



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"

ESPECIALIDAD EN:
AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA

**Estudio descriptivo de ototoxicidad coclear en pacientes
sobrevivientes de cáncer infantil tratados con cisplatino.**

TESIS

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

PRESENTA:
DR. REYNALDO ANDRÉS RUIZ GARCÍA

PROFESOR TITULAR:
DRA. LAURA REYES CONTRERAS

ASESORES:
DR. JESÚS ANDRÉS SILVA ROJAS
DR. DANIEL ORTIZ MORALES

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A San, por tu compañía, la paciencia y el apoyo

A mis padres, Irma y Tino, y a mi hermana Vero, porque sin ustedes no soy

A Dul, Vane, Gali y Luz, por el tiempo, las risas, la amistad

A todos mis compañeros residentes, los primeros y los últimos, espero haber dejado algo con ustedes, así como todos dejaron algo conmigo

A los Dres. Ortiz y Silva por el apoyo para completar este trabajo.

A todos los médicos del servicio de Audiología y Foniatría, los de antes y los de ahora, por las enseñanzas y el conocimiento compartido

Al Hospital General de México, por permitirme crecer en él.



Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes

Oficio No.: DECS/JPO-1558-2022
Num. Ident. Protocolo: (1054-259/22)

Ciudad de México a 17 de octubre del 2022

Dr. Reynaldo Andrés Ruiz García
Servicio de Audiología y Foniatria
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado:
Estudio descriptivo de ototoxicidad coclear en pacientes sobrevivientes de cáncer infantil tratados con cisplatino.
como:

APROBADO

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-1558-2022

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días **vía correo electrónico**, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos.**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocio Natalia Gómez López
Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.: Acuse
ccgr

DIRECCIÓN DE
EDUCACIÓN Y
CAPACITACIÓN EN SALUD
www.agen.salud.gob.mx

Dr. Rafael Gal
Colección Dictámenes
Cualificación 05720

T +52 (55) 5054 3820
Com +51 (55) 2784 2090



Índice

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 6 |
| ANTECEDENTES | 8 |
| OTOTOXICIDAD..... | 8 |
| CISPLATINO..... | 9 |
| OÍDO INTERNO | 11 |
| CÁNCER INFANTIL..... | 12 |
| VIGILANCIA Y DETECCIÓN..... | 13 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 15 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 16 |
| HIPÓTESIS | 16 |
| OBJETIVOS | 17 |
| Objetivo general:..... | 17 |
| Objetivos específicos:..... | 17 |
| METODOLOGÍA..... | 18 |
| Tipo y diseño de estudio | 18 |
| Población..... | 19 |
| Tamaño de la muestra..... | 19 |
| Criterios de inclusión, exclusión y eliminación..... | 19 |
| Inclusión: | 19 |
| Exclusión:..... | 20 |
| Definición de las variables..... | 20 |
| Procedimiento | 23 |
| Análisis estadístico | 23 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 24 |
| ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD..... | 24 |

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS 25

RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS) 25

RECURSOS NECESARIOS 26

RESULTADOS 27

DISCUSIÓN 38

CONCLUSIÓN 41

REFERENCIAS 43

ANEXOS 49

RESUMEN

En México el cáncer infantil representa la primera causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años, con tasas de sobrevivencia que varían entre el 20 y el 80% según el país. Los sobrevivientes tienen riesgo de desarrollar alteraciones de salud secundarias al tratamiento, entre las que se encuentra la ototoxicidad, definida como la degeneración celular en el oído interno que lleva a su deterioro funcional secundaria al uso de fármacos, siendo el cisplatino (II) uno de los más comunes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: El cáncer infantil es un problema de salud a nivel mundial, en el que hasta el 70% de los sobrevivientes presentan secuelas a largo plazo en distintos órganos. Habiéndose informado distintos porcentajes de ototoxicidad secundaria al tratamiento con cisplatino, en nuestro medio no se ha descrito el impacto que tiene este fármaco sobre la audición de los sobrevivientes de cáncer infantil.

JUSTIFICACIÓN: Conocer la frecuencia del efecto ototóxico sobre la cóclea en la población pediátrica expuesta a cisplatino ayudará a proponer medidas de preventivas, de rehabilitación oportuna, así como sugerir las bases para un protocolo de seguimiento. **HIPÓTESIS:** los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil que hayan sido tratados con cisplatino tendrán una frecuencia de ototoxicidad coclear de por lo menos 52%, la cual se expresará con mayor frecuencia mediante audiometría de altas frecuencias y en menor grado con audiometría tonal y emisiones otoacústicas por productos de distorsión.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo, observacional, transversal, retrolectivo y analítico. Se buscarán los expedientes de los pacientes con antecedente oncológico y uso de cisplatino en quienes se hayan realizado las siguientes pruebas audiológicas: Timpanometría de 226Hz, Emisiones otoacústicas por productos de distorsión, Audiometría tonal y Audiometría de altas frecuencias.

Palabras clave: cisplatino, ototoxicidad, cáncer infantil, sobrevivientes.

Estudio descriptivo de ototoxicidad coclear en pacientes sobrevivientes de cáncer infantil tratados con cisplatino

ANTECEDENTES

OTOTOXICIDAD.

La ototoxicidad se define como la degeneración celular de los tejidos cocleares (ototoxicidad coclear) y/o vestibulares (ototoxicidad vestibular) del oído interno (1) secundaria al uso de ciertos agentes terapéuticos que llevan a su deterioro funcional (2), además, alguno con la posibilidad de alcanzar la vía auditiva central o provocar alteración renal (3). Se han descrito más de 600 fármacos con potencial ototóxico (1), siendo los más comunes los antibióticos aminoglucósidos, los derivados del platino, diuréticos de asa, antibióticos macrólidos y antipalúdicos (3, 4), los cuales pueden ocasionar síntomas como acúfeno temporal o permanente, hipoacusia de tipo neurosensorial, hiperacusia y plenitud aural, así como mareo, vértigo y alteraciones del equilibrio de leves a incapacitantes (1,2,4). Estos síntomas pueden tener un inicio incierto, apareciendo durante o al concluir el tratamiento (2), además presentar una evolución lenta o rápidamente progresiva (1). El daño sobre el oído interno es de presentación generalmente bilateral (5) y, dependiendo del tipo de medicamento utilizado, puede ser reversible, presentarse solo en sobredosificación o ser permanente (6). Esta gran variabilidad intersujeto del efecto ototóxico se puede explicar por

diferencias en factores genéticos, farmacocinéticos, así como el estado metabólico y las comorbilidades del paciente (2,6). El daño puede presentarse en cualquier grupo etario, pero su incidencia es incierta al no existir consenso en los criterios para definirla, existencia de diversos protocolos audiológicos (1,4), la variabilidad entre pacientes ya comentada, incluso dentro de un mismo grupo étnico, así como la poca importancia que se le da a los síntomas audiológicos y vestibulares al no poner en riesgo la vida (2).

CISPLATINO.

El cis-diaminodicloroplatino (II) es un fármaco derivado del platino ampliamente usado en el tratamiento de tumores sólidos (7), siendo la base para la quimioterapia en casos de cáncer ovárico, testicular, colorrectal, de cabeza y cuello y pulmonar (8), con una tasa de respuesta >90%, pero que puede provocar un efecto ototóxico importante que limita su uso de manera extensa (7). La dosis acumulada representa un factor crítico con una relación directamente proporcional al efecto ototóxico (9), el cual también se ve afectado por la función renal, la edad del paciente e interacción con otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos (5), así como uso de radioterapia a nivel de cabeza y cuello (10).

El daño sobre el oído interno por cisplatino afecta a la primera hilera de células ciliadas externas (3), extendiéndose posteriormente a las segunda y tercera filas de estas, para después abarcar a las células ciliadas internas y por último las células de soporte del órgano de Corti, así como las neuronas del ganglio espiral (8). Existe evidencia que el

sitio inicial de daño inducido por cisplatino corresponde a la estría vascular, en donde puede permanecer acumulada por varios años (7), sin embargo, el daño puede instaurarse desde la primera sesión (2).

La incidencia de ototoxicidad secundaria a cisplatino es del 23 al 50% en adultos y arriba del 60% en pacientes pediátricos (1), con algunos estudios reportando daño directo sobre las células ciliadas internas entre el 11 y el 97% (11) y cambios en los umbrales audiométricos en el 100% de los pacientes oncológicos tratados con este quimioterapéutico (2). La población infantil representa el grupo con mayor susceptibilidad, con efecto más notorio conforme la edad sea menor, ya que, de presentar el efecto tóxico sobre la cóclea en la etapa de desarrollo del lenguaje y la maduración de la vía auditiva, puede provocar un deterioro importante en el desarrollo y consolidación del lenguaje, así como sobre las funciones intelectual, de lectura y de análisis matemático (12).

La hipoacusia secundaria al uso de platinos inicia con afectación de frecuencias altas, es decir, la porción basal de la cóclea desde donde se extiende a regiones apicales (3), siendo común que los pacientes no reporten cambios subjetivos en los umbrales auditivos en un inicio, sin embargo, la afectación pero que puede extenderse a las frecuencias del lenguaje con la dosis acumulada (5). Además, se ha descrito que los quimioterapéuticos se asocian a una presentación recurrente o crónica de otitis media serosa en pacientes pediátricos (2).

OÍDO INTERNO

El oído interno se encuentra dentro de la región petrosa del hueso temporal, formado por un laberinto membranoso contenido y protegido por un laberinto óseo (13). La porción membranosa corresponde a una estructura epitelial diferenciada rodeada de perilinfa y que, a su vez, contiene endolinfa, ambos líquidos laberínticos importantes en la fisiología del oído interno (14) y que se originan de la microcirculación del oído interno compuesta de densas redes capilares (13). Embebida dentro de la endolinfa encontramos a los órganos sensoriales encargadas de la audición (órgano de Corti en la cóclea) (13) y el equilibrio (máculas dentro del utrículo y el sáculo y las ampollas en los canales semicirculares) (15). Las frecuencias de sonido audibles para el ser humano fluctúan desde 20 a 20 000 ciclos por segundo o Hertz (Hz), con los umbrales variando con el tono del sonido, reportándose que la máxima sensibilidad se encuentra entre 2000 y 4000 Hz (16).

La porción coclear del laberinto consta de una estructura tubular de aproximadamente 30mm de longitud, con dos segmentos: uno, el *caecum cochleare* que es un fondo de saco a nivel de la fosita coclear y otro segmento que se enrolla en el caracol óseo y que en un corte transversal tiene una forma triangular con tres paredes: superior o membrana de Reissner, externa o ligamento espiral (conteniendo la estría vascular, único epitelio vascularizado del cuerpo, responsable de la generación de la endolinfa) e inferior o membrana basilar (13).

CÁNCER INFANTIL

En México, el cáncer en la infancia y adolescencia representa la primera causa de muerte por enfermedad en el grupo de 5-14 años y la sexta en niños <5 años, y a pesar de solo encarnar el 5% de todos los cánceres, es una de las causas con mayor número de años de vida potencialmente perdidos. En países con ingresos altos la sobrevida es >80%, sin embargo, en países en vías de desarrollo o con pobreza extrema la sobrevida no alcanza un 20%, fenómeno principalmente explicado por la poca capacidad para obtener un diagnóstico preciso, dificultad para acceder al tratamiento oportuno, abandono de este, defunciones por toxicidad y exceso de recidivas (17)

El cáncer infantil comprende numerosos tipos de tumores distintos, siendo los más comunes: leucemia, cáncer cerebral, linfomas y tumores sólidos (17). En nuestro país la leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más común en niños (18).

Los sobrevivientes presentan riesgo de desarrollar alteraciones crónicas de salud severas, secundarias al tratamiento recibido, que, en muchas ocasiones, además de ser esencial resulta también potencialmente tóxico, por lo que es importante llevar seguimiento a largo plazo, para prevenir y vigilar la aparición de enfermedades tratables, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir el impacto en la vida familiar. (2). El exceso de riesgo de muerte prematura por un segundo cáncer, enfermedad cardiovascular o pulmonar se eleva en estos pacientes 30 años después del diagnóstico inicial, si bien estos pueden aparecer durante el tratamiento o inmediatamente después, la mayoría no se hacen evidentes en la clínica hasta muchos años después (19).

VIGILANCIA Y DETECCIÓN

En muchos países no existe una vigilancia adecuada de la ototoxicidad infantil, reportándose solamente un seguimiento audiológico previo y posterior al tratamiento tan solo en el 43% de los pacientes pediátricos (4). El monitoreo en estos pacientes deben basarse en la detección precoz de cambios en los umbrales auditivos, representando la audiometría tonal el patrón de referencia en la mayoría de los pacientes, siendo necesario el uso de pruebas objetivas en pacientes que no puedan cooperar en la prueba conductual tanto por edad como por mal estado general, es decir, emisiones otoacústicas, potenciales evocados auditivos de tronco cerebral y potenciales auditivos de estado estable, todo esto para una posible modificación en el esquema terapéutico para disminuir o interrumpir el efecto dañino sobre el oído interno, o en su defecto, indicar la mejor opción de rehabilitación para evitar los posibles efectos adversos sobre el desarrollo y aprendizaje de los pacientes (2).

Según las recomendaciones de la Comisión para la Detección Precoz de la Sordera Infantil de España, en su guía del año 2020, se debe procurar una evaluación audiológica basal o inicial, que incluya otoscopia, Impedanciometría, audiometría tonal con vía aérea y ósea, emisiones Otoacústicas por productos de distorsión, y estudios electrofisiológicos en pacientes que no puedan cooperar con las pruebas conductuales, posteriormente durante el tratamiento nuevamente otoscopia, timpanometría y audiometría tonal, y en el caso de cisplatino, llevarlos a cabo tras cada ciclo, siendo

estrictamente necesarios cuando se administren 200mg/m² o se alcance una dosis acumulada de 400mg/m². Por último, al concluir el tratamiento repetir la evaluación completa que se realizó previo al inicio tan pronto sea posible con seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses tras la conclusión y posteriormente de manera anual hasta llegar a los 10 años (2).

Para la detección precoz se han utilizado las emisiones Otoacústicas por productos de distorsión ya que presentan una disminución en la amplitud incluso antes de que los umbrales en una audiometría tonal, mismo caso para la audiometría de altas frecuencias que presenta alteración en los umbrales de las frecuencias estudiadas antes de que exista un aumento en los umbrales de las frecuencias del lenguaje (2).

A nivel internacional se ha apoyado el uso de la Escala de la International Society of Paediatric Oncology Boston Ototoxicity (SIOP Boston) creada por Lewis *et al* en 2009, para clasificar la gravedad de la hipoacusia secundaria a ototóxicos tomando como base los umbrales audiométricos (Cuadro 1).

La audiometría de altas frecuencias es un estudio que evalúa las frecuencias mas allá de los 8kHz de la audiometría convencional, es decir, las frecuencias comprendidas entre 9 a 20kHz, las cuales son de importancia en ciertos contextos como la discriminación y localización del sonido en ambientes ruidosos (20). Su uso es especialmente valioso en casos de presbiacusia, trauma acústico y ototoxicidad, al brindar información temprana en la aparición de estas patologías (21). En el último caso, resulta útil durante el monitoreo en pacientes con uso de cisplatino, ya que el daño inicia en los rangos de frecuencias evaluados con este método. Su uso no se ha

entendido de manera rutinaria para la monitorización en pacientes con uso de ototóxicos principalmente por el tiempo que significa su realización (8), así como la necesidad de tener valores de referencia (2) aunque ya existen tablas de referencia por edad (22).

Las emisiones otoacústicas por productos de distorsión son un estudio objetivo que refleja el estado fisiológico de las células ciliadas externas, que se ha utilizado para el monitoreo de ototoxicidad tomando en cuenta que, en muchas ocasiones, los pacientes no se encuentran en condiciones adecuadas para la realización de pruebas conductuales (2), sin embargo, sus resultados necesitan ser comparados con un estándar de oro, ya que no se ha logrado demostrar que cambios en la amplitud y el índice señal-ruido de estas sean capaces de distinguir entre sujetos con cambios en los umbrales auditivos de aquellos que no la presentan (8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer infantil es reconocido como un problema de salud a nivel mundial, actualmente se reportan cifras de sobrevida globales mayores al 70% a largo plazo, y a su vez, se ha reportado que el 70% de estos sobrevivientes presentan secuelas en distintos órganos a largo plazo asociado al tratamiento, siendo graves hasta en el 30% de los pacientes. A nivel auditivo se ha informado de ototoxicidad coclear secundaria al

tratamiento quimioterapéutico, de los cuales, uno de los más estudiado es el cisplatino, existiendo diferencias en los porcentajes según las distintas pruebas audiológicas utilizadas. En nuestro medio no se ha descrito el impacto que tiene este fármaco sobre la audición de los sobrevivientes de cáncer infantil.

JUSTIFICACIÓN

Conocer la frecuencia del efecto ototóxico sobre la cóclea medido con audiometría tonal, audiometría de altas frecuencias y emisiones otoacústicas por productos de distorsión en la población pediátrica expuesta a cisplatino resulta de suma importancia para conocer el porcentaje de nuestra población que presenta afección a este nivel y de acuerdo a ello proponer medidas de preventivas, de rehabilitación oportuna, así como posiblemente sugerir las bases para un protocolo de seguimiento en este grupo.

HIPÓTESIS

Los pacientes sobrevivientes de cáncer infantil que hayan sido tratados con cisplatino tendrán una frecuencia de ototoxicidad coclear de por lo menos 52%, la cual se

expresará con mayor frecuencia mediante audiometría de altas frecuencias y en menor grado con audiometría tonal y emisiones otoacústicas por productos de distorsión.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir la frecuencia de ototoxicidad coclear en pacientes sobrevivientes de cáncer infantil tratados con cisplatino.

Objetivos específicos:

- Describir el grado de ototoxicidad coclear por audiometría tonal en pacientes supervivientes de cáncer tratados con cisplatino.
- Comparar la frecuencia de ototoxicidad coclear demostrada por audiometría tonal y por audiometría de altas frecuencias.
- Comparar la frecuencia de ototoxicidad coclear demostrada por audiometría tonal y emisiones otoacústicas por productos de distorsión.
- Comparar la frecuencia de ototoxicidad coclear demostrada por audiometría de altas frecuencias y emisiones otoacústicas por productos de distorsión.

- Comparar la frecuencia de ototoxicidad coclear por audiometría tonal y por audiometría de altas frecuencias de acuerdo con la dosis administrada de platino.
- Comparar la frecuencia de ototoxicidad coclear por audiometría tonal y por emisiones otoacústicas por productos de distorsión de acuerdo con la dosis administrada de platino.
- Comparar el grado de ototoxicidad coclear por audiometría tonal y por emisiones otoacústicas por productos de distorsión de acuerdo con la edad de administración.
- Comparar el grado de ototoxicidad coclear por audiometría tonal y por audiometría de altas frecuencias de acuerdo con la edad de administración.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio

Estudio retrospectivo, observacional, transversal, retrolectivo y analítico.

Población

Expedientes de pacientes supervivientes de cáncer infantil tratados con cisplatino que hayan sido evaluados en el servicio de Audiología y Foniatría del Hospital General de México.

Tamaño de la muestra

Acorde al artículo de Coradini *et al* (5) de donde un total de 23 pacientes encontraron 52% con un nivel de confianza (1-a) de 95% y una precisión (d) del 5% y de acuerdo con la fórmula de cálculo de tamaño de muestra para estimar una proporción se obtiene un tamaño de muestra de 22 individuos.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

Sobrevivientes de cáncer infantil que hayan recibido tratamiento con cisplatino.

Ambos sexos.

En seguimiento en el servicio de Oncología pediátrica del Hospital General de México.

Que hayan sido valorados en la consulta externa de Audiología y Foniatría de julio de 2018 a septiembre de 2022.

Exclusión:

Pacientes con datos incompletos en el expediente clínico.

Pacientes con antecedentes de patología de oído previo o durante el diagnóstico y tratamiento oncológicos.

Definición de las variables

Independientes: Cisplatino

Dependientes: Ototoxicidad coclear

Tabla de operacionalización de las variables

| Variable | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición | Valores |
|------------------------|--|--------------------------------|--|--|
| Edad | Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento | Cuantitativa discontinua | Años | No aplica |
| Género | Fenotipo del paciente | Cualitativa nominal dicotómica | Masculino / Femenino | 0 = masculino 1= femenino |
| Diagnóstico oncológico | Característica histológica de malignidad dependiendo del tipo de célula de origen. | Cualitativa nominal politómica | Tumores germinales, osteosarcoma, hepatoblastoma | 1=Tumores germinales 2=Osteosarcoma 3=Hepatoblastoma |
| Edad al diagnostico | Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento | Cuantitativa discontinua | Años | No aplica |

| | | | | |
|---|---|--------------------------------|---------------------|---------------------------|
| | hasta el diagnóstico. | | | |
| Año de término del tratamiento | Fecha en la que se concluyó el tratamiento con cisplatino | Cuantitativa discontinua | Años | No aplica |
| Dosis total acumulada (DTA) de cisplatino | Cantidad total de cisplatino administrada a un paciente en un tiempo determinado | Cuantitativa continua | mg/m ² | No aplica |
| Número de dosis de cisplatino aplicada | Número de sesiones de quimioterapia con cisplatino que se administraron en un tiempo determinado | Cuantitativa discontinua | n | No aplica |
| Uso de furosemida durante la administración de cisplatino | Utilización del fármaco diurético derivado del ácido antranílico usado para el tratamiento del edema o cuando se requiere un agente con potencial diurético mayor | Cualitativa nominal dicotómica | No, Si | 0= no 1= si |
| Variables de desenlace | | | | |
| Ototoxicidad coclear | Alteración en la función coclear medida posterior a completar el tratamiento oncológico con cisplatino. | Cualitativa nominal dicotómica | Ausente Presente | 0= ausente 1= presente |
| Grado de ototoxicidad | Sistema de graduación sobre el daño ototóxico sugerido por la SIOP. | Cuantitativo | n | 0 1 2 |

| | | | | |
|---|--|--------------------------------|-----------------------------------|--|
| | | | | 3 4 |
| Promedio de tonos puros (PTA) oído derecho | Promedio de los umbrales en las frecuencias de 0.5, 1 y 2kHz obtenidas en oído derecho | Cuantitativa | dBHL | No aplica |
| Promedio de tonos puros (PTA) oído izquierdo | Promedio de los umbrales en las frecuencias de 0.5, 1 y 2kHz obtenidas en oído izquierdo | Cuantitativa | dBHL | No aplica |
| Lateralidad por audiometría tonal | Oído con menor PTA en audiometría tonal, siempre y cuando esta asimetría sea >15dB | Cualitativa | Izquierdo Derecho Simétrico | 0= Simétrico 1= Derecho 2= Izquierdo |
| Ototoxicidad detectada por audiometría de altas frecuencias | ≥3 frecuencias continuas con un umbral por debajo del percentil 95 en uno o ambos oídos | Cualitativa nominal dicotómica | Ausente Presente | 0= ausente 1= presente |

Procedimiento

Se revisaron los expedientes de los pacientes en seguimiento en el servicio de Oncología Pediátrica que hayan tenido diagnóstico de cáncer, así como recibido tratamiento con cisplatino y hayan sido valorados por el servicio de Audiología y Foniatría, se recabaron los datos demográficos y se consignaron en la hoja de recolección de datos los resultados obtenidos en las pruebas de timpanometría de 226Hz, Emisiones otoacústicas por productos de distorsión, Audiometría tonal convencional (0.125–8kHz) y Audiometría de altas frecuencias (9-20kHz).

Análisis estadístico

Se llevó a cabo utilizando el programa SPSS versión 25.0, los datos descriptivos se expresarán en porcentajes y valores absolutos para las variables cualitativas, y se describirán en medianas, rangos, medias y desviación estándar para las variables cuantitativas.

Se realizarán pruebas de normalidad a las variables continuas, si tienen distribución normal se hará el análisis bivariado por muestra de T de Student y si no tienen distribución normal, prueba exacta de Fisher y U de Mann Whitney.

Para analizar el efecto de la dosis de cisplatino y la edad y el diagnóstico de cocleototoxicidad, se realizará la prueba de ANOVA.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividad | 2022 | | | | | |
|---|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Julio | Ago | Sep | Oct | Nov | Dic |
| Búsqueda de información | | | | | | |
| Realización de protocolo de investigación | | | | | | |
| Inclusión de los pacientes | | | | | | |
| Análisis parcial | | | | | | |
| Organización y análisis de datos | | | | | | |
| Elaboración y discusión de conclusiones | | | | | | |
| Redacción de la tesis | | | | | | |

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este protocolo toma en cuenta la ley general de salud en materia de prestación de servicios de atención médica y referente a la investigación para la salud, así como las normas éticas nacionales e internacionales, de acuerdo con la ley general de salud, este se considera un estudio sin riesgo al ser un estudio retrospectivo y se basa en la recolección de datos.

Se someterá a revisión por los comités de bioseguridad y de ética del Hospital General de México.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Encontrar la prevalencia de ototoxicidad coclear relacionada al uso de cisplatino en pacientes sobrevivientes de cáncer infantil, para conocer el alcance de esta patología en nuestra población en la búsqueda de brindar orientación, tratamiento y rehabilitación en los casos que así lo requieran.

Iniciar las bases de un programa de seguimiento en esta población para mitigar la posibilidad de daño con uso de tratamiento otoprotector y las posibles secuelas para el aprendizaje y comunicación que pudiera significar la aparición de daño ototóxico.

RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Humanos: médico residente de cuarto año de Audiología, Otoneurología y Foniatría, médico adscrito al servicio de Audiología y Foniatría, médico adscrito al servicio de Pediatría.

Materiales: Expedientes.

Recursos financieros: propias de la institución.

RECURSOS NECESARIOS

No se requieren recursos financieros ni materiales adicionales.

RESULTADOS

Se incluyeron 17 pacientes con antecedente de uso de cisplatino por diagnóstico de cáncer en edad pediátrica, de los cuales se excluyeron 4 casos: 1 caso con timpanograma tipo B en ambos oídos, los 3 restantes porque no contaban con estudios conductuales por falta de cooperación; por lo que el análisis final se realizó con 13 pacientes (26 oídos).

De los 13 pacientes, el 84.6% (n=11) son hombres y el 15.4% (n=2) mujeres; la edad promedio al diagnóstico oncológico fue de 12.69 años. Los diagnósticos de los pacientes fueron: tumores germinales 69.2% (n=9), osteosarcoma 23.1% (n=3) y hepatoblastoma 7.7% (n=1).

Los pacientes recibieron en promedio 5,08 ciclos con cisplatino a dosis entre 100 y 120mg/m²SC, por lo que la media de cisplatino en dosis total acumulada (DTA) fue de 536.92 mg/m²SC.

En los pacientes evaluados la media de edad al realizar las pruebas audiométricas fue de 15.8 años, con un promedio de tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la evaluación de 40.55 meses.

Timpanograma

Las cuatro pruebas evaluadas se realizaron en el 100% de los pacientes. En cuanto al timpanograma de 226Hz el 100% de los pacientes incluidos contaban con timpanograma tipo A de la clasificación de Jerger (23), por lo que se considera que ninguno cursaba con patología de oído medio al momento de la evaluación.

Audiometría Tonal

Los resultados de la audiometría tonal se describen en la tabla 1, donde se reportan las medias obtenidas de los estudios realizados. Se describen también las medias de los umbrales por oído en las diferentes frecuencias. Se observa que a partir de 2000Hz, la media del umbral es mayor a 20 dBHL límite para audición normal, según las guías de práctica clínica en nuestro país (24) y a partir de 3000Hz el umbral medio es mayor a 25dBHL, considerado por la OMS (25) como límite para considerar hipoacusia, por lo que las frecuencias a partir de esta se pueden considerar con daño.

Al hacer el análisis bivariado de las medias de los umbrales considerando la lateralidad, no se reportan diferencias estadísticamente significativas para ambos oídos. Del mismo modo al hacer el análisis bivariado por género, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos. (Tabla 1).

TABLA 1

| Frecuencias (Hz) | Ambos oídos (dBHL) | Oído derecho (dBHL) | Oído izquierdo (dBHL) | <i>p</i> | Mujer | Hombre | <i>p</i> |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------|--------------|---------------|-----------------|
| 125 | 9.6 | 8.85 | 10.8 | 0.677 | 15 | 8.6 | 0.207 |
| 250 | 8.8 | 9.23 | 8.46 | 0.858 | 10 | 8.64 | 0.819 |
| 500 | 9.42 | 10 | 8.85 | 0.782 | 7.5 | 9.77 | 0.694 |
| 1000 | 10.58 | 10.38 | 10.77 | 0.939 | 3.75 | 11.82 | 0.237 |
| 2000 | 22.12 | 21.54 | 22.69 | 0.928 | 15 | 23.41 | 0.634 |
| 3000 | 28.85 | 27.69 | 30.0 | 0.879 | 20 | 30.5 | 0.591 |
| 4000 | 34.23 | 31.92 | 36.54 | 0.759 | 28.75 | 35.23 | 0.756 |
| 6000 | 42.88 | 43.46 | 42.31 | 0.943 | 38.75 | 46.64 | 0.826 |
| 8000 | 47.5 | 44.62 | 50.38 | 0.677 | 38.75 | 49.09 | 0.590 |

Tabla 1, que muestra las medias de los umbrales para cada una de las frecuencias por audiometría tonal, así como las medias por lateralidad y género y el valor de *p* para la comparación de medias.

Se realizó un análisis de asociación por prueba de Pearson entre la dosis total acumulada de cisplatino y la media del umbral para las diferentes frecuencias, encontrando una correlación positiva, con una asociación moderada ($r = 0.4$ a 0.6), para

las frecuencias de 1000Hz y mayores, con resultados estadísticamente significativos.

(Tabla 2)

TABLA 2

| Frecuencia (Hz) | <i>r</i> de Pearson | <i>p</i> |
|------------------------|----------------------------|-----------------|
| 125 | 0.178 | 0.384 |
| 250 | 0.106 | 0.606 |
| 500 | 0.178 | 0.384 |
| 1000 | 0.486 | 0.012 |
| 2000 | 0.577 | 0.002 |
| 3000 | 0.577 | 0.002 |
| 4000 | 0.605 | 0.001 |
| 6000 | 0.600 | 0.001 |
| 8000 | 0.625 | 0.001 |

Tabla 2, que muestra los valores de *r* de la prueba de Pearson para las diferentes frecuencias en relación con la DTA de cisplatino y el valor de *p*.

Promedio de tonos puros (PTA)

De los 26 oídos evaluados la media para PTA es 14.12 dBHL; según el género, la media del umbral es de 15.09 dBHL para hombres y 8.75 dBHL para mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.477$) al hacer el análisis bivariado. Del

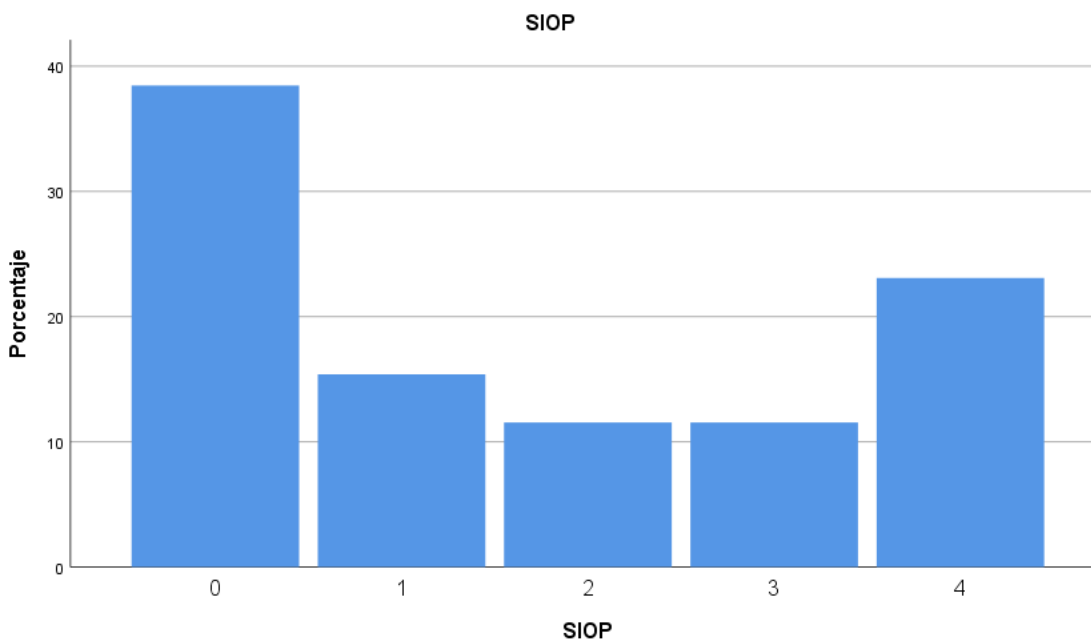
mismo modo, la media del umbral para oído derecho es 14 dBHL y el izquierdo 14.23dBHL, que no resulto estadísticamente significativo ($p=0.972$) al hacer el análisis bivariado.

Se realizó un análisis de correlación por el estadístico de Pearson para la asociación entre el umbral por PTA con el número de ciclos recibidos ($r=0.180$, $p=0.379$) y la dosis total acumulada de cisplatino ($r= 0.178$, $p=0.384$) sin resultar estadísticamente significativo.

Escala de SIOP

En cuanto a la escala de SIOP, de los 26 oídos evaluados se distribuyen 10 oídos (38.5%) grado 0; 4 oídos (15.4%) grado 1; 3 oídos (11.5%) en grado 2 y 3 respectivamente; 6 oídos (23.1%) en grado 4 (grafica 1). Al considerar ambos oídos solo 4 pacientes (30.07%) se reportan con audición normal para ambos oídos. Al hacer el análisis de ANOVA para la dosis total acumulada de cisplatino y el grado de ototoxicidad de la escala de SIOP hay una relación positiva estadísticamente significativa ($p=0.000$).

Gráfica 1



Gráfica 1 en donde se muestra el porcentaje de pacientes en cada grado de ototoxicidad sugerido por la SIOP

Audiometría de altas frecuencias

Se realizó el estudio para las frecuencias de 9000 a 20000, sin embargo, se eliminaron los resultados obtenidos a los 18000Hz y 20000Hz, ya que no se lograron obtener los umbrales para estas frecuencias en todos los pacientes por un bloqueo del software en que no permitió la evaluación en algunos de ellos.

Se reportan en la tabla 3, las medias obtenidas para los umbrales en decibels HL para los 26 oídos, así como por lateralidad y género y el análisis bivariado de estos

parámetros para las diferentes frecuencias. No se encontraron diferencias estadísticas en el análisis bivariado por lateralidad y género.

TABLA 3

| Frecuencia (Hz) | Ambos oídos (dBHL) | Oído derecho (dBHL) | Oído izquierdo (dBHL) | <i>p</i> | Mujer | Hombre | <i>p</i> |
|-----------------|--------------------|---------------------|-----------------------|----------|-------|--------|----------|
| 9 | 43.46 | 43.85 | 43.85 | 0.956 | 33.75 | 45.23 | 0.551 |
| 10 | 52.88 | 50.77 | 55.00 | 0.742 | 47.50 | 53.86 | 0.721 |
| 11.2 | 51.35 | 48.46 | 54.46 | 0.672 | 47.5 | 52.05 | 0.810 |
| 12.5 | 50.38 | 49.62 | 51.15 | 0.910 | 41.25 | 52.05 | 0.566 |
| 14 | 56.15 | 58.08 | 54.23 | 0.767 | 42.5 | 58.64 | 0.366 |
| 16 | 50.00 | 52.31 | 47.69 | 0.612 | 53.75 | 49.32 | 0.725 |

Tabla 3, muestra las medias de los umbrales para ambos oídos y por lateralidad, así como por género y el valor de *p* del análisis bivariado para las distintas frecuencias por audiometría de altas frecuencias.

Al hacer el análisis de correlación entre la media del umbral con el número de ciclos recibidos con cisplatino y la dosis total acumulada, se encuentra una asociación positiva y considerada buena por un $r > 0.6$, con resultado estadísticamente significativo (Tabla 4).

TABLA 4

| Frecuencia (Hz) | Número de ciclos | | DTA | |
|-----------------|------------------|----------|----------|----------|
| | <i>r</i> | <i>p</i> | <i>r</i> | <i>p</i> |
| 9 | 0.783 | 0.000 | 0.678 | 0.000 |
| 10 | 0.778 | 0.000 | 0.682 | 0.00 |
| 11.2 | 0.772 | 0.000 | 0.697 | 0.000 |
| 12.5 | 0.757 | 0.000 | 0.697 | 0.000 |
| 14 | 0.674 | 0.000 | 0.631 | 0.001 |
| 16 | 0.636 | 0.000 | 0.605 | 0.001 |

Tabla 4. Que muestra los valores de *r* de la prueba de Pearson y el valor de *p* para la asociación entre número de ciclos y dosis total acumulada con la media del umbral en dBHL.

Emisión otoacústicas por productos de distorsión (EOAPD)

Al hacer un análisis transversal (Tabla 5) se obtiene los siguientes resultados a las diferentes frecuencias para los 26 oídos evaluados.

Tabla 5

| Frecuencias (Hz) | Emisiones Otoacústicas por productos de distorsión | |
|------------------|--|------------|
| | Presentes | Ausentes |
| 0.5 | 3 (11.5%) | 23 (88.5%) |
| 1 | 16 (61.5%) | 10 (38.5%) |
| 2 | 18 (69.2%) | 8 (30.8%) |
| 3 | 17 (65.4%) | 9 (34.6%) |
| 4 | 12 (46.2%) | 14 (53.8%) |
| 5 | 11 (42.3%) | 15 (57.7%) |
| 6 | 10 (38.5%) | 16 (61.5%) |
| 7 | 13 (50%) | 13 (50%) |
| 8 | 12 (46.2%) | 14 (53.8%) |

Tabla 5, que muestra las frecuencias y porcentajes de los resultados cualitativamente expresados por la prueba de emisiones otoacústicas para las diferentes frecuencias.

Además, se realizó un análisis de asociación por prueba de Pearson entre el índice señal-ruido (ISR) y la DTA para cada una de las diferentes frecuencias evaluadas, encontrando una correlación negativa en todas excepto en 500Hz, con una asociación moderada ($r=0.4$ a 0.6) y resultados estadísticamente significativos en las frecuencias a partir de 2kHz. (Tabla 6). Mientras que, en el análisis entre el mismo ISR y el número de dosis de cisplatino para cada una de las frecuencias, se encontró también una correlación negativa en todas excepto en 500Hz, con una asociación moderada para 5 y 6kHz ($r =0.4$ a 0.6) y fuerte ($r>0.6$) para 2, 3, 4 y 7kHz, con resultados estadísticamente significativos en las frecuencias mayores a 1kHz, excepto en 8kHz.

Tabla 6

| Frecuencia (Hz) | DTA | | Número de ciclos | |
|-----------------|----------|----------|------------------|----------|
| | <i>r</i> | <i>p</i> | <i>r</i> | <i>p</i> |
| 0.5 | 0.337 | 0.092 | 0.242 | 0.233 |
| 1 | -0.280 | 0.165 | -0.360 | 0.071 |
| 2 | -0.500 | 0.009 | -0.677 | 0.000 |
| 3 | -0.578 | 0.002 | -0.753 | 0.000 |
| 4 | -0.646 | 0.000 | -0.724 | 0.000 |
| 5 | -0.425 | 0.031 | -0.600 | 0.001 |
| 6 | -0.499 | 0.009 | -0.580 | 0.002 |
| 7 | -0.688 | 0.000 | -0.677 | 0.000 |
| 8 | -0.644 | 0.000 | -0.264 | 0.192 |

Tabla 6, que muestra los valores de *r* de la prueba de Pearson para las diferentes frecuencias de EOAPD en relación con la DTA de cisplatino y el valor de *p*.

DISCUSIÓN

El 61.5% (16) de los oídos evaluados cumplían criterios para ser agrupados en alguno de los grados de ototoxicidad coclear de la SIOP, esto, evaluado mediante audiometría tonal, lo cual cumple con el porcentaje esperado mayor a 52%. Del global de los pacientes solamente 4 de ellos fueron categorizados en grado 0 (o ausencia de daño por ototóxicos) en ambos oídos, el resto con al menos un oído con umbrales por arriba de 20dBHL en las frecuencias altas a partir de 6000Hz. Cuando se tomó en cuenta el promedio de tonos puros, se demuestra que este no tiene relación significativa entre el grado de audición y el daño ototóxico, por lo que no se debería tomar en cuenta al momento de evaluar el grado de deterioro secundario al uso de cisplatino. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los umbrales tonales por género, llama la atención que a partir de la frecuencia de 2000Hz en mujeres no hay daño clínico (menor de 20dBHL) comparado con los hombres, lo que se podría explicar por el número de mujeres incluidas en este estudio.

Al evaluar los umbrales obtenidos mediante audiometría de altas frecuencias se encontró un porcentaje mayor de oídos con daño secundario atribuible al uso de cisplatino, lo cual se demuestra al compararlos con los valores normales en población sana reportada por Macca, et.al. (26) para el grupo de edad de 15-19 años (cuadro 3) y Hemmingsen (22) para los grupos de edad de 6 a 9 años y 10 a 14 (cuadro 4),

encontrando solo dos pacientes con umbrales dentro estos rangos, demostrando además que la media se encuentra por arriba de estos niveles reportados

Se demostró que existe una relación directa entre la DTA y la media de los umbrales obtenidos tanto en la audiometría tonal como en la audiometría de altas frecuencias, por lo que a mayor número de ciclos y a mayor DTA de cisplatino mayor umbral en la audiometría tonal a partir de 1000Hz y desde 9000Hz en la audiometría de altas frecuencias. Esto se considera de importancia para planificar el tratamiento y seguimiento en estos pacientes durante y posterior a la administración de cisplatino. Del mismo modo se comprueba que el número de ciclos tiene una relación no significativa con los umbrales mediante audiometría tonal, caso contrario a la audiometría de altas frecuencias donde la relación si fue significativa.

Las emisiones otoacústicas demostraron la misma tendencia que la audiometría tonal con mayor deterioro en las frecuencias altas, sin embargo, no se ha demostrado relación entre la ausencia de la respuesta en una frecuencia con el umbral obtenido en las pruebas conductuales, y al no contar con mediciones anteriores para poder comparar la amplitud de la emisión o del índice señal ruido para poder hacer un análisis más detallado de estos resultados. Se detectó una relación inversa entre el ISR de las emisiones otoacústicas por productos de distorsión y la DTA así como el número de ciclos, siendo significativa en las respuestas a partir de 2 kHz, en ambos casos, siendo la excepción la relación entre el número de ciclos y la respuesta en 8kHz. Aquí se debe

considerar que la respuesta en 0.5kHz se considera la menos sensible por lo que no debe tomarse en cuenta

.

CONCLUSIÓN

El porcentaje de pacientes con daño ototóxico en al menos un oído fue de 61.5% demostrada mediante audiometría tonal y del 84.61% mediante audiometría de altas frecuencias por lo que resulta de gran importancia la valoración y seguimiento audiológico en pacientes que reciben cisplatino como parte del tratamiento oncológico independientemente del diagnóstico histopatológico.

La timpanometría deberá utilizarse para descartar patología de oído medio que pudiera contribuir al aumento de los umbrales auditivos en estos pacientes, pues, aunque no se encontraron pacientes con datos de otitis media serosa, se ha reportado un aumento en la prevalencia de esta patología en esta población.

Las emisiones otoacústicas por productos de distorsión pueden ser de utilidad en el seguimiento de estos pacientes pues se encontró una relación inversa estadísticamente significativa entre la DTA y el ISR, así como entre el número de ciclos otorgados y el ISR, pues al ser un estudio objetivo que no necesita de la participación activa del paciente puede utilizarse para saber en qué pacientes es necesario realizar un estudio conductual ante la sospecha de daño ototóxico sospechado por la disminución en la magnitud del ISR, sobre todo en las frecuencias a partir de 2kHz. Se sugiere la realización de estudios complementarios de índole longitudinal en la búsqueda de una

posible relación entre las amplitudes de la respuesta y del índice señal-ruido con los umbrales audiométricos de los pacientes.

Partiendo de los resultados y las guías existentes se sugiere que, en nuestro medio, al momento diagnóstico oncológico se realice una valoración audiológica inicial que incluya audiometría tonal, audiometría de altas frecuencias y emisiones otoacústicas por productos de distorsión, así como timpanometría. En el seguimiento se sugiere utilizar emisiones otoacústicas por productos de distorsión después de cada ciclo y posteriormente audiometría de altas frecuencias al alcanzar una DTA de 400mg/m²SC o demostrar una disminución en la índice señal ruido de las EOAPD en las frecuencias altas en cualquiera de los oídos.

REFERENCIAS

1. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: A challenge in diagnosis and treatment. *J Audiol Otol*. 2018;22(2):59–68.
2. Núñez Batalla F, Jáudenes Casaubón C, Sequí Canet JM, Vivanco Allende A, Zubicaray Ugarteche J. Prevención y diagnóstico precoz de la sordera por ototóxicos. *Rev Española Discapac*. 2021;9(2):155–78.
3. Steyger PS. Mechanisms of Ototoxicity and Otoprotection. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2021;54(6):1101–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2021.08.007>
4. Sánchez-Canteli M, Núñez-Batalla F, Martínez-González P, de Lucio-Delgado A, Villegas-Rubio JA, Gómez-Martínez JR, et al. Ototoxicidad en pacientes oncológicos: experiencia y propuesta de un protocolo de vigilancia. *An Pediatr*. 2021;95(5):290–7.

5. Coradini PP, Cigana L, Selistre SGA, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(6):355–60.
6. Watts KL. Ototoxicity: Visualized in Concept Maps. *Semin Hear*. 2019;40(2):177–87.
7. Tang Q, Wang X, Jin H, Mi Y, Liu L, Dong M, et al. Cisplatin-induced ototoxicity: Updates on molecular mechanisms and otoprotective strategies. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2021;163(December 2020):60–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.03.008>
8. Reavis KM, McMillan G, Austin D, Gallun F, Fausti SA, Gordon JS, et al. Distortion-product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring. *Ear Hear*. 2011;32(1):61–74.
9. Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J. Risk Factors for Cisplatin-Associated Ototoxicity in Pediatric Oncology Patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(March):144–8.
10. Teft WA, Winkvist E, Nichols AC, Kuruvilla S, Richter S, Parker C, et al. Predictors of cisplatin-induced ototoxicity and survival in chemoradiation treated

- head and neck cancer patients. *Oral Oncol* [Internet]. 2019;89(December 2018):72–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.12.010>
11. Febles NK, Bauer MA, Ding B, Zhu X, Gallant ND, Frisina RD. A combinatorial approach to protect sensory tissue against cisplatin-induced ototoxicity. *Hear Res* [Internet]. 2022;415:108430. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heares.2022.108430>
 12. Freyer DR, Brock PR, Chang KW, Dupuis LL, Epelman S, Knight K, et al. Prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer: a clinical practice guideline. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2020;4(2):141–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30336-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30336-0)
 13. Sauvage J-P, Puyraud S, Roche O, Rahman A. Anatomía del oído interno. *EMC - Otorrinolaringol* [Internet]. 2000;29(1):1–19. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1632-3475\(00\)71947-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1632-3475(00)71947-3)
 14. Saroul N, Giraudet F, Gilain L, Mom T, Avan P. Fisiología coclear: bases anatómicas, celulares y electrofisiológicas. *EMC - Otorrinolaringol* [Internet]. 2016;45(1):1–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1632-3475\(16\)76072-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1632-3475(16)76072-3)

15. Chabbert C. Anatomía y fisiología del vestíbulo. EMC - Otorrinolaringol. 2016;45(3):1–9.
16. Merino JM, Muñoz-Repiso L. La percepción acústica: Física de la audición. Rev Ciencias. 2013;2:19–26.
17. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Cáncer Infantil en México. [Internet]. [Consultado 25/08/2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/censia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956?state=published>
18. Aquiahuatl-Méndez S, Gutiérrez-Gabriel I, Vázquez-Cruz E. Funcionalidad familiar en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Aten Fam. 2015;22(1):7-9
19. Landier W, Skinner R, Wallace WH, Hjorth L, Mulder RL, Wong FL, et al. Surveillance for late effects in childhood cancer survivors. J Clin Oncol. 2018;36(21):2216–22.

20. Rodríguez Valiente A, Roldán Fidalgo A, Villarreal IM, García Berrocal JR. Audiometría con extensión en altas frecuencias (9.000-20.000 Hz): Utilidad en el diagnóstico audiológico. Acta Otorrinolaringol Esp [Internet]. 2016;67(1):40–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2015.02.002>
21. Prendergast G, Hymers M, Lee A. A quick and reliable estimate of extended high-frequency hearing. Int J Audiol [Internet]. 2020;59(11):823–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1767810>
22. Rodríguez Valiente A, Trinidad A, García Berrocal JR, Górriz C, Ramírez Camacho R. Extended high-frequency (9-20 kHz) audiometry reference thresholds in 645 healthy subjects. Int J Audiol. 2014;53(8):531–45.
23. Jerger J. Clinical Experience with Impedance Audiometry. Arch Otolaryngol. 1970;92:311–24.
24. Hipoacusia Neurosensorial Bilateral e Implante Coclear. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2010. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-396-10/ER.pdf>

25. Olusanya BO, Davis AC, Hoffman HJ. Hearing loss grades and the International classification of functioning, disability and health. *Bull World Health Organ.* 2019;97(10):725-728. doi:10.2471/BLT.19.230367
26. Maccà I, Scapellato ML, Carrieri M, Maso S, Trevisan A, Bartolucci GB. High-frequency hearing thresholds: effects of age, occupational ultrasound and noise exposure. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 2015;88(2):197–211. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-014-0951-8>
27. Hemmingsen D, Stenklev NC, Klingenberg C. Extended high frequency audiometry thresholds in healthy school children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2021;144(December 2020):110686. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110686>
28. Lewis MJ, DuBois SG, Fligor B, Li X, Goorin, Allen, Grier HE. Ototoxicity in Children Treated for Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(February):387–91.


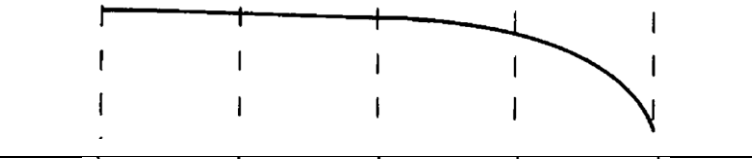
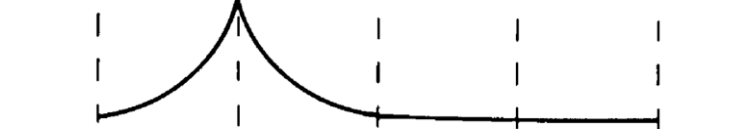
ANEXOS

Cuadro 1. Escala de ototoxicidad SIOP Boston

| Grado | Umbral audiometría |
|-------|--------------------------------------|
| 0 | ≤20dBHL en todas las frecuencias |
| 1 | >20dBHL en 6 u 8kHz |
| 2 | >20dBHL en 4kHz y en adelante |
| 3 | >20dBHL en 2kHz o 3kHz y en adelante |
| 4 | >40dBHL en 2kHz y en adelante |

Adaptado de Lewis MJ, DuBois SG, Fligor B, Li X, Goorin, Allen, Grier HE. Ototoxicity in Children Treated for Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(February):387–91. (28)

Cuadro 2 Curvas de Jerger

| Tipo | Morfología | Presión pico |
|------|--|----------------|
| A |  | -100 a 100daPa |
| B |  | Sin pico claro |
| C |  | < -100daPa |

Adaptado de Jerger J. Clinical Experience with Impedance Audiometry. *Arch Otolaryngol*. 1970;92:311–24. (23)

Cuadro 3. Umbrales auditivos en dBHL para ambos oídos en el grupo de edad de 15-19 años

| Frecuencia (Hz) | 15-19 años | |
|-----------------|------------|---------------------|
| | Media | Desviación estándar |
| 9000 | 3.64 | 5.31 |
| 10000 | 2.5 | 4.79 |
| 11200 | 2.86 | 5.81 |
| 12500 | 3.07 | 6.61 |
| 14000 | 4.14 | 7.069 |
| 16000 | 5.42 | 8.59 |

Adaptado de 1. Maccà I, Scapellato ML, Carrieri M, Maso S, Trevisan A, Bartolucci GB. High-frequency hearing thresholds: effects of age, occupational ultrasound and noise exposure. *Int Arch Occup Environ Health* [Internet]. 2015;88(2):197–211. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-014-0951-8>

Cuadro 4 Umbrales auditivos en dBHL para ambos oídos en los grupos de edad de 6-9 años y 10 -14 años

| Frecuencia (Hz) | 6-9 años | | 10-14 años | |
|-----------------|----------|---------------------|------------|---------------------|
| | Media | Desviación estándar | Media | Desviación estándar |
| 9000 | 5.2 | 6.9 | 3.6 | 7.1 |
| 10000 | 0.7 | 6.5 | 0.5 | 7.0 |
| 11200 | 1.8 | 6.7 | 2.0 | 7.1 |
| 12500 | 1.3 | 6.6 | 1.1 | 7.0 |
| 14000 | -4.9 | 8.2 | -3.4 | 9.1 |
| 16000 | -8.7 | 10.0 | -3.9 | 13.7 |

Adaptado de Hemmingsen D, Stenklev NC, Klingenberg C. Extended high frequency audiometry thresholds in healthy school children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet]. 2021;144(December 2020):110686. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110686>

5. Hoja de recolección de datos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ficha de identificación

Paciente: _____ Fecha de nacimiento: _____ Expediente: _____
 Edad al Diagnóstico: _____ Género: M (0) F (1) Tipo de cáncer: _____

Tratamiento

Edad al inicio (fecha): _____ Edad al término (fecha): _____

Cisplatino:

Número de dosis: _____ DTA: _____ mg/m²

Furosemina: Si (1) No (0)

Radioterapia a nivel craneocervical: Si (1) No (0)

Audiometría tonal:

Umbral por frecuencia:

| | 0.125 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 8 |
|----|-------|------|-----|---|---|---|---|---|---|
| OD | | | | | | | | | |
| OI | | | | | | | | | |

Grado de ototoxicidad (SIOP):

OD 0 1 2 3 4

OI 0 1 2 3 4

Promedio de tonos puros (PTA):

OD: _____ dBHL OI: _____ dBHL

Audiometría de altas frecuencias

Umbral por frecuencia:

| | 9 | 10 | 11.2 | 12.5 | 14 | 16 | 18 | 20 |
|----|---|----|------|------|----|----|----|----|
| OD | | | | | | | | |
| OI | | | | | | | | |

Emisiones otoacústicas por productos de distorsión:

| | 0.5 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|
| OD | | | | | | | | | |
| OI | | | | | | | | | |