	-1	0.17

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento no se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

En cuanto al análisis en 250 Hz en oído izquierdo se encontró un promedio de 10.62  $\pm$  5.62 dB antes del tratamiento y de 13.12  $\pm$  3.72 dB después del tratamiento, ver tablas 17 y 18.

**Tabla 17.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 250 Hz oído izquierdo.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>atoipre250Hz</b>	8	5,00	20,00	10,6250	5,62996
<b>atoipost250Hz</b>	8	10,00	20,00	13,1250	3,72012

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 2.50 dB.

**Tabla 18.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 250 Hz oído izquierdo.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATOIPRE250Hz – ATOIPOST250Hz</b>	-2	0.033

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

En la frecuencia de 500 Hz en el oído derecho, se encontró un promedio de  $11.25 \pm 6.40$  dB antes del tratamiento y de  $14.37 \pm 4.95$  dB posterior al mismo, ver tablas 19 y 20.

**Tabla 19.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 500 Hz oído izquierdo.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
atoipre500Hz	8	5,00	20,00	11,2500	6,40870
atoipost500Hz	8	10,00	20,00	14,3750	4,95516

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 3.12 dB.

**Tabla 20.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 500 Hz oído izquierdo.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATOIPRE500Hz – ATOIPOST500Hz</b>	-3	0.011

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Al comparar los resultados obtenidos en la frecuencia de 1000 Hz en oído izquierdo, se observó un promedio de  $11.87 \pm 6.51$  dB en la evaluación previa al tratamiento, mientras que en la posterior fue de  $16.25 \pm 4.43$  dB, ver tablas 21 y 22.

**Tabla 21.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 1000 Hz oído izquierdo.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>atoipre1000Hz</b>	8	5,00	20,00	11,8750	6,51235
<b>atoipost1000Hz</b>	8	10,00	20,00	16,2500	4,43203

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 4.38 dB.

**Tabla 22.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 1000 Hz oído izquierdo.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATOIPRE1000Hz – ATOIPOST1000Hz</b>	-2	0.064

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento no se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

En los resultados correspondientes a la frecuencia de 2000 Hz en oído izquierdo, se observó un promedio de  $10.62 \pm 6.23$  dB en el estudio previo al inicio del tratamiento y de  $20.62 \pm 3.20$  dB en los resultados al término del tratamiento, ver tablas 23 y 24.

**Tabla 23.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 2000 Hz oído izquierdo.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>atoipre2000Hz</b>	8	,00	20,00	10,6250	6,23212
<b>atoipost2000Hz</b>	8	15,00	25,00	20,6250	3,20435

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 10 dB.

**Tabla 24.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 2000 Hz oído izquierdo.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATOIPRE2000Hz – ATOIPOST2000Hz</b>	-3	0.007

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Al evaluar la frecuencia de 4000 Hz en el oído izquierdo, el resultado mostró un promedio de  $15.00 \pm 8.86$  dB antes del tratamiento y de  $30.62 \pm 10.50$  dB posterior a la administración de cisplatino, ver tablas 25 y 26.

**Tabla 25.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 4000 Hz oído izquierdo.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>atoipre4000Hz</b>	8	5,00	30,00	15,0000	8,86405
<b>atoipost4000Hz</b>	8	20,00	50,00	30,6250	10,50085

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 15.62 dB.

**Tabla 26.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 4000 Hz oído izquierdo.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATOIPRE4000Hz – ATOIPOST4000Hz</b>	-7	0.000

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Para la frecuencia de 8000 Hz en el oído izquierdo los resultados mostraron un promedio de  $18.12 \pm 16.02$  en la evaluación previa al tratamiento, mientras que en la posterior se encontró un promedio de  $40.62 \pm 16.56$  dB, ver tablas 27 y 28.

**Tabla 27.** Promedio y desviación estándar en la audiometría tonal antes y después del tratamiento a 8000 Hz oído izquierdo.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>atoipre8000Hz</b>	8	,00	50,00	18,1250	16,02175
<b>atoipost8000Hz</b>	8	25,00	70,00	40,6250	16,56966

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 22.5 dB.

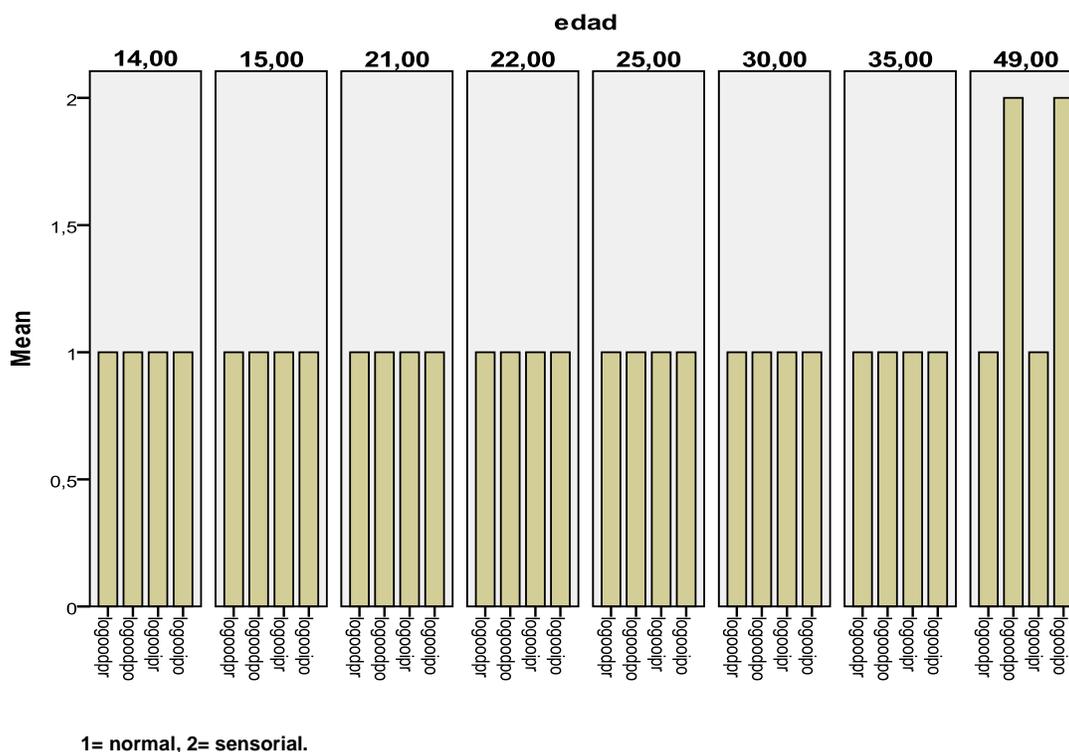
**Tabla 28.** Prueba “t” comparativo audiometría tonal antes y después del tratamiento a 8000 Hz oído izquierdo.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>ATOIPRE8000Hz – ATOIPOST8000Hz</b>	-6	0.000

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría tonal antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

En la logaudiometría se comparó el tipo de respuesta basado en la intensidad en que se alcanzó el 100% de discriminación fonémica antes y después del tratamiento encontrando en el estudio previo para oído derecho logaudiometría normal para el total de pacientes y en la posterior al tratamiento solo un paciente presentó una logaudiometría de tipo sensorial, el resto continuó con logaudiometría normal. En el oído izquierdo se observa logaudiometría previa normal para todos los pacientes y posterior al tratamiento el mismo paciente volvió a presentar logaudiometría de tipo sensorial, ver gráfica 2.

. **Gráfica 2.** Logaudiometría antes y después del tratamiento.



Se observa que el total de pacientes presentaron logaudiometría normal al inicio del estudio y solo el paciente de 49 años de edad presentó logaudiometría de tipo sensorial posterior al tratamiento con cisplatino en ambos oídos.

Se evaluó la función del oído medio mediante la realización de timpanometría antes y después del tratamiento otorgando el tipo de curva de acuerdo a los valores de presión y compliancia obtenidos. En oído derecho, el paciente número 1 presentó curva tipo Ad de Jerger tanto en el estudio previo como posterior al tratamiento, el paciente número 8 presentó una curva tipo As de Jerger en ambos estudios, el resto de los pacientes presento curva tipo A. En relación al oído izquierdo el paciente número 1 mostró una curva tipo Ad de Jeger y los pacientes 6 y 8 curva tipo As de Jerger, todos antes y después del tratamiento con cisplatino, el resto de los pacientes mostró curvas tipo A, ver cuadro 1.

**Cuadro 1.** Timpanometría antes y después del tratamiento

<b>PACIENTE</b>	<b>OIDO DERECHO</b>		<b>OIDO IZQUIERDO</b>	
	<b>PREVIA</b>	<b>FINAL</b>	<b>PREVIA</b>	<b>FINAL</b>
1	Ad	Ad	Ad	Ad
2	A	A	A	A
3	A	A	A	A
4	A	A	A	A
5	A	A	A	A
6	A	A	As	As
7	A	A	A	A
8	As	As	As	As

Se observa curva tipo Ad de Jerger en el paciente número 1, As de Jerger en el paciente número 8 en ambos oídos antes y después del tratamiento, además de curva As de Jerger en el paciente 6 en oído izquierdo en ambas condiciones. Resto de los pacientes con curva tipo A.

En la evaluación de los reflejos estapediales ipsilaterales y contralaterales en oído derecho se encontró que todos estaban acorde al umbral audiométrico de cada paciente, excepto en los pacientes 4 y 8 que presentaron reclutamiento en la frecuencia de 4000 Hz, ver cuadros 2 y 3.

**Cuadro 2.** Reflejos estapediales ipsilaterales en oído derecho antes y después del tratamiento.

	500 Hz		1000 Hz		2000 Hz		4000 Hz	
	Previo	Final	Previo	Final	Previo	Final	Previo	Final
1	P	P	P	P	P	P	P	A
2	P	P	P	P	P	P	P	P
3	P	P	P	P	P	P	P	P
4	P	P	P	P	P	P	P	R
5	P	P	P	P	P	P	P	P
6	P	P	P	P	P	P	P	P
7	P	P	P	P	P	P	P	P
8	P	P	P	P	P	P	R	R

P= Presente, A= Ausente, R= Reclutamiento.

Se observa que todos los pacientes presentan reflejos estapediales ipsilaterales de acuerdo al umbral auditivo excepto los pacientes 4 y 8 que presentan reclutamiento.

**Cuadro 3.** Reflejos estapediales contralaterales en oído derecho antes y después del tratamiento.

	500 Hz		1000 Hz		2000 Hz		4000 Hz	
	Previo	Final	Previo	Final	Previo	Final	Previo	Final
1	P	P	P	P	P	P	P	A
2	P	P	P	P	P	P	P	A
3	P	P	P	P	P	P	P	P
4	P	P	P	P	P	P	R	R
5	P	P	P	P	P	P	P	P
6	P	P	P	P	P	P	P	P
7	P	P	P	P	P	P	P	P
8	P	P	P	P	P	P	R	R

P= Presente, A= Ausente, R= Reclutamiento.

Se observa que todos los pacientes presentan reflejos estapediales contralaterales de acuerdo al umbral auditivo excepto los pacientes 4 y 8 que presentan reclutamiento.

En el oído izquierdo se encontró que todos los reflejos estapediales estaban acorde al umbral audiométrico de cada paciente, excepto en los pacientes 4 y 8 que presentaron reclutamiento en la frecuencia de 4000 Hz, ver cuadros 4 y 5.

**Cuadro 4.** Reflejos estapediales ipsilaterales en oído izquierdo antes y después del tratamiento.

	500 Hz		1000 Hz		2000 Hz		4000 Hz	
	Previo	Final	Previo	Final	Previo	Final	Previo	Final
1	P	P	P	P	P	P	P	A
2	P	P	P	P	P	P	P	P
3	P	P	P	P	P	P	P	P
4	P	P	P	P	P	P	P	R
5	P	P	P	P	P	P	P	P
6	P	P	P	P	P	P	P	P
7	P	P	P	P	P	P	P	P
8	P	P	P	P	P	P	R	R

P= Presente, A= Ausente, R= Reclutamiento.

Se observa que todos los pacientes presentan reflejos estapediales ipsilaterales de acuerdo al umbral auditivo excepto los pacientes 4 y 8 que presentan reclutamiento.

**Cuadro5.** Reflejos estapediales contralaterales en oído izquierdo antes y después del tratamiento.

	500 Hz		1000 Hz		2000 Hz		4000 Hz	
	Previo	Final	Previo	Final	Previo	Final	Previo	Final
1	P	P	P	P	P	A	P	A
2	P	P	P	P	P	P	P	A
3	P	P	P	P	P	P	P	A
4	P	P	P	P	P	P	R	R
5	P	P	P	P	P	P	P	P
6	P	P	P	P	P	P	P	P
7	P	P	P	P	P	P	P	P
8	P	P	P	P	P	P	R	R

P= Presente, A= Ausente, R= Reclutamiento.

Se observa que todos los pacientes presentan reflejos estapediales contralaterales de acuerdo al umbral auditivo excepto los pacientes 4 y 8 que presentan reclutamiento.

Del mismo modo se compararon los datos obtenidos antes y después del tratamiento con cisplatino por oído y frecuencia en la audiometría de altas frecuencias en el rango de los 10 000 a los 16 000 Hz, al analizar los datos obtenidos a 10 000 Hz en el oído derecho se encontró un promedio de  $38.75 \pm 20.83$  dB antes del tratamiento y de  $61.87 \pm 19.07$  dB posterior al tratamiento, ver tablas 29 y 30.

**Tabla 29.** Promedio y desviación estándar en la audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento a 10 000 Hz oído derecho.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>afodpre10000Hz</b>	8	20,00	70,00	38,7500	20,83095
<b>afodpost10000Hz</b>	8	40,00	90,00	61,8750	19,07457

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 23.12 dB.

**Tabla 30.** Prueba “t” comparativo audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento a 10 000 Hz oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>AFODPRE10000Hz – AFODPOST10000Hz</b>	-4	0.002

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

En cuanto al análisis en 13 000 Hz en oído derecho se encontró un promedio de  $31.87 \pm 20.16$  dB antes del tratamiento y de  $66.25 \pm 17.06$  dB después del tratamiento, ver tablas 31 y 32.

**Tabla 31.** Promedio y desviación estándar en la audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento a 13 000 Hz oído derecho.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
afodpre13000Hz	8	15,00	70,00	31,8750	20,16672
afodpost13000Hz	8	45,00	95,00	66,2500	17,06082

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 34.38 dB.

**Tabla 32.** Prueba “t” comparativo audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento a 13 000 Hz oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>AFODPRE13000Hz – AFODPOST13000Hz</b>	-7	0.000

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Al comparar los resultados obtenidos en la frecuencia de 16 000 Hz en oído derecho, se observó un promedio de  $29.37 \pm 13.99$  dB en la evaluación previa al tratamiento, mientras que en la posterior fue de  $71.87 \pm 16.02$  dB, ver tablas 33 y 34.

**Tabla 33.** Promedio y desviación estándar en la audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento a 16 000 Hz oído derecho.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
afodpre16000Hz	8	10,00	50,00	29,3750	13,99936
afodpost16000Hz	8	55,00	95,00	71,8750	16,02175

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 42.5 dB.

**Tabla 34.** Prueba “t” comparativo audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento a 16 000 Hz oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>AFODPRE16000Hz – AFODPOST16000Hz</b>	-9	0.000

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Para la frecuencia de 10 000 Hz en el oído izquierdo los resultados mostraron un promedio de  $35.62 \pm 25.97$  en la evaluación previa al tratamiento, mientras que en la posterior se encontró un promedio de  $58.75 \pm 22.95$  dB, ver tablas 35 y 36.

**Tabla 35.** Promedio y desviación estándar en la audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento a 10 000 Hz oído izquierdo.

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>afoipre10000Hz</b>	8	10,00	75,00	35,6250	25,97217
<b>afoipost10000Hz</b>	8	30,00	90,00	58,7500	22,95181

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 23.13 dB.

**Tabla 36.** Prueba “t” comparativo audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento a 10 000 Hz oído izquierdo.

	<b>Valor “t”</b>	<b>Dif. Sig.</b>
<b>AFOIPRE10000Hz – AFOIPOST10000Hz</b>	-4	0.003

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

En cuanto al análisis en 13 000 Hz en oído izquierdo se encontró un promedio de  $35.62 \pm 23.21$  dB antes del tratamiento y de  $62.50 \pm 18.70$  dB después del tratamiento, ver tablas 37 y 38.

**Tabla 37.** Promedio y desviación estándar en la audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento a 13 000 Hz oído izquierdo.

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>afoipre13000Hz</b>	8	15,00	75,00	35,6250	23,21291
<b>afoipost13000Hz</b>	8	40,00	90,00	62,5000	18,70829

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 26.88 dB.

**Tabla 38.** Prueba “t” comparativo audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento a 13 000 Hz oído izquierdo.

	<b>Valor “t”</b>	<b>Dif. Sig.</b>
<b>AFOIPRE13000Hz – AFOIPOST13000Hz</b>	-5	0.001

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Al comparar los resultados obtenidos en la frecuencia de 16 000 Hz en oído izquierdo, se observó un promedio de  $31.25 \pm 13.82$  dB en la evaluación previa al tratamiento, mientras que en la posterior fue de  $68.12 \pm 17.91$  dB, ver tablas 39 y 40.

**Tabla 39.** Promedio y desviación estándar en la audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento a 16 000 Hz oído izquierdo.

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>afoipre16000Hz</b>	8	20,00	55,00	31,2500	13,82286
<b>afoipost16000Hz</b>	8	45,00	90,00	68,1250	17,91597

Se observa que en promedio el valor obtenido después del tratamiento se incrementó en 36.87 dB.

**Tabla 40.** Prueba “t” comparativo audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento a 16 000 Hz oído izquierdo.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>AFOIPRE16000Hz – AFOIPOST16000Hz</b>	-9	0.000

Se observa que al comparar los valores obtenidos en la audiometría de altas frecuencias antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Los resultados obtenidos durante el estudio en las emisiones otoacústicas transientes también fueron comparados, encontrando un promedio de  $96\% \pm 1.4\%$  en la reproductibilidad global en oído derecho al inicio del estudio comparado con un  $70\% \pm 8.5\%$  en la reproductibilidad global posterior al tratamiento de quimioterapia con cisplatino, ver tablas 41 y 42.

**Tabla 41.** Promedio y desviación estándar en la reproductibilidad global en las emisiones otoacústicas transientes de oído derecho antes y después del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>eoaoadregpre</b>	8	.94	.98	.9663	.01408
<b>eoaoadregpost</b>	8	.55	.83	.7000	.08536

Se observa que en promedio el valor de reproductibilidad obtenido después del tratamiento disminuyó en un 26%.

**Tabla 42.** Prueba “t” comparativo reproductibilidad global en emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>EOAODREPGPRE – EOAODREPGPOST</b>	8.6	0.000

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

En la reproductibilidad global de las emisiones otoacústicas transientes en el oído izquierdo, se encontró un promedio previo al tratamiento de  $95\% \pm 4.6\%$  siendo el posterior de  $66\% \pm 1.4\%$ , ver tablas 43 y 44.

**Tabla 43.** Promedio y desviación estándar en la reproductibilidad global en las emisiones otoacústicas transientes de oído izquierdo antes y después del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>eoaoirepgpre</b>	8	.85	.99	.9500	.04690
<b>eoaoirepgpost</b>	8	.37	.82	.6600	.14041

Se observa que en promedio el valor de reproductibilidad obtenido después del tratamiento disminuyó en un 29%.

**Tabla 44.** Prueba “t” comparativo reproductibilidad global en emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento oído izquierdo.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>EOAOIREPGPRE – EOAOIREPGPOST</b>	7.4	0.000

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

De la misma forma se llevó a cabo la comparación de la reproductibilidad obtenida antes y después del tratamiento con cisplatino en cada frecuencia y cada oído evaluados mediante emisiones otoacústicas transientes encontrando en la frecuencia de 1000 Hz en oído derecho un promedio previo de  $97\% \pm 2.4\%$  y posterior al tratamiento de  $79\% \pm 8.7\%$ , ver tablas 45 y 46.

**Tabla 45.** Promedio y desviación estándar en la reproductibilidad en 1000 Hz en las emisiones otoacústicas transientes de oído derecho antes y después del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>eoaadpre1000Hz</b>	8	.94	1.00	.9700	.02449
<b>eoaadpost1000Hz</b>	8	.68	.90	.7925	.08730

Se observa que en promedio el valor de reproductibilidad obtenido después del tratamiento disminuyó en un 18%.

**Tabla 46.** Prueba “t” comparativo reproductibilidad 1000 Hz en emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento oído izquierdo.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>EOAODPRE1000Hz – EOAODPOST1000Hz</b>	5.2	0.001

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

En la frecuencia de 1500 Hz en oído derecho se encontró un promedio de reproductibilidad previo de  $97\% \pm 2.4\%$ , siendo el posterior al tratamiento de  $79\% \pm 6.2\%$ , ver tablas 47 y 48.

**Tabla 47.** Promedio y desviación estándar en la reproductibilidad en 1500 Hz en las emisiones otoacústicas transientes de oído derecho antes y después del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>eoaadpre1500Hz</b>	8	.93	.99	.9725	.02435
<b>eoaadpost1500Hz</b>	8	.70	.90	.7938	.06209

Se observa que en promedio el valor de reproductibilidad obtenido después del tratamiento disminuyó en un 18%.

**Tabla 48.** Prueba “t” comparativo reproductibilidad 1500 Hz en emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>EOAODPRE1500Hz – EOAODPOST1500Hz</b>	8.3	0.000

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Al analizar los resultados de reproductibilidad en la frecuencia de 2000 Hz en oído derecho, se encontró un promedio al inicio del estudio de  $97\% \pm 1.5\%$  y posterior al tratamiento de  $74\% \pm 1.03\%$ , ver tablas 49 y 50.

**Tabla 49.** Promedio y desviación estándar en la reproductibilidad en 2000 Hz en las emisiones otoacústicas transientes de oído derecho antes y después del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>eoadpre2000Hz</b>	8	.95	.99	.9750	.01512
<b>eoadpost2000Hz</b>	8	.59	.92	.7425	.10375

Se observa que en promedio el valor de reproductibilidad obtenido después del tratamiento disminuyó en un 23%.

**Tabla 50.** Prueba “t” comparativo reproductibilidad 2000 Hz en emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>EOADPRE2000Hz – EOADPOST2000Hz</b>	6.3	0.000

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Los resultados para la frecuencia de 3000 Hz en oído derecho mostraron una reproductibilidad previa al tratamiento con promedio de  $97\% \pm 3.02\%$  y posterior de  $68\% \pm 11.8\%$ , ver tablas 51 y 52.

**Tabla 51.** Promedio y desviación estándar en la reproductibilidad en 3000 Hz en las emisiones otoacústicas transientes de oído derecho antes y después del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>eoadpre3000Hz</b>	8	.90	.99	.9700	.03024
<b>eoadpost3000Hz</b>	8	.50	.88	.6850	.11820

Se observa que en promedio el valor de reproductibilidad obtenido después del tratamiento disminuyó en un 29%.

**Tabla 52.** Prueba “t” comparativo reproductibilidad 3000 Hz en emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>EOADPRE3000Hz – EOADPOST3000Hz</b>	6.6	0.000

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Para la frecuencia de 4000 Hz, la reproductibilidad previa en oído derecho fue en promedio de  $89\% \pm 10.2\%$  mientras que la posterior a la quimioterapia resulto de  $56\% \pm 22\%$ , ver tablas 53 y 54.

**Tabla 53.** Promedio y desviación estándar en la reproductibilidad en 4000 Hz en las emisiones otoacústicas transientes de oído derecho antes y después del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
eooadpre4000Hz	8	.67	1.00	.8950	.10296
eooadpost4000Hz	8	.16	.90	.5613	.22009

Se observa que en promedio el valor de reproductibilidad obtenido después del tratamiento disminuyó en un 33%.

**Tabla 54.** Prueba “t” comparativo reproductibilidad 4000 Hz en emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento oído derecho.

	Valor “t”	Dif. Sig.
EOAODPRE4000Hz – EOAODPOST4000Hz	4.5	0.003

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Se realizó el análisis de igual forma para oído izquierdo encontrando en la frecuencia de 1000 Hz una reproductibilidad previa con promedio de  $94\% \pm 5.9\%$ , siendo la posterior al tratamiento en promedio de  $81\% \pm 9.04\%$ , ver tablas 55 y 56.

**Tabla 55.** Promedio y desviación estándar en la reproductibilidad en 1000 Hz en las emisiones otoacústicas transientes de oído izquierdo antes y después del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>eoaoipre1000Hz</b>	8	.85	1.00	.9425	.05994
<b>eoaoipost1000Hz</b>	8	.70	.93	.8112	.09047

Se observa que en promedio el valor de reproductibilidad obtenido después del tratamiento disminuyó en un 13%.

**Tabla 56.** Prueba "t" comparativo reproductibilidad 1000 Hz en emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento oído izquierdo.

	Valor "t"	Dif. Sig.
<b>EOAOIPRE1000Hz – EOAOIPOST1000Hz</b>	4.2	0.004

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Al analizar los resultados de reproductibilidad en la frecuencia de 1500 Hz en oído izquierdo, se encontró un promedio al inicio del estudio de 96%  $\pm$  3.4% y posterior al tratamiento de 78%  $\pm$  1.30%, ver tablas 57 y 58.

**Tabla 57.** Promedio y desviación estándar en la reproductibilidad en 1500 Hz en las emisiones otoacústicas transientes de oído izquierdo antes y después del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>eoaoipre1500Hz</b>	8	.90	.99	.9625	.03454
<b>eoaoipost1500Hz</b>	8	.50	.90	.7813	.13054

Se observa que en promedio el valor de reproductibilidad obtenido después del tratamiento disminuyó en un 18%.

**Tabla 58.** Prueba “t” comparativo reproductibilidad 1500 Hz en emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento oído izquierdo.

	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>EOAOIPRE1500Hz – EOAOIPOST1500Hz</b>	4.3	0.003

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para p=0.05.

En la frecuencia de 2000 Hz en oído izquierdo se encontró un promedio de reproductibilidad previo de 93%  $\pm$  8.2%, siendo el posterior al tratamiento de 75%  $\pm$  9.0%, ver tablas 59 y 60.

**Tabla 59.** Promedio y desviación estándar en la reproductibilidad en 2000 Hz en las emisiones otoacústicas transientes de oído izquierdo antes y después del tratamiento.

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>eoaoipre2000Hz</b>	8	.80	.99	.9300	.08246
<b>eoaoipost2000Hz</b>	8	.63	.92	.7513	.09015

Se observa que en promedio el valor de reproductibilidad obtenido después del tratamiento disminuyó en un 18%.

**Tabla 60.** Prueba “t” comparativo reproductibilidad 2000 Hz en emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento oído izquierdo.

	<b>Valor “t”</b>	<b>Dif. Sig.</b>
<b>EOAOIPRE2000Hz – EOAOIPOST2000Hz</b>	6.1	0.000

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Los resultados para la frecuencia de 3000 Hz en oído izquierdo mostraron una reproductibilidad previa al tratamiento con promedio de  $91\% \pm 8.86\%$  y posterior de  $64\% \pm 18.9\%$ , ver tablas 61 y 62.

**Tabla 61.** Promedio y desviación estándar en la reproductibilidad en 3000 Hz en las emisiones otoacústicas transientes de oído izquierdo antes y después del tratamiento.

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>eoaoipre3000Hz</b>	8	.75	.99	.9100	.08864
<b>eoaoipost3000Hz</b>	8	.25	.90	.6438	.18996

Se observa que en promedio el valor de reproductibilidad obtenido después del tratamiento disminuyó en un 27%.

**Tabla 62.** Prueba “t” comparativo reproductibilidad 3000 Hz en emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento oído izquierdo.

	<b>Valor “t”</b>	<b>Dif. Sig.</b>
<b>EOAOIPRE3000Hz – EOAOIPOST3000Hz</b>	5.9	0.001

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

Para la frecuencia de 4000 Hz, la reproductibilidad previa en oído izquierdo fue en promedio de  $89\% \pm 11.9\%$  mientras que la posterior a la quimioterapia resulto de  $56\% \pm 19\%$ , ver tablas 63 y 64.

**Tabla 63.** Promedio y desviación estándar en la reproductibilidad en 4000 Hz en las emisiones otoacústicas transientes de oído izquierdo antes y después del tratamiento.

	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desviación estándar
<b>eoaoipre4000Hz</b>	8	.69	1.00	.8938	.11928
<b>eoaoipost4000Hz</b>	8	.20	.80	.5650	.19064

Se observa que en promedio el valor de reproductibilidad obtenido después del tratamiento disminuyó en un 33%.

**Tabla 64.** Prueba “t” comparativo reproductibilidad 4000 Hz en emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento oído izquierdo.

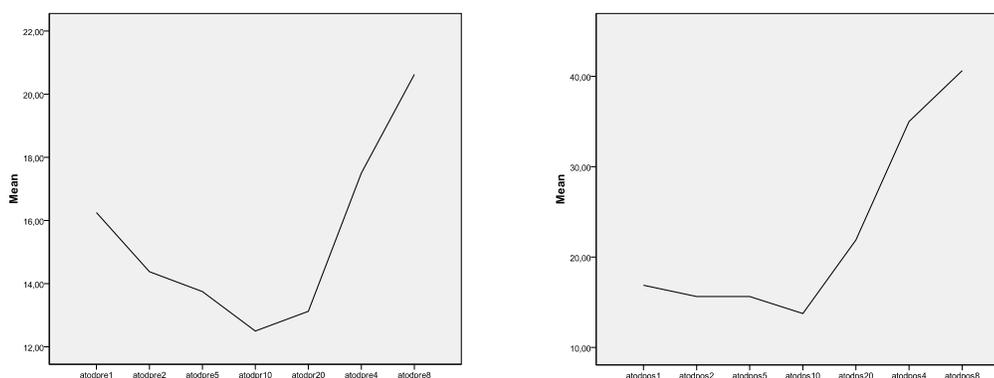
	Valor “t”	Dif. Sig.
<b>EOAOIPRE4000Hz – EOAIOPOST4000Hz</b>	5.7	0.001

Se observa que al comparar los valores obtenidos en las emisiones otoacústicas transientes antes y después del tratamiento se encontró diferencia significativa para  $p=0.05$ .

En el análisis global de los resultados se observó que en la audiometría tonal el promedio obtenido por frecuencia en todos los pacientes en la evaluación realizada en oído derecho antes de iniciar el tratamiento el umbral auditivo se mantuvo dentro de la normalidad en las frecuencias de 125 a 2000 Hz tendiendo a incrementarse en las frecuencias de 4000 y 8000 Hz debido a que los pacientes 4 y 8 presentaban afección previa al tratamiento en dichas frecuencias. En la evaluación de las mismas frecuencias y el mismo oído pero posterior al tratamiento se pudo observar un descenso del umbral auditivo a partir de la frecuencia de 2000 Hz con principal afección de los 4000 y 8000 Hz, ver gráficas 3 y 4. Se observa que el rango

diferencial en la primera medición es de 10 dB, esto es de 12 a 22 dB, en caso contrario en los pacientes tratados con cisplatino el rango fue de 30dB, el descenso fue de 10 a 40 dB, donde se observa claramente los efectos del cisplatino en la capacidad auditiva.

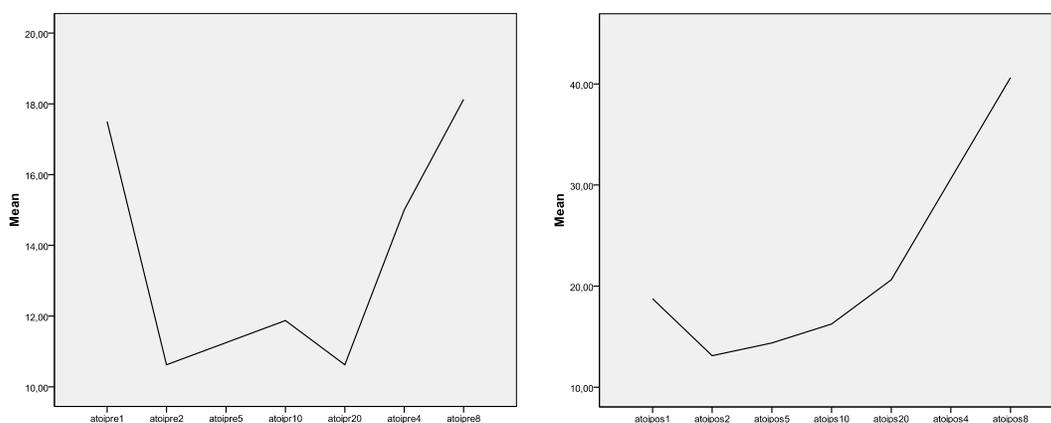
**Gráficas 3 y 4.** Umbral auditivo derecho promedio en todos los pacientes por frecuencia antes y después del tratamiento.



Se observa el cambio en el umbral auditivo pre y post quimioterapia con mayor afección de las frecuencias de 4000 y 8000 Hz.

En el oído izquierdo los umbrales auditivos de todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento se encontraron con promedio dentro de parámetros normales (<20 dB), sin embargo posterior a la quimioterapia se observó una tendencia al descenso del umbral auditivo a partir de la frecuencia de los 2000 Hz con predominio en 4000 y 8000 Hz, ver gráficas 5 y 6. Se observa que el rango diferencial en la primera medición es de 10 dB, esto es de 10 a 20 dB, en caso contrario en los pacientes tratados con cisplatino el rango fue de 30 dB, el descenso fue de 10 A 40 dB, donde se observa claramente los efectos del cisplatino en la capacidad auditiva.

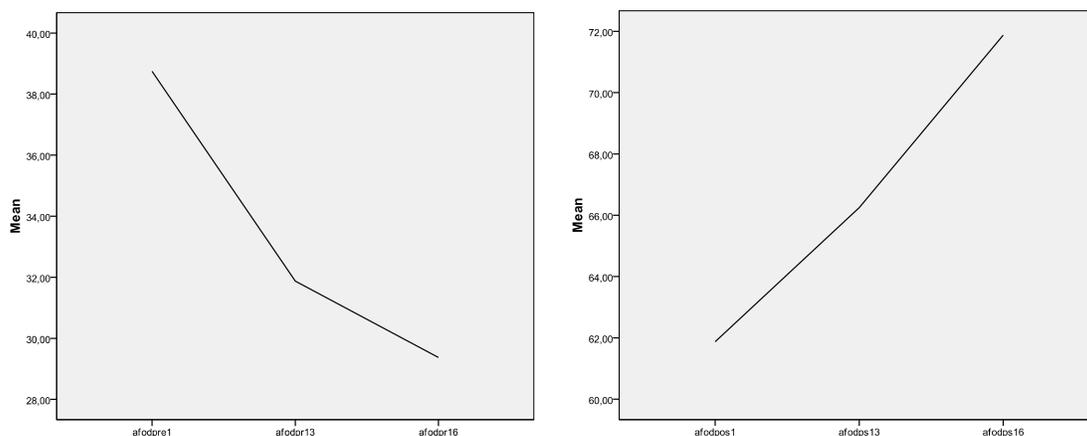
**Gráficas 5 y 6.** Umbral auditivo izquierdo promedio en todos los pacientes por frecuencia antes y después del tratamiento.



Se observa el cambio en el umbral auditivo pre y post quimioterapia con mayor afección de las frecuencias de 4000 y 8000 Hz.

En el análisis general de la audiometría de altas frecuencias obteniendo el promedio en todos los pacientes por oído y por frecuencia se observó en el oído derecho que en la evaluación inicial se obtiene una curva descendente con umbral auditivo más bajo en la frecuencia de 13 000 Hz, incrementando éste hacia la frecuencia de los 16 000 Hz. Posterior a la quimioterapia se observó una curva ascendente indicando afección a nivel de las tres frecuencias con predominio en 16 000 Hz, ver gráficas 7 y 8. Se observa que el rango diferencial en la primera medición es de 12 dB, esto es de 28 a 40 dB, en caso contrario en los paciente tratados con cisplatino el rango fue de 12 dB, el descenso fue de 60 a 72 dB, donde se observa claramente los efectos del cisplatino en la capacidad auditiva.

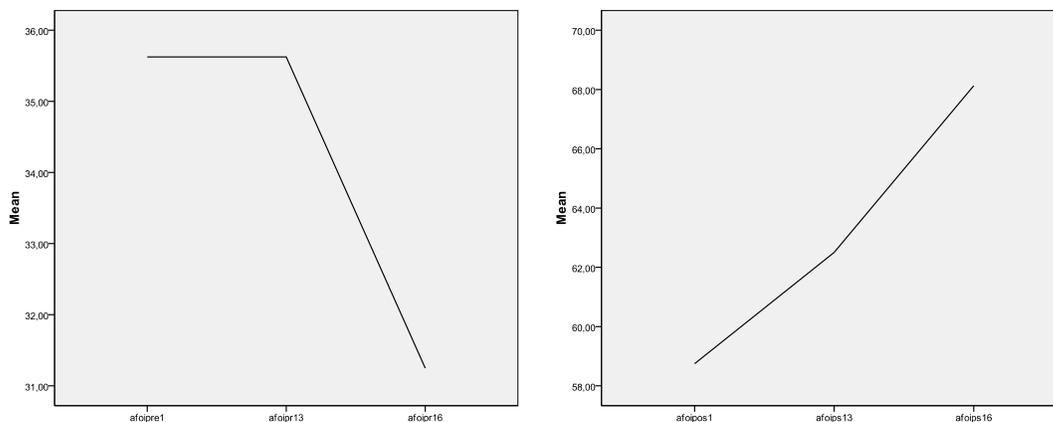
**Gráficas 7 y 8.** Umbral auditivo derecho promedio en audiometría de altas frecuencias en todos los pacientes por frecuencia antes y después del tratamiento.



Se observa el cambio en el umbral auditivo pre y post quimioterapia en las tres frecuencias estudiadas, con predominio en 16000 Hz.

En el oído izquierdo se observa un umbral auditivo con promedio conservado dentro de la normalidad en todas las frecuencias estudiadas, presentando umbral más bajo en las frecuencias de 10 000 y 13 000 Hz observándose una curva descendente. Posterior al tratamiento se observa una curva ascendente indicando afección de todas las frecuencias con predominio de 16 000 Hz, ver gráficas 9 y 10. Se observa que el rango diferencial en la primera medición es de 5 dB, esto es de 31 a 36 dB, en caso contrario en los pacientes tratados con cisplatino el rango fue de 12 dB, el descenso fue de 58 a 70 dB, donde se observa claramente los efectos del cisplatino en la capacidad auditiva.

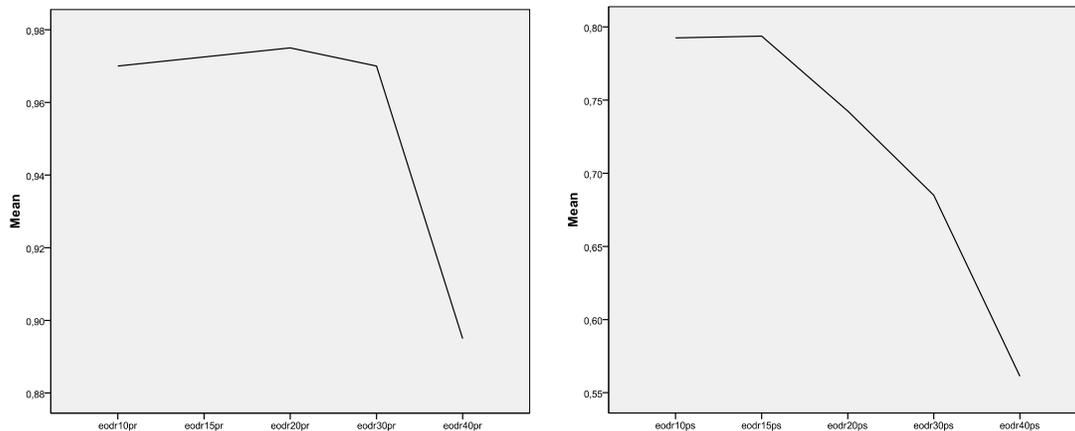
**Gráficas 9 y 10.** Umbral auditivo izquierdo promedio en audiometría de altas frecuencias en todos los pacientes por frecuencia antes y después del tratamiento.



Se observa el cambio en el umbral auditivo pre y post quimioterapia en las tres frecuencias estudiadas, con predominio en 16000 Hz.

En las emisiones otoacústicas transientes, el análisis global obteniendo un promedio de todos los pacientes por oído y por frecuencia estudiada nos mostró en el oído derecho en el estudio inicial, un porcentaje de reproductibilidad dentro de la normalidad (>70%), presentando mejor porcentaje de reproductibilidad de la frecuencias de 1000 a 3000 Hz, con un descenso en la frecuencia de 4000 Hz. Posterior a la quimioterapia con cisplatino se observó afección del porcentaje a partir de la frecuencia de 2000 Hz, incrementándose dicha afección en las frecuencias siguientes con mayor afección en 4000 Hz, ver gráficas 11 y 12. Se observa que el rango diferencial en la primera medición es de 10%, esto es de 98% a 88%, en caso contrario en los pacientes tratados con cisplatino el rango fue de 25%, el descenso fue de 80% a 55%, donde se observa claramente los efectos del cisplatino en la capacidad auditiva.

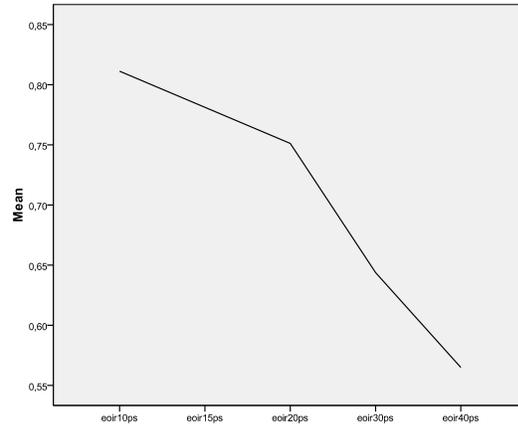
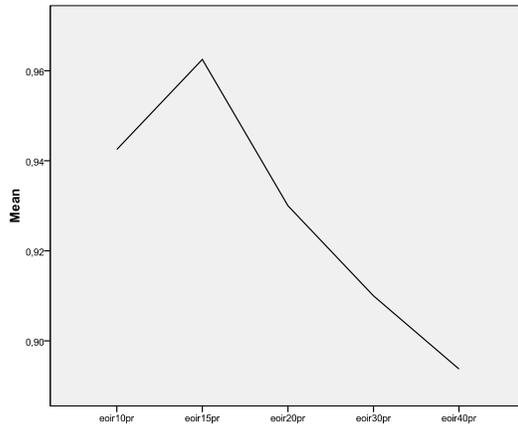
**Gráficas 11 y 12.** Promedio del porcentaje de reproductibilidad en las emisiones otoacústicas transientes por frecuencia en oído derecho antes y después del tratamiento.



Se observa el cambio en el porcentaje de reproductibilidad por frecuencias con mayor afección en la frecuencia de 4000 Hz.

En el oído izquierdo se observa un comportamiento similar obteniéndose un promedio por frecuencias previo al tratamiento dentro de parámetros normales, modificándose posterior al tratamiento con un descenso en la reproductibilidad de todas las frecuencias con predominio en la frecuencia de 4000 Hz, ver gráficas 13 y 14. Se observa que el rango diferencial en la primera medición es de 6%, esto es de 96% a 90%, en caso contrario en los paciente tratados con cisplatino el rango fue de 30%, el descenso fue de 85% a 55%, donde se observa claramente los efectos del cisplatino en la capacidad auditiva.

**Gráficas 13 y 14.** Promedio del porcentaje de reproductibilidad en las emisiones otoacústicas transientes por frecuencia en oído izquierdo antes y después del tratamiento.



Se observa el cambio en el porcentaje de reproductibilidad por frecuencias con mayor afección en la frecuencia de 4000 Hz. también

## DISCUSIÓN

El Cisplatino continúa siendo uno de los agentes quimioterapéuticos más comúnmente utilizados 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 percepción del lenguaje.

En un estudio realizado por Oliveira y col. (2006) en donde evaluaron el resultado obtenido por audiometría tonal en pacientes tratados con cisplatino reportando una predominancia del daño auditivo en el oído derecho, así mismo 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. Arora y col. (2009) en un estudio de quimioterapia basada en cisplatino, mencionan que 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 terapia. En el presente estudio a comparación del reportado por Oliveira y col., el 100% de los pacientes estudiados presentaron disminución en su capacidad auditiva, en donde en la audiometría tonal convencional se encontró que en el oído derecho existe diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) a partir de los 2000 Hz presentando alteración en esta frecuencia el 37.5% de los pacientes, en 4000 Hz el 75% y en 8000 Hz el 87.5% de los pacientes, mostrando mayor afección en la última frecuencia con una diferencia de 20dB en

promedio. En el oído izquierdo se observó diferencia significativa para  $p < 0.05$  (“t” pareada) en 250 y 500 Hz con diferencia promedio de 2.5 y 3.12 dB respectivamente, sin embargo, se mantuvieron dentro del rango de audición normal. El 25% de los pacientes presentó diferencia significativa en la frecuencia de 2000 Hz, el 75% en la de 4000 Hz y el 100% de los pacientes mostraron diferencia significativa para  $p < 0.05$  (“t” pareada) en la frecuencia de 8000 Hz, con predominio de afección en la última frecuencia con una pérdida promedio de 22.5 dB. Con lo antes descrito se puede determinar que los resultados obtenidos corroboran con lo anteriormente descrito en la literatura. En relación al oído afectado se encontraron pérdidas similares con predominio en el oído izquierdo en las frecuencias de 2000 y 8000 Hz y únicamente predominio del derecho en la frecuencia de 4000 Hz, por lo que no se encuentra similitud con lo descrito en el estudio de Oliveira (2006). Es de relevancia mencionar que no se encontró diferencia significativa entre los pacientes que presentaban caídas selectivas previas al tratamiento, comparados con los que presentaron audición normal en todas las frecuencias. En cuanto a la edad, se encontró una mayor pérdida auditiva en el paciente de 49 años en comparación con los pacientes de 14 y 15 años, lo cual no corrobora lo descrito por Arora (2009).

En la logaudiometría se observó que un paciente (12.5%) presentó logaudiometría de tipo sensorial en ambos oídos posterior al tratamiento, lo cual concuerda con el tipo de pérdida auditiva que desarrolló. Al analizar la timpanometría realizada posterior al tratamiento no se encontraron cambios en ningún paciente con respecto a la previa, con lo cual se puede demostrar que la administración de cisplatino no condiciona ningún cambio a nivel de oído medio.

Los reflejos estapediales ipsilaterales derechos se encontraron ausentes posterior al tratamiento en un paciente (12.5%) en la frecuencia de 4000 Hz, además de encontrar reclutamiento en la misma frecuencia en los dos pacientes (25%) en que se detectaron caídas selectivas previas al tratamiento. En el oído izquierdo se presentaron ausentes en las frecuencias de 2000 y 4000 Hz en un paciente (12.5%) y reclutamiento en los 2 pacientes (25%) con caídas selectivas previas.

Los reflejos contralaterales derechos se encontraron ausentes en 2 pacientes (25%) en 4000 Hz, en 2 pacientes (25%) reclutamiento en la misma frecuencia. En los izquierdos se encontraron 3 pacientes (37.5%) con reflejos ausentes en las frecuencias de 2000 y 4000 Hz y en dos pacientes (25%) reclutamiento en 4000 Hz que corresponden a los pacientes con caídas selectivas previas, todo lo anterior se relaciona con el umbral auditivo que presentaron posterior al tratamiento, corroborando el daño a las células ciliadas externas del oído interno.

Se ha descrito a la audiometría de altas frecuencias como el método de elección para la detección temprana de ototoxicidad por cisplatino debido a su alta sensibilidad. Arora y col., en su estudio en 2009 evaluaron la hipoacusia prospectivamente en pacientes con terapia de cisplatino reportando que casi en el 100% de los pacientes encontraron hipoacusia en las frecuencias de 8 a 12 y >16 KHz, al igual que en este trabajo. En el presente estudio se encontró diferencia significativa en todas las frecuencias evaluadas en audiometría de altas frecuencias en todos los pacientes y en ambos oídos, presentando el 100% de los pacientes mayor afección en la frecuencia de 16 000 Hz con un incremento en el umbral en

promedio de  $42.5 \pm 16.02$  dB para oído derecho y  $36.87 \pm 17.9$  dB para el izquierdo, lo cual corrobora con lo descrito en la literatura.

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.( 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 lo que respecta a la reproductibilidad global de las emisiones otoacústicas transientes se encontró diferencia significativa en éste parámetro 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, tres pacientes en 2000 Hz (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 la pérdida gradual y progresiva durante el tratamiento, lo cual coincide con lo descrito previamente en la literatura.

## 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.

El daño ototóxico producido al oído interno por el cisplatino se observa en forma gradual y es fácilmente detectado a través de la batería audiológica convencional, a excepción de la timpanometría en donde se observó que no se produce daño al oído medio con la administración de este medicamento. Se comprueba que la audiometría de altas frecuencias es un método eficaz para la detección precoz del daño coclear por cisplatino.

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 algún fármaco otoprotector para disminuir los daños ocasionados por el medicamento o bien, otorgar alguna alternativa para mejorar la calidad auditiva y de vida del paciente.

## 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](http://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 futuro 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), 37–47.