



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR: BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ"

TITULO

**PROTECCIÓN CON VITAMINAS A Y C CONTRA LA PÉRDIDA DE LA AUDICIÓN
POR EL USO DE QUIMIOTERAPIA CON CISPLATINO Y COMBINACIONES 5-
FLUOROURACILO EN PACIENTES CON CÁNCER CÉRVICO UTERINO**

TESIS QUE PRESENTA

DRA IVONNE ALONSO ZÁRATE

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

ASESOR MÉDICO:

DR ARTURO TORRES VALENZUELA

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA SUSANA GUERRERO RIVERA

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2017



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

DRA MARGARITA DELGADO SOLIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN AUDIOLOGÍA
FONIATRÍA Y OTONEUROLOGÍA EN LA UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI IMSS

ASESOR MÉDICO
DR ARTURO TORRES VALENZUELA
MÉDICO ESPECIALISTA EN AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA
ADSCRITO AL SERVICIO DE AUDIOLOGÍA Y OTONEUROLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BERNARDO SEPULVEDA CMN SIGLO XXI



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **01/06/2016**

DR. ARTURO TORRES VALENZUELA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Protección con vitaminas A y C contra la pérdida de la audición por el uso de quimioterapia con cisplatino y combinaciones 5- fluorouracilo en pacientes con Cáncer Cérvico Uterino.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-83

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi especialidad, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Le doy gracias a mis padres Blanca y Manuel por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida. Sobre todo, por ser un excelente ejemplo de vida a seguir.

A mis hermanos por ser parte importante de mi vida y representar la unidad familiar.

A Carlos, por ser una parte muy importante de mi vida, por haberme apoyado en las buenas y en las malas, sobre todo por su paciencia y amor incondicional.

Le agradezco la confianza, apoyo y dedicación de tiempo a mi asesor: Dr. Arturo Torres Valenzuela por haber compartido conmigo sus conocimientos y sobre todo su amistad.

ÍNDICE.

AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE.....	5
INTRODUCCIÓN	8
1. MARCO TEORICO	9
1.1 HIPOACUSIA.....	9
1.1.1. <i>Otoemisiones acústicas evocadas transientes (TOEAs).</i>	13
1.1.2. <i>Otoemisiones acústicas evocadas por productos de distorsión (DPOEAs)</i>	13
1.1.3. <i>Técnica de Registro de las Emisiones Otoacústicas.</i>	14
1.1.4. <i>Características de los pacientes</i>	14
1.2 OTOTOXICIDAD.....	15
1.2.1 <i>Criterios para definir ototoxicidad.</i>	18
1.2.2 <i>Mecanismos de toxicidad en la cóclea</i>	19
1.2.3 <i>Toxicidad por cisplatino</i>	20
1.3 OTOPROTECCIÓN	27
1.3.1 <i>Estrategias actuales</i>	27
1.3.2 <i>Agentes empleados</i>	28
1.3.3 <i>Vías de administración</i>	29
1.4 FUNCIÓN FISIOLÓGICA DE LOS ANTIOXIDANTES.....	31
1.4.1 <i>Historia</i>	31
1.4.2 <i>Ácido ascórbico</i>	35
1.4.3 <i>Vitamina A</i>	36
1.5 5-FLUOROURACILO.....	36
1.5.1 <i>Inhibición de la timidilato sintetasa</i>	37
1.5.2 <i>Farmacología</i>	38
1.5.3 <i>Mecanismo de acción</i>	38
1.5.4 <i>Interacciones Fluorouracilo</i>	39
1.5.5 <i>Efectos adversos</i>	39
1.6 CÁNCER CÉRVICO UTERINO.....	40
1.6.1 <i>Fisiopatología</i>	42
1.6.2 <i>Tipos histológicos de cáncer cervicouterino</i>	43

1.6.3	<i>Carcinoma de células escamosas del cérvix</i>	44
1.6.4	<i>Adenocarcinoma cervical</i>	44
1.6.5	<i>Carcinoma adenoescamoso</i>	44
1.6.6	<i>Tumores neuroendocrinos del cérvix</i>	45
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	46
3.	JUSTIFICACIÓN	47
4.	OBJETIVOS	49
4.1	OBJETIVO GENERAL.....	49
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	49
5.	HIPÓTESIS DE TRABAJO.	50
6.	MATERIALES Y MÉTODOS	50
6.1	TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.	50
6.1.1	<i>Diseño del estudio</i>	50
6.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	51
6.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	51
6.4	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	52
6.5	DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.	52
6.5.1	<i>Variables Dependientes</i>	52
6.5.2	<i>Variable Independiente</i>	55
6.6	PROCEDIMIENTO.....	57
6.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	58
6.7.1	<i>Aspectos éticos</i>	58
6.8	RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS.}.....	59
6.8.1	<i>Recursos Humanos</i>	59
6.8.2	<i>Recursos Físicos</i>	59
7.	RESULTADOS	61
8.	DISCUSIÓN	70
9.	CONCLUSIONES	72
	GLOSARIO	73
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	74
	ANEXOS.	80

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

PRESENTA: Dra. Ivonne Alonso Zárate

TÍTULO: Protección con vitaminas A y C contra la pérdida de la audición por el uso de quimioterapia con cisplatino y combinaciones 5- fluorouracilo en pacientes con Cáncer Cérvico Uterino.

OBJETIVO: evaluar la prevención con vitaminas A y C contra la pérdida de la audición por el uso de quimioterapia con cisplatino y combinaciones 5- fluorouracilo.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio experimental antes y después, en el que se incluyeron 64 pacientes con diagnóstico de cáncer cérvico uterino, tratados con cisplatino y combinaciones con 5 – Fluoracilo, con previa medicación de vitaminas A y C un mes antes del ciclo del cisplatino, valoradas en el servicio de Audiología y Otoneurología de la UMAE centro médico nacional siglo XXI”Bernardo Sepúlveda “, en el periodo comprendido de Mayo a Julio de 2016, cumplieron con los criterios de inclusión. Se realizó estadística longitudinal, con comparación numérica, con t de Student (muestra relacionada, antes y después), utilizando kolmogórov- Smirnov, estimando frecuencias y porcentajes para las variables de tipo cualitativa. Las variables cuantitativas se expresaron a través de medidas de tendencia central.

RESULTADOS: 50 pacientes (78%) presentaron ototoxicidad de acuerdo a los criterios de la American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). La aplicación de los ciclos del cisplatino generó en los pacientes hipoacusia neurosensorial al segundo ciclos de iniciado el estudio. *La administración oral de antioxidantes vitaminas A y C no generó protección auditiva.*

CONCLUSIONES: Con este trabajo se ha evaluado, por primera vez, el efecto de los antioxidantes vía oral. Se ha podido comprobar que no generó protección auditiva.

PALABRAS CLAVE: Cisplatino, ototoxicidad, hipoacusia neurosensorial, audiometría, Emisiones otoacústicas evocadas por productos de distorsión (DPOEAs). Vitaminas A y C.

INTRODUCCIÓN

La ototoxicidad es el efecto nocivo, reversible o irreversible, producido sobre el oído por diversas sustancias denominadas ototóxicos y que afectarán a la audición o al equilibrio. De esta definición se excluyen las sustancias que actúan a través de la circulación sanguínea cerebral o de los mecanismos centrales de la audición, que se consideran sustancias neurotóxicas y no ototóxicas.¹

El oído se divide en tres partes: oído externo, oído medio y oído interno, siendo este último atacado por los compuestos ototóxicos de forma muy específica. Concretamente, la cóclea contiene los receptores sensitivos para la audición y el aparato vestibular es el responsable del equilibrio.²

Algunas células del sistema auditivo mueren durante el proceso normal de desarrollo. También, después de madurar, las células ciliadas y las fibras del nervio auditivo pueden morir por exposición a ruido intenso, a la ingestión o exposición a drogas ototóxicas o químicos tales como Aminoglucósidos (Kanamicina, Amikacina, gentamicina), agentes anticancerosos (cisplatino, cis-diamino-dicloroplatino) y solventes orgánicos. Un punto importante es que las células ciliadas no se regeneran; por lo que la meta de los médicos audiólogos es prevenir la muerte celular en el sistema auditivo.³

Los efectos ototóxicos son generalmente bilaterales y simétricos. Una excepción a la ototoxicidad simétrica es cuando el efecto tóxico es local, por sustancias en la cavidad timpánica. Ejemplos de esto son las gotas óticas que contienen medicamentos ototóxicos y las toxinas bacterianas producidas en los casos de otitis media crónica que causan efecto ototóxico.⁴ La ototoxicidad representa una importante limitación para el uso efectivo de algunas drogas en la quimioterapia moderna.⁵

En el desarrollo de una pérdida auditiva por agentes ototóxicos pueden influir: el potencial tóxico del agente, la dosis absoluta, la duración y método de exposición, la simultaneidad o el uso previo de otras drogas ototóxicas y la susceptibilidad individual.

1. MARCO TEORICO

La función primaria del oído es convertir un patrón de vibración temporal, que se produce en el tímpano, en una configuración de movimiento ondulatorio en el espacio, que se generan en la membrana basilar y éste, a su vez, en una serie de potenciales de acción de las neuronas aferentes cocleares. Para un sonido, su frecuencia está representada por el sitio de la cóclea donde se originan las neuronas que éste excita, y su amplitud por la intensidad de la descarga de estas neuronas y también por el número total de neuronas que se activan. ⁶

La actividad de las neuronas aferentes es entonces una función de la intensidad y de las magnitudes relativas de las diferentes frecuencias que componen un sonido. En el procesamiento de la información auditiva podemos distinguir al menos tres niveles:

Uno periférico, que hace referencia a la detección de vibraciones sonoras y que se relaciona con el procesamiento al nivel del oído interno que da origen a las sensaciones primarias como el tono y la intensidad.⁶

Un segundo nivel de procesamiento intermedio, que permite detectar las variaciones transitorias en el sonido y su origen, y provee elementos adicionales para la percepción de la cualidad, la identificación del tono y la discriminación de los sonidos. Este procesamiento se lleva a cabo a nivel del tallo cerebral.⁶

Al fallar cualquiera de estos mecanismos produce hipoacusia.

1.1 Hipoacusia.

La hipoacusia o sordera es una deficiencia debida a la pérdida o alteración de la función anatómica y/o fisiológica del sistema auditivo que provoca una discapacidad para oír. Aproximadamente 1 de cada 1.000 recién nacidos tiene una hipoacusia

severa. La prevalencia aumenta con la edad, de modo que el 5% de los mayores de 45 años tiene hipoacusia, y más del 60% de los mayores de 70 años tiene serios problemas auditivos. El órgano auditivo es un sistema complejo que para su correcto funcionamiento depende de la integridad de varios mecanismos. Una audición normal depende de la integridad macroscópica del oído externo y medio, pero, sobre todo, de la integridad microscópica y celular, del órgano de Corti o cóclea, y de la adecuada función del sistema nervioso central, tanto del VIII par craneal como de las vías acústica y en las de la corteza cerebral.⁷

La audición se mide en decibelios Hearing Level (dBHL). Este valor representa el nivel más bajo al que se puede oír. El nivel auditivo puede medirse para sonidos de tono puro y para sonidos del habla, y puede comprobarse para ambos oídos (bilateral) o para cada oído individualmente (unilateral). De dicha medición se pueden obtener distintos grados de audición y pérdida auditiva, encontrando así, audición normal cuando se encuentra menor a 20 dBHL, hipoacusia leve de 21 a 40 dBHL, hipoacusia moderada de 41 a 70 dBHL, hipoacusia severa de 71 a 90 dBHL, e hipoacusia profunda por encima de los 90 dBHL. Según sea el grado de pérdida y el tiempo de la aparición se van a distinguir conductas propias de la pérdida de la capacidad comunicativa. Ejemplo: si la audición está entre 30 y 40 dB, se presenta un déficit de reconocimiento del lenguaje y aislamiento, la conversación resulta ya difícil, se afecta el grado básico de conciencia, no así la socialización. Si la audición se encuentra entre 45 y 65 dB, se afectara la comunicación social, que deberá restringirse a una persona o grupo pequeño, la conversación se limita, el individuo se siente aislado. Si la audición se encuentra en 65 y 80 db, se presenta una dificultad en los contactos sociales, así como con el ambiente, los sentimientos de identificación se encuentran obstaculizados, si la pérdida auditiva está entre 80 y 100 db, las relaciones sociopersonales se tornan difíciles, dándose una dependencia total a los sentidos de la vista y el tacto. Este es el panorama de un paciente con hipoacusia.⁸

Se estima que alrededor de 25 millones de norteamericanos de todas las edades, tienen una pérdida auditiva significativa. Más de 2.2 millones de adultos mayores de 70 años tienen una discapacidad auditiva en los Estados Unidos, siendo la hipoacusia una de los problemas más frecuentes (en el tercer lugar) entre las enfermedades crónico-degenerativas.⁹

Los estudios a realizar para detectar la hipoacusia serán a través de Audiometría y Emisiones otoacústicas.

La audiometría tonal es el examen fundamental para la medición de audición. Se busca determinar el umbral (el estímulo de menor intensidad que es capaz de percibir el oído) para cada una de las frecuencias. Los tonos puros generados electrónicamente por un audiómetro, se envían a través de fonos (conducción aérea) o de vibradores óseos (conducción ósea). El examen se hace en una cámara silente. Los umbrales para distintas frecuencias se miden en decibeles (medida de intensidad). Las frecuencias que se usan en audiometría convencional para conducción aérea son: 250 - 500 - 1000 - 2000 - 3000 - 4000 - 6000 - 8000 Hertz (ciclos por segundo). Las frecuencias que se usan en audiometría convencional para conducción ósea son: 250 - 1000 - 2000 - 4000 Hertz.¹⁰

El audiómetro es un aparato que sirve para medir la audición, (del latín audire, oír y del griego metron, medida) es un aparato eléctrico que sirve para medir la audición tanto en el umbral como en el dintel, además de poder explorar las posibilidades audiométricas a través del área auditiva.

Los audiómetros en general cubren todo el campo auditivo humano, pueden producir intensidades desde -10 hasta 110 o 120 db y cubren desde la frecuencia de 128 hasta 16.000 Hertz. Está representado por un audiograma que es un gráfico que muestra la pérdida auditiva en la frecuencia correspondiente y en decibeles, además sirve para representar los resultados obtenidos en diversas pruebas tomadas a lo largo del campo tonal.¹⁰

Clínicamente la monitorización audiológica para la ototoxicidad tiene principalmente dos objetivos. El más común es detectar los cambios ototóxicos antes que afecten la audición en las frecuencias de los rangos del lenguaje. Cuando los cambios se detectan en forma temprana, el médico puede considerar protocolos alternativos de tratamiento, con la posibilidad de utilizar medicamento menos ototóxicos.¹¹

El segundo objetivo es monitorizar los cambios para que, cuando estos ocurran, y si no es posible modificar el tratamiento, el paciente y su familia sean asistidos para desarrollar estrategias que permitan mantener la comunicación. Estas estrategias pueden incluir consejo, estrategias de comunicación, amplificación y ayudas auditivas.¹¹

Actualmente hay tres principales métodos de evaluación audiológica que permiten monitorizar la ototoxicidad: evaluación audiológica básica, audiometría y emisiones otoacústicas. Dependiendo del objetivo de la evaluación.¹⁹ Y las características del paciente, pueden ser utilizadas separadamente o en debido a la alta incidencia de hipoacusia en la población en general, es recomendable realizar una evaluación audiológica basal previa al uso de fármacos ototóxicos, ya que en muchos casos los familiares pueden atribuir inadecuadamente la hipoacusia al reciente tratamiento médico.

Las emisiones otoacústicas son sonidos de baja intensidad, que se producen en el oído espontáneamente como señales de tonos de banda estrecha, o bien durante y tras la estimulación acústica, la cóclea posee un proceso de traducción reversible de energía mecánica a eléctrica, a través de las células ciliadas externas previamente sanas. Se ha postulado que las vibraciones cocleares viajan hacia la base de la cóclea, a continuación se transmiten a la cadena osicular que genera el desplazamiento de la membrana timpánica en forma idéntica al diafragma de una bocina.¹²

Las emisiones otoacústicas están presentes solamente en oídos sanos, su aplicación en el apoyo al diagnóstico de diferentes patologías audiológicas como son: trauma acústico, uso de ototóxicos, tamiz auditivo está bien documentado.

Se han identificado dos tipos de emisiones otoacústicas espontáneas y provocadas.¹²

Las OEAs se clasifican en dos tipos: evocadas y espontáneas.

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

Transitorias o transientes: Utilizan como estímulo “click”.

Productos de distorsión: Se utilizan dos tonos puros simultáneos.

Estimulo-frecuencia: Utilizan un tono puro constante.

1.1.1. Otoemisiones acústicas evocadas transientes (TOEAs).

Fueron las primeras registradas por Kemp en 1977 y durante cierto tiempo fueron conocidas como los “ecos de Kemp”. Ocurren en respuesta a una señal de banda ancha (click o tono burst) y en oídos sanos. Se correlacionan con umbrales auditivos de hasta 25-30 dBHL, ya que no se registran cuando se superan estos niveles.¹³

La rapidez de su registro y alto grado de confiabilidad las convierten en el método de elección para el Screening auditivo de los recién nacidos.¹⁴

1.1.2. Otoemisiones acústicas evocadas por productos de distorsión (DPOEAs)

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

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

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

1.1.3. Técnica de Registro de las Emisiones Otoacústicas.

Las OEAs se pueden registrar por medio de un micrófono pequeño que se acople en forma adecuada al conducto auditivo externo. El sonido recogido en el canal auditivo es amplificado y filtrado con objeto de eliminar diferentes sonidos fisiológicos con bandas por debajo de 300 a 500 Hz. La señal se envía a un analizador de frecuencias, se recogen múltiples muestras y se promedian para eliminar el ruido aleatorio.¹⁵

1.1.4. Características de los pacientes

La pérdida auditiva ocasionada por ototóxicos puede ser congénita o adquirida. La pérdida auditiva congénita puede ocurrir por la ingestión, por parte de la madre, de drogas ototóxicas durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. La susceptibilidad individual a agentes ototóxicos varía sustancialmente. Como regla general, un incremento en la sensibilidad a las sustancias ototóxicas puede ser observada en infantes, individuos de edad avanzada y personas con una pérdida auditiva sensorineural preexistente o enfermedades del oído medio.¹⁶

Curso clínico

El establecimiento de la pérdida auditiva puede ser rápido o lento, y puede ocurrir durante la exposición a un agente ototóxico, o aparecer meses después cuando ha

terminado la exposición. Puede estar precedida o acompañada por acúfenos y por una elevación de los umbrales en las frecuencias altas (hipoacusia). La pérdida puede ser inestable: en algunos casos, después de cesar la exposición, se pueden recuperar los niveles normales de audición; en otros, puede progresar hacia un estadio más severo. Los audiogramas seriados deben ser una parte integral de un programa de administración de drogas ototóxicas.¹⁶

La audición es monitoreada durante el tratamiento y después de que éste ha terminado. Si durante el tratamiento aparecen acúfenos o se produce una pérdida auditiva, la terapia debe ser discontinuada o cambiada.¹⁶

Características audiológicas generales

La audiometría muestra una pérdida auditiva sensorineural generalmente bilateral. El grado inicial de la pérdida puede variar desde moderado hasta profundo.¹⁶

En algunos pacientes el grado de pérdida puede ser asimétrico. El estado inicial muestra una pérdida auditiva sensorineural para las frecuencias altas y, subsecuentemente, la configuración audiométrica puede cambiar y presentar pérdida auditiva para todas las frecuencias, siendo mayor para las frecuencias altas. El porcentaje de discriminación del habla varía en algunos pacientes según el grado de severidad de la pérdida, y en otros puede presentarse desproporcionadamente reducido en relación con los resultados de la audiometría.¹⁶

1.2 Ototoxicidad.

Se define ototoxicidad a las alteraciones transitorias o definitivas de la función auditiva, vestibular o de las 2 a la vez inducidas por medicamentos. Estos fármacos ototóxicos pueden afectar a la cóclea produciendo, sobre todo, pérdida de audición y/o afectando al órgano vestibular en forma de vértigo y acufenos. Aunque no se conoce la incidencia exacta en nuestro país, en Estados Unidos los estudios

demuestran una incidencia de 1-3 casos por cada 1.000 pacientes tratados con cualquier fármaco

Exógenos Aminoglucósidos Estreptomina Gentamicina Neomicina Kanamicina Amikacina Tobramicina Netilmicina	Citostásico Cisplatino Carboplatino Vincristina Bleomicina	Mácolidos Eritromicina Josamicina	AINE Salicilatos
			Antipalúdicos Quinina Cloroquina
		Glucopéptidos Vancomicina	Diuréticos
		Endógenos Hiperuricemia Hiperglucemia Hiperlipemia	Drogas Alcohol Marihuana

FIGURA. 1 SUSTANCIAS OTOTÓXICAS CUYA EXPOSICIÓN RESULTA MÁS FRECUENTE

Mucho se ha teorizado sobre la causa o causas de la acción tóxica selectiva de los ototóxicos sobre el oído interno. Se han formulado hipótesis basadas en la precariedad del equilibrio iónico del oído interno y la dificultad de restablecerlo.

Se han propugnado teorías fundamentadas en la limitada irrigación sanguínea, debida al riego terminal del oído interno, y a que el metabolismo de las células ciliadas se ve comprometido por el hecho de que su nutrición no se efectúa de forma directa sino por difusión a partir de la membrana basilar, que es la que recibe el aporte sanguíneo.¹⁷

Esta condición se debe a que el órgano precisa estar libre del peso que supone la trama vascular y a que ha de liberarse de los ruidos que implica el aporte sanguíneo. Este metabolismo en precario tan ajustado puede encontrarse en otras muchas

partes del organismo, pero en el oído interno la acción de elementos tóxicos sobre el epitelio sensorial resulta más acusada debido a que cuando dichas sustancias alcanzan los líquidos del oído interno su aclaramiento es mucho más lento que el que presentan en el plasma, con lo cual nuevas dosis producirán un efecto acumulativo dando lugar a concentraciones elevadísimas que favorecen la toxicidad y sobre todo debido a que, como ocurre en algunos casos, el tóxico no alcanza mayores concentraciones, pero sí está más tiempo en contacto con los epitelios sensoriales, resumiendo todas estas hipótesis cabría señalar que la toxicidad selectiva se debe a una acumulación del ototóxico en el oído interno de modo prolongado, y a que el oído presenta una estructura muy diferenciada con vías.¹⁷

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

- Los pacientes a menudo reciben varias drogas, solas o en combinación a un mismo tiempo.
- El efecto tóxico no comienza inmediatamente después de administrar la droga y no necesariamente termina después de suspender el tratamiento.
- Hay sustancias que son específicamente tóxicas para la cóclea.
- El carácter de la pérdida de la audición depende del fármaco y la dosis administrada.
- El tratamiento previo con un ototóxico, sensibiliza el órgano de Corti al siguiente tratamiento con otro.
- Las lesiones por trauma acústico sensibilizan el órgano de Corti al efecto de aminoglucósidos, la Kanamicina es un ejemplo típico.
- Los pacientes que padecen insuficiencia renal crónica, son más vulnerables a las drogas ototóxicas.
- La edad, ya que varios estudios muestran mayor susceptibilidad en los extremos de la vida.¹⁷

1.2.1 Criterios para definir ototoxicidad.

Los criterios para la terminología de los efectos adversos del Instituto Nacional de Cáncer (CTCAE por sus siglas en inglés) definen a la ototoxicidad en grados.

ASHA CRITERIOS DE OTOTOXICIDAD	NCI CTCAE GRADOS DE OTOTOXICIDAD	GRADOS DE HIPOACUSIA DE BROCK
20 dB o una pérdida mayor en el umbral de tonos puros en una frecuencia	Grado 1: Umbral límite o pérdida de 15-25 dB en relación con la prueba basal, promedio de dos o más frecuencias contiguas en al menos un oído.	Grado 0: umbral de audición menor a 40 dB en todas las frecuencias.
10 dB o una pérdida mayor en el test de dos frecuencias adyacentes	Grado 2: Umbral límite o pérdida mayor de 25 – 90 dB promediando dos frecuencias continuas en al menos un oído	Grado 1: umbral de 40 dB o mayor en 8, 000 Hz
Pérdida en la respuesta de 3 frecuencias consecutivas en el test donde las respuestas previamente fueron obtenidas	Grado 3: Hipoacusia suficiente para indicar intervención terapéutica incluyendo auxiliares auditivos (ejemplo mayor 20 dBHL bilateral en las frecuencias del habla, mayor 30 dBHL unilateral, requerir servicios adicionales relacionados a lenguaje - habla	Grado 2: Umbral de 40 dB o mayor en 4, 000 y 8, 000 Hz
		Grado 3: Umbrales de 40 dB o mayores de 2, 000 a 8, 000 Hz.
		Grado 4: Umbrales de 40 dB o mayores de 1,000 a 8,000 Hz

	Grado 4: Indicación para implante coclear y requerimiento de servicios adicionales de lenguaje – habla	
<p>Abreviaturas: ASHA (American speech - Lenguaje – hearing association) NCI CTCAE (Nacional cancer institute common terminology criteria for adverse events; hl hearing leavel).</p>		

FIGURA. 2 CRITERIOS DE OTOTOXICIDAD

1.2.2 Mecanismos de toxicidad en la cóclea.

Los mecanismos por los cuales las células mueren, han sido clasificados dentro de dos grupos generales: Necrosis y Apoptosis o muerte celular programada.

- *Necrosis*: Considerada un mecanismo celular pasivo, caracterizado por la formación de vacuolas en el citoplasma, segmentación de mitocondrias, dilatación del retículo endoplásmico y desintegración o pérdida de la integridad de la membrana celular y de la membrana de los organelos. La necrosis habitualmente es consecuencia de estrés celular o daño inducido por factores mecánicos.
- *Apoptosis o muerte celular programada*: Es un proceso celular activo de muerte celular programada, caracterizado morfológicamente por deformación celular, desintegración de la membrana, fragmentación de la cromatina, fragmentación de DNA.¹⁸

Otra vía de muerte celular que puede participar en la apoptosis es la vía mitocondrial o vía intrínseca.

- La *vía mitocondrial* puede ser activada en respuesta a agresiones extrínsecas a las células (por ejemplo radiación, drogas quimioterapéuticas y sustancias citostáticas) o

- *Intrínsecas* (por ejemplo estrés oxidativo, daño del DNA, incremento celular de calcio). Esta vía se caracteriza por un incremento en la permeabilidad mitocondrial y un cambio en el potencial de membrana mitocondrial. Esta vía involucra a la familia de las proteínas Bcl-2. La principal de estas moléculas es la proteína Citocromo C, la cual está asociada al factor de activación de apoptosis y ATPd en la forma de complejo apoptosoma.¹⁸
- Un mecanismo adicional de la activación de las proteínas, como el citocromo C, involucra el desequilibrio osmótico, que lleva a la expansión del espacio intramembranoso, desintegración de los organelos y la subsiguiente ruptura de la membrana celular externa. Las células que han sufrido ruptura de la mitocondria tienen riesgo de muerte por un mecanismo lento, no apoptótico, similar al de necrosis, debido a la pérdida del potencial de membrana, producción de altos niveles de especies de radicales de oxígeno y un rápido declive en la producción de adenosin trifosfato, además de la pérdida de citocromo C.¹⁸

1.2.3 Toxicidad por cisplatino

Cisplatino

El cisplatino es un quimioterápico alquilante habitualmente prescrito para tratar una amplia variedad de neoplasias. De estructura molecular diferente a las mostazas y nitroureas es, como éstas, efectivo sólo si las células están en proliferación, independientemente del punto del ciclo celular, y muestra una relación exponencial dosis-respuesta. Su prescripción está limitada por la toxicidad neurológica, renal y auditiva. Esta última afecta entre 50 y 100% de los pacientes, no supone daño vital, aunque sí irreversible. La ototoxicidad vinculada con el cisplatino afecta a las células ciliadas externas, al órgano de Corti, la estría vascular y el ganglio espiral.¹⁹

El cisplatino habitualmente utilizado en los cánceres de cabeza y cuello, así como en el tratamiento de tumores testiculares, de ovario, cérvix y de vejiga urinaria. Este fármaco puede provocar necrosis agudas renales y entéricas, mielosupresión y

fenómenos degenerativos de los nervios periféricos y de los receptores audiovestibulares. Su toxicidad es irreversible y está relacionado con la vía de administración, la dosis total y su efecto acumulativo,¹² uno de los compuestos más efectivos a la hora de tratar el cáncer en humanos, llegando así a formar parte como uno de los tratamientos con mejores resultados y más usados en quimioterapia.

Funcionalmente se ha observado que la administración del cisplatino conlleva a la neurotoxicidad periférica que producen descenso del potencial endococlear, disminución de la amplitud de los microfónicos e irreversible el daño ótico a dosis superiores de 30 - 600 mg/m² y se presenta entre el 30 y el 50 % de los pacientes.¹⁹

Mecanismo de acción

El cisplatino al parecer penetra en las células por difusión. Los átomos de cloruro pueden ser desplazados directamente por reacción con nucleófilos como los tioles; el reemplazo de cloruro por agua genera una molécula con carga positiva, que quizá sea la que se encargue de formar la especie activada del fármaco para reaccionar con ácidos nucleicos y proteínas. Los complejos de platino reaccionan con DNA y forman enlaces cruzados dentro de cada filamento y entre uno y otro filamentos.²⁰

El daño en el DNA de las células y las alteraciones en la mitosis activan las vías de la apoptosis que causan la muerte celular. La especificidad del cisplatino en relación con la fase del ciclo parece diferir en diversos tipos de células, aunque durante la fase S son más intensos los efectos en los enlaces cruzados.²⁰

Farmacocinética

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

El cis-Diaminodiclorplatino-II (cisplatino) es uno de los más potentes agentes antitumorales disponibles. La incorporación de cisplatino en los regímenes combinados ha dado como resultado un alto índice de cura. Su uso se ve limitado por los severos efectos tóxicos, incluyendo ototoxicidad. El principal hallazgo patológico en el oído interno es la degeneración de las células ciliadas externas; de éstas la primera hilera en la vuelta basal son las que llegan a ser más severamente afectadas. La pérdida de las células ciliadas externas afecta dramáticamente tanto los umbrales auditivos como la habilidad para discriminar entre las diferentes frecuencias. Aunque el cisplatino es uno de los más potentes tóxicos para las células ciliadas externas, también puede causar hipoacusia por afección a otras estructuras del oído interno, como la estría vascular.²⁰

Dosis y vía de administración

El cisplatino se expende para aplicación intravenosa. La dosis usual es de 20 mg/m²/día durante 5 días o 100 mg/m² una vez cada cuatro semanas. Se han utilizado dosis hasta de 40 mg/m²/día, sólo o con ciclofosfamida, para el tratamiento de cáncer avanzado, pero resulta muy tóxico para el riñón, aparato auditivo y sistema nervioso central. Para evitar toxicosis se recomienda hiperhidratar al paciente antes de la quimioterapia. Para su administración se diluye la cantidad requerida en solución glucosada y salina, y se administra por vía intravenosa en un lapso de 6 a 8 horas.²⁰

Usos clínicos del Cisplatino

El cisplatino es ampliamente utilizado en diversos tipos de cáncer. El cisplatino y otros componentes de platino son usados en el tratamiento de cáncer de hueso, tejido conectivo y muscular, cerebro y tejido nervioso, cabeza, cuello, pulmón, ojos, riñón, glándulas suprarrenales, tejido linfático, hígado y tejido de órganos reproductores. Para los regímenes de tratamiento el cisplatino es administrado intravenoso; el tiempo de administración y dosis de cisplatino dependen del tipo específico de cáncer, grado de malignidad y presencia de metástasis ²⁰

Efectos adversos del Cisplatino

Los efectos adversos más comunes provocados por el uso de cisplatino incluyen náusea, vómito, pérdida del apetito, sabor metálico, alopecia y acúfeno. También puede causar alteraciones hidroelectrolíticas del tipo hipomagnesemia, hipokalemia e hipocalcemia. Otros efectos adversos más serios son nefrotoxicidad, neuropatía periférica, mielosupresión y ototoxicidad.²¹

La neurotoxicidad asociada al uso de éste fármaco incluye neuropatía sensorial periférica, hipoacusia neurosensorial para altas frecuencias y neuropatía autonómica, que con mayor frecuencia ocasiona constipación. En casos raros se ha observado encefalopatía. Se ha demostrado que la neuropatía es dosis dependiente y puede ocurrir en más del 80% de los pacientes quienes han acumulado una dosis mayor de 300 mg/m². En más del 50% de los pacientes, la neurotoxicidad es irreversible²¹

Ototoxicidad por Cisplatino

La ototoxicidad inducida por cisplatino causa hipoacusia habitualmente bilateral, que aparece primero en las frecuencias altas. La progresión a las frecuencias bajas puede ocurrir con la terapia continua. La hipoacusia moderada a severa es por lo regular simétrica, aunque puede ser asimétrica, y puede no aparecer hasta después de varios días de tratamiento. Los pacientes pueden experimentar algún grado de reversibilidad, pero en general, la hipoacusia es permanente. La pérdida auditiva suele ser gradual, progresiva y acumulativa o puede presentarse en forma súbita.²¹

Mecanismo de la Ototoxicidad por Cisplatino

El mecanismo de la ototoxicidad por cisplatino es multifactorial. Estudios en animales han demostrado que la disminución en la agudeza auditiva es parcialmente mediada por la generación de radicales libres y la inhibición de agentes antioxidantes. La formación de radicales altamente reactivos al oxígeno produce disminución del glutatión en la cóclea e incrementa la peroxidación de lípidos. La inducción de apoptosis por cisplatino en las células ciliadas está también implicada en la ototoxicidad. El mecanismo de ototoxicidad del cisplatino es la

generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), además de daños en el ADN mitocondrial. El aumento de ROS se ha demostrado en las tres subregiones de la cóclea: células ciliadas externas, órgano de Corti, pared lateral (estría vascular, ligamento espiral) y las células ganglionares espirales.²¹

Sus metabolitos activos se integrarían en el ADN del tejido coclear, alterando la Síntesis proteica de agentes reductores como: catalasa, glutatiónperoxidasa, glutatión-reductasa y superóxido-dismutasa. Esta ausencia de ambiente antioxidante permite a los superóxidos generados en la cóclea su interacción con el óxido nítrico, conformando peroxinitritos inactivadores de proteínas y expresando citocinas inflamatorias tóxicas. Sincrónicamente, los radicales libres de tipo hidroxilo reaccionan con ácidos grasos poliinsaturados transmembranarios, produciendo aldehídos altamente apoptóticos sobre la celularidad vecina.²² Las mitocondrias de las células dañadas liberan citocromo C, activando deoxirribonucleasas caspasa-dependientes que desestructuran el ADN. La oxidación se desencadena en cascada y es potenciada por otros acontecimientos concomitantes que incluyen el incremento en la permeabilidad de canales de potasio en la estría vascular con reducción de su concentración endolinfática y de la presión osmótica intracelular, lo que provoca nueva activación de nucleasas proapoptóticas. Se intensifica la transcripción del factor kappa-B nuclear en la estría vascular y el ligamento espiral, y de otros factores de transcripción en células ciliadas utriculares.¹² De ellas, las isoformas NOX de la NADPH-oxidasa promueven el acceso intracelular del cisplatino en presencia de calcio. Esta sobrecarga ROS conduce al agotamiento del sistema enzimático antioxidante coclear (por ejemplo, glutatión S transferasa, [GST] glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, superóxido dismutasa, catalasa, entre otros). Por lo tanto, los polimorfismos en cualquiera de las enzimas antioxidantes o eliminadores de ROS conducen a sensibilidad y ototoxicidad por cisplatino. El aumento crónico inducido por cisplatino en la generación de ROS causa aumento de la formación de citoquina pro inflamatoria y la generación de superóxido en la cóclea. Este aumento incontrolado de la generación de ROS conduce a la activación de vías pro-apoptóticas (tanto la caspasa dependientes e independientes). Es capaz de unirse a dos sitios diferentes en el ADN produciendo uniones cruzadas, ya sea

dentro de la misma molécula de ADN (>90%) o entre dos moléculas distintas de ADN (<5%). La modificación del ADN resulta de la inhibición, la síntesis del ADN y su transcripción. La unión de estos agentes a proteínas nucleares y citoplásmicas también puede resultar en efectos citotóxicos.²¹⁻²²

La destrucción mecánica de las células en el órgano de Corti, es la causa principal de la pérdida de audición, con quizás algún efecto de reducción del flujo sanguíneo al oído interno. Otro factor clave es la intensa actividad metabólica que resulta en la producción de exceso de radicales libres y productos de peroxidación lipídica. La producción inducida por las especies de oxígeno reactivo (ROS) en la cóclea ahora ha sido bien caracterizada, así como la disfunción mitocondrial.²²⁻²³

El cisplatino induce pérdida auditiva permanente, ligada a la degeneración coclear de las células ciliadas externas y la estría vascular.²³ Diversos estudios han reportado que dosis bajas continuas de cisplatino provocan alteraciones en la estría vascular, que preceden al daño del órgano de Corti. El daño en la estría vascular ocurre inicialmente en las células marginales, con algunos cambios notorios en las células intermedias. La patología en la estría vascular está asociada con la disminución de los potenciales endococlear. En el órgano de Corti, dosis bajas de cisplatino causan primeramente daño en los estereocilios de las células ciliadas.

La pérdida de las células ciliadas externas ocurre inicialmente en la región basal de la cóclea. Conforme el daño tóxico incrementa, la pérdida de células ciliadas progresa más apicalmente. La pérdida de células ciliadas externas es más pronunciada en la primera hilera y menos en la tercera. Las células ciliadas internas muestran daño y degeneración, sólo después de que las tres hileras de células ciliadas externas de la misma región han degenerado.²⁴

Aunque se considera que la ototoxicidad por cisplatino está confinada exclusivamente a la cóclea, toxicidad vestibular por cisplatino ha sido asociada a degeneración de la mácula y las crestas. Huesos temporales removidos de pacientes con hipoacusia inducida por cisplatino han demostrado ampliamente fusión de los estereocilios, daño en la cubierta cuticular de las células ciliadas

externas y pérdida extensa de las células en el laberinto vestibular de los especímenes estudiados con microscopía electrónica.²⁴

Características de la Ototoxicidad por Cisplatino

La pérdida auditiva puede ser gradual, progresiva y acumulativa, sin embargo; puede presentarse en forma súbita. Se caracteriza por una hipoacusia neurosensorial, que inicialmente es detectada en las frecuencias muy altas. La hipoacusia es bilateral y regularmente simétrica. El carácter de la hipoacusia para las altas frecuencias (> 2 kHz) dificulta la discriminación del lenguaje, especialmente en ambientes ruidosos. El aumento en la dosis acumulada ocasiona incremento en la severidad de la hipoacusia de las altas frecuencias con la consiguiente progresión a frecuencias más bajas. Sin embargo; la administración de cisplatino en bolos, en pacientes susceptibles puede condicionar el inicio rápido y severo de hipoacusia.²⁴

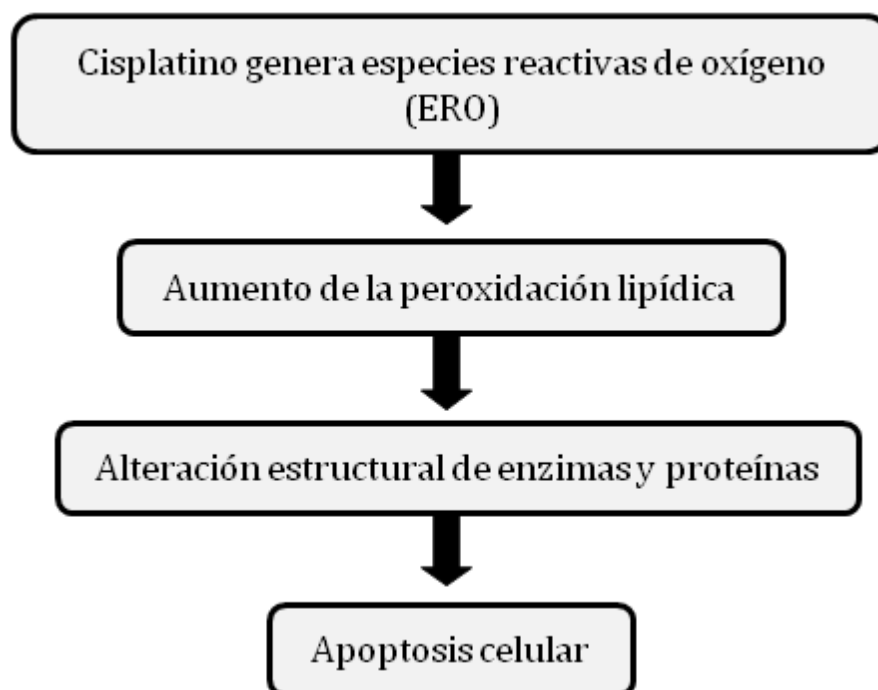


FIGURA. 3 ESQUEMA GENERAL DE LA APOPTOSIS MEDIADA POR LIBERACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ERO) TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE CISPLATINO.

Interacciones

El cisplatino reacciona con grupos sulfhidrilo, por lo que inhibe a enzimas que los contienen, entre otras, los citocromos P450. Por este mecanismo y por sus efectos a nivel renal, el cisplatino puede disminuir el clearance de numerosos otros fármacos que se eliminan por biotransformación hepática o por excreción renal. Los *aminoglucósidos*, la *Anfotericina B* y el *metotrexato* (dosis altas) potencian la nefrotoxicidad por cisplatino. Los *aminoglucósidos* y los *diuréticos del asa* pueden potenciar la ototoxicidad. El cisplatino es incompatible con soluciones que contengan menos de 5 mmol/L de cloro, con soluciones glucosadas, con soluciones de bicarbonato y con aluminio (no deben utilizarse agujas de aluminio). Si la concentración de cloro es menor de 5 mmol/L, el cisplatino reacciona con el agua formando acuaplatino (un producto muy tóxico) y pierde actividad antitumoral.²⁵

1.3 Otoprotección.

La Otoprotección se puede definir como el conjunto de estrategias de intervención química o física que intentan prevenir y/o tratar el daño auditivo producido por diversas agresiones al oído interno. En un sentido más restrictivo, se aplica este término al empleo de sustancias químicas involucradas en la interrupción de acontecimientos intracelulares que conducen a la apoptosis de las células sensoriales auditivas.²⁶

1.3.1 Estrategias actuales

En la actualidad existen estrategias elementales para la prevención del daño auditivo, como son la protección física frente al ruido (mediante mecanismos de barrera como tapones óticos o auriculares), control de niveles plasmáticos de medicamentos ototóxicos y suspensión de la administración del medicamento cuando se detecta ototoxicidad. Se ha observado una similitud histológica de las lesiones cocleares producidas por contaminación acústica, infecciones, ototoxicidad medicamentosa y presbiacusia (Jiang y cols., 2007). Además, se han encontrado vías moleculares comunes de daño y muerte celular en muchas de estas noxas.

Este hecho hace pensar que las sustancias empleadas en la citoprotección frente a otros agentes externos, como el ruido, puedan ser igualmente eficaces frente a la toxicidad medicamentosa (García Callejo y cols., 2011). Un ejemplo de ello es el empleo de corticoides, dados los buenos resultados del tratamiento en hipoacusias neurosensoriales súbitas o rápidamente progresivas (sobre todo si involucran mecanismos de autoinmunidad). Se ha investigado su papel en el tratamiento del daño auditivo por ruido y por ototoxicidad, obteniéndose resultados muy variables y controvertidos.

1.3.2 Agentes empleados

Agentes químicos

Existe una gran variedad de sustancias empleadas en estudios de otoprotección: sustancias antioxidantes, sustancias no antioxidantes, sustancias antiinflamatorias, inhibidores de ARN, etc. La mayoría de estos estudios han sido realizados en modelos de experimentación animal utilizando sustancias que actúan sobre puntos comunes de la cascada molecular que conduce al daño neurosensorial:

- Evitando la entrada del agente ototóxico en el oído interno o en la célula coclear.
- Inhibiendo las señales proapoptóticas intracelulares (y potenciando la acción de protectores endógenos celulares).
- Aportando moléculas antioxidantes que previenen la acción de las especies reactivas de oxígeno.²⁷

Debido a la implicación de las especies reactivas de oxígeno en la ototoxicidad, los agentes antioxidantes se postulan como buenos candidatos frente a la acción de sustancias como el cisplatino y los aminoglucósidos.²⁷

Hasta el momento, dos sustancias antioxidantes han obtenido resultados satisfactorios frente a la ototoxicidad por aminoglucósidos en ensayos clínicos: la

aspirina (Sha y cols., 2006; Behnoud y cols., 2009) y la N-acetilcisteína (Feldman y cols., 2007). Otras sustancias con propiedades antioxidantes, como la vitamina E, a pesar de haber alcanzado niveles de otoprotección en cobayas, no producen en humanos una protección significativa frente a la acción ototóxica de los aminoglucósidos (Kharkheli y cols., 2007).

Frente a los ensayos clínicos, se han investigado una mayor variedad de sustancias en estudios experimentales en modelos animales de ototoxicidad por cisplatino. Con el fin de recoger los resultados obtenidos por las mismas, y en especial por las sustancias antioxidantes. Las estrategias de otoprotección deberían actuar sobre distintos puntos de la cascada molecular con el fin de frenar la apoptosis celular.²⁷

1.3.3 Vías de administración

Existen diferentes vías de administración de las sustancias otoprotectoras: oral, intravenosa, subcutánea, intramuscular e intratimpánica. Salvo la vía intratimpánica, el resto de vías se engloban en el término genérico de vías de administración sistémica.²⁷

Vía de administración sistémica.

Al utilizar esta vía el agente protector antagoniza el efecto tóxico tanto a nivel del oído interno como sobre otros órganos y sistemas. En el caso concreto del cisplatino, la administración sistémica del otoprotector ejercería una acción antagonista a nivel auditivo, protegiendo el oído interno del daño celular, pero también a nivel sistémico, pudiendo interferir con su efecto antitumoral (Blakley y cols., 2001).

Para que un agente protector pueda ser administrado por vía sistémica en los estudios de ototoxicidad por cisplatino, ha de cumplir una serie de características;

no ha de ser tóxico *per se* para ningún órgano, ha de alcanzar concentraciones suficientemente altas en el oído interno para protegerlo de la lesión por cisplatino y no debe interferir con el efecto antitumoral del mismo.²⁸

Al conocer el mecanismo de ototoxicidad del cisplatino, el trabajo de investigación en este proyecto es prevenir la hipoacusia en pacientes con cáncer cérvico uterino por el uso de agentes quimioterapéuticos, utilizando antioxidantes como efecto preventivo con vitaminas A y C cumpliendo todos los puntos anteriores.²⁸

Los antioxidantes son sustancias químicas que se caracterizan por impedir o retrasar la oxidación de diversas sustancias principalmente de los ácidos grasos cuyas reacciones se producen tanto en los alimentos como en el organismo humano, en el cual puede provocar alteraciones fisiológicas importantes desencadenantes de diversas enfermedades.²⁹

Otra de las funciones de los antioxidantes es facilitar el uso fisiológico del oxígeno por parte de las mitocondrias celulares, ayudando a reducir los efectos del estrés oxidativo y la falta de oxígeno, formando complejos que mitigan las reacciones productoras de radicales oxidantes también conocidos como radicales libres (moléculas inestables de alta energía con electrones desapareados en sus órbitas exteriores, que tienden a reaccionar con otros compuestos) y por consiguiente desempeñando una función fundamental en la prevención de las enfermedades crónicas no trasmisibles.²⁹ Las sustancias antioxidantes se han clasificado en dos principales sistemas, el sistema enzimático y el sistema no enzimático; también conocidos como endógeno y exógeno respectivamente, los cuales pueden actuar tanto en el espacio intracelular como en el extracelular. Las sustancias antioxidantes se han clasificado en dos principales sistemas, el sistema no enzimático está integrado principalmente por sustancias como las vitaminas A, E, C, carotenoides y los minerales selenio y zinc. El primer sistema de defensa correspondiente a las enzimas antioxidantes o endógenas, está basado en un complejo enzimático de defensa que puede incluir la superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peróxidasa a la tiorredoxina reductasa y al glutatión reductasa.²⁹ La superóxido dismutasa permite la dismutación del ión superóxido en peróxido de hidrógeno y cuya

acumulación se evita por el sistema de catalasa (CAT)/glutación peróxidasa (GSH-PX), transformándolo en oxígeno no molecular, agua y glutación oxidado.

Cuando éstos sistemas enzimáticos fracasan o se sobrepasan, se produce una sobre producción de iones superóxido y de peróxido de hidrógeno, que no es totalmente de toxificado dando lugar al radical hidroxilo (-OH) que es altamente tóxico.²⁹

Cuando los anteriores sistemas fisiológicos se saturan, ya sea por producción excesiva de radicales (radiaciones ionizantes, radiación ultravioleta, uso del cisplatino, entre otros), o por descenso de la capacidad de los sistemas endógenos antioxidantes (alteración enzimática), la neutralización de los radicales libres involucra otros sistemas celulares como las membranas (peroxidación lipídica), ácidos nucleicos y proteínas lo que en última instancia llevan a la muerte celular.³⁰

1.4 Función fisiológica de los antioxidantes.

1.4.1 Historia

El término antioxidante fue utilizado originalmente para referirse específicamente a un producto químico que previniera el consumo de oxígeno.

Las primeras investigaciones sobre el rol de los antioxidantes en biología se centraron en su uso en la prevención de la oxidación de grasas insaturadas, que es la causa de la rancidez. La actividad antioxidante podía ser medida simplemente colocando la grasa en un contenedor cerrado con oxígeno y midiendo la tasa de consumo de éste. Sin embargo, fue la identificación de las vitaminas A, E, y C como antioxidantes la que revolucionó el campo y condujo a dilucidar la importancia de los antioxidantes en la bioquímica de los organismos vivos.³¹

Los posibles mecanismos de acción de los antioxidantes fueron investigados por primera vez cuando fue reconocido que una sustancia con actividad antioxidante es probable que sea una que se oxida a sí misma fácilmente.

Para entender mejor la función fisiológica de los antioxidantes en el organismo es necesario recordar que el oxígeno actúa como carburante en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas; liberándose dióxido de carbono, agua, energía calórica y diversos catabolitos; sin embargo, el incremento de los procesos metabólicos se acompaña de la producción de radicales libres.³²

Al conocer los efectos negativos que provocan los radicales libres, podemos entender mejor la función y efecto que tienen los antioxidantes en la salud, que como su nombre lo indica, es evitar la oxidación de sustancias que puedan provocar alteraciones fisiológicas, facilitar el uso fisiológico del oxígeno por parte de las mitocondrias ayudando a reducir los efectos del estrés oxidativo y la falta de oxígeno; formando complejos que mitigan las reacciones productoras de radicales libres y por consiguiente desempeñando una función fundamental en la prevención de las enfermedades derivadas o consumo de medicamentos del estrés oxidativo.³²

Función y localización de diferentes antioxidantes enzimáticos		
Antioxidante enzimático	Localización	Función Fisiológica
Superóxido Dismutasa	Citoplasma y mitocondria	Dismuta radicales superóxido
Glutation Peroxidasa	Citoplasma y mitocondria	Elimina el peróxido de hidrógeno y los hidroperóxidos orgánicos
Catalasa	Citoplasma y mitocondria	Elimina peróxido de hidrógeno

FIGURA. 4 FUNCIÓN Y LOCALIZACIÓN DE DIFERENTES ANTIOXIDANTES ENZIMÁTICOS

Función de antioxidantes no enzimáticos	
Antioxidantes no enzimático	Función Fisiológica
Vitamina E	Principal antioxidante presente en la membrana celular
Vitamina C	Efecto eliminador de radicales y recicla la vitamina E.
Ácido úrico	Su efecto es eliminar los radicales hidroxilo
Glutation	Tiene varios efectos en la defensa antioxidante celular.
Ácido lipoico	Antioxidante eficaz, y es un sustituto eficaz del glutatión.
Carotenoides	Antioxidante de lípidos
Bilirrubina	Producto del metabolismo del grupo hem de la hemoglobina y tiene un efecto antioxidante a nivel extracelular
Ubiquinonas	Derivado de quinonas lipídicas solubles, cuyas formas reducidas tienen efectos eficaces como antioxidantes

FIGURA. 5 FUNCIÓN DE ANTIOXIDANTES NO ENZIMÁTICOS

¿Cómo funciona los antioxidantes en las especies reactivas de oxígeno – desafío oxidativo?

Una paradoja en el metabolismo es que mientras que la gran mayoría de la vida compleja requiere del oxígeno para su existencia, el oxígeno es una molécula altamente reactiva que daña a los seres vivos produciendo especies reactivas del oxígeno. Por lo tanto, los organismos poseen una compleja red de metabolitos y enzimas antioxidantes que trabajan juntos para prevenir el daño oxidativo de los componentes celulares tales como el ADN, proteínas y lípidos.

Generalmente los sistemas antioxidantes evitan que estas especies reactivas sean formadas o las eliminan antes de que puedan dañar los componentes vitales de la célula.³³

Las especies reactivas del oxígeno que se producen en las células incluyen el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el ácido hipocloroso ($HClO$), y radicales libres tales como el radical hidroxilo ($\cdot OH$) y el radical superóxido ($O_2^{\cdot -}$). El radical del oxhidrilo es particularmente inestable y reacciona rápidamente y de forma no específica con la mayoría de las moléculas biológicas. Esta especie se produce del peróxido de hidrógeno en reacciones catalizadas por metales como la reacción de Fenton. Estos

oxidantes pueden dañar las células comenzando reacciones químicas en cadena tales como la peroxidación de lípidos u oxidando el ADN o proteínas.³⁴ Los daños al ADN pueden causar mutaciones y posiblemente cáncer si no son revertidos por los mecanismos de reparación del ADN, mientras que los daños a las proteínas causan la inhibición de enzimas, la desnaturalización y la degradación de proteínas.

El uso de oxígeno como parte del proceso para generar energía metabólica produce especies reactivas del oxígeno. En este proceso, el anión de superóxido se produce como subproducto de varios pasos en la cadena de transporte de electrones. Particularmente importante es la reducción de la coenzima Q en el complejo III, ya que un radical libre altamente reactivo se forma como intermediario ($Q\cdot^-$).³⁵ Este intermediario inestable puede conducir a una pérdida de electrones cuando estos saltan directamente al oxígeno molecular y forman el anión superóxido en vez de desplazarse con la serie de reacciones bien controladas de la cadena de transporte de electrones. En un sistema similar de reacciones en plantas las especies reactivas del oxígeno también se producen durante la fotosíntesis bajo condiciones de alta intensidad lumínica. Este efecto es compensado en parte por la implicación de carotenoides en la fotoinhibición, lo que implica que estos antioxidantes reaccionan con las formas sobre-reducidas de los centros de reacción fotosintéticos y de tal modo previenen la producción de superóxido.³⁵

- Otro proceso que produce especies reactivas del oxígeno es la oxidación lipídica que tiene lugar como consecuencia de la producción de eicosanoides. Sin embargo, las células están provistas de mecanismos que previenen oxidaciones innecesarias. Las enzimas oxidativas de estas rutas biosintéticas están coordinadas y son altamente reguladas. El estrés oxidativo, cuya expresión al nivel tisular es el daño paulatino e irreversible de las biomembranas, tiene su génesis molecular en el incremento de los radicales libres en el ambiente pericelular e intracelular, especialmente de lipoperóxidos y especies reactivas del oxígeno.³⁵
- Las formas biológicamente activas de la vitamina C, constituye antioxidante de alta capacidad reductora y actúa, cada uno en sus escenarios biológicos,

neutralizando radicales libres mediante su reclutamiento y posterior reducción.³⁶

- La dotación enzimática antioxidante de las células eucariontes comprende una serie de hemoenzimas (peroxidasas, catalasa y superóxido dismutasa) cuya actividad catalítica neutraliza el efecto de radicales libres, fundamentalmente de las especies reactivas del oxígeno, producidos en el metabolismo celular.³⁶

1.4.2 Ácido ascórbico

La vitamina C o L-ascorbato es un derivado ácido de la glucosa. Su obtención en la dieta es esencial para el hombre (y los primates en general, además de cobayos, murciélagos y algunas aves y peces). Presenta una configuración de lactona, en la que los grupos hidroxilos asociados al doble enlace funcionan como agentes con alto potencial reductor, lo que le permite, incluso, participar en la reducción directa del oxígeno, funcionando así como sustrato donante en las reacciones de las peroxidasas.³⁷

El mecanismo molecular de acción de esta vitamina la sitúa en un nivel antioxidante de alta jerarquía, pues incluye la inhibición de la formación de radicales superóxido, o de nitrosaminas durante la digestión; además, es el agente que reduce los radicales fenoxilo formados durante la actividad vitamínica E, restableciéndola.

Las vitaminas C y E, así como la A, clasifican como *antioxidantes interruptores*, porque actúan interrumpiendo la reacción en cadena de formación de radicales libres, atrapándolos y reduciéndolos, a diferencia de los *antioxidantes preventivos* (entre los que se encuentran las enzimas peroxidasas), que evitan la iniciación de la secuencia de reacciones.³⁸

El ácido ascórbico o vitamina C es un antioxidante monosacárido encontrado en animales y plantas. Como no puede ser sintetizado por los seres humanos y debe ser obtenido de la dieta es una vitamina. La mayoría de los otros animales pueden producir este compuesto en sus cuerpos y no lo requieren en sus dietas. En células, es mantenido en su forma reducida por la reacción con el glutatión, que se puede catalizar por la proteína disulfuro isomerasa y las glutarredoxinas.³⁸ El ácido ascórbico es un agente reductor y puede reducir y de tal modo neutralizar especies reactivas del oxígeno tal como el peróxido de hidrógeno. Además de sus efectos antioxidantes directos, el ácido ascórbico es también un sustrato para la enzima antioxidante ascorbato peroxidasa, una función que es particularmente importante en resistencia al estrés en plantas.³⁸

1.4.3 Vitamina A

Es una vitamina liposoluble (es decir que es soluble en cuerpos grasos, aceites y que no se puede liberar en la orina como normalmente lo hacen las vitaminas hidrosolubles que interviene en la formación y mantenimiento de las células epiteliales, en el crecimiento óseo, el desarrollo, protección y regulación de la piel y de las mucosas. El β -caroteno, que tiene propiedades antioxidantes que ayudan a eliminar radicales libres previniendo el envejecimiento celular, es un precursor de la vitamina A.³⁸

El retinol puede oxidarse hasta formar el ácido retinoico, un ácido de uso medicinal. Esta vitamina posee 3 vitameros (vitaminas que tienen más de una forma química) son el retinol, el retinal y el ácido retinoico. Se forma a partir de la provitamina betacaroteno y otras provitaminas en el tracto del intestino grueso. Se almacena en el hígado.³⁹

1.5 5-Fluorouracilo

El 5-fluorouracilo (5FU) es un antineoplásico, conocido desde 1957, análogo sintético de la pirimidina, que se degrada celularmente a varios nucleótidos, que inhiben de forma potente y competitiva la timidilato sintetasa, provocando un estado

de depleción de la timina capaz de detener la transcripción nuclear y la translocación ribosómica. Los efectos citotóxicos están mediados también por la incorporación de trifosfato de fluorodeoxiuridina al ADN y 5-fluorouridina al ARN.

Es un antineoplásico antimetabolito de uridina, Inhibe la división celular por bloqueo de síntesis de ADN y por formación de ARN de estructura defectuosa. Una droga análoga a un metabolito fisiológico, puede seguir sus mismos pasos metabólicos, hasta un punto en que altera una función; a estas sustancias se las denomina *falso metabolito*. Otras veces, el análogo no se metaboliza, pero se une al sitio activo de la enzima compitiendo con la molécula fisiológica; a estas sustancias se las denomina *antimetabolitos*.⁴⁰

Ha sido empleado sobre todo en el tratamiento de adenocarcinomas de origen gastrointestinal, de mama y de próstata, en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y en los tumores ginecológicos.

Es conocida la cardiotoxicidad de distintos compuestos usados en el tratamiento de los pacientes oncológicos: doxorubicina, con cambios ultra estructurales en relación con la dosis acumulada; ciclofosfamida, con daño miocárdico a altas dosis; cisplatino y radioterapia, de forma infrecuente, pero con posible sinergismo con otros agentes.⁴⁰

1.5.1 Inhibición de la timidilato sintetasa

La síntesis de timidina por la timidilato sintetasa es un importante punto de acción de los derivados fluorados del uracilo y de los *antifólicos*, así como de las drogas utilizadas para su potenciación o para rescate. El *fluorouracilo* (S-FU) origina S-FUdRP, que inhibe a la timidilato sintetasa. Para una unión óptima del S-FUdRP a la enzima, se requiere la presencia del cofactor metilentetrahidrofolato, (MtnTHF). El *ácido folínico* (*factor citrovorum*, *leucovorina*) es metabolizado a MtnTHF y, de esta manera, potencia los efectos del S-FU.⁴¹

El 5-fluorouracilo, también conocido como 5-FU, es un potente antimetabolito utilizado en el tratamiento del cáncer. El primero en informar sobre la síntesis y actividad biológica del 5-fluorouracilo fue el equipo de trabajo del doctor Charles Heidelberg y sus colegas a finales de la década de los cincuenta. Fue uno de los primeros fármacos utilizados en oncología y desde que se descubrió la característica carcinostática del 5-fluorouracilo, se han buscado maneras de atacar las células tumorales y estudiado la forma en que éste fármaco actúa. Posteriormente se desarrollaron derivados con resultados más o menos satisfactorios.⁴¹

1.5.2 Farmacología

El 5-fluorouracilo es un fármaco que bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico para convertirlo en ácido timidílico mediante la inhibición de una enzima que es importante para la síntesis de la timidina, que siendo parte de la molécula de ADN detiene su formación. El fármaco es específico del ciclo de fase celular, fase S.⁴²

1.5.3 Mecanismo de acción

El 5-fluorouracilo interviene en la síntesis de ADN e inhibe en poco grado la formación de ARN. Ambas acciones se combinan para promover un desequilibrio metabólico que resulta en la muerte de la célula. La actividad inhibitoria del fármaco, por su analogía con el ácido nucleico uracilo, tiene afectación sobre el veloz crecimiento de las células neoplásicas que aprovechan preferentemente la molécula del uracilo para la biosíntesis del ácido nucleico. Los efectos de una privación de ADN y ARN atacan más a las células que crecen y se multiplican sin control que a las normales.⁴¹⁻⁴²

Su eficacia radica en que se une de forma irreversible a la enzima timidilato sintasa, esencial para la síntesis de nucleótidos de timina. La timina es una de las cuatro bases nitrogenadas que forman parte del ADN, y su carencia implica que el ADN no se puede replicar, lo que inhibe la división celular, y por tanto, el crecimiento tumoral.⁴¹⁻⁴⁰

1.5.4 Interacciones Fluorouracilo

Eficacia y efectos colaterales aumentados por: clordiazepóxido, disulfiram, griseofulvina, isoniazida. Efectos y toxicidad aumentada por: interferón alfa, ciclofosfamida, Vincristina, metotrexato, cisplatino, doxorubicina, ác. Fólico. Toxicidad aumentada por: metronidazol (cáncer colorrectal). Actividad potenciada por: ác. Fólico (cáncer colorrectal). Niveles plasmáticos incrementados por: cimetidina. Eficacia y toxicidad disminuida por: alopurinol. Aumenta efecto de: anticoagulantes orales. Incrementa concentración plasmática de: fenitoína Inhibe la acción citotóxica de: paclitaxel. Uso prolongado combinado con mitomicina se ha descrito síndrome hemolítico-urémico. Con tiazidas aumenta efecto mielodepresor. Riesgo mayor de agranulocitosis con: clozapina.⁴²

1.5.5 Efectos adversos

La toxicidad limitante de la dosis es la mielosupresión (cuando se administra mediante inyección tipo bolus) con bajones leucopénicos y trombocitopénicos a los 7-14 días. La estomatitis severa 5-8 días después de la terapia puede anunciar mielosupresión severa inminente; esto se observa imprevisiblemente con dosis altas en bolus (> 12 mg/Kg). Con infusiones continuas, la mielosupresión se reduce considerablemente, pero la mucositis y diarrea pueden ser limitantes de la dosis. La administración oral incrementa la severidad de la frecuente diarrea leve. La ulceración gastrointestinal es ocasionalmente severa, aunque las náuseas y

vómitos agudos suelen ser leves. Las toxicidades cutáneas incluyen alopecia de leve a moderada, hiperpigmentación de piel y venas, y erupciones que suelen empeorar con la luz del sol. Es frecuente el lagrimeo excesivo; ocasionalmente se desarrolla fibrosis del conducto lacrimal (dacriostenosis). Toxicidades raras implican disfunción del SNC manifestadas por ataxia, confusión, alteraciones visuales, y dolor de cabeza. Rara vez se ha producido cardiotoxicidad.⁴²

1.6 Cáncer Cérvico Uterino.

El cáncer cérvico uterino continúa siendo un problema importante de salud pública en el mundo, principalmente en los países en desarrollo. En México, este tipo de cáncer es la primera causa de muerte por neoplasias malignas entre las mujeres de 25 a 64 años. En el 2005, la tasa media nacional de mortalidad fue del 15.46 por 100,000 mujeres de 25 años y más, que corresponde a 4,247 defunciones. El 84% ocurrieron en mujeres con escolaridad primaria o menos y predominantemente en edad productiva.⁴³

En los últimos años se realizaron investigaciones que han permitido el avance, en el conocimiento de la etiología, diagnóstico y tratamiento del cáncer cérvico uterino, que han impactado en el decremento de las tasas de mortalidad por esta patología. En 1990 la tasa fue de 24.97 y para el 2005 fue de 15.46 por 100,000 mujeres de 25 años y más la disminución fue de 9.51 puntos.⁴⁴

Uno de los avances más significativos ha sido la identificación de la etiología del cáncer cérvico uterino, al esclarecer el papel que juega en el desarrollo de las lesiones intraepiteliales el Virus de Papiloma Humano (VPH), ya que se ha detectado hasta en el 99.7% de los carcinomas cervicales. Los profesores Harold zur Hausen y Lutz Gissman descubrieron entre 1981 y 1984 los VPHs asociados a neoplasias genitales: los tipos 6 y 11 asociados a neoplasias benignas, como el condiloma acuminado y los tipos 16 y 18 asociados al cáncer cervical. Con estos descubrimientos se inició el estudio intenso de los VPHs a nivel mundial y su asociación con esta enfermedad⁴⁴. En México, los casos de cáncer invasor se

encuentran más frecuentemente relacionados con infecciones provocadas por estos dos tipos. Otro de los avances revelantes ha sido el desarrollo de vacunas profilácticas específicas para estos subtipos de virus.⁴⁴

La infección por el VPH es transmitida sexualmente y representa la infección de transmisión sexual más frecuente en todo el mundo. En la mayoría de las mujeres, la infección es asintomática y en el 80% de ellas desaparece espontáneamente en un periodo que va entre 12 y 18 meses, debido a una respuesta inmune efectiva, entre otras causas.⁴⁵

Sin embargo, es una contradicción que siendo una patología factible de ser detectada en etapas tempranas y tratada de manera oportuna, debido al largo período de tiempo que transcurre entre la aparición de una lesión intraepitelial y su evolución a cáncer, continúen ocurriendo un número importante de fallecimientos.

Hablar de la prevención del cáncer cérvico uterino, es complicado debido a que requiere de cambios en el estilo de vida y en el ejercicio de la sexualidad. Prevenir significa modificar o realizar acciones orientadas a evitar o disminuir los factores y cofactores de riesgo que aumentan la posibilidad de contagio.⁴⁵

En este contexto, la prevención del cáncer cérvico uterino puede estar enfocada en dos aspectos:

- Prevención primaria con la aplicación de vacunas profilácticas para evitar la aparición de una enfermedad, en este caso, de infección por virus papiloma humano subtipos 16 y 18.
- Prevención secundaria, referente a la detección temprana de la enfermedad; en este caso, de lesiones precursoras y cáncer. Un aspecto fundamental es la detección de lesiones intraepiteliales antes de que evolucionen a cáncer o detectar éste en una etapa temprana (*in situ*).⁴⁶

El Sistema Nacional de Salud Mexicano brinda atención médica aproximadamente a 9,000 casos de CaCu invasor y se registran 4,000 muertes anualmente.

En nuestro país ha sido difícil establecer y mantener un programa de tamizaje efectivo. Entre el 20 y 60% de las muertes por CaCu se podrían prevenir mediante el uso efectivo y temprano de un programa de Detección Oportuna del Cáncer. Se estima que el actual programa de Detección Oportuna del Cáncer previene menos de 13% de los casos de CaCu potencialmente prevenibles en México. El sustrato social determinado por la pobreza, la inequidad de género y la falta de acceso a la información entre otros factores socioculturales, mantienen a la población femenina en condiciones de vulnerabilidad y riesgo de padecer CaCu.⁴⁶

1.6.1 Fisiopatología

El cérvix normal se compone de diferentes tipos de células epiteliales, el canal cervical medio y el cérvix superior están compuestos por epitelio columnar secretor, originado embriológicamente de la invaginación de los conductos müllerianos. Existe un pequeño potencial neoplásico para este tipo de células. La vagina y el ectocérvix distal están compuestos de epitelio escamoso, estas células escamosas reemplazan las células columnares müllerianos originales cuando se forma el canal uterovaginal. Existe un pequeño potencial neoplásico para este tipo celular.⁴⁷

La unión escamo-columnar (UEC) es el punto donde las células escamosas y columnares se encuentran. Esta unión se encuentra típicamente entre el ectocérvix central y el canal cervical inferior, pero la localización varía a lo largo de la vida de la mujer, por el desarrollo fetal y la menopausia. La unión escamo columnar original es una zona de transformación. La transformación normal de un tipo celular maduro en otro es llamada metaplasia. Cuando la metaplasia ocurre, existe siempre un potencial neoplásico. En las mujeres en edad reproductiva, la UEC se mueve hacia afuera por influencia hormonal.⁴⁸ El pH ácido vaginal provoca irritación mecánica que induce el proceso de metaplasia escamosa, resultando una nueva UEC. Esta área entre la original y la nueva UEC es referida como la zona de transición. Las

células escamosas inmaduras metaplásicas en esta zona de transformación son teóricamente las más vulnerables a neoplasia.

La mayoría de los carcinomas de células escamosas se originan en la UEC. En mujeres jóvenes la UEC es localizada fuera del orificio cervical externo y el tumor tiende a crecer hacia afuera (crecimiento exofítico), en contraste, en pacientes de mayor edad, la UEC es localizada en el canal cervical, por lo que el cáncer cervical tiende a crecer hacia adentro, a lo largo del canal cervical (crecimiento endofítico). Las células de reserva en la unión escamo columnar han sido vigiladas con interés como origen del adenocarcinoma cervical.⁴⁹ Sin embargo, la mayoría de los adenocarcinomas cervicales surgen en la unión escamo columnar. La coilocitosis ha sido descrita en muestras de Papanicolaou por décadas y es reconocida como muestra de displasia leve. En 1970 Meisels y Fortin descubrieron que el VPH era el origen de atipia coilocítica. El VPH es asociado a un alto grado de lesiones cervicales y es considerado el agente causal en el desarrollo de cáncer cervicouterino. Esta relación ha sido descrita por Bosch y cols. Y es ahora bien aceptado el modelo para entender la oncogénesis mediada por virus⁴⁹

1.6.2 Tipos histológicos de cáncer cervicouterino

La Organización Mundial de la Salud (WHO) reconoce dos tipos histológicos principales de cáncer invasivo: Carcinoma de células escamosas, que constituye cerca del 75% de todos los casos y el adenocarcinoma que constituye cerca del 15-25% de todos los casos. Otros tipos de carcinoma como el carcinoma adenoescamoso, carcinoma adenoide quístico y carcinoma metastásico constituyen el restante 3-5% de casos.³¹ Las técnicas de detección oportuna han disminuido la mortalidad principalmente debidas al carcinoma de células escamosas; sin embargo, la prevalencia del adenocarcinoma no ha tenido un impacto significativo por la realización de Papanicolaou.⁵⁰

1.6.3 Carcinoma de células escamosas del cérvix

Éstos son a su vez clasificados a su vez en queratinizado o no queratinizado. Los carcinomas queratinizado pueden ser bien diferenciados o moderadamente diferenciados y están compuestos de grandes células tumorales. Los carcinomas no queratinizados (carcinomas pobremente diferenciados) pueden ser de tipo de células grandes o de células pequeñas. Los cánceres verrucosos verdaderos del cérvix son raros.⁵⁰

1.6.4 Adenocarcinoma cervical

Son menos frecuentes y a pesar que cada tipo es diferente histológicamente no es infrecuente que dos o más formas histológicas de adenocarcinoma se encuentren en el mismo tumor. Típicamente surgen del endocérvix, pueden ser más difíciles de detectar por inspección visual del cérvix. El tipo de adenocarcinoma más frecuentemente encontrado en el cuello uterino es el adenocarcinoma mucinoso de tipo endocervical.⁵⁰ Estos tumores pueden infiltrar de manera profunda hacia el estroma del cérvix, algunas veces con extensión parametrial y metástasis a ganglios sin una destrucción importante del exocérvix. Además existen otras variantes histológicas que incluyen el carcinoma endometrioide, villoglándular, mesonéfrico seroso, tipo intestinal y en anillo de sello. El adenocarcinoma de células claras del cérvix es asociado con la exposición *in útero* al dietilestilbestrol (DES), diagnosticado en mujeres jóvenes, se ha asociado a células de apariencia benigna, tiende a ser recurrente.⁵¹

1.6.5 Carcinoma adenoescamoso

Consiste en un componente glandular maligno y un componente escamoso maligno, ocupando aproximadamente la tercera parte de los carcinomas cervicales con diferenciación glandular, es pobremente diferenciado, algunas veces se asocia a

eosinofilia, de crecimiento rápido, con una diseminación regional temprana y un incrementado riesgo de recurrencia después de la terapia quirúrgica o radioterapia.⁵¹

1.6.6 Tumores neuroendocrinos del cérvix

Se dividen en tumores carcinoides típicos y atípicos, en carcinomas neuroendocrinos de células grandes o de células pequeñas y en carcinoma de células pequeñas no diferenciado. Son similares a los que aparecen en pulmón o tubo digestivo. Los carcinomas de células pequeñas no diferenciados son histológicamente similares al carcinoma de células anaplásicas del pulmón. Estos tumores son agresivos, con metástasis a distancia, incluyendo hueso, hígado, piel y otros sitios. Las metástasis cerebrales pueden ocurrir en la enfermedad avanzada, pero usualmente son precedidas por metástasis pulmonares.⁵¹

El tratamiento establecido para las etapas localmente avanzadas (Ib2 - Ila2 – IVa) es la quimio-radioterapia concomitante, siendo el cisplatino el agente radiosensibilizador más utilizado, propuesto en 1999 por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI) basado en cinco estudios aleatorizados. Estos estudios presentaban problemas metodológicos especialmente al mezclar diferentes estadios clínicos de la enfermedad, sin embargo, todos mostraron que el tratamiento concomitante de cisplatino y radioterapia presentaba mejores resultados tanto en control de la enfermedad con una reducción del riesgo de recurrencia entre el 30 y 50% en comparación con radioterapia únicamente, así como una mejoría en supervivencia global de al menos 6%. El régimen más comúnmente utilizado es el de cisplatino semanal a una dosis de 40mg/m². Con el tratamiento concomitante de radiación y quimioterapia basada en cisplatino, la supervivencia a 5 años se encuentra entre el 60 y 70% para los estadios IIB a IVA y entre 70 y 76% para los estadios más tempranos IB2 y IIA.⁵²

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dado que se ha demostrado hipoacusia neurosensorial bilateral irreversible para frecuencias agudas de superficial - moderada a severa en el 30% al 50% de las pacientes con cáncer cervicouterino tratadas con cisplatino, solo o en combinación con 5-fluorouracilo, la autora considera importante encontrar un tratamiento preventivo para mejorar la calidad de vida de las mismas, considerando la vitamina A y C como ideales al ser agentes antioxidantes, los cuales teóricamente actúan inhibiendo el mecanismo de ototoxicidad de los quimioterapéuticos antes mencionados.

3. JUSTIFICACIÓN

La hipoacusia es una discapacidad que condiciona alteraciones psicosociales y económicas en los pacientes que la padecen. La terapia con cisplatino y combinaciones con 5- fluorouracilo produce hipoacusia bilateral irreversible neurosensorial en el 30 - 50 % de los pacientes. Los esquemas de quimioterapia para Cáncer Cérvico Uterino incluyen estas drogas citotóxicas, por este motivo son enviadas a la consulta de audiología para su valoración, sin embargo, poco se puede hacer debido a que el daño ya está hecho. El mecanismo de dicho daño radica en la producción de radicales libres, los antioxidantes como las vitaminas A y C son eliminadores de radicales libres, evitaría el daño coclear a nivel de las células ciliadas externas de la membrana basal, así como al órgano de Corti.

Cada uno de estos agentes vitamínicos tiene un mecanismo de acción distinto. La acción antioxidante primario de caroteno β (metabolizado en vitamina A en vivo) es para barrer el oxígeno ya que el oxígeno reacciona con los lípidos para formar hidroperóxidos lipídicos, la eliminación de oxígeno previene la peroxidación lipídica. La vitamina C su mecanismo de acción es la formación de peróxido de hidrógeno es H_2O_2 . Contiene un átomo más de oxígeno que el agua (H_2O). Y por eso en determinadas circunstancias el peróxido de hidrógeno se descompone en agua (H_2O) y oxígeno (O). En el tejido intersticial del tumor, con lo cual se destruyen muchas células tumorales, pero este peróxido no se forma en la sangre y así se evitan efectos secundarios en el resto del organismo. Otro posible mecanismo de acción es la modulación inmunitaria de las células tumorales, produciéndose apoptosis de las mismas.

El uso de agentes antioxidantes como son las vitaminas A y C en forma combinada mantiene la promesa terapéutica importante para muchos procesos

neurodegenerativos, y hay algunos indicios de que las combinaciones de antioxidantes son más eficaces que los agentes individuales. La similitud de la producción de radicales libres a través de múltiples enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la pérdida de la audición, y la eficacia putativa de antioxidantes en la reducción de los procesos neurodegenerativos, proporciona una justificación convincente para el estudio de los antioxidantes para prevenir la pérdida de la audición.

Así mismo, si consideramos que los datos obtenidos ubican al CaCU como una de las neoplasias más frecuentes entre las mujeres mexicanas, aunado al hecho de que la quimioterapia con cisplatino es el manejo más aplicado en las mismas, es menester realizar un estudio que pueda comprobar la eficacia de un manejo preventivo, que pueda proteger en alguna medida a dichas pacientes, de la ototoxicidad del medicamento, para así poder ofrecer una posible alternativa para mejorar su calidad de vida, evitando el malestar y efectos psicosociales y económicos que pudiera acarrear la pérdida auditiva asociada a ototoxicidad por cisplatino.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general.

- Evaluar si la administración de vitamina A y C previene la hipoacusia en las pacientes con Cáncer Cérvico Uterino que reciben terapia con cisplatino y combinaciones con 5- fluorouracilo. Mejorando y proporcionando mejorar la calidad de vida de las pacientes.
- Concientizar a médicos y pacientes, sobre la importancia de la prevención de la pérdida auditiva, causada por la ototoxicidad de la quimioterapia con cisplatino, y sus combinaciones, en las pacientes con Cáncer Cérvico Uterino.

4.2 Objetivos específicos.

- Sentar un precedente para crear nuevas líneas de tratamiento para prevenir la hipoacusia en pacientes con cáncer cervicouterino en tratamiento con cisplatino y en combinación con 5-fluorouracilo.
- Demostrar el efecto protector de ototoxicidad de las vitaminas A y C frente a quimioterapéuticos como el cisplatino y el 5-fluorouracilo.
- Disminuir la ototoxicidad de los quimioterapéuticos como el cisplatino y el 5-fluorouracilo.
- Concientizar a médicos y pacientes, sobre la importancia de la prevención de la pérdida auditiva, causada por la ototoxicidad de la quimioterapia con cisplatino y sus combinaciones en las pacientes con Cáncer Cérvico-Uterino.

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

1. La ministración de vitamina A y C previene la pérdida de audición en el 15% de las pacientes con CaCU que reciben terapia con cisplatino y otras combinaciones con 5- fluorouracilo.

2. H0. La ministración de vitamina A y C no previene la pérdida de audición en el 100% de las pacientes con CaCU que reciben terapia con cisplatino y otras combinaciones con 5- fluorouracilo.

2. Existe una relación directa entre la ministración de vitamina A y C en las pacientes con CaCU que reciben terapia con cisplatino y otras combinaciones con 5 fluorouracilo, y el grado de pérdida auditiva.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Tipo y diseño del estudio.

6.1.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio analítico, experimental antes y después, prospectivo y longitudinal.

El tipo de muestra seleccionado fue el no probabilístico de casos prevalentes tomado del total de población que acude de forma rutinaria a la consulta externa de Audiología en la UMAE del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de cáncer cérvico uterino. Se seleccionaron 64 pacientes pero solo 50 pacientes entraron con los criterios de inclusión y los criterios de la

ASHA. Iniciando en el mes de mayo - Junio 2016 con los siguientes criterios de exclusión e inclusión.

Universo: Se incluyeron Pacientes de 18 – 35 años y 35 a 70 años de edad, que acudieron a la consulta externa del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico de cáncer cérvico uterino, que hayan sido manejados con Cisplatino como parte de su tratamiento antineoplásico en el periodo comprendido de mayo a julio de 2016. Con previa medicación un mes antes con vitaminas A y C.

6.2 Criterios de inclusión.

- Todas las pacientes de edad de 18 años y mayores de 70 años, que cuenten con el diagnóstico de CaCu.
- Cáncer cérvico uterino localmente avanzada, y que esté indicado tratamiento con cisplatino y combinaciones de 5- fluorouracilo semanal, toda vez que sea antes del primer ciclo del mismo.

6.3 Criterios de exclusión.

Será causa de exclusión, todo paciente que presente:

- Hipoacusia superficial, moderada, severa o profunda, no causada por el uso de cisplatino, o bien causada por otra patología de base que no corresponda a los motivos del pasado estudio.
- Pacientes que presentaron patologías de carácter sistémico, tales como Hipertensión arterial sistémica o Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2.
- Así como Metástasis en cualquier región.
- fueron excluidas todas las pacientes que presentaron cualquier alteración anatómica del oído externo, medio e interno, de carácter congénito o adquirido.

6.4 Criterios de eliminación.

- Fue motivo de eliminación del estudio todo paciente por fallecimiento o que por voluntad propia, decida no continuar con el mismo.
- Se eliminaron del estudio a los pacientes que durante la realización del mismo, decidieron no continuar con cualquiera de los tratamientos, o bien pacientes que fueron irregulares en la administración de los antioxidantes implementados para el análisis.
- Se eliminaron 14 pacientes bajo los siguientes criterios de eliminación.

6.5 Descripción de las variables.

6.5.1 Variables Dependientes

Hipoacusia.

1. Definición conceptual. Se define como la disminución parcial de la agudeza auditiva.
2. Definición operacional. Sensación del déficit auditivo presentado por el paciente, medible mediante métodos especiales que permiten clasificar (21) la audición normal (-10-20 dB HL ISO); hipoacusia superficial (21-40 dB HL ISO); hipoacusia moderada (41-70 dB HL ISO) hipoacusia severa (71-90 dB HL ISO) y profunda (91 dB HL ISO o más), como promedio de los umbrales de las frecuencias del lenguaje (0.5-2.0 kHz dB HL ISO).
3. Escala de medición. Según la clasificación de la OMS: Superficial, Moderada, Severa y Profunda.

Se estableció el grado de pérdida auditiva por medio de audiometría tonal liminar, y emisiones otoacústicas evocadas por productos de distorsión (DPOAEs). La audiometría tonal se realizó con técnica habitual.

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

- Disminución de 20 dB o más en una sola frecuencia.
- Disminución de 10 dB o más en dos frecuencias adyacentes.

Pérdida de la respuesta en tres frecuencias consecutivas en las cuales previamente se había obtenido.

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

4. Tipo de Variable: Ordinal.

- Audición normal. Percepción auditiva de un sujeto que no encuentra ninguna dificultad para la comunicación verbal ni para el desarrollo de sus actividades en el entorno sonoro de su vida social y laboral habitual.
- Hipoacusia o sordera. Defecto funcional que ocurre cuando un sujeto pierde la capacidad auditiva, en menor o mayor grado.
- Umbral auditivo. Estimulo sonoro más débil que es capaz de percibir un determinado oído (derecho o izquierdo).
- Hipoacusia neurosensorial. Hipoacusias que ocurren por lesión del órgano de Corti (sorderas cocleares, hipoacusias sensoriales o cocleopatías), por alteración en las vías acústicas (hipoacusias retrococleares) o por trastornos en el córtex cerebral auditivo (hipoacusias corticales).
- Hipoacusia transmisión o de conducción. Hipoacusias que acontecen por lesión del aparato transmisor de la energía sonora.

- Hipoacusias mixtas. Sordera originada por varias lesiones coexistentes, que afectan al mismo tiempo al oído medio y a la cóclea, las vías y los centros de la audición.
- Hipoacusia superficial o leve. Pérdida de la audición menor de 30 dB.
- Hipoacusia moderada. Pérdidas de la audición en las que el umbral de audición se sitúa entre 30 y 50 dB.
- Hipoacusia severa. Cuando la pérdida de audición es de más de 50 dB y menos de 80 dB.
- Hipoacusia profunda. Pérdidas auditivas de más de 80 dB.

Ototoxicidad:

1. Definición conceptual: Capacidad de algunas sustancias químicas que presentan para dañar la función auditiva, ya sea en forma definitiva o transitoria.
2. Definición operacional: Se estableció el daño en la función auditiva por el uso de fármacos ototóxicos (cisplatino), recabando datos del tratamiento con quimioterapia del expediente clínico.
3. Tipo de variable:
 - Cocleotoxicidad. Alteración funcional de la división coclear del VIII nervio craneal por sustancias ototóxicas.
 - Vestibulotoxicidad. Alteración funcional de la división vestibular del VIII nervio craneal por sustancias ototóxicas.

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

TABLA 1 . CLASIFICACIÓN SEGÚN SISTEMA DE BROCK

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

6.5.2 Variable Independiente

Tratamiento con vitaminas A y C.

1. Definición conceptual: es el conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas.
2. Definición operacional: es el procedimiento aplicado a una o más de las enfermedades.
3. Escala de medición: curación, prevención.
4. Tipo de variable: Continua

Vitaminas.

1. Definición conceptual: del latín vita 'vida' y el sufijo amina, son compuestos heterogéneos imprescindibles para la vida, que al ingerirlos de forma

equilibrada y en dosis esenciales promueven el correcto funcionamiento fisiológico.

2. Definición operacional: Se trata de coenzimas y proteínas precursoras de coenzimas, necesarias para muchas reacciones químicas del metabolismo.
3. Escala de medición: miligramos, picogramo.
4. Tipo de variable: continua

Género.

1. Definición conceptual. Características biológicas que distinguen al hombre de la mujer, en el ámbito de lo biológico y lo natural, determinada por la presencia del cromosoma X o Y en el cuerpo humano.
2. Definición operacional. Características físicas y genéticas que tiene el paciente y que lo ubican biológicamente en el género masculino o femenino.
3. Escala de medición. Masculino, Femenino.
4. Tipo de Variable: Nominal.

Edad.

1. Definición conceptual. Tiempo que ha vivido una persona desde la fecha de su nacimiento hasta el momento de la captación de la información.

2. Definición operacional. Número de años de vida que tiene el paciente, medido entre la fecha de nacimiento y el día de su integración al estudio.
3. Escala de medición: Años.
4. Tipo de Variable: Continua.

6.6 Procedimiento.

Se captó mujeres entre 18 y mayores de 70 años, con diagnóstico de cáncer cérvico uterino localmente avanzado, que acudieron al servicio en forma rutinaria para la evaluación de la audición al servicio de Audiología y Otoneurología de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social a la consulta externa 3 piso, así como pacientes referidas a este servicio para evaluación de la audición, en espera de iniciar tratamiento con cisplatino y combinaciones de 5- fluorouracilo.

A todos los pacientes se les dio comprimidos en tabletas de vitaminas A y C durante 1 mes abasteciendo durante el mes de consumo de las vitaminas, de forma gratuita que se les proporciono en el servicio antes de recibir la terapia con cisplatino y combinación con 5- fluorouracilo; se realizó una audiometría y emisiones otoacústicas antes y después del tratamiento con antioxidantes. No se reportan efectos adversos de la terapia mencionada. Posteriormente se continuó con seguimientos seriados a partir del segundo mes, realizando estudio audiométrico y emisiones otoacústicas basal de rutina previo al inicio del tratamiento con cisplatino y combinaciones de 5_fluorouracilo, se monitorizo desde el primer ciclo del cisplatino con estudios de emisiones otoacústicas y audiometría durante el periodo de 3 ciclos (1 ciclo es uno por semana) y verifíco los cambios de audición. Se citó a

las pacientes una vez por semana los días viernes en horario de la mañana a las 12: 00 horas en la consulta externa de audiología 3 piso de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para la realización de dichos estudios mencionados anteriormente. En todo momento antes y después del estudio se le explica al paciente con su reporte de audiograma y de emisiones otoacústicas, comparando cada audiometría semanal.

6.7 Análisis estadístico.

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

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico Excell y el SPSS 19.

La estadística inferencial se realizó a través de prueba t de Student (muestras relacionadas), chi cuadrada con un valor de significancia negativo para la hipótesis, de $p=0.01$, y regresión logística lineal con valor de significancia de $p=0.05$

6.7.1 Aspectos éticos.

1. Riesgo de la investigación: el riesgo del estudio de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación es menor al mínimo, ya que la recolección de datos no implica algún procedimiento o consulta extra a lo hecho como parte del proceso de atención normal. Por lo tanto el riesgo-beneficio de la investigación es favorable. Todos los procedimientos que se llevaron a cabo en el presente proyecto de investigación se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

2. Contribuciones y beneficios: El presente estudio es de antes y después los participantes recibieron beneficio directo, sin embargo se espera que los resultados de la presente investigación contribuyan a obtener información valiosa que podría brindar la oportunidad de conocer las características clínicas de pacientes con ésta enfermedad.
3. Confidencialidad: Los investigadores garantizaremos que la información obtenida del expediente clínico será plenamente anónima y no vinculable a los individuos a los cuales pertenecen; con esto aseguramos que no pueda derivarse de esta investigación alguna información sobre estos participantes. Por lo tanto realizaremos los siguientes procedimientos: 1) Se asignó un número de folio a cada participante, 2) Se capturo información de acuerdo a ese número de folio y no utilizaremos su nombre, ni algún otro dato que pueda en un momento determinado revelar la identidad del participante. 3) La información obtenida de la presente investigación se guardó en un sitio al que sólo el investigador principal tendrán acceso. Cuando los resultados del estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar la identidad de los participantes.

6.8 Recursos humanos, físicos y financieros.

6.8.1 Recursos Humanos.

- Médico Residente de Comunicación Humana, Otoneurología y Foniatría.
Dra Ivonne Alonso Zárate
- Médico Adscrito de Audiología y Otoneurología: Dr. Arturo Torres Valenzuela
- Asesor metodológico.

6.8.2 Recursos Físicos.

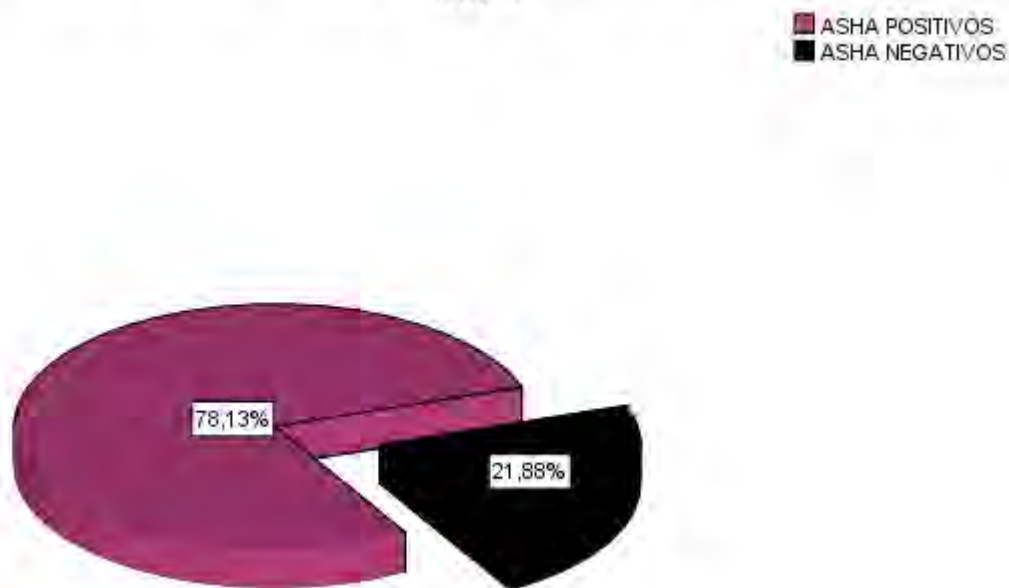
- Consultorio de Audiología

- Cabina sonoamortiguada
- Audiómetro: Audiómetro marca Interacoustics, modelos Clinical Audiometer AC40, auriculares para audiometría tonal liminar TDH49P.
- Equipo de emisiones otoacústicas marca GSI, modelo Audera, con sonda de inserción.
- Expedientes clínicos
- Hojas blancas
- Lapiceros
- Computadora

7. RESULTADOS

Se revisaron 108 pacientes con cáncer cérvico uterino, tratados con cisplatino y 5-fluorouracilo, que acudieron en forma ordinaria a la consulta externa del servicio de Audiología y Otoneurología en la UMAE siglo XXI Hospital Bernardo Sepúlveda, en el periodo comprendido de mayo a julio de 2016. De los casos revisados 64 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. De los 64 casos, 50 pacientes (78.13%) presentaron ototoxicidad de acuerdo a los criterios de la American Speech-Language-Hearing Association (ASHA).

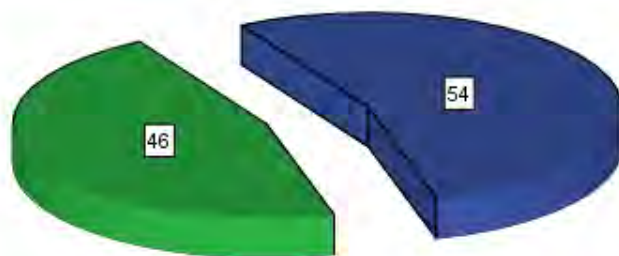
PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON OTOTOXICIDAD SEGUN ASHA



Gráfica. 1 Porcentaje de pacientes que presentaron ototoxicidad según asha

GRUPO DE EDAD

■ 18-35
■ 35-70



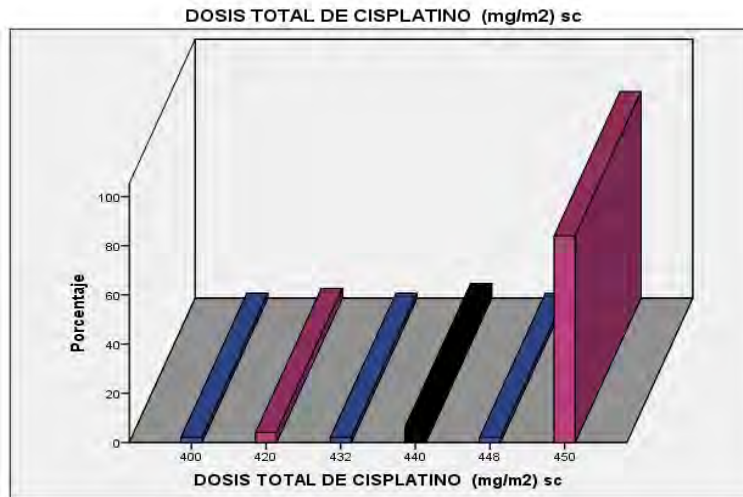
GRÁFICA. 2 ASIGNACIÓN DE GRUPO SEGÚN DE EDAD.

Pacientes de grupo de edad de 18 a 35 años de edad, y de 35 a 70 años, con mayor porcentaje de este último grupo.

Los 50 pacientes con cáncer cérvico uterino recibieron cisplatino y 5- Fluorouracilo como parte de su esquema de tratamiento. La cantidad utilizada de Cisplatino fue 75,02 mg/m² de superficie el primer día de un ciclo por vía intravenosa, segundo ciclo 150.04 mg/m². En ciclos distanciados 21 días entre sí, alcanzando una dosis acumulada de 446.80 mg/m² de superficie. Y 5-fluorouracilo, a 750 mg/m² de superficie/día en perfusión continúa. En la tabla 2 se agrupan estos valores

TABLA 2 DOSIS ADMINISTRADA DE CISPLATINO A PACIENTES QUE PRESENTAN OTOTOXICIDAD

Dosis Inicial de Cisplatino (Mg/m ² sc)		Segunda Dosis de Cisplatino (Mg/m ² sc)		Dosis total de Cisplatino (Mg/m ² sc)	
Promedio	Desviación típica	Promedio	Desviación típica	Promedio	Desviación típica
75, 02	0.553	150.05	1.10	446.8	9.49



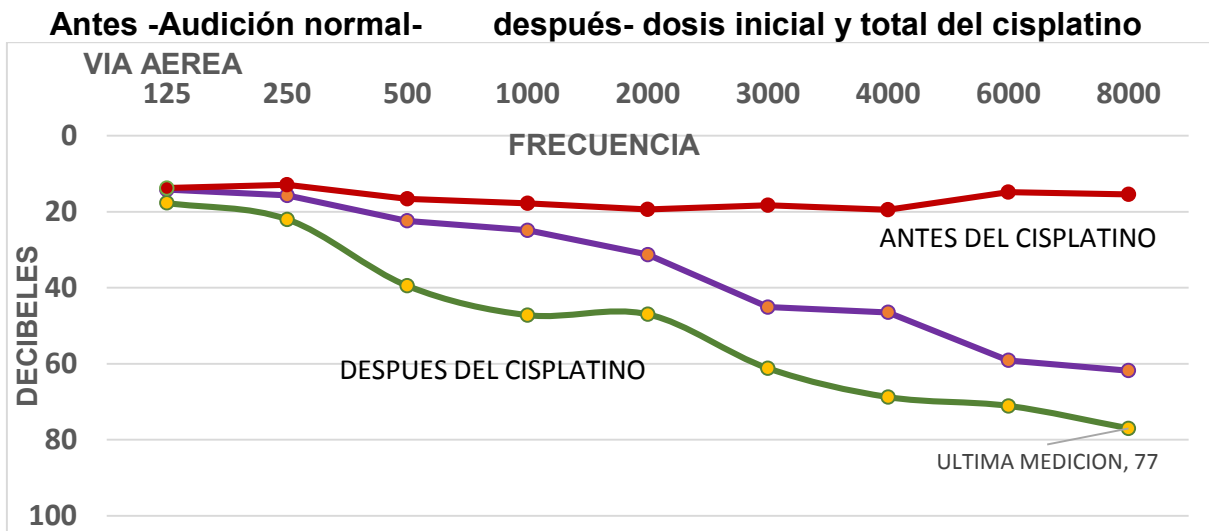
GRÁFICA 3. DOSIS TOTAL DEL CISPLATINO

La prueba de regresión logística evidenció una relación estadísticamente significativa entre la dosis acumulada de cisplatino y el deterioro en el umbral auditivo en las frecuencias agudas (4000Hz, $p=0.001$ y 8000Hz, $p=0.000$) como se muestra en la gráfica 3.

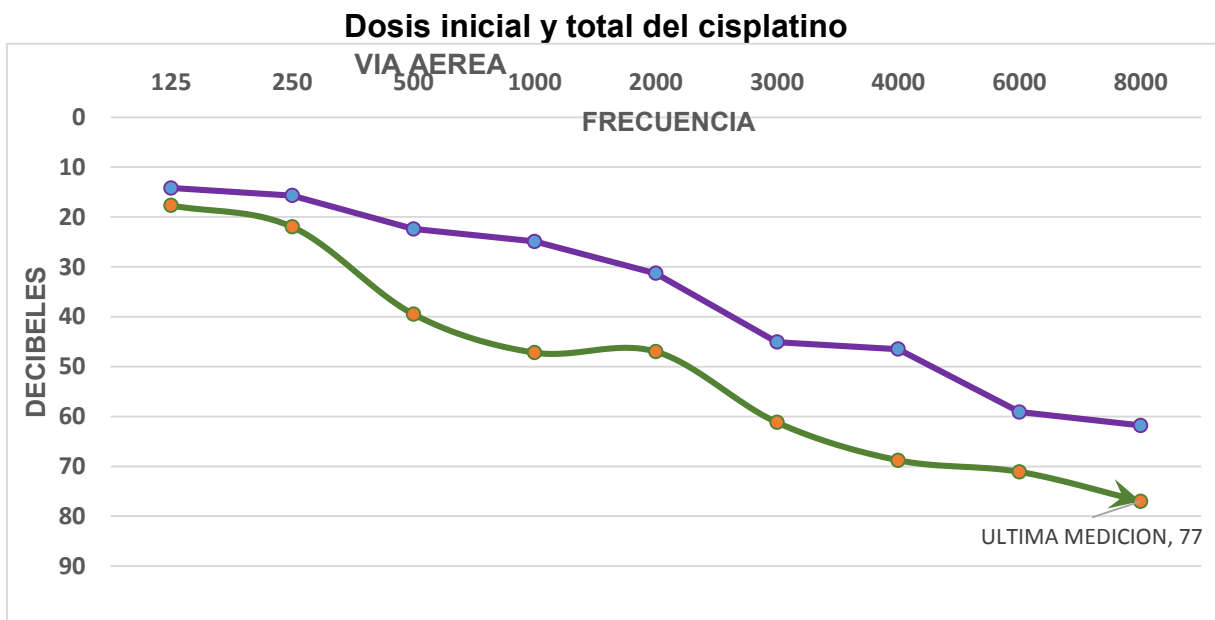
El esquema de la gráfica 4 nos muestra el antes y después a través de la audiometría tonal, las frecuencias que son los Hertz, y el tono que son los decibeles, la línea roja representa audición normal antes del cisplatino que corresponde de 0 a 20 decibeles medición basal antes del iniciar los ciclos del tratamiento de quimioterapia.

La línea morada nos esquematiza la audiometría de control con el inicio del primer ciclo del cisplatino, nos muestra el grado y daño de ototoxicidad para las frecuencias agudas o altas frecuencias con curva de patrón neurosensorial simétrico e irreversible

La línea verde nos esquematiza la dosis total del cisplatino, donde se observa en la frecuencia de 4000 Hz se encontró que la mayor incidencia de deterioro auditivo estaba en los pacientes que recibieron dosis iguales o mayores a 400 mg/m²sc de cisplatino y 5- fluorouracilo.



GRÁFICA. 4 AUDIOMETRÍA TONAL, LÍNEA ROJA REPRESENTA AUDICIÓN NORMAL, LÍNEA MORADA DE CONTROL AUDIOMÉTRICO CON EL INICIO DEL CICLO DEL CISPLATINO Y LÍNEA VERDE DOSIS TOTAL DEL CISPLATINO.



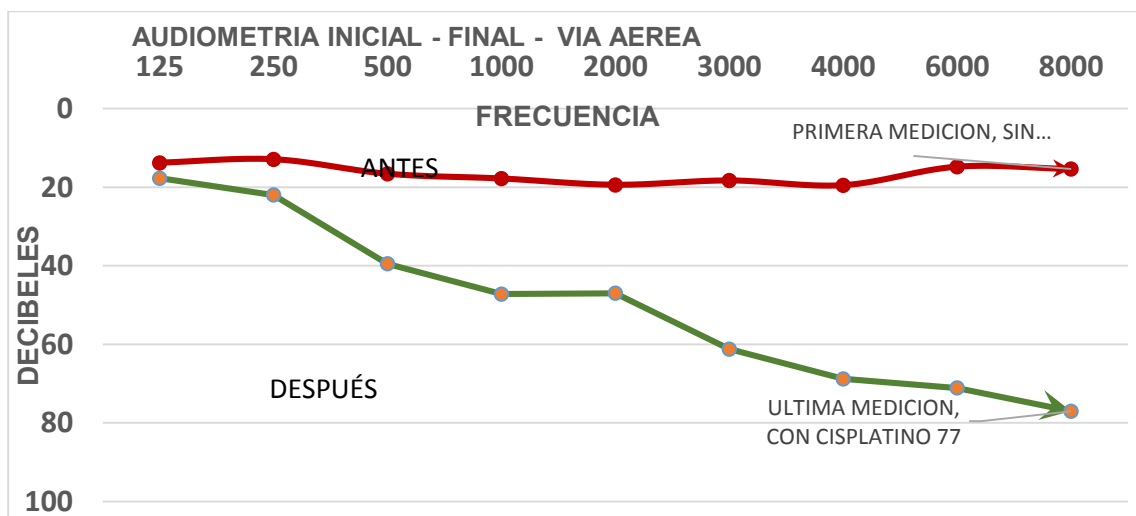
GRÁFICA. 5 AUDIOMETRÍA TONAL DE CONTROL, RELACIÓN ENTRE LA DOSIS ACUMULADA DE CISPLATINO Y EL DETERIORO EN EL UMBRAL AUDITIVO EN LA FRECUENCIA DE 4000 Hz.

La gráfica 5: Relación entre la dosis acumulada de cisplatino y el deterioro en el umbral auditivo en las frecuencias agudas o también llamadas altas frecuencias.

Conforme se incrementa la dosis del fármaco aumenta la pérdida auditiva, dosis iguales o mayores a 400 mg/m² predisponen a mayor deterioro auditivo.

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

En los 50 pacientes se observaron modificaciones en los umbrales auditivos, los cuales fueron evidentes desde la primera evaluación en la audiometría tonal. Con la administración repetida de cisplatino, y aumento de la dosis acumulada del fármaco, se observó modificación también en las frecuencias agudas (4,000 y 8,000 Hz) desde la primera evaluación, lo cual demuestra que existe una correlación entre la dosis acumulada de cisplatino y la progresión de la hipoacusia

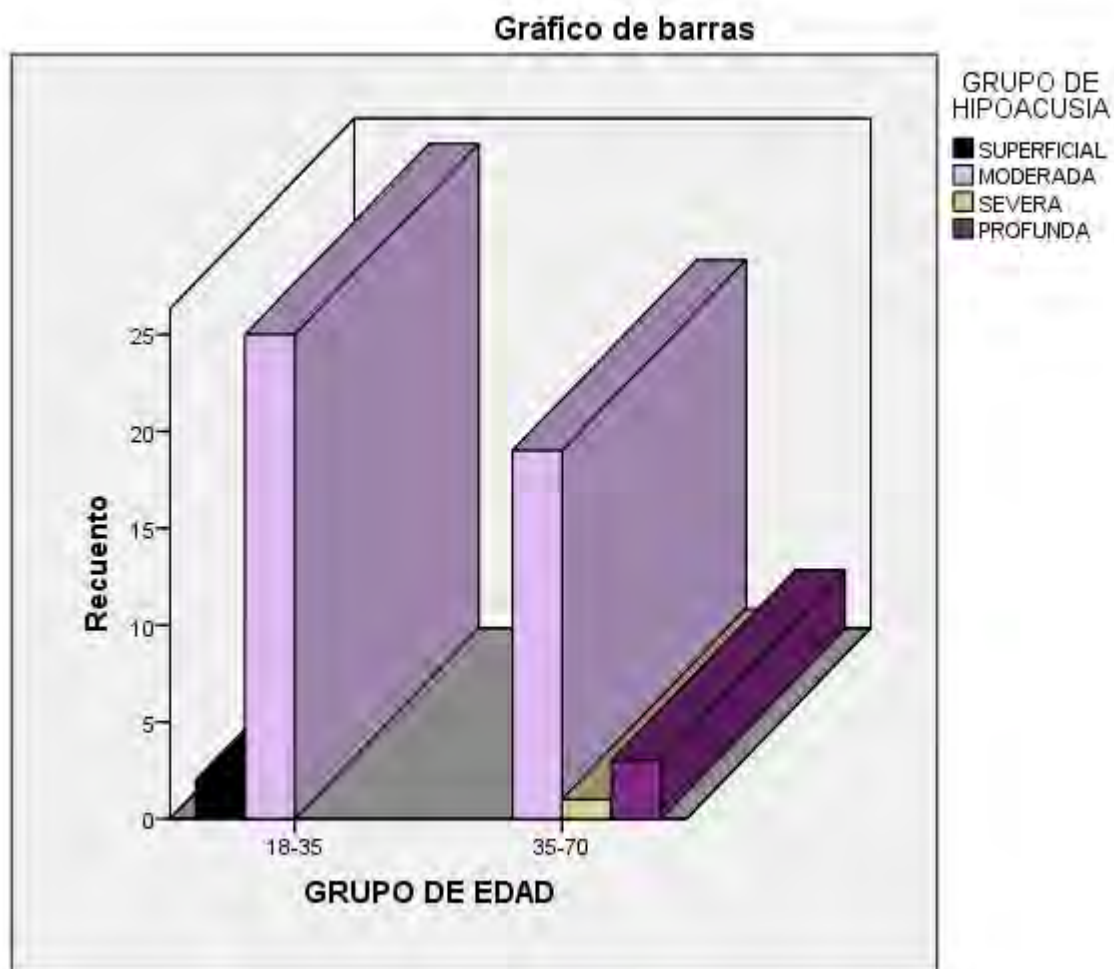


GRÁFICA 6. AUDIOMETRÍA TONAL DE CONTROL, RELACIÓN ENTRE LA DOSIS ACUMULADA DE CISPLATINO Y EL DETERIORO EN EL UMBRAL AUDITIVO EN LA FRECUENCIA DE 4000 HZ.

Al realizar la prueba estadística *t Student* para muestras dependientes, no se identifica diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) al contrastar las diferentes evaluaciones de las frecuencias bajas. Al contrastar las frecuencias medias existe diferencia significativa solo entre la evaluación 2 y la tercera ($p = 0.01$), en el caso de las frecuencias altas la diferencia es significativa negativa en relación

a la hipótesis de la investigación, nos comprueba la falta de prevención con los antioxidantes vitaminas A y C en presentación vía oral, entre las diferentes mediciones ($p=0.000$).

Estos valores estadísticos representan la falta de prevención de las vitaminas A y C

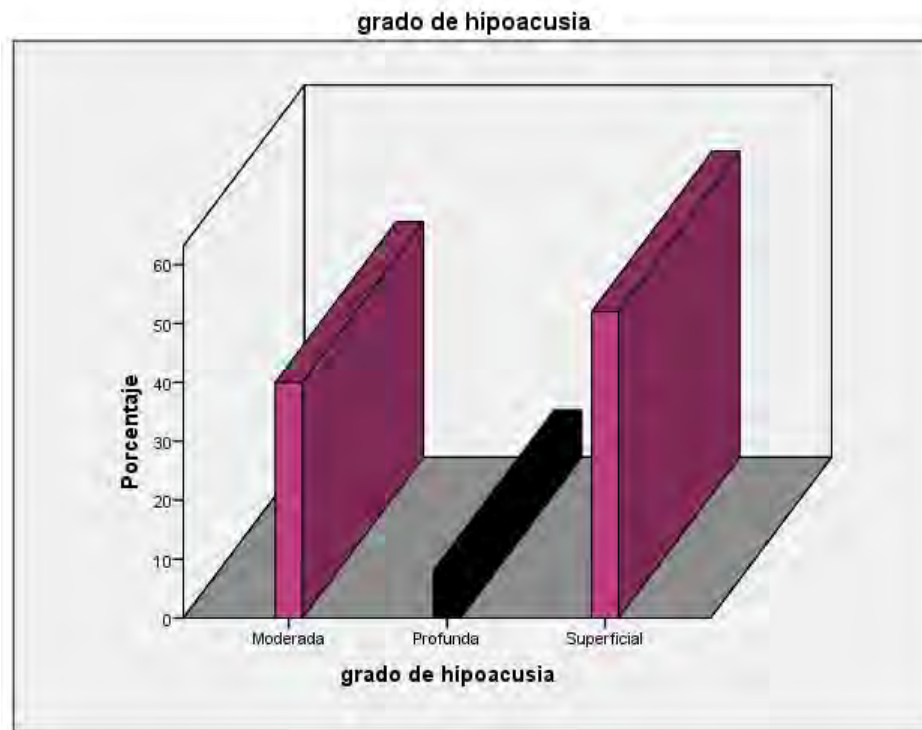


GRÁFICA. 7 CLASIFICACIÓN DE HIPOACUSIA POR GRUPOS DE EDAD.

LA GRÁFICA 7 REPRESENTA LOS PORCENTAJES DE HIPOACUSIA, CON MAYOR PREDOMINIO DE HIPOACUSIA MODERADA EN AMBOS GRUPOS, OBSERVÁNDOSE HIPOACUSIA SEVERA Y PROFUNDA ÚNICAMENTE EN LAS PERSONAS DE EDAD AVANZADA.

La ototoxicidad por cisplatino provoca hipoacusia bilateral simétrica neurosensorial irreversible, con curva audiométrica descendente de superficial, moderada severa y

profunda como factor de riesgo la edad, mayor edad mayor susceptibilidad a hipoacusia severa, iniciando por frecuencias aguda, posteriormente a frecuencias del habla.

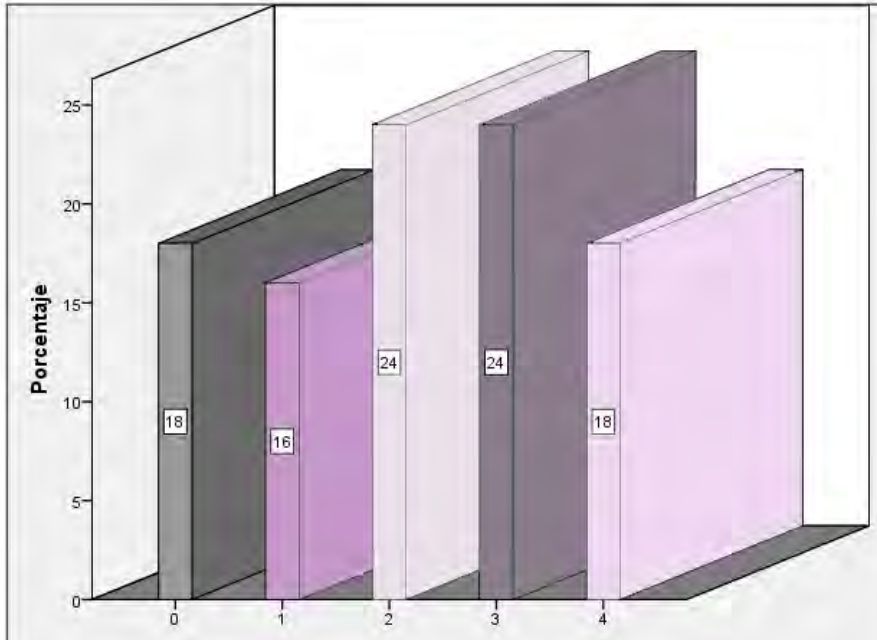


GRÁFICA. 8 GRÁFICA DEL TIPO DE HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL, SECUNDARIO A LA OTOTOXICIDAD POR EL CISPLATINO, Y LA FALTA DE EFICACIA DE PREVENCIÓN DE LOS ANTIOXIDANTES.

OTOTOXICIDAD

SEGÚN

BROCK



Gráfica. 9 GRÁFICA DE SEVERIDAD DE HIPOACUSIA POR OTOTOXICIDAD SEGÚN BROCK.

La severidad de la hipoacusia adquirida al final de las evaluaciones audiológicas fue medida con los grados de Brock, en la gráfica 9 se muestra el porcentaje de afectación por grados, predomina grado 2 y 3 con 24 %, seguido el grado 0 con 18 % y grado 4 con 18%.

El porcentaje de presentación por grados, demuestra que en las frecuencias agudas (4000 y 8000 Hz) son las que se afectan inicialmente, mientras que en las frecuencias medias (frecuencias del habla) y las frecuencias graves (125 – 500 Hz) se conservaron en la mayoría de los casos.

Las emisiones otoacústicas evocadas por productos de distorsión (DPOAEs) se encontraron presentes en el 89.2% de los casos (50 pacientes) en la primera evaluación. Al igual que los hallazgos en las evaluaciones por audiometría tonal, a partir de la segunda evaluación se observaron modificaciones en la respuesta. Se encontraron en 30.5% de los casos (20 pacientes) en la segunda evaluación y en 24.3% (9 pacientes) en la tercera evaluación.

RESPUESTA DPOAEs		1ª Evaluación		2ª Evaluación		3ª Evaluación	
Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Presentes	45	89.2	20	40.5	9	24.3	
Ausentes	5	10.8	30	59.5	41	75.7	
Total	50	100	50	100	50	100	

8. DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos *se confirma que es nula la prevención de las antioxidantes vitaminas A y C por vía sistémica (oral) en la hipoacusia frente a los ototóxicos.*

En los pacientes analizados para este estudio, se demostró una prevalencia del 78% de hipoacusia adquirida en forma secundaria a tratamiento de quimioterapia con cisplatino y 5-fluorouracilo. Es bien conocido que produce ototoxicidad entre sus efectos secundarios.

Esta circunstancia lo ha convertido en uno de los medicamentos más empleados a la hora de desarrollar un modelo experimental de ototoxicidad.

La ototoxicidad inducida por cisplatino se observa, según la ficha técnica del fármaco, hasta en un 36% de los pacientes tratados con una dosis única de cisplatino de 50mg/m², pudiendo encontrarse una incidencia más alta en niños y ancianos. Según investigadores independientes, entre un 60 y un 80% de los pacientes tratados con cisplatino desarrollan hipoacusia (Salehi y cols., 2014; Rybak., 2009; Al-Khatib y cols., 2010), siendo mayor dicho porcentaje al incrementarse la dosis acumulada de cisplatino.

La aparición de este efecto adverso depende, como hemos visto anteriormente, entre otros factores de la dosis administrada y de la duración del tratamiento.

Los hallazgos en nuestro estudio, se encuentran dentro del rango reportado en la literatura, alcanzando los rangos más altos de incidencia de hipoacusia secundaria a uso de cisplatino con una significancia negativa con respecto a mi hipótesis.

Esta observación funcional resultó semejante a la publicada por el Dr. Javier García Callejo donde evaluó la eficacia de las terapias antioxidantes en la prevención de la hipoacusia neurosensorial inducida por cisplatino en pacientes oncológicos. ⁵³⁻⁵⁴

En 12 oídos se administró 1.5 cc de solución de N-acetil-cisteína intratimpánica a 200 mg/cc por semana, desde la semana -3 a la +6 de la quimioterapia. En 13 oídos se aplicó superóxido dismutasa a 8 mg/cc en las mismas condiciones y en otros 26

N-acetil-cisteína oral a dosis de 600 mg/día a lo largo de la quimioterapia. Hubo un grupo control de 47 oídos que no recibió terapia antioxidante. Llegando a la conclusión que *los sustratos antioxidantes por vía intratimpánica son una alternativa eficaz en la prevención de este daño por oxidación tisular*, e inducen un menor deterioro auditivo. *La administración oral de N-acetil-cisteína una molécula con enlaces disulfuro de reconocido efecto antioxidante a pacientes tratados con cisplatino no produce buenos resultados*. Su aplicación intratimpánica, sin embargo, sí previene la elevación de los umbrales registrados en la audiometría tonal liminar, particularmente en frecuencias agudas.⁵⁵

En el trabajo realizado por la Dra. María Almudena Trinidad Cabezas de la eficacia de la luteína en la prevención de la ototoxicidad por cisplatino, estudio in vitro. Para evaluar el efecto de la luteína y del cisplatino en la línea celular HEI – OC1, las células fueron expuestas durante 24 horas a ambas sustancias por separado, los cultivos celulares tratados con luteína no mostraron datos significativos de daño celular, pero sí un claro efecto dependiente de la dosis. La administración de luteína a bajas concentraciones no afectó a la viabilidad celular, pero el empleo de concentraciones superiores a 80uM produjo significativamente del número de células vivas.

La línea celular HEI-OC1 tratada con cisplatino mostró signos estadísticamente significativos de daño celular, a nivel histológico se evidenciaron cambios proapoptóticos en los núcleos celulares tras la tinción con Hoechst.

Con los resultados anteriores se evidenció que el uso de antioxidantes vía sistémica oral no previene la hipoacusia por el uso de ototóxicos.

9. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados pretendemos que este tipo de investigación abra la oportunidad de estudiar otras líneas de estudio o aún la misma, sobre los efectos que causa u otro ototóxicos sobre la función auditiva.

Por todo ello, aún existe la necesidad de comprender mejor los mecanismos celulares y moleculares intrínsecos del daño auditivo, en función de la noxa que lo produce, con el fin de conseguir una mejor adecuación de los tratamientos disponibles.

El principal reto de la investigación sobre otoprotección se centra en encontrar un fármaco que antagonice el efecto de estos ototóxicos a nivel local, sin alterar su acción a nivel sistémico. Son muchas las líneas de investigación, tanto clínicas como preclínicas, que estudian la vía de apoptosis celular desencadenada por los agentes ototóxicos, con el fin de frenar esta cascada y así proteger el oído interno. Sin embargo, no existe actualmente ningún fármaco sistémico que haya demostrado su utilidad para prevenir la ototoxicidad en humanos.

El cisplatino es una droga antineoplásica ampliamente utilizada en el tratamiento de cáncer, la ototoxicidad es uno de los efectos adversos más frecuentes por el uso de este medicamento alcanzando cifras de hasta 100% de deterioro auditivo en los pacientes estudiados.

La ototoxicidad por cisplatino se manifiesta con hipoacusia neurosensorial que afecta inicialmente las altas frecuencias pero que con el incremento en la dosis acumulada de cisplatino (dosis mayores a 400 mg/m²sc) puede progresar a frecuencias agudas y medias, comprometiendo el área del lenguaje

GLOSARIO

Audiometría.

Definición conceptual. Consiste en la valoración de la capacidad de un paciente para percibir tonos puros de intensidad variable que se presentan mediante auriculares o mediante un transmisor o percutor cutáneo situado sobre la piel retroauricular.

Definición operacional. Estudio que se aplica a cada paciente, utilizando un audiómetro clínico que permite determinar el nivel de los umbrales auditivos obtenidos por vía aérea o por vía ósea y así, la clasificación cuantitativa de la pérdida correspondiente.

Escala de medición. Decibel (dB).

Audiómetro. Es un aparato que sirve para medir la audición, (del latín audire, oír y del griego metron, medida) es un aparato eléctrico que sirve para medir la audición tanto en el umbral como en el dintel, además de poder explorar las posibilidades audiométricas a través del área auditiva.

Audiograma. Es un gráfico que muestra la pérdida auditiva en la frecuencia correspondiente y en decibeles, además sirve para representar los resultados obtenidos en diversas pruebas tomadas a lo largo del campo tonal

Logoaudiometría.

Definición conceptual. Estudio que mide la capacidad de un individuo para captar y discriminar el lenguaje hablado.

Definición operacional. Estudio que permite determinar los umbrales de discriminación y captación del lenguaje mediante el uso de un audiómetro clínico: Discriminación del lenguaje, correspondiente a la mínima intensidad en la que el paciente entiende el 50% de las palabras que se le presentan y Máxima captación determinada por la intensidad a la cual el paciente entiende el 100% de las palabras que se le presentan.

Escala de medición. Decibel, Porcentaje.

Aparato de emisiones otoacústicas. Para medir las emisiones otoacústicas se ha usado el sistema ILO, el cual está compuesto de interfaces análogo a digital y digital a analógico, un preamplificador, un micrófono, y un software para manejar el estímulo y guardar los datos elaborados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Repetto Jiménez, M. Repetto Kuhn, G. (2009): Toxicología Fundamental, Ed. Díaz de Santos, Madrid.
- 2.- Silverthorn (2009): Fisiología Humana, un enfoque integrado, Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires.
3. - Campbell, Kathleen C. M. Pharmacology and ototoxicity for audiologists. Editorial Thomson. Nueva Cork, U.S.A.; 2007.
- 4.-Muhammad Taha, Guillermo Plaza. Hipoacusia neurosensorial: diagnóstico y tratamiento, Julio 2011: Pág. 63-70.
- 5.- Adrián Poblano, Temas básicos de Audiología, Aspectos médicos, Instituto de la comunicación humana, Editorial Trillas, 2003. Pag. 304 – 305.
- 6.- Guillermina Castillo-Maya, Yolanda Peñaloza-López, Francisco Hernández-Orozco. Etiología de la hipoacusia-sordera. Gaceta Médica de México 2001, Volumen 137, Número 6 noviembre-diciembre: 541-548.
- 7 y 8.- Gonzalo de Sebastián, Audiología práctica, 4ª edición, Editorial médica Panamericana, 1987. Pág. 65 – 66.
- 9 y 10.- Juan Bartual Pastor, El sistema vestibular y sus alteraciones. Tomo II, Fundamentos y semiología, Editorial Masson S. A. de C. V. 1998. Pag 321.
- 11.- Audiología Básica, Rivas, 4 Edición.
- 12.- Adrián Poblano, Temas básicos de Audiología, Aspectos médicos, Instituto de la comunicación humana, Editorial Trillas, 2003.

- 13.- Oh, S.H., Yu, W.S., Song, B.H., Lim, D., Koo, J.W., Chang, S.O., Kim, C.S. (2000). Expression of heatshock protein 72 in rat cochlea with cisplatin-induced acute ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 120, 146-50.
- 14 y 15.- F Javier García Callejo, I Pla Gil, C Bécares Martínez, J Calvo Gómez, María J Montoro Elena, J Marco Algarra. Uso de agentes antioxidantes en la prevención de la hipoacusia inducida por cisplatino. Estudio en pacientes con carcinoma nasofaríngeo. *AN ORL MEX* 2011, Vol. 56, Núm. 4: 181-187
- Stohs S, Bagchi D (1995). «Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions». *Free Radic Biol Med* 18 (2): 321-36.
- 16.-Hitchcock YJ¹, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 1; 73(3):779-88.
17. - Campbell, Kathleen C. M. Pharmacology and ototoxicity for audiologists.
18. - Editorial Thomson. Nueva Cork, U.S.A.; 2007. Fluorinated pyrimidines: A New Class of Tumor-inhibitory Compounds. Autores: C. Heidelberger y colaboradores. *Nature*. 1957.
19. - Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Autores: Alexander Tomas y Ernest Borek, Vol. 45, No. 7 (Jul. 15, 1959), pp. 929-932. Data On File: Literatura médica, Productos ROCHE. 1991.
20. - Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. *Cancer* 1993; 71:493-507. Leone B, Rabinovich M, Ferrari CR, Boyer J, Rosso H, Strauss E. Cardiotoxicity as result of 5-fluorouracil therapy. *Tumori* 1985; 71:55-7.
21. Oldenburg, J., Kraggerud, S.M., Cvancarova, M., Lothe, R.A., Fossa, S.D. (2007). Cisplatin-Induced Long-Term Hearing Impairment Is Associated With Glutathione-S-Transferase Genotypes in Testicular Cancer Survivors. *J Clin Oncol* 25, 708-14.
- 22.- Olmedilla, B., Granado, F., Blanco, I., Vaquero, M. (2003). Lutein, but not alpha-tocopherol, supplementation improves visual function in patients with age-related cataracts: a 2-year doubleblind, placebo-controlled pilot study. *Nutrition* 19, 21–24.

- 23- Colleen G. Le Prell, Larry F. Hughes, Josef M. Miller. Free radical scavenger's vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic Biol Med*. 2007 mayo 1; 42(9): 1454–1463.
24. - Weidmann B, Jansen W, Heider A, Niederle N. 5-Fluorouracil cardiotoxicity with left ventricular dysfunction after different dosing regimens. *Am J Cardiol* 1995; 75:194.
25. - Kwiterovich, P. The effect of dietary fat, antioxidants and pro-oxidants on blood lipids, lipoproteins and atherosclerosis. *J Am Diet Assoc* 1997; 97 (suppl): S31-37
26. Ohtani, I., Ohtsuki, K., Anzai, T., Ouchi, J., Saito, T. (1985). Reduction of cisplatin ototoxicity by fosfimycin in animal model. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 47, 229-35.
- 27.-Olmedilla-Alonso, B., Beltrán-de-Miguel, B., Estévez-Santiago, R., Cuadrado, C. (2014).
- 28.- Olmedilla, B., Orarado, F., Gil-Martinez, E., Blanco, I. (1997). Supplementation with lutein (4months) and alpha-tocopherol (2 months), in separate or combined oral doses, in control men. *Cancer Lett* 114, 179–81.
- 29.-Vertuani S, Angusti A, Manfredini S (2004). «The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview». *Curr Pharm Des* **10** (14): 1677-94
- 30.- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J (2007). «Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease». *Int J Biochem Cell Biol* **39** (1): 44-84.
31. - Markers of lutein and zeaxanthin status in two age groups of men and women: dietary intake, serum concentrations and macular pigment density. *Nutrition J* 13.
- 32.- René Toral-Martiñón, Ignacio Mora Magaña, Miguel Angel Collado Corona, Carlos Leal Leal, Pedro Gutiérrez Castellón. Evaluación de la ototoxicidad del cisplatino por el área bajo curva audiométrica.
33. - Betcher, Mark L. Bernstein et al. A Randomized, Prospective Trial of the Addition of Ifosfamide and/or Muramyl Tripeptide to Cisplatin, Doxorubicin, and High-Dose Methotrexate. *Journal of clinical oncology*. Marzo de 2005. Volumen 23 (9):2004-2011.

34.- Daniel M. Green. Chemotherapy for treatment of children and adolescents with malignant germ cell tumors. *Journal of Clinical oncology*. Julio de 2008. Volumen 26 (20): 3297-3298.

34 y 35. - Kristin R. Gilmer Knight, Dale F. Kraemer, and Edward A. Neuwelt. Ototoxicity in Children Receiving Platinum Chemotherapy: Underestimating a Commonly Occurring Toxicity That May Influence Academic and Social Development. *Journal of Clinical Oncology*. Diciembre de 2005. Volumen 23 (34):8588-8596.

36. Y 37. - Jeany M. Rademaker-Lakhai, Mirjam Crul, Lot Zuur, Paul Baas, Jos H. Beijnen, Yvone J. W. Simis, et al. Relationship Between Cisplatin Administration and the Development of Ototoxicity. *Journal of Clinical Oncology*. Febrero 2006. Volumen 24 (6):918-924.

38.-Vitamine A functions, dietary requirements and safety in humans. ». *Int j Vitam Nutr* **67** (6): 71-90.

39.- Wolf, George (19-de abril de 2001). «Discovery of Vitamin A».

40.- René Toral-Martiñón, Ignacio Mora Magaña, Miguel Angel Collado Corona, Carlos Leal Leal, Pedro Gutiérrez Castrellón.

Evaluación de la ototoxicidad del cisplatino por el área bajo curva audiométrica en retinoblastoma. *Cirugía y cirujanos*. Marzo-Abril de 2006. Volumen 74 (2):79-82.

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

42.- Chabner Bruce A., Allegra Carmen J., Curt Gregory A., Calabresi Paul. Fármacos antineoplásicos.

En: Joel G. Hardman, Lee E. Limbird, Perry B. Molinoff, Raymond W. Ruddon, Alfred Goodman Gilman. "Las bases farmacológicas de la terapéutica". Volumen II. Novena edición. Editorial McGraw-Hill-Interamericana; 1996. p. 1301-1350.

43.- Censo poblacional, INEGI 2015. Chavarro Vicuña N, ET all. Cáncer Cérvico uterino. *Anales de Radiología México* 2009; 1: 61-79.

- 44.- Organización Mundial de la Salud. Control integral del cáncer cérvico uterino, Guía de prácticas esenciales. Editorial Organización Mundial de la Salud, 2007. Ana C. Hidalgo-Martínez. El cáncer cérvico-uterino, su impacto en México y por qué no funciona el programa nacional de detección oportuna. *Revista Biomédica* 2006; 17:81-84.
- 45.- Gonzalo Montalvo Esquivel, Jaime Alberto Coronel Martínez, et all. Oncoguía: Cáncer Cérvico uterino. *Cancerología* 6 (2011): pág. 61 – 69.
- 46.-Bañuelos F. J. Diagnóstico y tratamiento del Cáncer Cérvico uterino, Evidencias y Recomendaciones. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-333-09. CENETEC, 2010
- 47.-Chavarro Vicuña N, ET all. Cáncer Cérvico uterino. *Anales de Radiología México* 2009; 1: 61-79. Chan SH, Ng WT, Kam KL, Lee MC, Choi CW, Yau TK, Lee AW, Chow SK. Sensorineural hearing loss after treatment of nasopharyngeal carcinoma: a longitudinal analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Apr 1; 73(5):1335-42
48. Muñoz, N y Bosch, F. X. “Cáncer del cerviz y virus de papiloma humano: evidencia epidemiológica y perspectivas para su prevención. En: *Salud Pública de México*, 1997: 39:388-396. Muñoz N, Bosch F.X, de San José S, et al.”Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer”. En: *New England Journal of Medicine.* 2003 (February 6): 348 (6); 518–527.
- 49.-Bosch FX, de San Jose S. “Human papillomavirus and cervical cancer—Burden and assessment of causality”. En: *Journal of the National Cancer Institute Monographs.* Chapter 1, (2003). 31:3–13
50. - Walboomers JM, et al. “Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide”. En: *Journal of Pathology* (1999).189:12–19. Moscicki, A.B, et al. “Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females”. En: *Jornal of the American Medical Association.* (2001). 285:2,995–3,002
- 51.-Alliance for Cervical Cancer Prevention. Mayo 2004. Warren JB, Gullett, H, King V. Cervical Cancer Screening and Update Guidelines. 2009 Primare Care: Clinics in

Office Practice 2009. Yoshikazu O, Yumiko T, and Masato N. MR Imaging of the Uterine Cervix: Imaging- Pathologic Correlation. Radiographic 2003; 23: 425-45.

52. Jhingran A. Abeloff: Abeloff's Clinical Oncology. 4th. Ed. Chap. 91. Cancers Of the cervix, vulva, and vagina; 2008. Modificación a la Norma Oficial Mexicana (NOM-014-SSA2-1994) para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. Diario Oficial, 2007.

Herzberg, S.; Galon, P.; Preziosi, P.; et al. The SU.VI. MAX Study. A randomized placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. Arch Intern Med 2004.

ANEXOS.

Anexo 1.

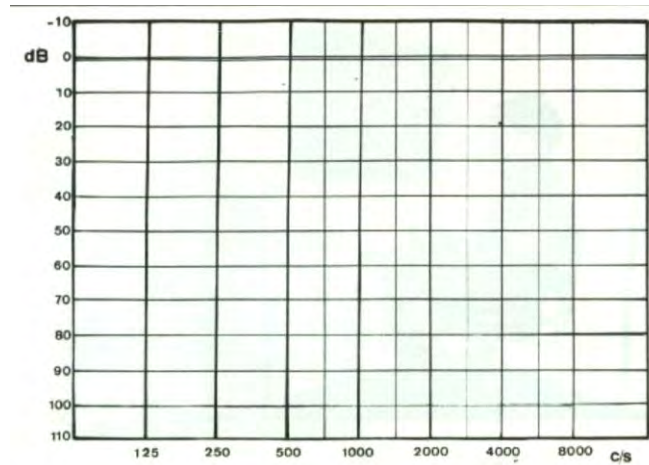
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

NOMBRE	EDAD	TIPO DE CANCER	FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO

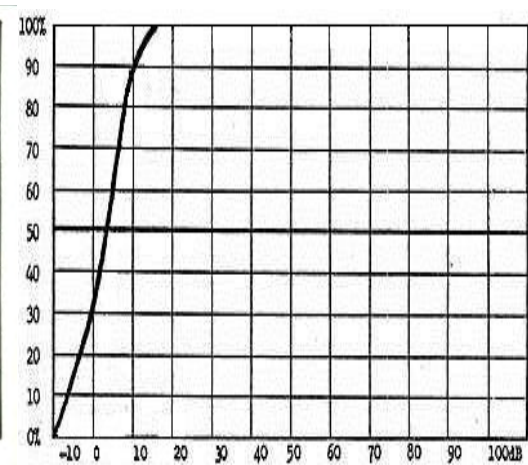
	PRIMER CICLO	SEGUNDO CICLO	TERCERO CICLO DE CISPLATINO Y COMBINACIONES
AUDIOMETRIA			
LOGOAUDIOMETRIA			
EMISIONES OTOACÚSTICA			

Anexo 2.

AUDIOMETRÍA



LOGOAUDIOMETRÍA



Interpretación:

Clasificación cuantitativa de la pérdida auditiva:

OD: _____ dB HL ISO. Nivel: _____.

OI: _____ dB HL ISO. Nivel: _____.

Anexo 3 (Carta de consentimiento informado)

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE
INVESTIGACIÓN

Lo (a) estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado:

Protección con vitaminas A y C contra la pérdida de la audición por el uso de quimioterapia (cisplatino y combinaciones 5- fluorouracilo) en pacientes con cáncer cérvico uterino, que se llevara a cabo en el servicio de Audiología y Otoneurología, consulta externa 3 piso del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El propósito de evaluar el efecto de dar unas vitaminas (A y C) en tabletas para prevenir el daño que pueden causar algunos medicamentos para tratar el cáncer cérvico uterino.

Al igual que Usted, otras personas más, con el mismo diagnóstico que también recibirán quimioterapia, derechohabientes del IMSS, serán invitadas. Su participación es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar, debe conocer y comprender los siguientes puntos. Este documento se llama “consentimiento informado”. Siéntase con total libertad para preguntar cualquier cosa que no le quede clara. Una vez que usted haya comprendido de qué se trata el estudio y si desea participar, le pediremos que firme este consentimiento.

Si usted acepta participar consistirá en:

1.- Tomar vitaminas A y C en presentación vía oral, una toma al día durante un mes. La cual no tiene ningún costo, el medicamento se proporcionara de forma gratis en el servicio. Al segundo mes se le realizara un estudio llamado audiometría tonal y emisiones otoacústicas. Dicho estudio no debe ser realizado con alguna preparación especial, y tampoco requiere que se apliquen inyecciones. Antes de realizar la audiometría, se revisa sus oídos para verificar que estén limpio, a este procedimiento se llama otoscopia. No es dolorosa.

2.- Durante la realización de la audiometría tonal se le pedirá que se mantenga sentado cómodamente en una cabina sonoamortiguada donde se le colocarán audífonos por los

cuales se transmitirá sonido y se le pedirá que indique al explorador al detectar dicho sonido. Posteriormente se pasa al paciente a otra cabina para la realización del estudio de emisiones otoacústicas, se colocan en cada oído por separado una oliva, se le pide al paciente que no hable, ni realice ningún movimiento, automáticamente el aparato envía un sonido y registra la presencia de integridad del órgano de la audición, no es doloroso.

3.- Posterior al inicio del ciclo del cisplatino y combinaciones. Se citara un día a la semana con horario por la mañana durante 2 meses, para control audiométrico.

La evaluación clínica que realizaremos los **posibles riesgos y molestias**: Durante la realización de la audiometría tonal y de las emisiones otoacústicas, usted puede tener ligera molestia al ruido de alta intensidad, sin embargo, dicho sonido no es perjudicial para su salud.

El beneficio de su participación en este estudio es: El máximo beneficio directo es mejorar la calidad de vida y evitar o prevenir la pérdida de la audición, sin embargo los resultados de esta investigación pueden aportar información para que en un futuro ayude a personas que como usted, enfrenten pérdida auditiva, a estimular otras vías de investigación a futuro.

Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, **de la misma manera, es importante que sepa que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.**

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Los resultados de la audiometría tonal y de las emisiones otoacústicas no modificarán su tratamiento ni el curso de la enfermedad, solamente es un procedimiento para detectar la pérdida de la audición. El resultado de la audiometría tonal y de las emisiones otoacústicas será entregado en forma rutinaria, siempre explicando detalladamente cada paso del estudio y resultados del mismo. Aclarando dudas en cada momento de la consulta.

La información que nos proporcione para identificarlo(a) (**nombre, teléfono y dirección**), al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial, para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Arturo Torres Valenzuela, Médico Adscrito al Servicio de Audiología y Otoneurología,
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Teléfono: 56276900 Ext 53574; Correo electrónico: atorres@rocketmail.com

Investigadores Colaboradores:

Dra. Ivonne Alonso Zárate, Médico Residente del 3o año, de la Especialidad en
Comunicación, Audiología y Foniatría, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional
Siglo XXI, Teléfono: 5520122315 Ext 53574; Correo electrónico:

ivonne_alonso_1505@hotmail.es

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:
Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso
Bloque “B” de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono
(55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Declaración de Consentimiento

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien
me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la

oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha