UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN NORTE DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

TÍTULO

OTOTOXICIDAD Y GRADO LESIÓN AUDIOLÓGICA A NIVEL DE LAS CÉLULAS CILIADAS EXTERNAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS DEL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MÉDICO NACIONAL UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD LA RAZA TRATADOS CON CISPLATINO.

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA:
Dr. Alejandro Alonso Zambrano Payán

ESPECIALISTA EN:
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA

ASESOR:
Dra. Laura Alejandra Villanueva Padrón

MÉXICO, D.F. JUNIO 2015

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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. Luz Arcelia Campos Navarro
Directora de educación e investigación en salud de la UMAE Hospital General
Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza

_____

Dra. Laura Alejandra Villanueva Padrón
Asesor clínico y profesor titular del curso de la especialidad en Audiología, Foniatría y Otoneurología.
Médico adscrito al servicio de Audiología y Otoneurología de la UMAE
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza

_____

Dr. Alejandro Alonso Zambrano Payán
Médico residente de tercer año de la especialidad de comunicación, audiología y foniatría de la
UMAE Hospital general Dr. Gaudencio González Garza CMN La Raza

AUTORES:

Investigador Principal:

Dra. Laura Alejandra Villanueva Padrón.
Matrícula: 11367164
Servicio: Audiología y Otoneurología
Adscripción: Hospital General Dr. “Gaudencio González Garza”. Centro Médico Nacional “La Raza”.
Dirección: Calzada Vallejo y Jacarandas, s/n, Col. La Raza. Delegación Azcapotzalco, México, D. F. C. P. 02990.
Teléfono Celular: 5513635608
Correo: lauraalejandravillanueva@hotmail.com

Dr. Alejandro Alonso Zambrano Payán
Matrícula: 98366283
Servicio: Audiología y Otoneurología
Adscripción: Hospital General Dr. “Gaudencio González Garza”. Centro Médico Nacional “La Raza”.
Dirección: Calzada Vallejo y Jacarandas, s/n, Col. La Raza. Delegación Azcapotzalco, México, D. F. C. P. 02990.
Teléfono Celular: 5547635921
Correo: zambranopayan@gmail.com

MÉXICO

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

IMSS

"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **01/06/2015**

MTRA. LAURA ALEJANDRA VILLANUEVA PADRON

P R E S E N T E

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

OTOTOXICIDAD Y GRADO LESION AUDIOLOGICA A NIVEL DE LAS CELULAS CILIADAS EXTERNAS EN PACIENTES PEDIATRICOS ONCOLOGICOS DEL HG GGG CMN UMAE LA RAZA TRATADOS CON CISPLATINO.

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-2015-3502-53

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

1. **RESUMEN……..7**
2. **INTRODUCCIÓN……8**
3. **MARCO TEÓRICO……..8**
4. **OBJETIVO GENERAL……18**
5. **MATERIAL Y MÉTODOS……18**
6. **RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS……21**
7. **DISCUSIÓN……26**
8. **CONCLUSIÓN……...30**
9. **ANEXOS……31**
10. **BIBLIOGRAFÍA……33**

TÍTULO DEL PROYECTO

OTOTOXICIDAD Y GRADO LESIÓN AUDIOLÓGICA A NIVEL DE LAS CÉLULAS CILIADAS EXTERNAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS DEL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MÉDICO NACIONAL UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD LA RAZA TRATADOS CON CISPLATINO.

RESUMEN

Contexto. El cisplatino es un quimioterapéutico ototóxico, eficaz en el tratamiento de diversas patologías oncológicas. El daño es caracterizado por acúfeno e hipoacusia bilateral, neurosensorial e irreversible, que inicia en las frecuencias agudas y progresa a las frecuencias del habla. En el CMN La Raza no se cuenta con datos sobre el grado de daño audiológico en los pacientes sometidos a quimioterapia a base de cisplatino.

Pregunta de Investigación.

En los pacientes pediátricos del servicio de oncopediatría del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional Unidad Médica De Alta Especialidad La Raza tratados con cisplatino cuál es la afección en células ciliadas externas evaluado mediante emisiones otoacústicas.

Objetivo general. Determinar el grado de ototoxicidad y de lesión audiológica a nivel de las células ciliadas externas en pacientes pediátricos del servicio de oncopediatría del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional Unidad Médica de Alta Especialidad La Raza tratados con cisplatino.

Material y métodos. Estudio descriptivo, observacional, prospectivo y transversal. Se identificaron y analizaron a un total de 16 pacientes con un rango de edad de 6-16 años, 6 masculino y 10 femenino, los cuales estaban en vigilancia por haber recibido tratamiento con el quimioterapéutico cisplatino; Previa a firma de consentimiento informado, se realizó interrogatorio sintomatológico respecto a datos de hipoacusia, acúfeno, plenitud aural, algiacusia, etc., así como exploración física con otoscopía, impedanciometría, reflejo estapedial, emisiones otoacústicas por producto de distorsión, audiometría de altas frecuencias y logoaudiometría. Se determinó la dosis acumulada de cisplatino y se informó al padre o tutor los resultados. Los datos fueron recolectados en una base de SPSS versión 20 para su análisis estadístico y descriptivo.

Resultados: Mostrando que el 31% de la población estudio cursa con ototoxicidad demostrada por la escala Brock grado 1, mientras que el daño por ototoxicidad demostrado mediante emisiones otoacústicas por producto de distorsión es de 56%.

Conclusión: Este estudio muestra un panorama del estado actual de los paciente evaluados en nuestra institución y nos da una pauta para enfatizar en la vigilancia previa y posterior a la aplicación del ototóxico cisplatino y así poder ofrecer tratamiento otoprotector o rehabilitación audiológica según sea el caso.

Palabras Claves *cisplatino, ototoxicidad, emisiones otoacústicas.*

INTRODUCCION

Los medicamentos a base de platino son ototóxicos, aun con esta reacción adversa ya conocida, es un tratamiento de elección en ciertos tipos de tumores neoplásicos en pacientes de edad pediátrica. En nuestra población no ha sido estudiada la magnitud, frecuencia, y la velocidad de aparición de ototoxicidad que los pacientes tratados con cisplatino manifiestan. Por lo que conocer el comportamiento ototóxico a nivel de las células ciliadas externas nos ayuda a realizar la rehabilitación necesaria y mejora la calidad de vida de estos pacientes, logrando una mejor calidad de vida en estos pacientes.

MARCO TEÓRICO

El cáncer (Ca) es una patología que se atiende cada día con más frecuencia en nuestro país. Los pacientes pediátricos no escapan de ello. En el mundo anualmente se diagnostican cerca de 12 millones de casos nuevos de cáncer. Es la principal causa de muerte en todo el mundo (7.6 millones/ año). La incidencia en población menor de 18 años ocupa 3-5% del total de los casos de cáncer, aproximadamente 360, 000 casos/año.[1]

Es la segunda causa de muerte en pacientes entre 1 y 14 años. En México en una sola institución dedicada a la atención de pacientes pediátricos, en el periodo de 1980 a 1995 se atendieron 4076 pacientes con Ca. De ellos el 33.7% procedían de provincia y el 46% de los tumores eran sólidos.[1] El cáncer que se presenta en la población pediátrica tiene una distribución por diagnóstico muy similar en los trabajos publicados para México, Estados unidos. [1,2]

El tratamiento del cáncer implica procedimientos de muchos tipos a) quimioterapia, b) radioterapia, c) cirugía, d) combinaciones de las anteriores. En la actualidad la quimioterapia ha utilizado el cisplatino como un eficaz antineoplásico asociado a otros fármacos a pesar de sus efectos colaterales: nefro-tóxico, tóxico gastrointestinal, mielosupresor, neurotoxicidad periférica, autonómica y leucoencefalopatía, cardiotoxicidad y la que nos interesa en este trabajo la ototoxicidad. Es un eficaz antineoplásico usado en la actualidad contra una amplia variedad de tumores, particularmente sólidos. Su actividad citoreductiva es útil contra osteosarcomas, tumor de Wilms, rabdomiosarcomas, neuroblastomas, sarcoma de Ewing, tumores de células germinales, tumores primarios de cerebro.[3]

La molécula de cisplatino fue sintetizada por primera vez en 1845. En 1965 Rosenberg, y sus colaboradores observaron que la corriente eléctrica aplicada a través de electrodos de platino inhibía el crecimiento de un cultivo de E. Coli, posteriormente varios compuesto de platino se probaron experimentalmente en diferentes tumores, entre ellos el Cis-dinamo

dicloro-Platino que resulto tener mayor actividad antitumoral.[4] Se trata de un compuesto divalente de platino con estructura plana y que tiene la formula Cis-[Pt $NH_3)_2Cl_2$]. El átomo de platino, ligado a dos átomos aminados de nitrógeno y a dos átomos de cloro en un plano común. Cuando el cisplatino se disuelve en agua los iones de cloro son desplazados a un segundo nivel, quedando la molécula de platino con agua y carga de 2+. [2,5] Se ha estudiado y definido la farmacodinamia, la especificidad antitumoral, los mecanismos celulares de acción antitumoral del cisplatino. Sin embargo no se ha determinado claramente las interacciones celulares y moleculares relacionadas con los efectos colaterales. Se presume que el mecanismo de acción antitumoral es la inhibición de la síntesis de DNA aunque estudios recientes sugieren que el efecto se lleva a cabo en el citosol y en el núcleo.[3] El platino aminado, se une, en el DNA a la Guanina y a la Adenina.

Los primeros trabajos en que se refiere la toxicidad del cisplatino se publicaron en 1973 e incluían vómito, neurotoxicidad, mielosupresión, ototoxicidad, algunas reacciones anafilácticas, hipomagnesemia y cardiotoxicidad. Al presente, este medicamento es ampliamente utilizado, presenta varios efectos indeseables secundarios de los cuales se han documentado: ototoxicidad, nefrotoxicidad, neuropatía periférica, alteraciones visuales, en algunos casos convulsiones, mielosupresión, náuseas y vomito severo. La nefrotoxicidad se ha disminuido con hiperhidratación del paciente. Las náuseas y el vómito se controlan farmacológicamente, sin embargo el efecto sobre el oído no se ha podido disminuir. Se han publicado pocos trabajos sobre los efectos del cisplatino en el oído, tanto de pacientes adultos como de pacientes pediátricos. Los estudios realizados en pacientes pediátricos señalan la gran utilidad del producto en la lucha contra el cáncer y también el hecho de que se presentan los efectos indeseables. [3, 6, 7, 8]

Ototoxicidad

Aproximadamente 200 fármacos han sido etiquetados como ototóxicos.[9] La ototoxicidad puede ser temporal o permanente, así como el daño estructural infringido al órgano de Corti. Los compuestos ototóxicos más comunes en la práctica clínica son los antibióticos aminoglucosidos, el cisplatino y los diuréticos de asa, hay otros fármacos ototóxicos como los salicilatos, quinina y el quenopodio. En 1940, Werner señalo la ototoxicidad de varios agentes (compuestos arsenicales, alcohol metílico y etílico, nicotina) compuestos de metales pesados. Hishaw y Felman en 1945 describieron un caso de hipoacusia secundaria a la aplicación de la estreptomicina en un caso de tuberculosis en los EE.UU.[10] Los efectos permanentes habitualmente son ocasionados por los antibióticos aminoglucosidos y por el cisplatino usado en la quimioterapia contra el cáncer. Los demás agentes como los salicilatos, la quinina, los diuréticos, etc; generalmente producen una

ototoxicidad temporal. Hay que tener presente que los diuréticos de asa pueden potenciar el efecto de algunos ototóxicos.

Actualmente la ototoxicidad de los agentes quimioterapéuticos es bien conocida. Se ha descrito este efecto colateral para varios fármacos: a) los complejos platinados (carboplatino y cisplatino), b) mostaza nitrogenada, c) 6 amino-nicotinamida, d) vincalcaloides (vincristina y vinblastina), e) misonidazol, f) α-difluorurometilornitina, g) dicloro-metrotexate, h) lonidamina.[3]

Ototoxicidad del Cisplatino

Algunos estudios indican la severidad de la pérdida auditiva. Kopelman señalan los efectos de la aplicación del cisplatino en forma continua sobre la audición, sin embargo, el mismo indica el hecho de que la administración de furosemida (también ototóxico), es su estudio pudo haber suscitado un efecto sinérgico, o no, en la generación de la hipoacusia que presentaron los pacientes. Weatherly estudio una muestra dividida en tres grupos: potenciales evocado auditivos de tallo cerebral (PEATC), PEATC y audiometría de tonos puros (PTA), y PTA únicamente. El grupo uno recibió cisplatino a dosis de 90-100mg/m2 para este grupo no menciona la frecuencia de los ciclos; al grupo dos se le administro el cisplatino a dosis de 90-180mg/m2; los ciclos de la dosis de 90 mg/m2 se administraron cada 3 semanas y la dosis de 180mg/m2 en 5 días cada 3 meses. Y el grupo tres recibió de 90 a 180mg/m2 los ciclos fueron de cada 3-4 semanas o cada 6-12 semanas. Su conclusión únicamente fue que la toxicidad dependía de la cantidad de fármaco recibida. [8]

La investigación de Skinner fue realizada en 22 pacientes que recibieron una dosis mediana total de cisplatino 542mg/m2 (312-1072mg/m2) en dos a nueve ciclos (mediana 4) sus pacientes con tumor neuroectodérmico primitivo y neuroblastoma recibieron 200mg/m2 fraccionada en 5 dosis y administrado en 5 días. Los niños con osteosarcoma recibieron cisplatino a 100mg/m2 en una sola dosis; aquellos con rabdomiosarcoma fueron dosificados a 90 mg/m2 en infusión de 8 horas. Reporta relación con la radioterapia.[11] La Dra. Brock revisó retrospectivamente a 30 pacientes, con diagnóstico de neuroblastoma de 25 pacientes hepatoblastoma 3 paciente, y tumor de células germinales 2 pacientes. El cisplatino se dosificó a 100mg/m2 casa 3-4 semanas, la mediana para los ciclos de quimioterapia fue de 6, desde 4 a 11. El producto se administraba en 15-30 minutos, la mediana de la dosis acumulada fue de 400mg/m2 (15-1000mg/m2). Reporta solo 10 sujetos con hipoacusia.[12] En otro estudio la Dra. Brock evaluó a 14 sujetos, 13 de los cuales presentaban neuroblastoma y uno con rabdomiosarcoma; todos fueron ingresados a un protocolo de manejo con cisplatino a 40 mg/m2 por 5 días; la dosis total acumulada fue de

200 a 600mg/m2, concluye que la pérdida auditiva es dependiente de la dosis acumulada.[13] Stura trabajo con 28 pacientes de 3-17 años de edad, con administración de cisplatino a 200 mg/m2 dividida en 5 fracciones de aplicación cada 24 horas y en una hora de aplicación.

Reporta que el 75% de los sujetos que reciben cisplatino a dosis tradicional presentan afección auditiva en tanto que de los que reciben cisplatino a dosis altas sufren la ototoxicidad en 90% de los pacientes.[14] McHaney estudió a 24 pacientes de 3.5 a 17.5 años de edad de los cuales 16 presentaban neuroblastoma y de los demás algunos de los diferentes tumores sólidos. Todos recibieron de 1 a 15 ciclos de quimioterapia (mediana 6) de cisplatino a 90mg/m2 administrado durante 6 horas cada 3 semanas. No reporta cambios significativos para dosis acumulada de 250 mg/m2 o menores. Reporta que la pérdida auditiva esta inversamente relacionada con la edad. Cuando la dosis acumulada alcanza 270mg/m2 la frecuencia de 6kHZ es la primera en mostrar desplazamiento del umbral y posterior a estas dosis incrementa la hipoacusia. Todos ellos confirman que los pacientes que evaluaron posterior a la quimioterapia y durante un año, no mostraron recuperación de la audición perdida.[15]

Los resultados en ningún caso van más allá de solo describir la pérdida en decibeles por frecuencia. No refieren el tiempo exacto de aparición de la hipoacusia, el tipo de administración y su modificación por la edad.

En humanos se ha reportado cambios histológicos en el oído: se observó atrofia y vacuolización en la estría vascular y disminución de las células del ganglio espiral. También reportaron perdida de las células ciliadas internas en la vuelta apical, en tanto que las células ciliadas externas (CCE) estaban ausentes a lo largo de todas las vueltas cocleares; la membrana timpánica y los huesecillos no revelaron cambios, así como no se demostró cambios en mucosa de oído medio, mastoides, ventana redonda, utrículo, sáculo y canales semicirculares.[16]

En animales de laboratorio (cobayos), se han reportado cambios atróficos en la stria vascularis, así como colapso en la membrana de Reissner, se han observado evidencia de ultra estructurales de degeneración de las CCE, tales como dilatación de las membranas parietales, reblandecimiento de la platina cuticular así como afección de las células de soporte. Maco-Algarra ha reportado que las CCE son más lábiles que las células ciliadas internas, en tanto que McAlpine y Kimitsuki, cada uno por su cuenta, han documentado que el carboplatino bloquea los canales de transducción de las CCE.[17, 18] Saito y Aaran exploraron la audición en cobayos con potenciales auditivos evocados, señalan que el daño

coclear es dependiente de la dosis, así como que la primera hilera de las CCE es más susceptible.[19]

El efecto ototóxico pude ser tanto en el órgano vestibular como en el órgano de la audición. Se ha referido también en adultos la presencia de acúfeno, sin embargo en población pediátrica no se ha documentado.[20, 21]

La pérdida auditiva se inicia en las frecuencias altas [22, 23, 24] y parece depender de la dosis acumulada,[25] la edad,[3] la radioterapia,[3, 26, 27] el estado nutricional y la administración conjunta de otros ototóxicos. La pérdida auditiva puede extenderse a 1 kHz. También se ha reportado la pérdida auditiva a presencia-ausencia de melanina.[28, 29] Esta pérdida es irreversible.[30]

Hawkins describió la similitud en el patrón de daño coclear producido por exposición a ruido o a antibióticos aminoglucosidos observando dos características importantes: más CCE son más susceptibles al daño que las células ciliadas internas y que el daño progresa de la base al ápex coclear.[31] Con relación a esto Thalman reporta que la región basal de la cóclea es metabólicamente más activa que la región apical.[32]

En el oído se han observado cambios importantes con microscopio de luz, entre las que destacan: a) edema de las células de Hensen con protrusión de las células de Deiter al espacio de Nuel, encerrando a las CCE; b) degeneración gradual de las CCE con vacuolización de la base de las células ciliadas internas; y c) colapso de la membrana de Reissner y de todo el órgano de Corti. Con daño variable en las células ciliadas internas, cambios mínimos en las células marginales de la stria vascularis y en las células ganglionares.[33, 34]

Hay trabajos histopatológicos sobre el efecto del cisplatino en el oído que, inicialmente refieren solo un 25% de efecto ototóxico, sin embargo la dosis que se administró a los pacientes fue baja con relación a la dosis que se usa en la actualidad.[35]

Se han sugerido varias posibles vías de daño coclear; una de ellas explica que el tejido coclear en su actividad metabólica es capaz de producir especies reactivas de oxigeno que pueden funcionar como radicales libres (RL). Los RL incluyen las moléculas que contienen oxigeno con electrones impares como resultado del metabolismo aeróbico. Estos metabolitos RL pueden ser el anión súper óxido O_2 el radical hidroxil OH y como especies reactiva el peróxido de hidrogeno H_2O_2 . Una consecuencia del daño celular por RL es un aumento significativo del Ca^{2+} citosólico, que puede desencadenar la muerte celular.

El cisplatino es capaz de inducir peroxidación lipídica, evidenciada por la acumulación de malondialdehido.[36] Se ha sugerido que un metabolito del cisplatino puede ser realmente más dañino al tejido coclear que el mismo cisplatino solo.

Kopke en su trabajo "Deceso Radical" comenta que han detectado directamente en el tejido coclear radicales libres posteriores a exposición a cisplatino, por acumulación de malondialdehido, el cual es un marcador para daño por oxidación.[37]

También la radiación aplicada antes y durante la administración del cisplatino aumenta el efecto cocleotóxico del mismo tanto en niños [26] como en adultos.[13, 27]

Datos Epidemiológicos.

Los datos regionales se presentan a continuación, con el mayor número de casos nuevos que corresponden al Estado de México y al Distrito Federal. En relación con el tipo de neoplasias en general, en los tres primeros lugares: las leucemias (31.6 y 51.4 %, Nuevo León y Estado de México), los tumores del sistema nervioso central (8.8 y 18.8 %, Puebla y Sonora) y los linfomas (frecuencia entre 2 y 16.8 %, Yucatán y Guerrero). Sólo en Jalisco y Yucatán, el segundo y tercer lugar lo ocuparon los tumores óseos (10.5 %) y los tumores de células germinales (9.8 %), respectivamente. Según el tipo específico de neoplasias: en el grupo de las leucemias las linfoblásticas agudas; en los linfomas, los no Hodgkin, excepto en Puebla, Veracruz y Yucatán; en los tumores del sistema nervioso central, los astrocitomas (excepto Sonora y Yucatán); en los tumores del sistema nervioso simpático, el neuroblastoma; en los tumores renales, el nefroblastoma; en los hepáticos, el hepatoblastoma; en los tumores óseos, el osteosarcoma; en los sarcomas de los tejidos blandos, el rabdomiosarcoma (excepto en Guerrero, Puebla y Sonora); en los tumores de células germinales, los de tipo gonadal; para los carcinomas, debido a la frecuencia tan baja, es difícil precisar el de mayor frecuencia. La incidencia global se encuentra entre 67.1 y 203.5 (Sonora y Chiapas). La incidencia por grupo de neoplasias es más alta para las leucemias y tuvo una variación de 28.2 a 74.2 (Sonora y Chiapas); después los tumores del sistema nervioso central con una incidencia entre 8.9 y 31.9 (Jalisco y Chiapas). Para linfomas entre 1.9 y 28.6 (Yucatán y Guerrero). En forma específica, la leucemia linfoblástica aguda, el linfoma de Hodgkin y el hepatoblastoma, tienen mayor incidencia en Puebla (61.4, 11.9 y 11.3, respectivamente); los linfomas no Hodgkin y el neuroblastoma, en Guerrero (12.8 y 13.5, respectivamente); los astrocitomas, el retinoblastoma, el osteosarcoma y los carcinomas, en Chiapas (12.5, 21.8, 9.9 y 5.9, respectivamente); el nefroblastoma, en Morelos (10.8); el rabdomiosarcoma, en Nuevo León (7.0); y los tumores de células germinales gonadales, en Yucatán (8.9). Los principales grupos de cáncer que se presentan en los niños mexicanos son las leucemias, los tumores del sistema nervioso central y los linfomas. Algunos estados tienen una incidencia alta (Chiapas, Guerrero, Puebla). Los niños con tumores sólidos se diagnostican en más de 50 % en estadios avanzados

(III-IV). Razones como estas nos muestran que el registro de Cáncer es una actividad fundamental para conocer la epidemiología de estas enfermedades en los niños, en nuestro país y también en nuestro hospital.[38]

Cabe mencionar que en la actualidad el aumento en las tasas de supervivencia de niños y adolescentes con tumores malignos sobre todo en las dos últimas décadas, refleja la existencia de tratamientos más efectivos incluyendo quimioterapia combinada, mejores diagnósticos, mejores técnicas quirúrgicas y radioterapia, tratamiento de diferentes modalidades, mejor soporte y aumento de la supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, estos niños y adolescentes con cáncer son expuestos a diversos efectos adversos propios de los tratamientos a los que son sometidos.[39]

A pesar de las reacciones adversas, la quimioterapia es el método estándar para el tratamiento de tumores en niños, con el objetivo de retrasar o evitar la necesidad de radioterapia con sus conocidos efectos adversos neuropsicológicos y neuroendocrinos.[40]

Hipoacusia

Aunque cualquier disminución en la captación del sonido es de hecho una pérdida auditiva, esta se clasifica de acuerdo a su profundidad, dependiendo de promedio de las frecuencias del lenguaje (frecuencias 500,1000, 2000 y si lo hay 3000 Hz), así tenemos que para un promedio de umbrales igual o menor a 20 dB-HL se considera audición normal. Si el promedio esta entre 21 a 40 dB-HL correspondería a hipoacusia superficial. Si el promedio fuera entre 41 y 70 dB-HL seria hipoacusia media. Si el umbral promedio estuviera entre 71-90 dB-HL sería una hipoacusia profunda y a mayor a 90 dB-HL correspondería una anacusia.[41]

Las escalas más utilizadas de efectos adversos para la audición son los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos y grados de ototoxicidad (CTCAE) del instituto Nacional de Cáncer (NCI) y los Grados de hipoacusia de Brock. (Figura 1 y 2).

Los primeros se dividen en:

Grado 1: Cambio del umbral o hipoacusia de 15-25 dB-HL con respecto a la línea base, en promedio de dos o más frecuencias contiguas en al menos un oído
Grado 2: Cambio del umbral o hipoacusia de> 25-90 dB-HL, promediando dos frecuencias contiguas en al menos un oído (el mismo para los adultos)
Grado 3: La hipoacusia suficiente para indicar una intervención terapéutica, incluyendo audífonos (>20 dB-HL bilateral en las frecuencias del habla, >30 dB-HL unilateral, y que requiere servicios adicionales relacionados con el habla y lenguaje)
Grado 4: Indicación para el implante coclear y que requieren servicios adicionales relacionados con el habla y lenguaje.

Figura 1.- Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos y grados de ototoxicidad (CTCAE) del instituto Nacional de Cáncer (NCI).

Los Grados de hipoacusia de Brock, que originalmente fueron creados para la población pediátrica tratada con derivados del platino son:

Grado 0: Umbrales auditivos <40 dB en todas las frecuencias
Grado 1: Umbrales de 40 dB o mayor a 8000 Hz
Grado 2: Umbrales de 40 dB o más de 4000-8000 Hz
Grado 3: Umbrales de 40 dB o más de 2000-8000 Hz
Grado 4: Los umbrales de 40 dB o más en 1000-8000 Hz

Figura 2.- Los Grados de hipoacusia de Brock.

Para considerar un cambio significativo a ototóxicos deben cumplir uno de los siguientes tres criterios: a) disminución ≥ a 20 dB-HL en cualquier frecuencia, b) disminución ≥ a 10 dB-HL en cualquiera de las dos frecuencias adyacentes, o c) la pérdida de respuesta a las tres consecutivas frecuencias donde hubo respuestas previamente.[42]

Estudios de tratamiento del cáncer en los Estados Unidos evalúan la ototoxicidad como un evento adverso basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE), que solamente suelen informar cuando encuentran toxicidad grado 3 y 4, sin embargo, se subestima la incidencia de alteraciones del desarrollo comunicativo e hipoacusia significativa en niños. Ya que el grado 3 de ototoxicidad pediátrica de acuerdo a la CTCAE es la hipoacusia suficiente para indicar una intervención terapéutica, incluyendo audífonos y terapia del habla-lenguaje.[42]

Esta definición no es lo suficientemente objetiva, ya que ese apoyo no sólo depende del resultado del audiograma. La edad del niño, desarrollo del habla y el lenguaje, presencia de otras condiciones, y el funcionamiento educativo son importantes factores. Los criterios de

ototoxicidad de la Asociación Americana de Habla-Lenguaje y Audición (ASHA) se desarrollaron como un índice sensible de cambio medible en la audición debido a la terapia con ototóxicos, y éstos se pueden aplicar a las frecuencias altas (más de 8.000 Hz), sin embargo requiere evaluación previa a la quimioterapia y no siempre es posible obtenerla. La limitación más significativa de los criterios de la ASHA es la falta de una escala de graduación para indicar la gravedad de la hipoacusia adquirida. Los criterios Brock fueron diseñados específicamente para evaluar la hipoacusia inducida por platino en los niños con ototoxicidad en ensayos clínicos. Han sido ampliamente utilizados en ensayos tanto en Europa como a nivel internacional para medir la ototoxicidad de platino. No se requiere una evaluación inicial, se clasifican de 0 a 4 basados en estudio audiológico de tonos puros cuyos umbrales sean iguales o superiores a 40 dB-HL.[42]

Emisiones Otoacústicas

Las Emisiones Otoacústicas (EOA) son sonidos generados en el oído interno por la actividad contráctil de las células ciliadas externas de la cóclea que pueden ser captados por medio de un micrófono en el conducto auditivo externo, es un excelente recurso para identificar una pérdida auditiva, pero no para definir o cuantificar su grado. Están presentes en audición normal y ausentes cuando hay deterioro auditivo de 35 a 45 dB-HL, aunque un bajo porcentaje de personas con audición normal no las presentan, y permiten evaluar la función coclear entre las frecuencias de 500 y 6.000 Hz. Tienen sensibilidad del 100% y especificidad del 82% con un índice de error de 5 a 20%.[43]

Hay dos tipos de emisiones otoacústicas que se utilizan en la pesquisa de hipoacusia neonatal: EOA espontáneas y EOA provocadas, de estas encontramos a las emisiones por productos de distorsión (PD) y las transcientes o transitorias. Las EOA son rápidas de realizar y entregan una medición frecuencia específica, pero se ven alteradas por la presencia de ruido ambiental, patología a nivel del oído medio y no evalúan la fisiología de la vía auditiva retrococlear.

El estímulo utilizado es un click de 80 microsegundos de duración con una intensidad de 80 dB SPL y con una frecuencia de presentación de 21 clicks/seg, que se presenta a través de una sonda ajustada en el conducto auditivo externo (CAE). Para realizar un registro adecuado deben cumplirse los siguientes requisitos:

- Es necesario comprobar que el estímulo se presente de forma adecuada y para ello debe tener una morfología con una deflexión positiva y otra negativa en el primer milisegundo de estimulación (Figura 3).
- La intensidad del estímulo debe ser lo más cercana a 80 dB-SPL

- El nivel de ruido debe ser inferior a 39 dB-SPL
- Estabilidad del estímulo en el tiempo superior al 85%
- La diferencia entre las dos respuestas A y B debe ser inferior a 5 dB-SPL

Esta técnica sencilla y rápida, es reproducible, objetiva, inocua y fiable: Sensibilidad: 80 - 100% y Especificidad: 90%. Tiene el inconveniente que precisa de la combinación de los Potenciales Auditivos Evocados de Tallo Cerebral (PAETC), ya que sólo exploran la vía auditiva hasta la cóclea (células ciliadas externas).[44]

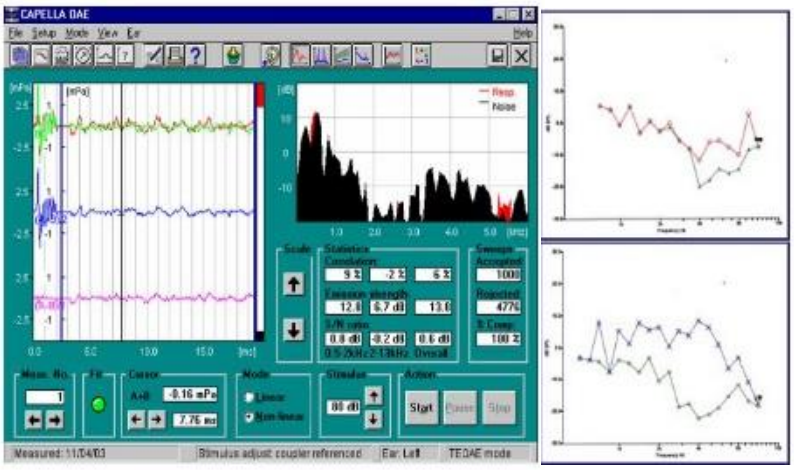


Figura 3. Se muestra la deflexión positiva y negativa del estímulo durante las EOA.

La investigación se realizó por la inquietud de identificar el daño audiológico a nivel de las células ciliadas externas y el grado de lesión auditiva generada tras el uso del agente quimioterapéutico cisplatino, en la población oncopediátrica mayor de 5 años que se encontraba en vigilancia periódica por parte del servicio de oncología pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza CMN La Raza. Aunque se conoce y esta descrito que una de las principales secuelas generadas por esta clase de medicamentos es la ototoxicidad, no se conocía la frecuencia, el grado, la velocidad de aparición y secuelas que generan en nuestra población.

No se ha realizado ningún estudio diagnóstico de este tipo en nuestra institución, pese a que es aquí donde se utiliza gran dosis de quimioterapéuticos compuestos a base de platino. La Ototoxicidad por platino se manifiesta típicamente como hipoacusia neurosensorial bilateral de altas frecuencias, y con la administración continua y el aumento con la dosis acumulada, esta tiende a aumentar en severidad y progresivamente se extiende hasta afectar las demás frecuencias.

Por encima de la frecuencia de 2.000 Hz, incluso la hipoacusia superficial y media obtenida por audiometría, aumenta considerablemente el riesgo de un niño para cursar con problemas socio emocionales, académicos y de aprendizaje. Para construir correctamente su lenguaje, los niños deben ser capaces de escuchar todos los sonidos del habla. Los fonemas de alta frecuencia le proporcionan la mayor contribución a la inteligibilidad del discurso, y es precisamente en esas frecuencias donde estos medicamentos producen el daño, con un diagnóstico oportuno nos proporciona la oportunidad de tratamiento y más importante aún, la rehabilitación necesaria para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y lograr la efectividad en la comunicación y convivencia social.

Además de ser parte aguas para protocolos de seguimiento de estos pacientes ya sea en la disminución o regulación en la administración de los medicamentos, apoyo con estrategias de otoprotección y también de rehabilitación de las secuelas de forma adecuada, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta:

¿En los pacientes pediátricos del servicio de oncopediatría del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional Unidad Médica De Alta Especialidad La Raza tratados con cisplatino cuál es la afección en células ciliadas externas evaluado mediante emisiones otoacústicas?

OBJETIVO GENERAL.

Determinar el grado de ototoxicidad y de lesión audiológica a nivel de las células ciliadas externas en pacientes pediátricos del servicio de oncopediatría del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional Unidad Médica de Alta Especialidad La Raza tratados con cisplatino.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño metodológico Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, transversal, observacional**.**

Se identificaron a los pacientes de la consulta externa de oncopediatria del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza UMAE La Raza, entre 5 y 16 años, durante el periodo comprendido de Febrero a Mayo del 2015 que se encontraban en vigilancia posterior a quimioterapia con cisplatino. La búsqueda se realizó por el médico residente de ese servicio quien calculo los ciclos y dosis acumuladas del quimioterápico. Se les explico a padres o tutores en qué consistía el protocolo y de aceptar se solicitó la firma del consentimiento informado del padre o tutor (Anexo 1). Posteriormente se les asigno una

cita al servicio de Audiología y Otoneurología donde fueron evaluados por el Dr. Alejandro Alonso Zambrano Payán. Se llevó a cabo un cuestionario, y las repuestas fuero recopiladas en un formato de recolección de datos. Este formato constó de 3 secciones, la primera es la ficha de identificación, donde se registró nombre, número de seguridad social, edad, dirección, teléfono de casa y celular. Una segunda sección, llamada antecedentes, que incluía ototóxico utilizado, dosis acumulada del mismo, utilización de otros fármacos, comorbilidades y observaciones, donde se incluyeron los antecedentes clínicos del paciente, presencia de hipoacusia, acúfeno, plenitud aural, algiacusia, etc. La siguiente sección fue de exploración física, incluyó la descripción de la otoscopía, valores de presión, compliancia y volumen del conducto auditivo externo obtenidos por impedanciometría, audiometría, logoaudiometría y emisiones otoacústicas por producto de distorsión. Todos los formatos de recolección de datos fueron foliados y fechados antes de iniciar el interrogatorio (Anexo 2).

La valoración audiológica a realizada constó de:

- Otoscopía: se les realizó una exploración visual de oído externo con un otoscopio Welch Allyn, valorando la morfología del pabellón auricular, las características del conducto auditivo externo, así como de la membrana timpánica.
- Estudio audiológico: se explicó ampliamente a paciente y a padre o tutor las indicaciones para el estudio, se realizó audiometría tonal por vía aérea de 125 a 8000 Hz y de ser necesario audiometría tonal vía ósea, en una cabina sonoamortiguada, con un audiómetro Welch Allyn. Se le indicó al paciente que escucharía distintos sonidos, de baja intensidad, y que deberá avisar de inmediato levantando la mano, en el momento en el que lo escuche. También se realizó una logoaudiometría, en la que por medio de una grabación de palabras estandarizada en español (monosílabos, bisílabos o trisílabos), el paciente debía repetir las mismas de manera clara. Obteniéndose el porcentaje de discriminación fonémica.
- Impedanciometría: se procedió a realizar Impedanciometría, con sonda de 226 Hz, se seleccionó una oliva acorde al tamaño del conducto auditivo externo del paciente la cual se colocó dentro del conducto auditivo externo, y se procedió a realizar el estudio, que se registró de manera automática, durante el procedimiento se escuchó un sonido intermitente de tono agudo que indica que se estaba realizando el registro automático, además el paciente sintió una pequeña presión dentro del oído que no resulto ser incomoda. Se indicó al paciente que no debía hablar, moverse o deglutir durante el estudio, a menos de que se le indique lo contrario.

- Emisiones otoacústicas por producto de distorsión: mediante una sonda se seleccionó una oliva acorde al tamaño del conducto auditivo externo, se colocó en el conducto auditivo externo. Con el paciente sentado, se indicó que no debía de moverse o hablar durante el estudio y estar relajado, se informó al paciente que escucharía un tono; una vez iniciado el estudio, el paciente escucharía el tono agudo intermitente de baja intensidad lo cual indica que se estaba iniciando el registro, de manera automática el cual valoro las frecuencias que van desde 500 a 8000 Hz, a una intensidad de 80 dB-HL, con estímulo de 80 microsegundos con tasa de estímulo de 50/seg.

Se le informó al padre o tutor los resultados de los estudios. Se dio indicaciones de cuidados generales de oído y prevención de hipoacusia. En caso de ser necesario, se indicó el uso de auxiliar auditivo o seguimiento posterior en el servicio de Audiología y Otoneurología, o bien se solicitó interconsulta a otro especialista según la situación en particular.

RESULTADOS

En este hospital de concentración de evalúa diariamente de 2 a 5 pacientes oncológicos tratados con cisplatino diariamente y que se encuentran en el programa de vigilancia, dichos pacientes no se encuentra debidamente protocolizados para disminuir el riesgo otologico, motivo por el cual se realiza la presente tesis en la que aceptaron participar mediante firma de consentimiento informado 16 pacientes, 10 femeninos, y 6 masculinos con un rango de edad de 6-16 años, con una desviación estándar de 2.60 (gráfico 1).

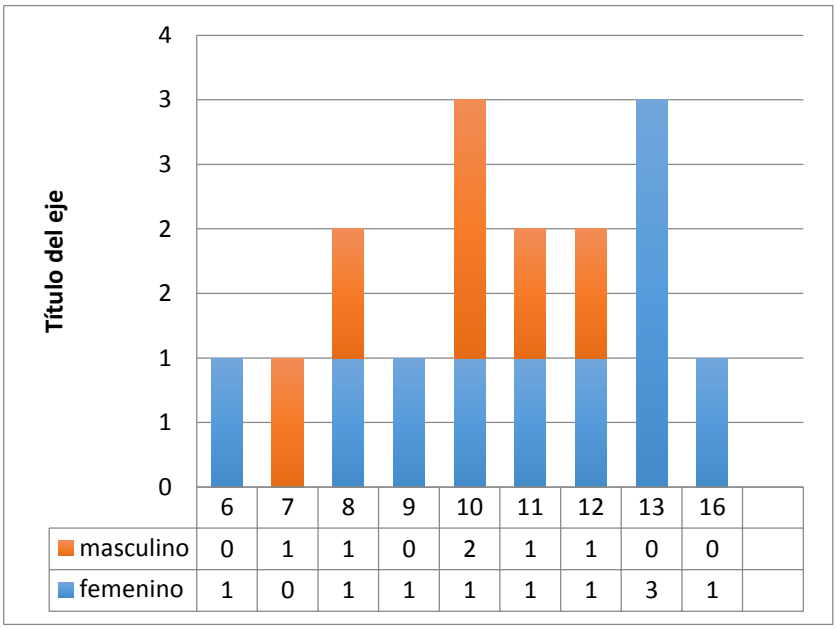


Gráfico 1. *Distribución de edad y género.*

La muestra consideró 62.5% de mujeres, y la mayor proporción de pacientes se encuentra ubicada entre 10-13 años.

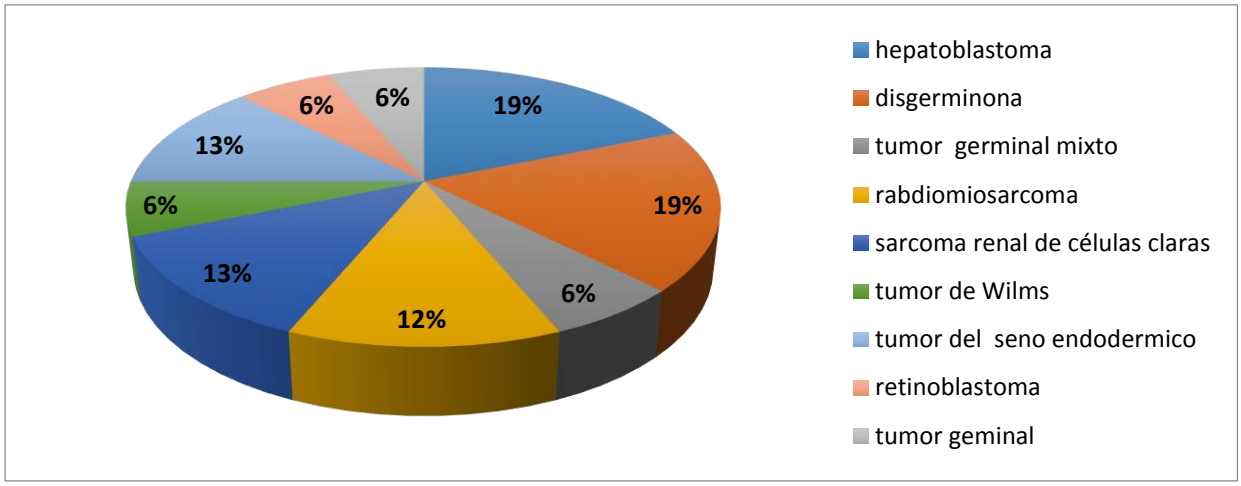


Gráfico 2. *Tipo de neoplasia.*

El 19% correspondió a disgerminoma así como hepatoblastoma, el 13% lo representa sarcoma renal de células claras y tumor del seno endodérmico (gráfico 2).

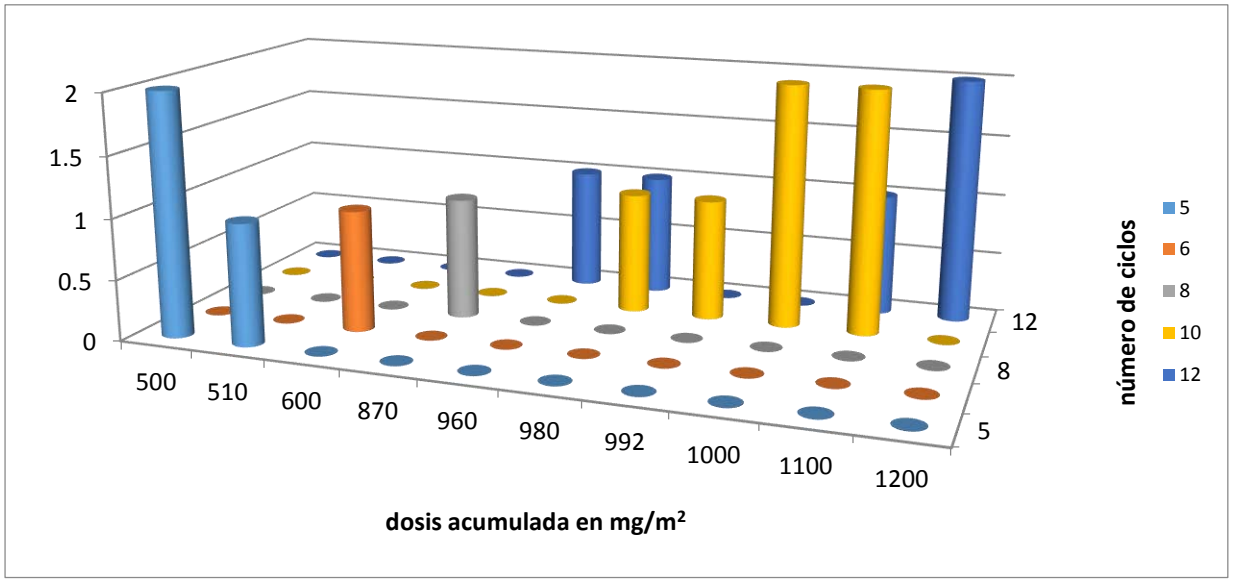


Gráfico 3. *Dosis acumulada y número de ciclo del quimioterapéutico.*

En lo que respecta a la distribución de dosis acumulada y número de ciclos, no guarda una relación directa entre el número de ciclos y la dosis administrada, ya que la dosis que recibe el paciente depende del tipo de tumor y las comorbilidades de cada paciente, así como respuesta del paciente al tratamiento quimioterapéutico. En base a ello podemos inferir que debemos dar mayor importancia a la dosis acumulada que al número de ciclos para determinar el grado de ototoxicidad de nuestros pacientes, es por ello que nuestros resultados están basados en el la dosis acumulada (gráfico 3).

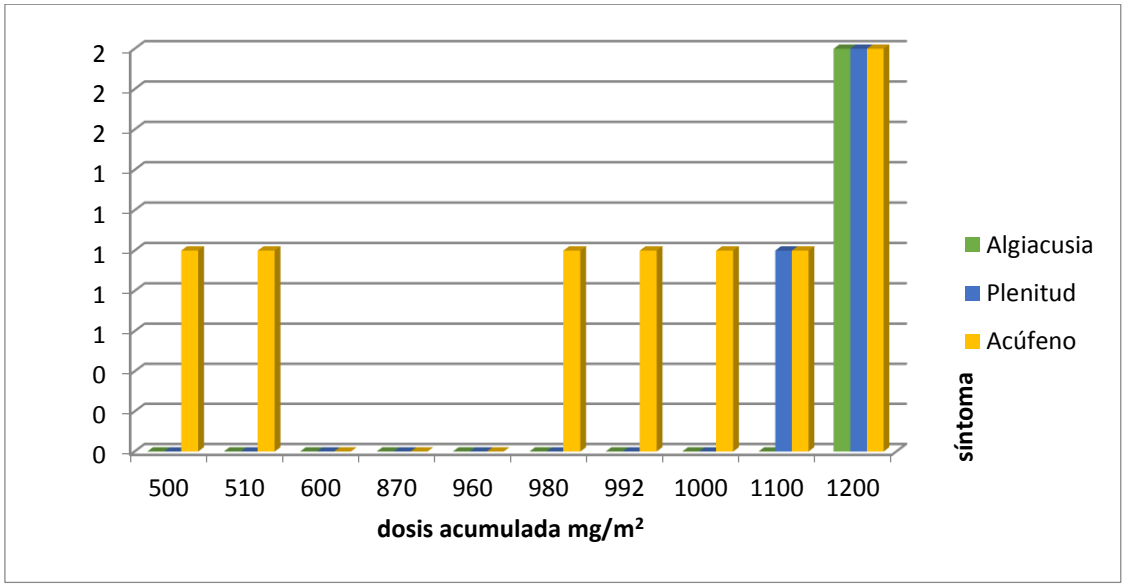


Gráfico 4. *Síntoma y dosis acumulada.*

El síntoma que predomino en nuestra muestra fue el acufeno el cual se observa desde una dosis acumulada de 500 mg/m2, seguida de la plenitud aural que se presentó a partir de 1100 mg/m2, en dosis de 1200 mg/m2, nuestros pacientes mostraron algiacusia, plenitud aural y acufeno, cabe mencionar que en los niños la sintomatología otológica como cualquier otro síntoma referido puede ser subjetiva (gráfico 4).

A todos los pacientes se les realizó otoscopia la cual fue de características normales, en todos nuestros pacientes, el análisis de oído medio mediante impedanciometría (volumen del conducto, presión de oído medio y compliancia) registro parámetros dentro de la normalidad de acuerdo la edad del paciente.

En todos nuestros pacientes se encontró presente el reflejo ipsilateral en 500, 1000, 2000 Hz, se identifico ausencia de reflejo a partir de 4000 Hz (gráfico 5).

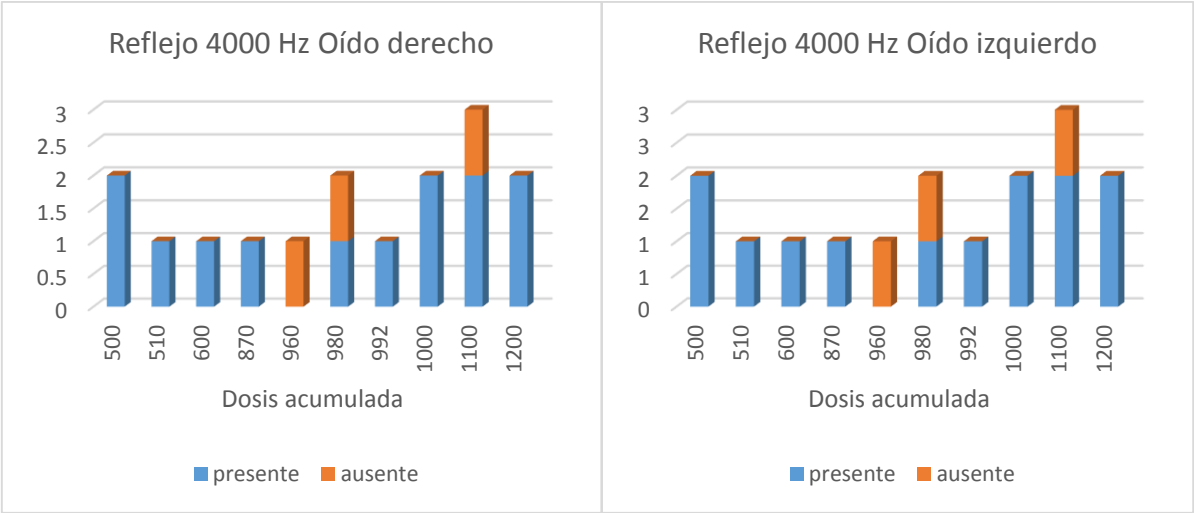


Gráfico 5. *Reflejo estapedial ipsilateral en 4000Hz de oído derecho y oído izquierdo.*

También se observó que a partir de la dosis de 960 mg/m2 el reflejo estapedial presenta ya alteraciones en ambos oídos.

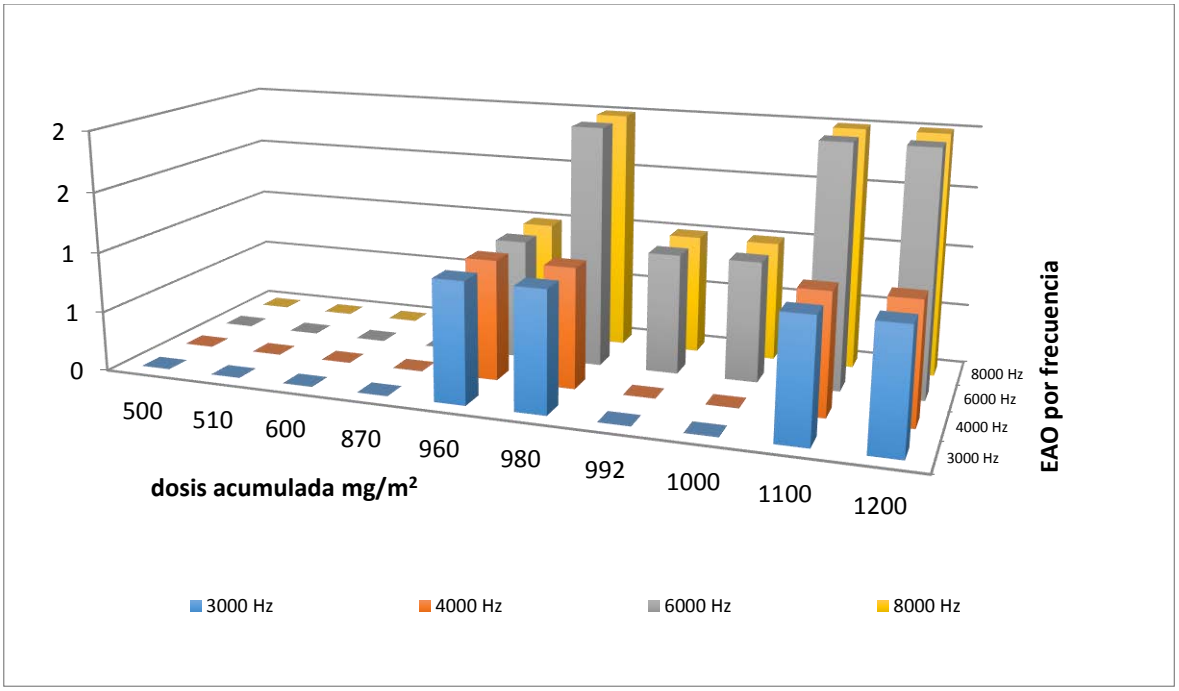


Gráfico 6. *Dosis acumulada y Emisiones Otoacústicas ausentes para oído derecho.*

La alteración en las emisiones otoacústicas en nuestros pacientes se identificó a partir de 960 mg/m2 en las frecuencias agudas de manera temprana en 3000 Hz y de manera más consistente en las frecuencias de 6000 Hz y 8000 Hz en ambos oídos (gráfico 6 y 7).

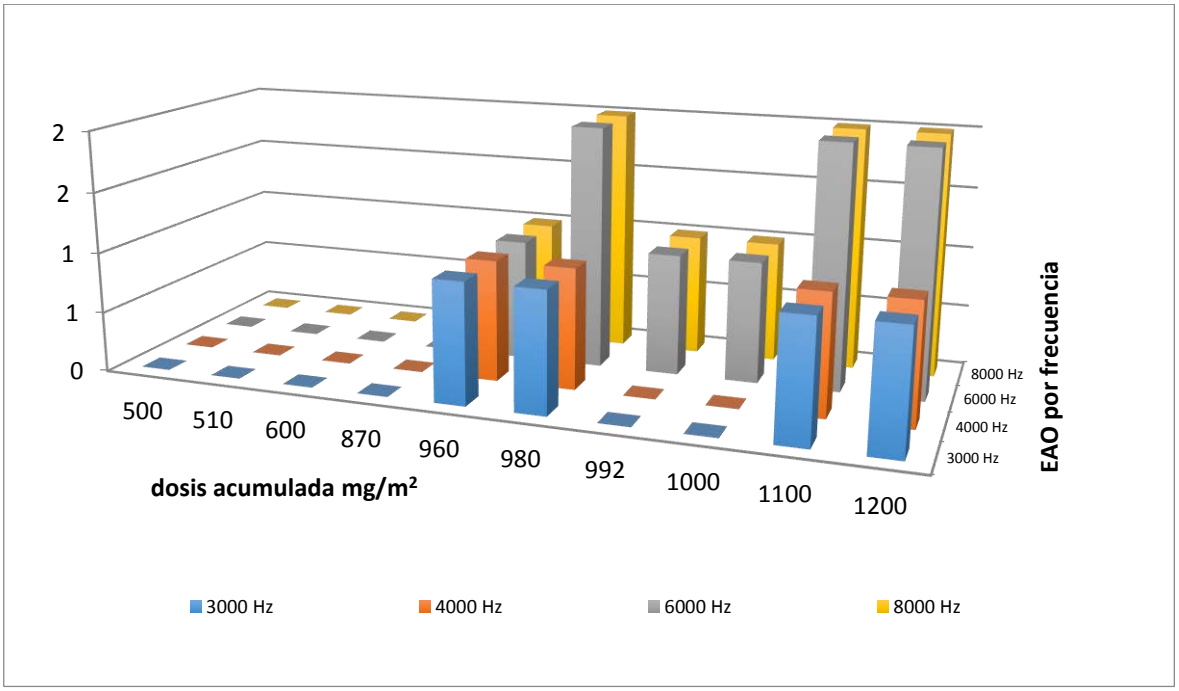
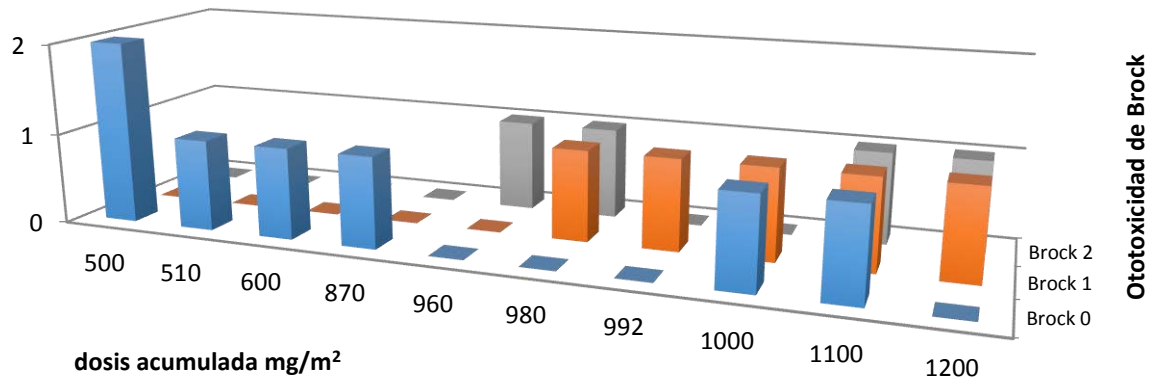


Gráfico 7. Dosis acumulada y Emisiones Otoacústicas ausentes para oído izquierdo.

Se determinó el índice de ototoxicidad de Brock en relación a la dosis acumulada de cisplatino, en esta población estudiada el daño audiológico para frecuencias agudas a partir de 960 mg/m2, correspondiente a un grado de Brock 2 el cual incrementa proporcionalmente al aumentar la dosis acumulada.

Se observó que todos los pacientes con 1100 mg/m2 presentaron Brock 2, cabe mencionar que en nuestro estudio no se encontró ningún paciente con grado de ototoxicidad Brock 3 o Brock 4 (gráfico 8).



	500	510	600	870	960	980	992	1000	1100	1200
Brock 0	2	1	1	1	0	0	0	1	1	0
Brock 1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
Brock 2	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1

Gráfico 8. Dosis acumulada y escala de Brock.

DISCUSIÓN

Los pacientes de este estudio nunca habían sido valorados por un especialista en la audición a pesar de ya haber recibido tratamiento quimioterapéutico. Los protocolos internacionales para evitar ototoxicidad en este tipo de pacientes, recomienda realizar un estudio audiológico basal y un estudio audiológico antes de iniciar la administración del quimioterapéutico para tener evidencia objetiva del grado de lesión audiológica. Nuestro estudio pretende iniciar protocolos de investigación para evitar lesión auditiva en pacientes sometidos a ototóxicos.

Nuestro hospital es una unidad de concentración que cuenta con la infraestructura para poder analizar de manera multidisciplinaria a este tipo de pacientes, por ello se pretende difundir la gran importancia de la audición en el desarrollo social, interpersonal y las repercusiones que puede tener en el área del lenguaje.

Cuando la función auditiva se pierde o disminuye, la calidad de vida del paciente en su esfera social también se ve afectada. En nuestro estudio la hipoacusia compromete las frecuencias altas e intermedias y de continuar sometido al agente ototóxico la historia natural de la enfermedad marca el progreso de lesión audiológica inclusive a las frecuencias bajas. La hipoacusia generada puede tener un profundo impacto en la calidad de vida del niño, afectando no solo las habilidades de comunicación, sino también el desarrollo social y cognitivo.[40]

Los pacientes de nuestro estudio están en una etapa crítica de desarrollo en el que la hipoacusia puede afectar negativamente al desarrollo del habla, el lenguaje y su desarrollo escolar. En los niños y adolescentes la hipoacusia afecta el rendimiento escolar, el desarrollo social y emocional por tanto su calidad de vida, hasta ser necesario el uso de auxiliares auditivos. Carlos Fuentes afirmó “que con la lengua somos sujetos y no objetos”, y tenía toda la razón, pero a ese indudable aserto hay que agregar que el lenguaje oral, distintivo del humano, no se desarrolla si no hay oído que estimule su construcción, o si no hay oído que capte las intenciones, la afectividad, las emociones, el pensamiento y la inteligencia de quien las produce. La cadena de fonemas, silabas palabras y oraciones o las series de notas, acorde ritmo y melodías son las que permiten que el ser humano rompa las cadenas de lo concreto para volar en alas de la abstracción.[45] La hipoacusia desconecta y aísla al individuo de la familia y de la sociedad.[46] El niño con hipoacusia que no es atendido a tiempo pierde sus características humanas por excelencia al no ser capaz de recibir los

mensajes de los demás, formular su propio lenguaje o acceder a las bases del crecimiento intelectual que proporciona la lectura y la escritura.[47,48]

Cabe mencionar que el único estudio previo realizado en pacientes expuesto a cisplatino en esta institución realizado hace 2 años reporta que el 62% de los pacientes mostraron daño audiológico establecido mediante estudio audiológico convencional, el síntoma principal referido por los pacientes fue el acúfeno, el tumor más frecuente encontrado fue el hepatoblastoma; lo cual concuerda con los resultados encontrados en nuestro estudio en donde se observa un 56.3% de daño a nivel de las células ciliadas externas demostrada mediante emisiones otoacústicas, el acúfeno es fue el síntoma principal referido por nuestros pacientes y el hepatoblastoma junto con disgerminoma el tumor más frecuentemente encontrado en nuestro estudio .

En nuestra muestra predomino el género femenino en una proporción de 2:1 contra el género masculino, aunque la literatura nos refiere que la relación es 1:1, pero puede variar según el país y el tipo de cáncer; por ejemplo, en las leucemias es de 1:2; en linfomas de Hodgkin es 2:5 o mayor, y en los tumores renales es menor a uno.[38] La edad promedio de nuestros pacientes oscilo de los 10-13 años; lo cual está acorde a lo que la literatura que refiere en relación a la edad la incidencia más alta se encuentra en los menores de cinco años, descendiendo en el grupo de cinco a diez años y posteriormente presenta un incremento entre los 10 a 14 años.[38] La neoplasia predominante en nuestro estudio correspondió a disgerminoma y hepatoblastoma. Como mencionamos las neoplasias más frecuente en pacientes pediátricos son las leucemias, linfomas y tumores del SNC. Con menor frecuencia los encontrados en nuestro estudio. Esto se puede deber a que en la actualidad el aumento en las tasas de supervivencia de niños y adolescentes con tumores malignos sobre todo en las dos últimas décadas, reflejan la existencia de tratamientos más efectivos incluyendo la quimioterapia combinada, mejores diagnósticos, mejores técnicas quirúrgicas y radioterapia, tratamiento de diferentes modalidades, mejor soporte y aumento en la supervivencia y calidad de vida.[39]

Otro punto a mencionar es la dosis acumulada, las publicaciones previas señalan que la ototoxicidad es dependiente de la dosis/m^2 acumulada e identifican que en 400 mg/ m^2 comienza a manifestarse. En nuestro estudio la ototoxicidad se manifestó a partir de 960 mg/m^2 presentando como síntoma predominante e inicial acúfeno, hipoacusia de altas frecuencias, alteraciones en emisiones otoacústicas como característica en 6 y 8kHz, como dato inicial, con la progresión hacia frecuencias intermedias y de baja frecuencia de continuar la administración del cisplatino. Acorde a lo publicado previamente la ototoxicidad

inicia en frecuencias altas. En nuestro estudio esto se observó mediante evaluación de tonos puros de altas frecuencias y mediante estudio de emisiones otoacústicas por producto de distorsión fueron la alteración en la frecuencia de 8000 Hz. La ototoxicidad por platino se manifiesta típicamente como hipoacusia neurosensorial bilateral de altas frecuencias, con la administración y el incremento en la dosis acumulada, esta tiende a aumentar de severidad y progresivamente se extienda hasta afectar las demás frecuencias.[39]

El síntoma más frecuente manifestado por nuestros pacientes fue el acúfeno, el cuál es ampliamente conocido como uno de los síntomas iniciales de lesión audiológica ocasionado por trastorno de las células ciliadas y células de sostén del órgano de Corti. Es por ello que la sintomatología puede ser más evidente desde etapas iniciales.

La alteración en las emisiones otoacústicas en nuestros pacientes se identificó a partir de 960 mg/m2 en las frecuencias agudas de manera temprana en 3000 Hz y de manera más consistente en las frecuencias de 6000 Hz y 8000 Hz en ambos oídos. Ello guarda relación con lo reportado en la literatura y guarda relación con la clasificación de Brock la cual también fue utilizada en este estudio y considera la hipoacusia de altas frecuencias, porque son las primeras en mostrar daño audiológico por ototoxicidad. Llama atención que a pesar de dosis acumulada de cisplatino elevadas, 43.7% pacientes cuenta con su evaluación audiológica normal y 56.3% de ellos con un grado de lesión audiológica demostrado por EAO y clasificados en la escala de Brock 0, Brock 1 y Brock 2 respectivamente. El estudio rescata puntos muy importantes para mejora el trabajo en equipo que actualmente se realiza en nuestra institución salud, los servicios de oncología pediátrica y audiología.

Estadificar a los pacientes mediante la escala de Brock es útil para determinar el estado audiológico de los pacientes con ototoxicidad por cisplatino. Las Emisiones Otoacústicas por producto de distorsión muestran daño audiológico en etapas más tempranas. Todo ello es relevante para tener en cuenta el tratamiento preventivo, la rehabilitación y valorar las secuelas ocasionas a nivel audiológico específicamente en las células ciliadas externas de la cóclea.

Estos resultados son un reflejo de la patología auditiva en pacientes de nuestra institución tratados con cisplatino. Ello sirve de pauta o punto de referencia para protocolizar audiológicamente a los pacientes que serán tratados con cisplatino. Sin embargo en la literatura no se menciona medicamentos que funcionen como otoprotector con el nivel de evidencia suficiente, el más estudiado es el Ginko-biloba, en el cual se concluye que no hay

evidencia clínica suficiente para poder recomendar, pero, tampoco hay suficiente evidencia clínica para no recomendarlo, por ello la monitorización audiológica de estos pacientes durante el tratamiento quimioterapéutico es indispensable para delimitar el daño en etapas tempranas.[49]

La N-acetil-L-cisteína es un precursor del glutatión, que protege la audición, pero los resultados en varios estudios son controvertidos. La N-acetil-L-cisteína ha sido aprobada para su uso clínico en otras patologías, y es muy segura. Una opción futura es la N-Acetil-cisteína amida, antioxidante que es potente quelante de metales pesados con estructura química similar a la N-Acetil-L-Cisteína, y que tal vez atraviese mejor la barrera hematoencefálica.[50,51] Los resultados de un estudio de Motalebi Kashani y colaboradores, sugieren que la hipoacusia, pueden ser prevenida o reducida por la administración de agentes antioxidantes. La N-acetil-cisteína es un efectivo proveedor de antioxidantes intrínsecos y puede reducir las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno.[52]

CONCLUSIÓN

La ototoxicidad por cisplatino encontrada fue del 62.5% en paciente oncológicos del servicio de pediatría del Hospital General GGG UMAE CMN La Raza; el cisplatino causa daño audiológico a nivel de las células ciliadas externas de la cóclea, las Emisiones Otoacústicas son un estudio versátil y práctico el cual puede ser utilizado para identificar en etapas tempranas el daño audiológico.

La escala de Brock es una clasificación acorde para clasificar el grado de ototoxicidad, aunque con limitantes, debido a que la hipoacusia tendrá que tener por lo menos una pérdida de 40-dBHL en la frecuencia de 8 kHz demostrada por estudio audiológico. La dosis acumulada en nuestro estudio donde comenzó el daño audiológico, determinado objetivamente mediante EAO, reflejo estapedial y estudio audiológico fue de 960 mg/m^2, a pesar de que en la literatura el daño empieza ocurrir en los 400 mg/m^2. El cisplatino es un medicamento altamente eficaz contra las neoplasias; es indispensable pensar en las secuelas que este puede dejar en pacientes oncológicos. La instauración de un programa de valoración audiológica en pacientes oncológicos pediátricos es indispensable en nuestra institución para determinación temprana del daño audiológico.

NSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y fecha: México, Distrito Federal a _____.

Por medio de la presente acepto que mi hijo(a)_____ participe en el proyecto de investigación titulado: **Ototoxicidad y grado de lesión audiológica a nivel de las células ciliadas externas en pacientes pediátricos oncológicos del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional Unidad Médica de Alta Especialidad La Raza tratados con cisplatino.** Con número de registro: _____. Se me ha explicado que el objetivo del estudio es determinar la el grado de ototoxicidad y grado de lesión auditiva específicamente en la células ciliadas externas en pacientes tratados con cisplatino. Para lo cuál debo contestar un interrogatorio y asistir a una valoración auditiva (otoscopía, audiometría, logoaudiometría, impedanciometría y emisiones otoacústicas) que no implica riesgos para mi hijo(a). Declaro que se me han informado ampliamente sobre los posibles, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación en el estudio.

El investigador se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos o cualquier asunto relacionado con la investigación o con los resultados de los estudios. Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi hijo del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto. Se me ha dado seguridad de que los datos personales, información médica y otros derivados de este estudio serán manejados en forma confidencial y sólo con fines de este estudio. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio y los resultados particulares del mismo.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio puede comunicarse con la Dr. Alejandro Zambrano Payan al (55) 47635921 o bien directamente en el control 126 de la consulta externa del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza.

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) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

_____
Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

_____
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

_____
Nombre, dirección, relación y firma

_____
Nombre, dirección, relación y firma

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FOLIO:_____
FECHA:_____

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

NOMBRE: _____
NSS: _____
SEXO: | FEMENINO | MASCULINO |
EDAD: _____ AÑOS
DIRECCIÓN: _____
TELÉFONO: _____
CELULAR: _____

ANTECEDENTES

OTOTÓXICO: **CISPLATINO.**
DOSIS ACUMULADA: _____mg/Kg peso.

OTROS FÁRMACOS:	SI	NO	_____
RADIOTERAPIA:	SI	NO	_____
COMORBILIDADES:	SI	NO	_____

OBSERVACIONES: _____
_____

ACÚFENO	SI	NO	_____
PLENITUD AURAL	SI	NO	_____
ALGIACUSIA	SI	NO	_____

EXPLORACIÓN FÍSICA

OTOSCOPÍA: OÍDO DERECHO: _____
OÍDO IZQUIERDO: _____

IMPEDANCIOMETRÍA:

OÍDO DERECHO: VOLUMEN DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO:_____ml.
PRESIÓN:_____daPa.
COMPLIANCIA: _____ml.
REFLEJO ESTAPEDIAL: _____

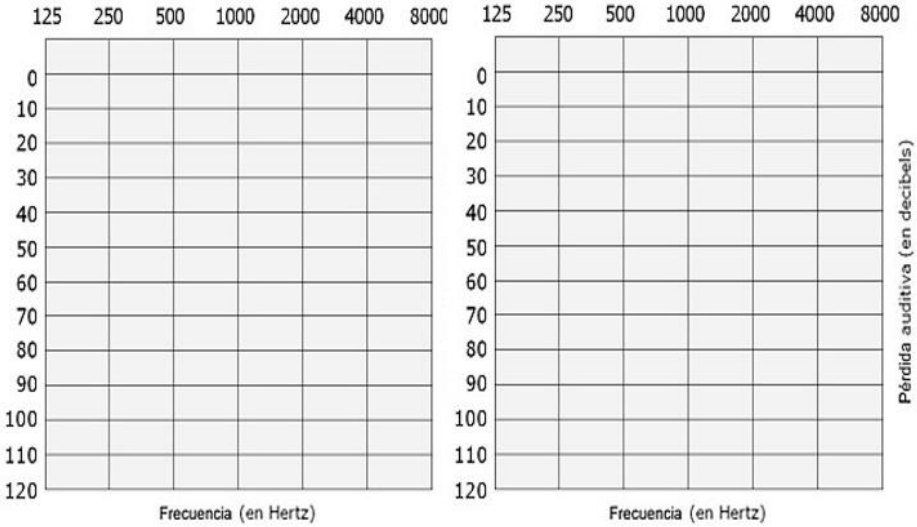
OÍDO IZQUIERDO: VOLUMEN DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO:_____ml.
PRESIÓN:_____daPa.
COMPLIANCIA: _____ml.
REFLEJO ESTAPEDIAL: _____

ESCALA DE BROCK

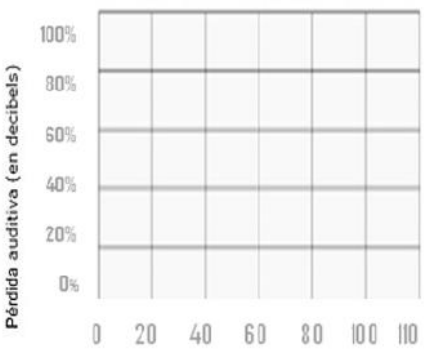
GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4

EMISIONES OTOACUSTICAS: PRESENTES [ ] AUSENTES [ ]

ESTUDIO AUDIOLÓGICO



LOGOAUDIOMETRÍA



Bibliografía:

1. Rivera –Luna et al. Epidemiología del cáncer pediátrico en una institución. Bol Med del Hosp Inf de Mex. 1996, 53;(12);598-605
2. Miller RW. Young JL, Novakovic B, Chilhood cancer. Cancer, 1995;75;395-405
3. Rozencweig M Von Hoff DD, Slavik M, Muggia FM. Cis-diamminedichloroplatinum (III). A new anticancer drug. Annal of Internal Medicine; 1977;86;803-812
4. Rosenberg B, Van camp L Grimley EB, et al. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents (letter). Nature (Londom) 1969;22:386-388
5. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in escherichia coly by electrolysis products from a platinum electrode (letter). Nature (London) 1965;205;698-699
6. Reed E, Dabholkar M, Chabner BA. Chapter 14 platinum analogues in cancer chemotherapy and biotherapy, 2and Ed. Chabner BA, Longo DL. Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia 1996
7. Hayes FA, Green AA, Casper J, Cornet J, Evans WE. Clinical evaluation of sequentially scheduled cisplatin and VM 26 in neuroblastoma: response and toxicity cancer 1981; 48; 1715-1718
8. Weatherly RA, Owens JJ; Caltin F; Manhoney DH. Cis platinum ototoxicity in children. Larryngoscope 1991; 101; 917-924
9. Govaerts PJ, Clases J, Van De Heyning PH, Jorens PG, Marquet J, De Broe. Aminogluycoside-induced ototoxicity. Toxicology Letter 1990; 52; 227-251
10. Comroe JH. Pay dirt: the story of streptomycin. Part II. Felman and Hinshaw. Am rev respire Dis. 1978 May; 117 (5):957-968
11. Skinner R; Pearson ADJ; Amideline DB, Mathias and Craft AW. Ototoxicity of cisplatinum in children and adolescents. Br J Cancer; 1990; 61; 927-931
12. Brock PR, et al. Cisplatin therapy in infants: short and long-term morbidity. Br J Cancer Suppl. 1992 Aug; 18: S36-40
13. Brock, Bellman And Pinkerton. Letter Editor: Ototoxicity of CDDP in children. Med Pediatr Oncol; 1988; 16:368-369
14. Stura M. Effects of high-dose cisplatin on the auditory function in children. Minerva pediatr 1986, Nov 30; 38 (22); 1069-1074
15. McHaney VA Thibadoux MA. Hering loss in children & CDDP. J Pediatr Feb 1983 102(2);314-317
16. Hoistad DL, Ondrey FG, Mutlu C, Schachern PA. Histopathology of human temporal bone after cis-platinum, radiation or both. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118; 825-832
17. McAlpine D, Johnstone BMT. The ototoxic mechanism of cisplatin. Hear Res 1990; 47(3);191-203
18. Kimitsuki T, Nakagawa T, Hisashi K, Komiyma S. Cisplatin block mechano-electric transducer current in chick cochlear hair cells. An experimental study. Acta otolaryngol 1982, 93(3-4); 227-232
19. Nakai Y et al. Ototoxicity of the anticancer drug cisplatin. An experimental study. Acta otolaryngol 1982, 93 (3-4);227-232
20. Black OF et al. Cisplatin vestibular ototoxicity: preliminary report. Laryngoscope 1982; 92; 1363-1368
21. Schaeffer SD. Cis-platinum vestibular toxicity. Cancer 1981; Mar 1; 47(5);857-9
22. Kopelman J et al. Ototoxicity of high dose of cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing. Laringoscope Aug 1, 1988; 98; 858-862
23. Fausti SA et al. Early detection of cisplatin ototoxicity. Cancer 1984; 53; 224-231
24. Rybak L. Cisplatinum associated hearing loss. J Laryngol Otol 1981; 95;745-747
25. Laurell G et al. High dose cisplatin treatment: hearing loss and plasma concentrations. Laryngoscope 1990; 100; 724-734
26. Walker DA et al. Enhanced cis-platinum ototoxicity in children with brainm tumors who have received simultaneous or prior cranial irradiation. Med Pediatr Oncology 1989; 17; 48-52
27. Mencher GT et al. Ototocity and irradiation: additional etiologies of hearing loss in adults. J Am Acad Audiol 1995; 6(5);351-357

28. Todd NW et al. Cisplatin in children: hearing loss correlates with iris an skin pigmentation. J Laryngol Otol 1995; 109; 926-929
29. Barr-Hamilton RM et al. Ototoxicity of cisplatinum and its relationship to eye colour. J Laryngol Otol 1991; 105; 7-11
30. Pollera CF et al. Very high-dose cisplatin-induced ototoxicity: a preliminary report on early and long term effects. Cancer chemother Pharmacol 1988; 21; 61-64
31. Hawkins JE. Comparative phatology: aging, noise, and ototoxic drugs. Adv Otorhinolaryngol 1973; 20; 125-141
32. Thalman R et al. Disfunctions of energy releasing and consuming process of the cochlea. Laryngoscope 1973; 83; 1690-1712
33. Tange RA et al. Cortitoxic effects of cisplatin in the guinea pig. Arch Otorhinolaryngol 1982; 237; 17-26
34. Tange RA et al. Differences in the cochlear degeneration pattern in the guinea pig as a result of gentamicin and cisplatin. Clin Otolaryngol 1984; 9: 323-327
35. Schweitzer VG. Cisplatin-induced ototoxicity: The effect of pigmentation and inhibitory agents. Laryngoscope 1993; Suppl, 1-51
36. Rybak LP et al. Protection by 4-menthylthiobenzoic acid against cisplatin-induced ototoxicity: antioxidant system. Pharmacol Toxicol 1997; 81; 173-179
37. Comis SD et al. Early morphological and chemical changes induced by cisplatin in the guinea pig organ of corti. J Laryngol and Otol 1986; 100; 1375-1383
38. Fajardo-Gutiérrez et al. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS Revista Médica Instituto Mexicano Seguro Social 2007; 45 (6): 579-592
39. Medeiros da Silva et al. The prevalence of hearing loss in children and adolescents with cáncer Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (5) 2007 608-614
40. Fouladi et al., Carboplatin-based primary chemotherapy for infants and young children with CNS tumors american cancer society 2009;115:3243–53
41. Berruecos P. Clasificación cuantitativa de las pérdidas auditivas periféricas. Acta audiológica y foniátrica hispanoamericana, 1963;5; 61-86
42. Neuwelt E. Critical need for international consensus on ototoxicity assessment criteria. Journal of clinical oncology 2010 1630-2
43. Guía de práctica clínica. Hipoacusia neurosensorial bilateral e implante coclear. México: Secretaría de Salud, 2010
44. http://www.aeped.es/protocolos/.
45. Berruecos Villalobos P. Tamiz auditivo neonatal e intervención temprana. México: Intersistemas; 2014
46. Levitt H, et al. Development of language an communication skills in hering impaired children. ASA Monogr. 1987; (26): 1-8
47. Coplan J. Deafness: ever Heard of it? Delayed recognition of permanent hearing loss. Pediatrics. 1987;79: 206-213
48. Northern JL, et al. Hearing in children. Baltimore: Williams and Wilkins; 1984
49. Hilton MP, et al. Ginkgo biloba for tinnitus (Review). The Cochrane collaboration; 2013
50. Sliwinska-Kolalska M, et al. Noise-induced hearing loss; Polonia - Reino Unido: Noise & Health, 2012; 14; (61):274-280
51. Ramirez R. Manual de Otorrinolaringología; 2da ed., España: Mc Graw Hill; 2007
52. Motalebi-Kashani M, et al. Prevention of acoustic trauma induced hearing loss by N-acetylcysteine administration in rabbits. Archives of Trauma Research; 2013;1(4): 145-150