



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional La Raza

Factores de riesgo y manifestaciones clínicas de ototoxicidad asociadas con alteraciones audiométricas en pacientes mayores de cinco años de edad que recibieron tratamiento con compuestos platinados en el Servicio de Oncología pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza"

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

DR. HÉCTOR IVÁN ALCÁNTARA GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS
DR. JOSÉ MARCOS FÉLIX CASTRO

ASESOR METODOLÓGICO
DR. FILIBERTO ISAAC GÓMEZ MENDOZA

MEXICO D.F.

ABRIL

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DRA. LUZ ELENA BRAVO RÍOS
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**DR. JOSÉ MARCOS FÉLIX CASTRO
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DR. FILIBERTO ISAAC GÓMEZ MENDOZA
ASESOR METODOLÓGICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL DE GINECOPEDIATRÍA 3-A**

**DR. HÉCTOR IVÁN ALCÁNTARA GONZÁLEZ
ALUMNO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

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 **05/03/2013**

DR. JOSE MARCOS FELIX CASTRO

P R E S E N T E

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

Factores de riesgo y manifestaciones clínicas de ototoxicidad asociadas con alteraciones audiométricas en pacientes mayores de cinco años de edad que recibieron tratamiento con compuestos platinados en el Servicio de Oncología pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza"

que usted 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-2013-3502-27

ATENTAMENTE

DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

A mi padre por su invaluable cariño, su apoyo constante e incondicional, por brindarme su amistad y confianza, por ser mi ejemplo en la vida de luchar y esforzarse por lo que uno quiere

A mi madre por el inmenso amor que me ha brindado toda la vida, por sus buenos consejos y su fortaleza que siempre transmite, su preocupación por mi bienestar y superación profesional, por siempre estar a mi lado

A ti Erica por experimentar conmigo esta bonita aventura, soportar y aligerar mis malos ratos y festejar conmigo los buenos momentos, por tu paciencia, comprensión, cariño y alegría que me das siempre y me llena de vida. Te amo

A mis queridos hermanos Paula y Anselmo por su cariño y apoyo brindados siempre

A mis amigos de toda la vida que siempre creyeron en mí, apoyándome en todo momento de manera incondicional

Al Dr. Filiberto Isaac Gómez Mendoza por sus buenas y útiles enseñanzas, por el gran apoyo brindado, por ser un ejemplo a seguir en todos los aspectos

Al Dr. José Marcos Félix Castro, por su compromiso incansable por la salud de los niños y con la enseñanza de la Pediatría y la Oncología Pediátrica

Contenido

Resumen	7
Marco teórico	9
Introducción	9
Epidemiología.....	11
Anatomía y Fisiología.....	12
Fisiopatología	14
Efectos ototóxicos de la radioterapia.....	14
Efectos ototóxicos de la quimioterapia.....	15
Cisplatino.....	16
Carboplatino	17
Factores de Riesgo.....	18
Manifestaciones clínicas de ototoxicidad.....	19
Relacionadas con la radiación.....	19
Relacionados con los agentes farmacológicos.....	20
Impacto de la pérdida auditiva en niños.....	21
Tamizaje auditivo.....	21
Acumetría.....	22
Audiometría de tonos puros	23
Potenciales evocados.....	25
Otoprotectores.....	26
Manejo de la pérdida auditiva	27
Planteamiento del problema.....	28
Justificación.....	28
Objetivo General	28
Objetivos Específicos	28
Hipótesis.....	29
Diseño	29
Material y Métodos.....	29
Universo de trabajo.....	29
Tamaño de la muestra.....	29
Forma de selección de los sujetos de estudio	30
Criterios de selección.....	30
Criterios de inclusión	30
Criterios de exclusión.....	30

Criterios de eliminación.....	31
Definición de variables.....	31
Variables independientes.....	31
Variables dependientes.....	31
Operacionalización de las variables.....	32
Descripción del estudio.....	39
Análisis estadístico.....	39
Hoja de captura de datos.....	39
Principios éticos.....	40
Consentimiento informado.....	40
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	41
Bioseguridad.....	41
RESULTADOS.....	42
Características de la población.....	42
Características de los tumores.....	43
Características del tratamiento.....	44
Manifestaciones clínicas de ototoxicidad.....	46
Características de los medios de diagnóstico.....	47
Manifestaciones clínicas asociadas a Hipoacusia por ototoxicidad.....	48
Factores asociados a Hipoacusia por ototoxicidad.....	49
Factores de Riesgo de Ototoxicidad.....	53
Rendimiento escolar.....	55
Discusión.....	56
Conclusiones.....	59
Bibliografía.....	60
Anexos.....	63

Resumen

En México el cáncer es la segunda causa de muerte en niños de uno a 14 años de edad. La terapia médica para tumores pediátricos a menudo requiere el uso de modalidades terapéuticas que tienen el potencial de afectar adversamente a la audición. Dentro de los tumores malignos presentados en la edad pediátrica, un alto porcentaje de estos son incluidos para manejo con terapia antineoplásica (neuroblastoma, retinoblastoma, hepatoblastoma, osteosarcoma, tumores de células germinales, meduloblastoma, osteosarcoma), en donde se incluyen compuestos platinados como parte del manejo, principalmente cisplatino y dosis altas de carboplatino; dichos agentes han mejorado las tasas de curación de muchos tipos de cáncer infantil, pero su uso puede resultar en pérdida de audición de alta frecuencia neurosensorial la cual es irreversible, aunado a este manejo la presencia de factores de riesgo como una edad de inicio de quimioterapia, la dosis utilizada, asociación de otras terapias como radioterapia así como uso de medicamentos como aminoglucósidos y diuréticos de asa pueden condicionar peor pronóstico.^{1, 2} La pérdida de audición en edad pediátrica, principalmente pacientes que inician quimioterapia a edad menor de 4 años puede ser perjudicial para desarrollo del habla y el lenguaje, el logro educativo, la comunicación social, interacción, integración y en general la calidad de vida, sobre todo en niños muy pequeños.^{1, 2, 3} Los primeros síntomas pueden incluir plenitud aural, acufenos, vértigo y dificultad para oír en presencia de ruido de fondo, lo que es indicativo de daño vestibular y de alta frecuencia.³

Objetivos: Identificar los principales factores de riesgo y manifestaciones clínicas de ototoxicidad asociados con alteraciones en la audiometría en pacientes pediátricos que recibieron tratamiento con compuestos platinados en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional “La Raza” (H.G. G.G.G.C.M.N)

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, ambispectivo y analítico en pacientes mayores de cinco años de edad que recibieron terapia antineoplásica con compuestos de platino (carboplatino, cisplatino) y que se encontraban en vigilancia del Servicio de Oncología Pediátrica del H.G. G.G.G.C.M.N. “La Raza”. Se procedió a la recolección de la información básica y de los antecedentes, signos, síntomas, examen físico específico con pruebas de Rinne, Weber mediante diapason de 1024Hz y posteriormente el envío de los pacientes que no contaban con estudio audiométrico al servicio de audiología para su valoración. Se realizó muestreo secuencial simple no aleatorizado. Se realizó estadística descriptiva de las variables independientes y dependientes mediante medidas de tendencia central para las cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas. Para la estadística inferencial se procedió en dos fases. La primera fase estableciendo correlaciones significativas entre las variables independientes y la variable dependiente mediante Regresión Logística Ordinal y Regresión Logística Binaria, con variables dicotómicas y categóricas se empleó Chi cuadrada, Coeficiente d de Somers y Tau-b de Kendall. En la segunda fase se determinó la presencia de asociación entre la variable dependiente y las independientes mediante tablas de 2 x 2 y cálculo de Razón de Momios. Todas las fórmulas y cálculos estadísticos obtenidos según un intervalo de confianza (IC) de 95% y un nivel de significancia α de 0.05.

Resultados: De un total de 59 pacientes en vigilancia que acudieron a consulta durante el periodo de recolección de datos, se incluyeron en el estudio 42 pacientes, de los cuales 25 fueron hombres (59.5%) y 17 mujeres (40.5%) con un rango de edad de 5 a 16 años y una media de 8.76 años (\bar{x} 8.76, Me 8, s 3.42 años). La edad al diagnóstico para toda la muestra fue de 1 a 14 años con una media de 4.38 años (\bar{x} 4.38, Me 3, s3.37 años) mientras que en las mujeres el promedio fue de 10.2 años y en los hombres de 7.04 años. El diagnóstico de *Retinoblastoma* fue el más numeroso con 12 pacientes (28.6%), en segundo lugar los *Tumores de Células Germinales* con 11 pacientes (26.2%) y en tercer lugar los

Tumores de sistema Nervioso Central diez pacientes (23.8%). La duración del tratamiento de quimioterapia con medicamentos derivados del platino se presentó con un rango de 3 a 17 meses y una media de 9.05 meses (\bar{x} 9.05, Me 8, s 3.23 meses). En el tratamiento específico de medicamento platinado se recibió manejo con cisplatino en 9 pacientes (21.4%) y manejo con carboplatino en 26 pacientes (61.9%). La dosis acumulada de cisplatino promedio fue de 392.86 mg/m² con un rango de 0 a 1440mg/m² (\bar{x} 392.86, Me 0, s 549.3 mg/m²), la dosis acumulada de carboplatino promedio fue de 2.04g/m² con un rango de 0 a 5.630g/m² (\bar{x} 2041, Me 1800, s 1510g/m²). Se realizó manejo con radioterapia en 15 pacientes (35.7%) y presentaron manejo quirúrgico a nivel de cerebro y/o cerca del oído 23 pacientes (54.8%). El uso de aminoglucósidos dentro de la etapa de tratamiento con quimioterapia se presentó en 19 pacientes (45.2%) así como el uso de diurético de asa en 12 pacientes (28.6%). En las manifestaciones clínicas la presencia de Hipoacusia en ruido de ambiente se presentó en 27 pacientes (64.3%), acufenos en 15 pacientes (35.7%), Plenitud aurial en 15 pacientes (35.7%), Vértigo en 14 pacientes (33.3%) y Algiacusia en 13 pacientes (31%), cursando con patología otica durante tratamiento de quimioterapia en 4 pacientes (9.5%). Los estudios audiométricos con grados del 0 al 4 según la clasificación de Brock reportaron 27 pacientes (64.3%) con Grado 0, 8 pacientes (19%) con Grado 1, seis pacientes (14.3%) con Grado 3 y un paciente (2.4%) con Grado 4 de hipoacusia.

En las manifestaciones clínicas asociadas a hipoacusia por ototoxicidad la presencia de plenitud aurial resultó asociada a los rangos ordinales de hipoacusia con significancia estadística ($p \leq 0.05$). En los factores de riesgo asociados a hipoacusia por ototoxicidad, las variables Procedimiento Quirúrgico, uso de diurético de asa, uso de Cisplatino y uso de carboplatino, resultaron asociadas a los rangos ordinales de hipoacusia. Las variables Duración de Quimioterapia y Dosis Acumulada resultaron predictivas de hipoacusia en el modelo de Regresión Logística Binaria y Ordinal con significancia estadística; por cada incremento en una unidad de la Duración de Quimioterapia o en una unidad de la dosis acumulada de cisplatino, existe una probabilidad de 1.402:1 y 1.22:1 de presentar un grado mayor de hipoacusia respectivamente. De igual forma se estableció asociación significativa entre el Diagnostico Oncológico (χ^2 5.720, $p \leq 0.05$) y el tipo de Derivado de platino utilizado (cisplatino, carboplatino, cisplatino y carboplatino, ninguno) (χ^2 12.534, $p \leq 0.05$). En orden descendente de acuerdo a la Razón de Momios determinada, el Uso de derivado de platino (OR 23.000), una Dosis Acumulada de cisplatino mayor de 900mg/m² (OR 14.286), el Uso de carboplatino (OR 12.000), el Uso de Diurético de asa (OR 6.571), duración de quimioterapia de más de 8 meses (OR 5.714) el Uso de cisplatino (OR 4.286), el Antecedente de Procedimiento Quirúrgico (OR 4.000), y los Diagnósticos de Tumor de Células Germinales, Tumor de SNC y Hepatoblastoma (OR 2.154), resultaron factores de riesgo asociados a la presencia de hipoacusia con significancia estadística.

Conclusiones: Los Factores de Riesgo determinados en nuestro estudio serán de gran utilidad en la prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la salud auditiva de estos pacientes. Las manifestaciones clínicas no demostraron ninguna asociación significativa entre las manifestaciones clínicas de ototoxicidad y la presencia o ausencia de hipoacusia. Sólo la presencia de plenitud aurial resultó asociada a los rangos de Hipoacusia con significancia estadística. Este estudio da pie a la realización de investigaciones prospectivas y longitudinales que permitan un análisis más profundo del estado de audición basal en los pacientes con cáncer que iniciaran quimioterapia con compuestos platinados que permitan conocer su estado inicial, evolución durante su manejo y al término de esta.

Palabras Clave: Ototoxicidad; carboplatino; cisplatino; hipoacusia, factores de riesgo, manifestaciones clínicas.

Marco teórico

Introducción

El cáncer no es solo una enfermedad, es el nombre de una variedad de, por lo menos, cien enfermedades muy distintas entre sí y que se produce por el crecimiento anormal y desordenado de las células del cuerpo. Esto es causado por alteraciones celulares ocurridas cuando la clave cromosómica genética ha sido alterada, por lo que las células reciben mensajes erróneos.

La célula cancerosa pierde el control de su propio desarrollo, de modo que se divide en más células a mayor velocidad que el resto de los tejidos a los que pertenece, sin cumplir las funciones para las que ha sido creada. Este crecimiento anormal de las células puede llegar a formar más tejidos llamadas tumores. El cáncer se desarrolla en diferentes etapas, y probablemente interviene diferentes factores para convertirlo en un tumor visible.

Los tumores malignos se conocen por su capacidad de invadir y destruir tejidos y órganos tanto cercanos como los que están lejos del tumor. Las células del cáncer atacan el tejido sano y nunca dejan de multiplicarse. El cáncer tiene un comportamiento distinto en cada persona, que depende del órgano afectado y de la etapa en que haya sido diagnosticado.

El cáncer del niño y el adulto es diferente. En general, los principales grupos de cáncer en el niño son leucemias, linfomas y sarcomas; mientras que en el adulto son los carcinomas.

En relación con la incidencia global, generalmente se encuentra entre 100 y 180 × 1 millón de niños/año. Así mismo, se ha encontrado que la frecuencia, así como los principales grupos de cáncer, es diferente dependiendo del país que se estudie. Sólo por dar un ejemplo, en niños norteamericanos la frecuencia de leucemias es de 30 a 35 %; en cambio, en otros países llega a ser hasta de 50 %. De ahí que se haya establecido, en base a los tres principales grupos de cáncer, varios patrones de presentación, que en realidad representan entre 60 y 70 % del total de neoplasias.¹

En México el cáncer es la segunda causa de muerte en niños de uno a 14 años de edad. Según Fajardo Gutiérrez et al, en el último estudio de epidemiología del cáncer en niños mexicanos derechohabientes al IMSS procedentes de Distrito Federal, Estado de México, Morelos, Guerrero y Chiapas publicado en el 2011 se registraron 3,238 casos de cáncer entre 1999 y 2007, identificando el patrón latinoamericano de neoplasias, con leucemias(46.1%), tumores

del sistema nervioso central (12.0%) y linfomas (10.8%); y la incidencia global fue de 125.6 (por 1 000 000 niños/año) y 136.3, 164.1, 95.2, 114.7 para los grupos de edad < 1, 1-4, 5-9, 10-14 años respectivamente. ²

De manera específica, los niños mexicanos en comparación con los estadounidenses tuvieron mayor incidencia de leucemias, retinoblastomas y tumores de células germinales; una menor incidencia de tumores del sistema nervioso central, neuroblastomas, tumores renales, sarcomas de los tejidos blandos y carcinomas; y una incidencia muy similar o igual para linfomas, tumores hepáticos y tumores óseos. ²

La tendencia global fue a la disminución, con mayor pico de disminución en el periodo de 1996 a 2000 y permaneció estable de 2000 a 2007. ²

La terapia curativa para tumores pediátricos a menudo requiere el uso de modalidades terapéuticas que tienen el potencial de afectar adversamente a la audición. El monitoreo de la función audiológica durante y después del tratamiento es un componente esencial de la atención a los pacientes que han recibido un tratamiento potencialmente ototóxico. ^{3,5}

Entre alteraciones funcionales que se derivan del tratamiento del cáncer, la hipoacusia puede ser perjudicial para desarrollo del habla y el lenguaje, el logro educativo, la comunicación social, interacción, integración y en general la calidad de vida, sobre todo en niños muy pequeños en donde la audición puede llegar a comprometerse debido a la quimioterapia, afectando principalmente frecuencias altas en donde las consonantes se encuentran en este rango, evidenciando a un paciente que escucha pero no entiende debido a la hipoacusia de frecuencias altas. ³⁻⁶

Dado que la pérdida de audición puede tener un impacto significativo en función social, emocional y cognitivo, la oportuna y apropiada intervención deben ser empleados para mitigar el riesgo, efectos y complicaciones relacionadas con la pérdida de audición en los supervivientes manejados con este tratamiento. ^{3,4}

La hipoacusia puede ocurrir después de la exposición al tratamiento contra el cáncer como un efecto tardío de la terapia con agentes tales como los compuestos de platino y la radiación craneal. ^{4,7} La hipoacusia clínicamente detectable puede requerir más de un ciclo de un agente de platino para proporcionar una dosis umbral acumulativo. En un informe de Knight et al, que incluyó a niños que reciben compuestos de platino para una variedad de diagnósticos

oncológicos, la mediana de tiempo a la observación de la ototoxicidad, evaluada según los criterios ASHA fue de 135 días. Ninguno de los pacientes en esta serie mostró una mejoría en la audición.⁶

Agentes derivados del platino (cisplatino y carboplatino) han mejorado las tasas de curación de muchos tipos de cáncer infantil, pero su uso puede resultar en pérdida de audición de alta frecuencia auditiva neurosensorial la cual es irreversible.^{3,4,7,8}

La radioterapia craneal, cuando se emplea en una sola modalidad, por lo general resulta en ototoxicidad coclear sólo cuando la dosis supera los 32 Gray (Gy)^{3,4}

En pacientes jóvenes y con presencia de un tumor cerebral y / o hidrocefalia puede aumentar la susceptibilidad a la pérdida de audición debido a su localización.³

El inicio de la radiación asociada a la pérdida de audición puede ser gradual, manifestándose en meses o años después la exposición. Sin embargo, cuando se utiliza en forma concomitantemente con cisplatino, la radioterapia puede sustancialmente exacerbar la pérdida auditiva asociada con quimioterapia con platino.^{6,9}

Con este estudio se pretende identificar una asociación de los factores de riesgo (edad de inicio de quimioterapia, dosis acumulada de quimioterapia, tumores de SNC, radiación) y hallazgos clínicos de ototoxicidad (plenitud aural, acufenos, vértigo, dificultad para oír en presencia de ruido de fondo) con los resultados de la audiometría en pacientes pediátricos mayores de cinco años de edad que recibieron tratamiento con compuestos platinados en el Servicio de Oncología pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza" con el fin de implementar estrategias para identificar los factores de riesgo y datos clínicos de ototoxicidad que fundamenten la realización de audiometría y de esta manera optimizar el recurso realizando el estudio en quienes se sospecha la toxicidad.

Epidemiología

Los pacientes sobrevivientes de especial riesgo incluyen aquellos tratados con compuestos de platino (cisplatino y/o carboplatino) para el neuroblastoma, retinoblastoma, hepatoblastoma, osteosarcoma, tumores de células germinales, meduloblastoma, osteosarcoma, TNE o y / o los tratados con radiación que afecta el oído a dosis mayores de 30 Gray (Gy) para cabeza y cuello así tumores pediátricos.^{3,4,8}

Con la terapia multimodal, el 80% de los pacientes diagnosticados con cáncer en la niñez o adolescencia se espera que sean los supervivientes. ⁵

El déficit de la audición es progresivo con el aumento de la dosis acumulativa en relación al cisplatino y carboplatino. ^{7,10} En general, aproximadamente el 50% de los niños tratados con regímenes basados en cisplatino desarrollará algún grado de pérdida de audición y en ocasiones permanente con dosis acumuladas superiores a 400 mg/m² que en algunas ocasiones tiene que ser indicado de acuerdo a localización de la tumoración, hasta el 90% de los niños pequeños pueden sufrir déficits moderados a graves, pérdida de audición severa observa hasta en un 25%. ^{4,6}

Anatomía y Fisiología

El oído está completamente formado en el útero, y las respuestas auditivas del tronco cerebral están presentes en la semana 28 de gestación. Los recién nacidos son capaces de procesar el sonido y el análisis de volumen y tono, sin embargo, la maduración de las estructuras auditivas continua a lo largo de la infancia y la niñez temprana. ³⁻⁵

La transferencia inter hemisférica sensorial a través del cuerpo calloso tarda varios años en madurar completamente. ^{3,5}

El procesamiento de sonidos se produce en el externo, medio y oído interno. El pabellón auditivo recibe el sonido ambiental encargándose de transmitirlo al canal auditivo externo, donde se amplificada y es dirigida hacia el oído medio. La membrana timpánica vibra entonces en proporción a la frecuencia y la intensidad de la onda acústica y transmite el sonido a los huesecillos timpánicos, que sirven como transformadores de adaptación de impedancia, que convierte el sonido en energía mecánica y su transmisión hacia el oído interno a través de la ventana oval. ⁵

En el oído interior, el sonido se transmite a través de la cóclea por ondas hidráulicas que estimulan las células ciliadas especializadas que recubren la membrana basilar del órgano de Corti. ⁵

Las ondas de desplazamiento hidráulico causa la flexión de las células ciliadas sensoriales en la membrana basilar lo que resulta en la despolarización y la liberación de neurotransmisores, que estimulan la cóclea y luego la rama del nervio VIII craneal. Estos impulsos neurales

posteriormente se transmiten a través de la médula, cerebro medio y el tálamo a la corteza auditiva del lóbulo temporal.³⁻⁵

En la mayoría de las personas, el oído derecho es dominante, por lo tanto, el procesamiento del habla generalmente se produce en el lóbulo temporal izquierdo. ⁶

El sonido se describe en términos de su intensidad o volumen (medido en decibelios) y la frecuencia o intensidad (se mide en Hertz). Umbrales de audición normal son entre -10 y 25 dB, la pérdida de audición se califica en una escala de "moderados" y "profundo", sin embargo para el estudio de ototoxicidad no es el utilizado. ^{3,6}

Los sonidos del habla se producen a frecuencias diferentes. La mayoría de las vocales se producen en frecuencias bajas y la mayoría de las consonantes en frecuencias altas. En general, las vocales se pronuncian a mayor intensidad que las consonantes. Si la pérdida auditiva se produce en las frecuencias altas, resulta más difícil o imposible oír las consonantes. Las frecuencias del habla son entre 250 y 2000 Hz, pero las frecuencias más altas (> 2000-8000 Hz) son críticos para la discriminación del habla, ya que muchas de los sonidos consonantes (por ejemplo, "p", "b", "t", "d", "k", "f" y "s") están en la rango de frecuencias altas, por lo que incluso un "leve" grado de la pérdida de audición de alta frecuencia puede tener un profundo efecto en un niño que acaba de adquirir el lenguaje. ^{4,5}

La pérdida auditiva conductiva ocurre cuando la transmisión de sonido desde el medio ambiente se deteriora debido a un proceso patológico en el oído medio o externo.

La pérdida de audición neurosensorial se produce como resultado de patología que implica la cóclea o el nervio auditivo. ³

La hipoacusia mixta abarca elementos tanto de pérdida de audición conductiva y neurosensorial.

En general, la pérdida de la audición en los agentes farmacológicos de naturaleza ototóxica ocurre como consecuencia de daño neurosensorial; mientras que la pérdida de audición como resultado de la radiación y procedimientos quirúrgicos del tumor es a menudo multifactorial y puede incluir componentes tanto conductivo y neurosensorial en frecuencias agudas. ^{4,6}

Fisiopatología

El mecanismo de toxicidad coclear por platino es a través de la interferencia con la señal de transducción del órgano de Corti en la cóclea. ³

Tres sitios de daño ocurre: el exterior células pilosas (células efectoras), el ganglio espiral (inervación principal de la cóclea), y la estría vascularis (suministro de sangre primaria). Además, el magnesio, catión requerido para mantener la permeabilidad ciliar celular y el flujo sanguíneo coclear, puede agotarse después del tratamiento con cisplatino debido a la atrofia renal o disminución de la absorción intestinal. ^{3,4,6}

La deficiencia de magnesio también afecta la composición iónica de la endolinfa y la perilinfa en la estría vascular, y disminuye el umbral para estimular el potencial de acción coclear. ³

Células ciliares cocleares están dispuestas de tal manera que cada célula ciliar es sensible a un rango de frecuencia limitada. ^{3,5}

El daño relacionado con la quimioterapia comienza en la primera fila de células ciliadas externas en la base de la cóclea donde los sonidos de alta frecuencia son procesados. Por lo tanto, el uso de compuestos con platino puede resultar en la pérdida de audición neurosensorial bilateral, lo que implica inicialmente las frecuencias más altas (4000-8000 Hz) ^{3,7,10,11}

Con el aumento de las dosis acumulativas de la quimioterapia, o cuando estas son agravadas por otros factores ototóxicos tales como radiación pre-quimioterapia, la pérdida de células ciliadas puede progresar hacia la zona apical de la cóclea para involucrar más frecuencias del habla. ^{3,4}

La alta frecuencia de sensibilidad a la audición es crucial para la comprensión del habla. La frecuencia del habla se considera que es de 500 Hz a 2000 Hz. Sin embargo, la mayoría de las consonantes contienen energía a través de 8000 Hz. Muchas de las consonantes sordas y sonidos fricativos (por ejemplo, "d", "b", "f", "k" y "s") se encuentran en este rango. ^{4,5,17}

Efectos ototóxicos de la radioterapia

La hipoacusia es una complicación potencial de la radioterapia en los niños. La radiación puede afectar el funcionamiento normal de sistema auditivo, en pacientes con cáncer nasofaríngeo que reciben dosis superiores 45 Gy y para los niños con meduloblastoma que reciben más de 36 Gy se observó otitis media serosa como una complicación. ^{3,4,5}

La irradiación craneal se piensa que generalmente ejerce mínimo efecto ototóxico. La pérdida de audición neurosensorial puede ocurrir como resultado de efectos de la radiación de la corteza auditiva en la cóclea. ³

Debido a que las dosis administradas al tejido neural directa o indirectamente son generalmente aceptados como seguras y por debajo del umbral de deterioro neurológico, los efectos neurosensoriales de la radiación es más probable que se produzca en la cóclea y es observado generalmente meses o años después del tratamiento. ^{3,4}

A pesar del reconocimiento de la cóclea como el componente primario de hipoacusia neurosensorial, la incidencia y el tiempo de lesiones debidas a la radiación es desconocido porque la mayoría de los niños con riesgo de radiación relacionada a hipoacusia también reciben quimioterapia ototóxica. ^{3,4,6}

La fisiopatología y clínica de la pérdida de audición se describe más a menudo después de la terapia de modalidad combinada. Similar a los efectos de la quimioterapia con ototóxicos, los efectos de la radiación parece ser dependiente de la dosis, pero se han descrito más de una dosis relativamente estrecha con un rango de (50-70 Gy), lo que limita el conocimiento de la efectos de las dosis más bajas cuando se utiliza sola. ³⁻⁶

Efectos ototóxicos de la quimioterapia

Los principales agentes farmacológicos implicados en la ototoxicidad incluyen quimioterapia con platino, antibióticos aminoglucósidos y diuréticos de asa. Todos estos agentes son capaces de causar pérdida auditiva neurosensorial. ^{3,4,5,9,12}

El mecanismo del platino y aminoglucósidos relacionado con ototoxicidad es la destrucción de los cilios de las células sensoriales de la cóclea. ^{3,5}

Estas células ciliadas especializadas están dispuestos tonotópicamente (en orden de tono) en cuatro filas (interna una y tres filas exteriores) a lo largo del órgano de Corti, y cada célula ciliar es sensible a un rango de frecuencia limitado. ⁵

El cisplatino y los antibióticos aminoglucósidos dañan las células ciliadas externas, mientras que el carboplatino selectivamente daña sólo las células ciliadas internas. ^{3,5}

La pérdida inicial de la audición asociada con agentes farmacológicos ototóxicos por lo general afecta a los rangos de alta frecuencia. ^{3,5,9,13,12} Esto es porque la destrucción de las

células ciliadas sensoriales típicamente comienza en la base de la cóclea, donde los sonidos de alta frecuencia son procesados, continuando hacia el vértice, donde se procesa el sonido de baja frecuencia. ^{3,7,14}

Todo el mundo nace con una dotación completa de las células ciliadas sensoriales auditivas. Una vez que son destruidas, estas células no pueden regenerarse, por lo tanto, la pérdida de la audición que ocurre como resultado de pérdida de células ciliadas sensoriales casi siempre es irreversible. ³

El mecanismo de ototoxicidad asociada a diuréticos de asa se cree que está relacionada con cambios en el equilibrio de líquidos y electrolitos en el oído interno, resultando en edema tisular dentro de la cóclea y disminución del potencial endococlear. La pérdida de audición resultante de diuréticos se produce normalmente posterior a la administración intravenosa rápida. Afortunadamente, este tipo de pérdida de audición suele ser transitoria. Sin embargo, si los diuréticos de asa se administran simultáneamente con o poco después de la administración de quimioterapia con platino o aminoglucósidos, la probabilidad de daño auditivo permanente aumenta como resultado de sinergismo entre estos agentes. ^{9,5,15}

Cisplatino

El cisplatino puede causar directamente una pérdida de la audición neurosensorial de alta frecuencia, que se asocia a menudo con acúfenos. ^{4,11}

El mecanismo de la pérdida de la audición es el bloqueo de la señal de transducción de impulsos desde las células ciliadas externas en el órgano de Corti, en particular los de la primera fila de la zona basal. ³⁻⁵

Otros sitios de lesión pueden incluir las células del ganglio espiral, las células, las neuronas cocleares y la estría vascular. Debido a que la estría vascular proporciona el principal aporte sanguíneo a la cóclea, el cisplatino puede causar ototoxicidad indirectamente a través de trastornos metabólicos que afectan este órgano. ^{3,9,10,11,13}

El magnesio, que se requiere para mantener permeabilidad celular y el flujo de sangre a las arterias cocleares, puede ser deficiente después de la administración de cisplatino debido a desgaste renal o disminución de la absorción intestinal. La deficiencia de magnesio iónico también afecta a la concentración tanto de la endolinfa y la perilinfa, en la estría vascular también reduce el umbral para la estimulación del potencial de acción coclear. ^{3,4,5,16}

Hipoalbuminemia, que disminuye el número de sitios de unión para el cisplatino, puede contribuir al aumento de la concentración plasmática libre de la droga.³

La disminución de la concentración de hemoglobina, la piel oscura y pigmentación color marrón del iris también se han asociado con la susceptibilidad a la pérdida de la audición relacionada con cisplatino.³

Para el cisplatino, el riesgo de pérdida auditiva significativa participación de las frecuencias del habla (500-2000 Hz) y ocurre generalmente con dosis acumulativas superior a 400mg/m² en pacientes pediátricos. Mientras que en los pacientes adultos 600mg/m² se considera que es el umbral para la pérdida de audición significativa que implica las frecuencias del habla, en niños 400mg/m² se considera generalmente la dosis máxima para evitar inaceptables déficits auditivos y de frecuencia del habla.^{3,6,7,10,11,12}

La ifosfamida relacionada con cisplatino puede exacerbar la pérdida auditiva. Meyer et al compararon la pérdida auditiva en pacientes con osteosarcoma en SJCRH tratados con los regímenes de múltiples fármacos que contenían cisplatino o cisplatino e ifosfamida.⁴ El deterioro funcional fue suficiente para requerir amplificación (un umbral de al menos 30 dB a 2000kHz) en 12 de 25 pacientes tratados con cisplatino e ifosfamida, pero sólo 4 de 24 casos tratados sin ifosfamida. Por el contrario, Bajwa et al informaron ninguna toxicidad auditiva en 48 niños con una variedad de tumores sólidos tratados con ifosfamida administrados solos o en combinación con otras drogas.⁴

Carboplatino

Carboplatino usado en forma típicamente convencional (no mieloablativo) de dosificación no es ototóxico aparentemente. El carboplatino se considera que es menos ototóxico que el cisplatino, pero puede causar o exacerbar pérdida de audición de alta frecuencia, particularmente cuando se administra en dosis altas.^{3,6,17}

Estudios en cobayos y chinchillas reveló que el carboplatino puede dañar selectivamente las células ciliadas tanto internas como externas en la vuelta basal de la cóclea, o puede no tener ningún efecto sobre estas estructuras.^{4,6}

El carboplatino puede ser administrado basado en tasa de filtración glomerular o por área de superficie corporal. Para carboplatino, la ototoxicidad ha sido informada que se produzca en dosis acumuladas superiores o similares a 400mg/m².^{6,17}

Factores de Riesgo

Hay varios factores que determinan el riesgo de pérdida de la audición con el uso de agentes de platino. Los factores de mayor riesgo son una menor edad, mayor dosis acumulativa de quimioterapia, los tumores del SNC y la radiación concomitante al sistema nervioso central (SNC).^{3,5,6}

Por lo tanto, los pacientes con neuroblastoma y los tumores del sistema nervioso central constituyen un grupo de riesgo particularmente alto de pérdida de audición.^{3,6,18}

Los niños con neuroblastoma de alto riesgo son típicamente menores de 5 años al momento del diagnóstico, recibiendo quimioterapia agresiva basada en cisplatino, y puede recibir altas dosis de carboplatino.^{6,18}

Debido a la alta intensidad del tratamiento, estos niños también pueden necesitar tratamiento complementario con aminoglucósidos y diuréticos de asa.⁶ Kushner et al observaron una pérdida auditiva severa en al menos el 50% de sus pacientes menores de 5 años de edad, los pacientes con neuroblastoma, de moderada a grave déficit observado en hasta el 90%.⁴ Laverdiere et al reportaron la pérdida de audición en el 62% de los 63 sobrevivientes a largo plazo de neuroblastoma. Treinta y ocho de los 39 pacientes habían recibido (dosis media 502mg/m²) con cisplatino. Casi el 50 por ciento de estos sobrevivientes necesitaban aparatos auditivos.^{4,5}

Los niños con tumores del sistema nervioso central, como el meduloblastoma, constituyen otro grupo de alto riesgo para ototoxicidad. Estos niños se someten a cirugía craneal, a menudo con colocación de una derivación ventrículo-peritoneal, y puede requerir quimioterapia basada en platino como así como la radiación craneal.^{5,6}

Para los pacientes con tumores de células germinales (TCG) que reciben cisplatino, dos factores determinantes importantes de ototoxicidad son la edad y la exposición a dosis acumulativa. Como TCG suele ocurrir en niños mayores, este grupo puede tener un riesgo menor de pérdida de audición asociada a cisplatino.^{3,6,16}

En un estudio intergrupar pediátrico para pacientes con TCG con administración de dosis alta de platino (800mg/m²) en comparación con la dosis baja (400mg/m²). La incidencia global de pérdida de la audición grado 3-4 fue del 14% frente a 0%, respectivamente.^{6,16}

En un análisis de datos de los niños con TCG del Estudio Intergrupar, Li et al observaron un riesgo de moderado a pérdida grave de la audición en el 40% de los <5 años de edad expuesto a 400mg/m² de cisplatino en comparación con 5% en los niños de más de 15 años de edad expuestos a la misma cantidad. Estos datos sugieren que la edad avanzada y la exposición a dosis más bajas de quimioterapia acumulada se asocian a menor riesgo de pérdida de audición.^{5,6}

Otros factores que pueden contribuir a la pérdida auditiva asociada con agentes de platino son medicamentos tales como antibióticos aminoglucósidos y diuréticos del asa, que se utilizan como tratamiento de apoyo, también puede contribuir a la ototoxicidad. La insuficiencia renal puede retrasar la excreción de los compuestos de platino ototóxicos. La presencia de coexistente patología del oído, como otitis crónica, derrame del oído medio, o la impactación de cerumen puede empeorar discapacidad auditiva.^{3,6,11,16}

Manifestaciones clínicas de ototoxicidad

Relacionadas con la radiación

Efectos relacionados con la radiación sobre el sistema auditivo puede ocurrir durante o después del tratamiento. El efecto agudo es más probable que implique el conducto auditivo externo (dermatitis por radiación del epitelio que recubre el canal que conduce a la otitis externa) y el oído medio (otorrea con otalgia o disfunción mucociliar del oído medio con la consiguiente disfunción trompa de Eustaquio).^{3,4}

La producción de cerumen parece aumentar en algunos pacientes durante y después de la radiación, aunque la contribución de otras causas no se puede excluir.³

La atrofia de las glándulas sebáceas puede ocurrir y es dependiente de la dosis. Fibrosis de tejidos blandos, otosclerosis, e incluso se han reportado colesteatoma. Dado que la radioterapia se administra a menudo en combinación con quimioterapia con ototóxicos, separar los efectos de los dos tratamientos puede ser difícil.^{3,4}

Sin embargo, la radioterapia por sí sola puede resultar en la aparición de pérdida de audición con un año después del tratamiento, por lo tanto, a largo plazo los supervivientes siguen corriendo el riesgo de pérdida de audición.^{3,4}

La pérdida de la audición relacionada a radioterapia puede ocurrir durante el primer año después del tratamiento en pacientes que también recibieron quimioterapia y generalmente

se observa dos o más años después del tratamiento en los pacientes tratados solo con radiación.^{3,6}

Relacionados con los agentes farmacológicos

La pérdida de audición como resultado de medicamentos ototóxicos es generalmente bilateral y simétrica. Clínicamente la pérdida de audición detectable puede requerir más de un ciclo con un agente de platino para proporcionar un umbral de dosis acumulativo.^{4,5,6,11}

Los primeros síntomas pueden incluir plenitud aural, acufenos, vértigo y dificultad para oír en presencia de ruido de fondo, lo que es indicativo de daño vestibular y de hipoacusia de alta frecuencia (> 2000 Hz).^{3,6,15}

Puesto que los sonidos de consonantes son principalmente de alta frecuencia y sonidos de las vocales son principalmente de baja frecuencia, una persona con pérdida de la audición de alta frecuencia será capaz de oír sonidos vocales mejor que las consonantes.^{3,6,10,15}

El idioma Inglés se basa principalmente en sonidos consonánticos para transmitir el significado de las palabras, por lo tanto, la incapacidad para escuchar sonidos de altas frecuencias a menudo resulta en la discriminación del habla pobres, o una percepción de "audiencia pero no la comprensión."^{3,15}

Los tonos más importantes que integran la formación de la palabra son 500 Hz, 1 000 Hz y 2 000 Hz. El nivel acústico de 65 dB representa el volumen de una conversación normal a una distancia de un metro. Para las personas con pérdida de audición de alta frecuencia, la comprensión de las voces agudas (por ejemplo, las mujeres y los niños) puede ser particularmente problemático. El aumento del volumen de la voz del hablante (por ejemplo, por medio de gritos) generalmente no es útil, ya que esto aumenta el nivel de intensidad de vocales y no de consonantes.^{3,15}

Como la pérdida de audición progresa, los pacientes pueden experimentar dificultades para oír sonidos dentro de los márgenes de un discurso (250-2000 Hz). El impacto de la pérdida auditiva leve de alta frecuencia es significativo, particularmente en los niños pequeños.^{3,6,10}

Todo esto puede dar lugar a dificultades en la discriminación del lenguaje y la adquisición del lenguaje y puede afectar negativamente el desarrollo cognitivo y social.^{5,15}

Impacto de la pérdida auditiva en niños

Aunque los datos sobre la pérdida de audición en la población general no se debe extrapolar directamente a niños y adolescentes con tratamiento relacionado con la pérdida de audición, la discapacidad auditiva puede afectar el habla y la adquisición del lenguaje, el rendimiento académico y el desarrollo psicosocial de los niños afectados. ^{6, 15}

El impacto de la sordera va más allá de la hipoacusia, en su núcleo el problema de la comunicación deteriorada puede resultar en la pérdida de interacción social, con devastadoras consecuencias cognitivas y emocionales para el sobreviviente. ^{3, 6, 15} La pérdida de audición puede ser especialmente profunda en los niños pre linguales (lactantes y niños pequeños), sin embargo, la pérdida de audición afecta sustancialmente todos los pacientes. ⁶

Los niños con pérdida de audición son más propensos a desarrollar problemas de conducta que los niños con audición normal, debido a la comunicación ineficaz y los obstáculos resultantes para el establecimiento de la disciplina normal y relaciones en el hogar y en el aula. Problemas de aislamiento social puede ser significativo. ¹⁵

Tamizaje auditivo

Es importante distinguir entre "tamizaje " y "pruebas" auditivas. Convencionalmente el tamizaje de audición evalúa la capacidad del paciente para escuchar tonos puros en 1000, 2000 y 4000 Hz en cada oreja, dándose una puntuación de "aprobado" (≤ 20 dB) o "falla" (> 20 dB).^{6,9}

La medición de las emisiones otoacústicas es otra técnica de cribado auditivo que a menudo se utiliza en niños muy pequeños. Una calificación de "aprobado" en una prueba de emisiones otoacústicas verifica que el paciente tiene una audición casi normal (≤ 30 dB). Sin embargo, las emisiones otoacústicas pueden medir solamente la función de las células ciliadas externas del oído. Dado que el carboplatino sólo afecta a las células ciliadas internas, este método de detección no debe ser utilizado para pacientes con una historia de tratamiento con carboplatino. ^{3,6} En general, el tamizaje auditivo se utiliza para seleccionar las personas que necesitan referencias para pruebas formalizadas y no es apropiado para los pacientes que se sabe tienen factores de riesgo significativos para la pérdida de audición, y todos los pacientes de alto riesgo deben ser referidos para una evaluación audiométrica formal con fines de identificación intencionada de alteración en frecuencias altas. ^{3, 4, 6, 19}

Acumetría

Prueba de Rinne y Weber en el diagnóstico de hipoacusia

El uso de las pruebas de Rinne y Weber en el estudio de la hipoacusia, es una herramienta útil en el diagnóstico de la misma y no requiere gran entrenamiento por parte del operador que los realiza, sin embargo puede llegar a ser un gran reto cuando se realiza este tipo de pruebas en pacientes pediátricos, ya que requiere de una comprensión y cooperación adecuada por parte del paciente para una adecuada interpretación del estudio.^{9, 12, 20}

La prueba de Weber ayuda a definir el tipo de pérdida auditiva cuando ambos oídos están dañados en diferente grado.¹²

En las pérdidas auditivas unilaterales, la lateralización al oído afectado indica que la lesión es de tipo conductivo en ese oído. La lateralización al oído sano sugiere que la afección del oído contrario es de tipo sensorio-neural. En pérdidas mixtas asimétricas habrá que interpretar bajo estas mismas bases, de manera cuidadosa y en estrecha relación al resultado del interrogatorio efectuado. Los resultados deberán marcarse como central en caso de audición normal o pérdida simétrica o lateralizada a oído izquierdo o derecho, según sea el caso.^{12, 20, 22}

La prueba de Rinne probablemente es la prueba más común en la práctica del otorrinolaringólogo. Esta prueba valora las diferencias en la percepción de la intensidad del sonido entre la vía aérea y la vía ósea.¹²

Cuando el mecanismo de conducción es normal (audición normal o pérdida sensorineural) la conducción aérea será mejor escuchada que la conducción ósea. En alteraciones del mecanismo de la conducción, la conducción ósea se escuchará mejor que la aérea. En diversos estudios se difiere del grado de brecha aérea u ósea requerida para que se invierta el resultado del Rinne, estas diferencias van desde 15 dB hasta 40 dB con los diapasones de 512 Hz y 1024 Hz, respectivamente. Los resultados de la prueba se describen habitualmente como Rinne positivo cuando la vía aérea es mayor que la vía ósea o negativo cuando está invertido.^{12, 20, 22} (Cuadro 1)

CUADRO 1

AUDICION	OIDO		TEST RINNE		TEST WEBER
	DERECHO	IZQUIERDO	DERECHO	IZQUIERDO	
NORMAL	X		POSITIVO	POSITIVO	NO LATERALIZA
		X	POSITIVO	POSITIVO	NO LATERALIZA
HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL	X		POSITIVO	POSITIVO	LATERALIZA AL IZQUIERDO
		X	POTISIVO	POSITIVO	LATERALIZA AL DERECHO
HIPOACUSIA DE TRANSMISION	X		NEGATIVO	POSITIVO	LATERALIZA AL DERECHO
		X	POSITIVO	NEGATIVO	LATERALIZA AL IZQUIERDO

(22) Taha Muhamad, Plaza Guillermo .Servicio de Otorrinolaringología. Hipoacusia neurosensorial: diagnóstico y tratamiento. Hospital de Fuenlabrada. Madrid Julio 2011: 63-70

Audiometría de tonos puros

El método más común utilizado para la evaluación diagnóstica de la audición en pacientes colaboradores es audiometría de tono puro. El objetivo es establecer los umbrales de audición en un amplio rango de frecuencias de sonido (generalmente 250-8000 Hz). Esta prueba se realiza generalmente en una cabina insonorizada; los umbrales de aire y la conducción ósea se miden y los resultados son graficados en un audiograma, con la frecuencia (en hertzios) representados en función de la intensidad (en decibelios). A menudo, una "escalera" patrón de pérdida de la audición, progresa desde las altas frecuencias a los rangos del habla, es evidente en el audiograma de los pacientes con pérdida auditiva neurosensorial resultante de la terapia con ototóxicos. Para los pacientes con una edad de desarrollo menor de 4-5 años, las pruebas de tonos puros audiométricos se puede realizar utilizando técnicas de modificación de la conducta, como la audiometría de juego condicionado o audiometría de refuerzo visual. ^{3, 4, 6, 9, 11}

Aunque en 1991 Brock et al publicaron una escala de pérdida de la audición por exposición a cisplatino en pacientes pediátricos, la medida utilizada para monitorear y clasificar la severidad de la pérdida auditiva en los ensayos terapéuticos han sido los criterios del "National Cancer Institute" de toxicidad común para los eventos adversos (NCI-CTCAE por sus siglas en inglés) versión 3.0, la cual requiere una línea de evaluación de base antes de iniciar el tratamiento y luego mide el cambio en el nivel de audición a medida que avanza el tratamiento. ^{13,21}

La escala v3.0 NCI-CTCAE no está especializado para niños y tiene muchos problemas inherentes para fines de investigación clínica, incluyendo el hecho de que las mediciones de línea de base son a menudo difíciles de obtener en los pacientes pediátricos, particularmente en pacientes muy enfermos. Además, la obtención de umbrales auditivos verdaderos (respuesta al nivel más bajo de intensidad) puede ser un reto en pacientes pediátricos. En su lugar, a menudo sólo los niveles mínimos de respuesta se pueden obtener, por lo que el cálculo de una verdadera disminución de la sensibilidad auditiva es difícil y potencialmente inexacta. ^{13, 14, 21}

El NCI-CTCAE v3.0 tampoco especifica las frecuencias de prueba. Un mayor énfasis se debe colocar en las frecuencias más altas que las frecuencias más bajas cuando se determina la ototoxicidad inducida por compuestos con platino en niños. El grado de toxicidad 3 y 4 en NCI-CTCAE v3.0, por lo general limita la dosis en los ensayos clínicos, se definen por las medidas subjetivas que se dejan a la interpretación y puede diferir entre audiólogos. Aunque la versión más reciente del NCICTCAE, versión 4.03, mejora de forma significativa en la anterior versión 3.0 mediante la identificación de frecuencias de ensayo específicos para los pacientes pediátricos y definir las medidas más objetivas, los problemas de medición de los cambios en la audición en comparación con las mediciones iniciales y el carácter un tanto subjetivo de definir los grados 3 y 4 siguen existiendo. ^{13, 21}

En resumen, Brock et al han proporcionado una buena visión general de los problemas y desafíos en la realización y evaluación de ensayos clínicos de otoprotección en niños tratados con quimioterapia basada en platino. ^{14, 21}

También introdujeron una escala de ototoxicidad basado en el consenso de clasificación de pacientes pediátricos que se basa en las escalas anteriores pero mejoradas. (Cuadro 2) Sin embargo aún está en espera una nueva escala con pruebas de validez y fiabilidad la cual pueda convertirse en una medida ampliamente aceptada y aplicada que ayudaría a la comparación de los resultados entre los ensayos clínicos relacionados con la pérdida auditiva. ^{12, 21}

Grados de Brock	Umbral auditivo (dB)
1	< 40 dB en todas las frecuencias
2	> 40 dB a 8kHz
3	>40 dB a 4 kHz y por encima
4	>40 dB a 1 kHz y por encima

Cuadro 1. Escala ototoxicidad por Grados de Brock (21)

Potenciales evocados

Para los pacientes que no pueden cooperar con las pruebas de comportamiento, que en el caso de pacientes pediátricos se referiría a menores de cinco años de edad, el oído se puede evaluar a través de la respuesta auditiva evocada del tronco cerebral. Los electrodos se colocan en el cráneo, y clics (alta frecuencia) y ráfagas de tono (de baja frecuencia), presentan los niveles de intensidad que provocan una respuesta electrofisiológica, registrado como una intensidad en forma de ola. El estímulo se disminuye entonces hasta que la respuesta no es medible, lo que corresponde aproximadamente al nivel de las mediciones de umbral utilizados en audiometría de tono puro.^{3,5,9}

Umbrales de 30 dB o inferior se considera generalmente dentro del rango normal. El paciente debe permanecer inmóvil a lo largo de esta prueba, por lo tanto, la sedación se requiere casi siempre para lactantes y niños pequeños.^{3,5}

Todos los sobrevivientes de cáncer infantil con el correspondiente riesgo deben someterse a una evaluación anual basada en la detección de posibles complicaciones relacionadas con el cáncer.⁵

Una evaluación audiológica completa debe realizarse en los supervivientes con riesgo de pérdida de la audición que consiste en la conducción aérea, vía ósea, audiometría vocal y timpanometría con seguimiento a largo plazo, y con más frecuencia si cualquier cambio es incluido.^{3,6}

Los lactantes y los supervivientes de cualquier edad que son difíciles de evaluar pueden requerir evaluación electrofisiológica como la medición de respuesta auditiva del tronco cerebral. Las emisiones otoacústicas pueden proporcionar información objetiva sobre la función de las células ciliadas externas en los pacientes tratados con cisplatino,

desafortunadamente dentro del H.G. G.G.G.C.M.N. “La Raza” no se cuenta con este tipo de evaluación para la inclusión en el estudio. Los pacientes que reciben irradiación craneal corren el riesgo de pérdida auditiva de aparición tardía que puede progresar durante un período de años, y por lo tanto necesitan un seguimiento más prolongado. Los cambios en la sensibilidad auditiva después de la terapia con ototóxicos deben ser evaluados en relación a las medidas de pre-tratamiento, si está disponible, o de acuerdo a la primera evaluación conocida. ^{3, 6, 10, 14}

Otoprotectores

Varios otoprotectores se encuentran en ensayos clínicos y preclínicos, aunque su eficacia no está clara en la actualidad. Debido a la ototoxicidad del cisplatino, se altera el sistema antioxidante de las células pilosas externas, varios agentes que reducen el estrés oxidativo en la cóclea se han probado. ^{6, 8}

N-acetil-L-cisteína (L-NAC) es un potente antioxidante e induce la síntesis de novo de glutatión (GSH). La GSH juega un papel central en el ciclo reductivo de GSH, que es importante en la neutralización los radicales libres y la protección que proporciona contra hipereróxidos libres y peróxidos de lípidos. La administración de L-NAC ha demostrado proporcionar una protección significativa contra el estrés oxidativo causado por el agotamiento de los antioxidantes celulares y la generación de especies reactivas de oxígeno y radicales libres en la hipoacusia inducida por el ruido. ^{6, 8}

El tiosulfato de sodio aún está siendo probado en pacientes pediátricos tratados con cisplatino. Los datos preclínicos indican que este antioxidante confiere otoprotección sin afectar a la citotoxicidad. ⁶

Otros agentes antioxidantes mostrando promesa en el modelo animal son la vitamina E y D-metionina. La amifostina como otoprotector ha sido estudiada en niños con alto riesgo en tumores de células germinales y osteosarcoma que recibieron regímenes basados en platino. La amifostina no disminuyó el riesgo de pérdida de audición inaceptable en cualquiera de los grupos de pacientes pediátricos, y se vio limitado por la emesis en pacientes con osteosarcoma. ^{6, 8}

Manejo de la pérdida auditiva

Los principios generales del manejo de la pérdida auditiva incluyen el conocimiento por parte de los padres y proveedores, con oportunas y apropiadas referencias a los audiólogos y otorrinolaringólogos e implementación de aparatos auditivos de amplificación y otras estrategias de adaptación cuando se indique.³

La consulta de Otorrinolaringología se puede considerar para pacientes con otitis media crónica o externa, las anormalidades de la membrana timpánica tales como perforaciones, impactación de cerumen refractario u otros problemas anatómicos pueden contribuir o exacerbar a la pérdida de audición de esta complicación potencialmente debilitante.^{3,6,15}

En los niños con pérdida de audición documentada, la evaluación por un especialista del habla y el lenguaje también se debe obtener, ya que ambos trastornos de la articulación y los déficits del lenguaje receptivo y expresivo puede ocurrir en niños con discapacidad auditiva.^{3,4,10}

La amplificación requiere tener en cuenta la gravedad y la configuración de la pérdida auditiva y la edad del sobreviviente. Los audífonos se han recomendado en el 30-40% de los sobrevivientes de cáncer infantil que sufren pérdida de audición.^{3,6} Otras adaptaciones para mejorar el aprendizaje en el ámbito escolar son la reducción de ruido de fondo, asientos preferenciales y mecanismos para aumentar visión cara a cara. Los implantes cocleares se han utilizado raramente en los sobrevivientes de cáncer infantil, como meduloblastoma.³

Planteamiento del problema

¿Existe alguna asociación de los factores de riesgo y manifestaciones clínicas de ototoxicidad con las alteraciones en la audiometría en pacientes mayores de cinco años de edad que recibieron tratamiento con compuestos platinados en el Servicio de Oncología pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”?

Justificación

En el Servicio de Oncología pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza, las mejoras en el diagnóstico y en el tratamiento han permitido una mayor sobrevida de los pacientes con cáncer, sin embargo, no existe un seguimiento adecuado de las secuelas y efectos tóxicos a largo plazo secundarios al manejo antineoplásico; en la literatura se ha reportado la alta ototoxicidad que puede resultar del uso de compuestos platinados lo cual produce un efecto deletéreo en la calidad de vida de los sobrevivientes. Por lo tanto, es necesario implementar estrategias para el diagnóstico de las alteraciones auditivas e identificar los factores de riesgo y los datos clínicos asociados que fundamenten la realización de pruebas audiométricas con el fin de optimizar el uso de este recurso en el seguimiento de los sobrevivientes.

Objetivo General

Identificar la asociación de los factores de riesgo y manifestaciones clínicas de ototoxicidad con las alteraciones en la audiometría en pacientes pediátricos mayores de cinco años de edad que recibieron tratamiento con compuestos platinados en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”

Objetivos Específicos

En pacientes pediátricos mayores de cinco años de edad que recibieron tratamiento con compuestos platinados en el Servicio de Oncología Pediátrica:

1. Identificar los factores de riesgo asociados a hipoacusia
2. Conocer los datos clínicos asociados a alteraciones audiométricas
3. Identificar la frecuencia en grado de hipoacusia en la audiometría
4. Observar la frecuencia de las manifestaciones clínicas de ototoxicidad

Hipótesis

Los factores asociados con alteraciones en la audiometría son menor edad al diagnóstico, mayor duración del tratamiento, presencia de recaídas, uso de aminoglucósidos, diuréticos de asa, radioterapia, tumor del Sistema Nervioso Central o tumor de Células Germinales, y dosis altas acumuladas de cisplatino o carboplatino.

Diseño

Se realizó de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

Material y Métodos

Universo de trabajo

Pacientes con cáncer mayores de cinco años de edad que se encuentran en vigilancia y que recibieron terapia antineoplásica con compuestos de platino (carboplatino y cisplatino) en el servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Tamaño de la muestra

De acuerdo a la fórmula:

$$n = \frac{Nz^2pq}{d^2(N - 1) + z^2pq}$$

Dónde:

N = 101 (ya que se han diagnosticado y tratado a 1,419 pacientes pediátricos con cáncer en el servicio durante un periodo de 14 años, el promedio anual es de $1419 / 14 = 101.35$ nuevos casos por año),

z = 1.96, valor estadístico para el nivel de confianza de 95%,

p = 0.95 (prevalencia esperada o proporción, en este caso la prevalencia reportada de ototoxicidad es hasta de 95%),

d = 0.05 (precisión de 5%),

q = 1 - p = 0.10,

el tamaño de la muestra es:

n = 47.6, por lo que es necesaria una muestra de 48 pacientes para establecer relaciones significativas con un nivel de significancia α de 0.05 y un intervalo de confianza de 95%.

Forma de selección de los sujetos de estudio

Secuencial simple

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Edad de 5 a 16 años.
2. Haber aceptado participar mediante firma de consentimiento informado.
3. Con diagnosticado con cáncer en el Servicio de Oncología Pediátrica del CMN La Raza o haber sido referido con el diagnóstico antes del inicio del tratamiento.
4. Haber recibido terapia antineoplásica con compuestos platinados (carboplatino, cisplatino).
5. Haber concluido el tratamiento y encontrarse sin datos de actividad tumoral al momento del estudio.
6. Estar vigilancia al momento del estudio en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza.

Criterios de exclusión.

1. Presentar datos de actividad tumoral.
2. Hipoacusia congénita o adquirida de cualquier causa, previa al diagnóstico de cáncer e inicio de tratamiento.
3. No contar con los datos suficientes en el expediente clínico para la medición de las variables.
4. Dificultad o imposibilidad para la realización del estudio audiométrico.
5. Que no acepten participar en el estudio

Criterios de eliminación

1. Que no se completaran las evaluaciones por decisión propia del paciente o familiar aun contando con criterios de inclusión.

Definición de variables

Variables independientes

1. Edad al diagnóstico
2. Género
3. Tipo de Tumor
4. Duración de quimioterapia
5. Número de recaídas
6. Uso de aminoglucósidos
7. Uso de diuréticos de asa
8. Uso de radioterapia
9. Compuesto platinado recibido
10. Dosis acumulada de compuesto platinado
11. Acufenos
12. Vértigo
13. Algiacusia
14. Hipoacusia en ruido ambiente
15. Plenitud aural
16. Prueba de Rinne
17. Prueba de Weber

Variables dependientes

1. Alteraciones en la audiometría

Operacionalización de las variables

Nombre	Conceptual	Operativa	Tipo	Categoría
Edad al diagnóstico	Del latín aetas, es el término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser animado. ²⁴	Es la edad del paciente al establecerse el diagnóstico de la neoplasia.	Cuantitativa Numérica Discreta	(#)Años cumplidos
Edad actual	Del latín aetas, es el término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser animado. ²⁴	Es la edad del paciente al momento de realizar el estudio	Cuantitativa Numérica Discreta	(#)Años cumplidos
Género	Es la propiedad o cualidad por la cual los organismos son clasificados como mujer u hombre, macho o hembra, en base a sus órganos reproductivos y funciones. ²⁴	Es el género del paciente referido en el expediente.	Cualitativa Dicotómica	Femenino, Masculino
Tipo de cáncer	En 1987 se estableció una clasificación para las diferentes neoplasias en los niños. Esta clasificación se basa en el aspecto histológico y no en la región topográfica donde se desarrolla la neoplasia, que es el criterio utilizado para clasificar	Es la neoplasia diagnosticada según las categorías de la clasificación de Birch y Marsden de 1987, excluyendo a las Leucemias ya que no se tratan en el servicio ²³ .	Cualitativa Nominal	Tumores del sistema nervioso central Tumores del sistema nervioso simpático Retinoblastoma Tumores renales

	las neoplasias de los adultos. ²³			Tumores hepáticos Tumores óseos Tumores de los tejidos blandos Tumores de células germinales, trofoblasticas y otras células gonadales Carcinomas y otras neoplasias epiteliales malignas Otras neoplasias malignas inespecíficas
Duración de la quimioterapia	Es el tiempo que transcurre entre el comienzo y el fin de un proceso. ²⁵	Es el tiempo durante el cual se administró el tratamiento hasta el término del mismo (última quimioterapia o radioterapia recibidas).	Cuantitativa Numérica Discreta	(#) Días
Número de Recaídas	Es la presencia del tumor primario e inicial después de haberse corroborado	Diagnóstico de recaída después de una remisión completa.	Cuantitativa Numérica Discreta	(#) Recaídas

	mediante estudios clínicos, de gabinete y exploración física que la enfermedad había remitido completamente. ²⁵			
Uso de amino glucósidos	Grupo de antibióticos bactericidas que detienen el crecimiento bacteriano actuando sobre sus ribosomas y provocando la producción de proteínas anómalas. Actúan a nivel de ribosomas en la subunidad 30S bacteriana, y por ende, a nivel de síntesis de proteínas, creando porosidades en la membrana externa de la pared celular bacteriana ²⁴	Uso de antibiótico amino glucósido en el tratamiento del paciente.	Cualitativa dicotómica	Sí, No
Uso de diuréticos de asa	Grupo de medicamentos que actúan sobre la porción de la nefrona llamada Asa de Henle. ²⁴	Administración de Furosemida en el paciente por al menos 24 horas.	Cualitativa Dicotómica	Sí, No
Uso de radioterapia	La radioterapia es una forma de tratamiento	Es la historia de uso o no de radioterapia durante el	Cualitativa Dicotómica	Sí, No

	basado en el empleo de radiaciones ionizantes (rayos X o radiactividad, la que incluye los rayos gamma y las partículas alfa). ²⁵	tratamiento del paciente.		
Compuesto platinado recibido	Es un derivado del platino que tiene como mecanismo de acción esencial la unión covalente del radical diaminoplatino con el DNA con la modificación de la estructura del DNA inducida por estas uniones y finalmente la inviabilidad celular. ^{24,25}	Uso de cisplatino o carboplatino en la quimioterapia del paciente.	Cualitativa Dicotómica	Cisplatino, Carboplatino
Dosis acumulada de compuesto platinado	Dosis absorbida de un medicamento por un individuo en un periodo de tiempo y que ejerce un efecto acumulado. ²⁵	Es la dosis total de cisplatino o carboplatino que recibió el paciente durante su quimioterapia expresados en mg por m ² de superficie corporal.	Cuantitativa Numérica Continua	(#) g/m ²
Acufenos	Fenómeno perceptivo que consiste en notar golpes o sonidos en el oído, que no proceden de ninguna fuente externa. Consisten	Se tomará como acufeno cualquier sonido referido por el paciente al interrogatorio, no existiendo fuente externa que lo genere	Cualitativa Dicotómica	Sí, No

	generalmente en zumbidos, siseos o campanilleos, y en ocasiones llegan a ser tan fuertes que el paciente es incapaz de oír una conversación normal. ²⁴			
Vértigo	Una ilusión de movimiento, ya sea del mundo exterior que gira alrededor del individuo o de la persona que gira en el espacio ²⁴	Ilusión de movimiento del mundo exterior o sensación de que todo gira a su alrededor referido por el paciente.	Cualitativa Dicotómica	Sí, No
Algiacusia	Alteración de la audición, también llamado discomfort sonoro. Es hipersensibilidad a los sonidos y no pueden tolerar niveles normales de ruido. ²⁴	Se tomara como algiacusia molestia sonora, sensibilidad aumentada ante presencia de sonidos normales de ruido	Cualitativa Dicotómica	Sí, No
Hipoacusia en ruido ambiente	Pérdida de capacidad auditiva en un conjunto de sonidos no deseados que resulta desagradable y molesto al oído humano, generalmente por su impetuosidad, aunque no siempre es así. ^{22,24}	El ruido tiene un componente subjetivo, no todas las personas reaccionan de la misma manera ante un mismo ruido. Considerándose como ruido dB por arriba de 50 en adelante.	Cualitativa Dicotómica	Sí, No

Plenitud aural	Sensación de presión o taponamiento en el oído. ²⁴	Se tomará como plenitud aural a la sensación de presión o taponamiento sin causa u objeto externo.	Cualitativa Dicotómica	Sí, No
Prueba de Rinne	Esta prueba consiste en la comparación de la audición por la vía aérea y vía ósea en un mismo oído para efectuar una aproximación inicial de la localización de la causa de la hipoacusia. <small>20,22</small>	Se coloca el mango del diapasón cuya frecuencia se estudia en la apófisis mastoides (vía ósea), y cuando su vibración deja de ser percibida por el paciente se colocan sus ramas unos 15-20mm frente al conducto auditivo externo (vía aérea) hasta que el paciente deja igualmente de oírlo. Rinne positivo: La audición por vía aérea dura unos 15 segundos más que la percepción del sonido por vía ósea. Traduce normalidad de ese oído. Rinne negativo: La percepción por vía ósea es mayor que por vía aérea. Implica un trastorno a lo largo de esta vía, bien el conducto auditivo externo, bien la membrana timpánica, bien la cadena de huesecillos.	Cualitativa dicotómica	Normal, Anormal

Prueba de Weber	Esta prueba ayuda a definir el tipo de pérdida auditiva cuando ambos oídos están dañados en diferente grado. Habiendo activado el diapason, colocar la base de éste en la línea media del cráneo y presionar firmemente, se recomienda el vértex, o la arcada dental superior. Se le pide al paciente que indique en cual oído escucha el sonido. ^{20, 22}	En las hipoacusias de percepción, hacia el lado sano. En las pérdidas auditivas unilaterales, la lateralización al oído afectado indica que la lesión es de tipo conductivo en ese oído. La lateralización al oído sano sugiere que la afección del oído contrario es de tipo sensorineural. En pérdidas mixtas asimétricas habrá que interpretar bajo estas mismas bases, de manera cuidadosa y en estrecha relación al resultado del interrogatorio efectuado.	Cualitativa dicotómica	Normal, Anormal
Grados de Brock	Escala de pérdida de la audición por exposición a cisplatino en pacientes pediátricos, la medida utilizada para monitorear y clasificar la severidad de la pérdida auditiva ²¹	Grado 1 < 40 dB en todas las frecuencias, Grado 2 > 40 dB a 8kHz, Grado 3 >40 dB a 4 kHz y por encima, Grado 4 >40 dB a 1 kHz y por encima	Cualitativa ordinal	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3 Grado 4

Descripción del estudio

Una vez aprobado el protocolo se procedió a capturar en la consulta externa de oncología pediátrica del H.G. GGGCMN “La Raza” a los pacientes menores de cinco años de edad en forma secuencial simple y aplicando los criterios de inclusión y exclusión comentados. Tras obtener el consentimiento informado, se procedió a la identificación del paciente con número subsecuente y posteriormente se recolectó del expediente clínico, carnet de quimioterapia y mediante interrogatorio directo, indirecto o mixto, la información necesaria para realizar la medición de las variables independientes contempladas en el estudio, de igual manera se realizaron las pruebas de Rinne y Weber con diapasón de 1024Hz. Se registró la información en hojas de recolección de datos. Se verificó la existencia de algún reporte de estudio audiométrico, registrándose las alteraciones reportadas y en caso de no contar con esta se enviaron los pacientes al Servicio de Audiología para su realización, coordinando el estudio con el servicio de audiología del H.G. GGGCMN “La Raza”. Se realizó la codificación de las variables para su captura en una hoja de cálculo en el programa IBM SPSS v. 21 para el análisis estadístico.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva de las variables independientes y dependientes mediante medidas de tendencia central para las cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas.

Para la estadística inferencial se procedió en dos fases. La primera fase estableciendo correlaciones significativas entre las variables independientes y la variable dependiente, considerando que la variable dependiente es de tipo ordinal, en el contraste con variables independientes cuantitativas se usó la Regresión Logística Ordinal y Binaria, con variables independientes dicotómicas y nominales se empleó Chi cuadrada, V de Cramer, Coeficiente d de Somers ó Tau-b de Kendall según correspondiera. En la segunda fase se determinó la presencia de asociación entre la variable dependiente y las independientes, mediante tablas de contingencia y el cálculo de la Razón de Momios. Todas las fórmulas y cálculos estadísticos obtenidos según un intervalo de confianza (IC) de 95% y un nivel de significancia α de 0.05.

Hoja de captura de datos

Ver anexo # 2

Principios éticos

Los procedimientos fueron realizados con respecto a los estatutos internos del comité de ética del hospital, así como apoyados en las recomendaciones de las guías propuestas en la Declaración de Helsinki, donde se involucren seres humanos en la investigación biomédica. Anteponiendo sobre todo las garantías del paciente, de su confidencialidad del padecimiento y decisión del manejo y tratamiento.

Considerando que "Todos los procedimientos" están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

De acuerdo al Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, Investigación con riesgo mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

Con apego a los lineamientos según el Título Segundo, Capítulo III De la investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39.

Se presentó al Comité Local de Investigación en Salud del Hospital siendo aprobado para su realización.

Consentimiento informado

Ver anexo #1.

Recursos, financiamiento y factibilidad

1. Un Médico Especialista en Oncología Pediátrica.
2. Un Médico Especialista de Pediatría.
3. Residente de pediatría médica.
4. Residentes de audiología y otoneurología
5. Médico de base de audiología y otoneurología
6. Registros diversos del servicio y expedientes clínicos del Archivo Clínico.
7. Una Computadora Personal con Windows, Plataforma Office y SPSS 21.0 además de conexión a Internet.
8. Calculadora de bolsillo.
9. Hojas para registro de datos.
10. Diapasón 1024Hz
11. Otoscopio
12. Equipo para Audiometría

El estudio fue factible de realizar ya que se contó con todas las herramientas y recursos necesarios, financiados por el Instituto Mexicano del Seguro Social en el proceso inherente a la atención habitual de los derechohabientes, en este caso en particular, en el seguimiento de los pacientes con cáncer y que recibieron tratamiento en alguna de sus modalidades, sin necesidad de solicitar recursos fuera de los considerados en este rubro.

Bioseguridad

Debido a que este estudio analizó en forma retrospectiva la información almacenada en los archivos de nuestro hospital el único riesgo fue el derivado de la realización de la audiometría, el cual es un estudio prácticamente inocuo que solamente pudo resultar incómodo en una minoría de pacientes sin mayores eventos adversos.

RESULTADOS

Características de la población

De un total de 59 pacientes en vigilancia que acudieron a consulta durante el periodo de recolección de datos, se incluyeron en el estudio 42 pacientes, de los cuales 25 fueron hombres (59.5%) y 17 mujeres (40.5%) con un rango de edad de 5 a 16 años y una media de 8.76 años (\bar{x} 8.76, Me 8, s 3.42 años). La edad al diagnóstico para toda la muestra fue de 1 a 14 años con una media de 4.38 años (\bar{x} 4.38, Me 3, s3.37 años) mientras que en las mujeres el promedio fue de 10.2 años y en los hombres de 7.04 años (ver Figura 1 y 2).

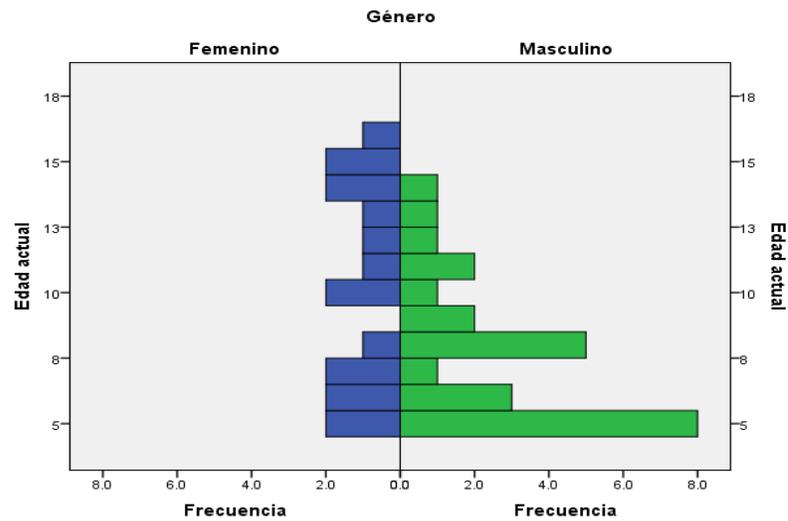


Figura 1. Histograma de edad actual y sexo

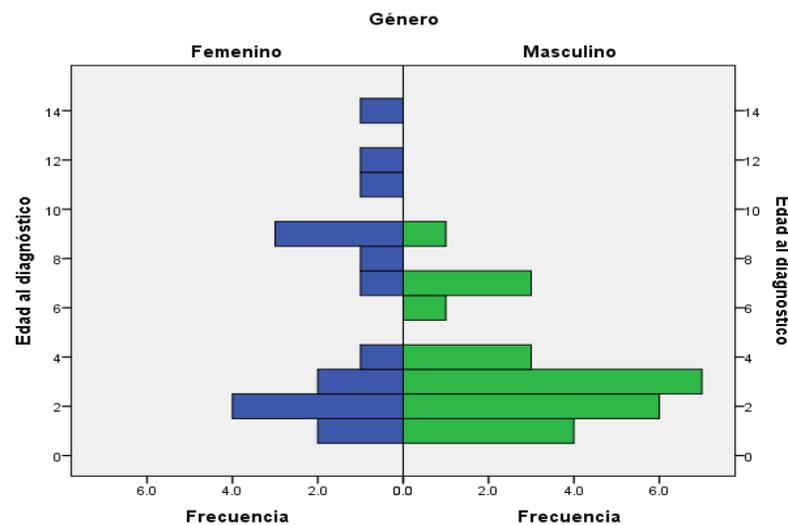


Figura 2. Histograma de edad al diagnóstico y sexo

En relación a escolaridad actual en primer lugar con 9 pacientes (21.4%) cursando el tercer año de primaria, en segundo lugar con 8 pacientes (19%) cursando primero de primaria, en tercer lugar con 5 pacientes (11.9%) tercero de preescolar, en cuarto lugar con 4 pacientes (9.5%) cursando sexto de primaria, en quinto lugar con 2 pacientes cada uno (4.8%) primero y segundo de preescolar, 4to, 5to de primaria, 1er y 3er año de secundaria así como 1er año de preparatoria, finalmente con 1 paciente cada uno (2.4%) cursando 2do de preescolar y 2do de primaria. Con un rendimiento escolar *adecuado* en 17 pacientes (40.5%), *regular* con 23 pacientes (54.8%) y *deficiente* en 2 pacientes (4.8%) (Figura 3).

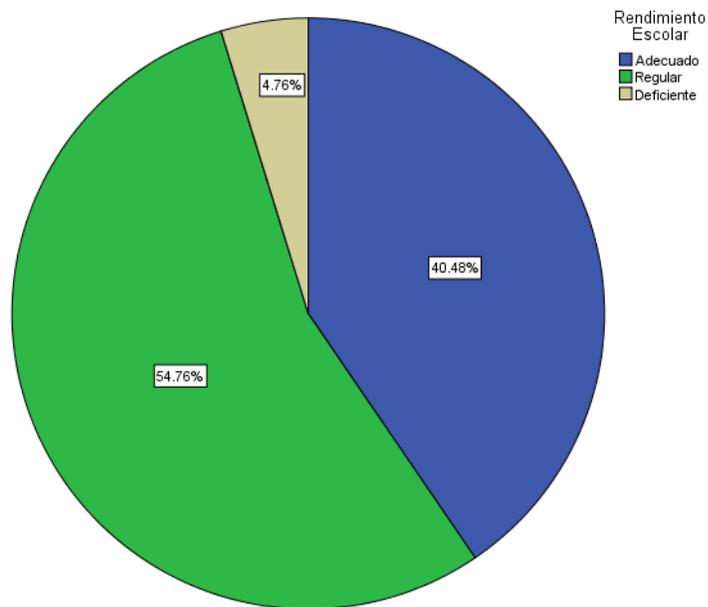


Figura 3. Rendimiento Escolar

Características de los tumores

Refiriéndose al diagnóstico, el grupo de *Retinoblastoma* fue el más numeroso con 12 pacientes (28.6%), en segundo lugar los *Tumores de Células Germinales* con 11 pacientes (26.2%), en tercer lugar los *Tumores de sistema Nervioso Central* diez pacientes (23.8%), en cuarto lugar *Tumores neuroendocrinos primitivos* con tres pacientes (7.1%), en quinto lugar *Tumor de Wilms* y *Hepatoblastoma* ambos cada uno con dos pacientes (4.8%), finalmente *Rabdomiosarcoma* y *Osteosarcoma* con un paciente cada uno (2.4%) (Ver Figura 4).

Distribución de pacientes por Tipo de cáncer

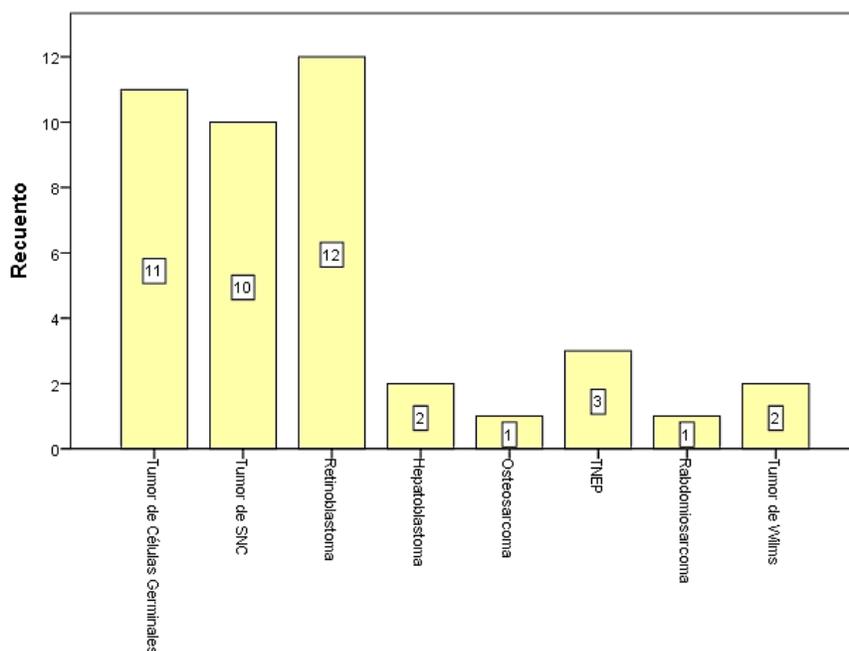


Figura 4. Tipos de Cáncer

Características del tratamiento

La duración de la quimioterapia con medicamentos derivados del platino se presentó con un rango de 3 a 17 meses y una media de 9.05 meses (\bar{x} 9.05, Me 8, s 3.23 meses).

En cuanto al tratamiento específico de medicamento platinado, se encontró manejo con cisplatino en 9 pacientes (21.4%) de estos en 4 pacientes (44.4%) con *Tumores de Células Germinales*, 2 pacientes (22.2%) con *Hepatoblastoma*, y 1 paciente (11.1%) cada uno en casos de *Tumor de Sistema Nervioso Central*, *Osteosarcoma* y *Rabdomyosarcoma* respectivamente.

Recibiendo manejo con carboplatino en 26 pacientes (61.9%), de estos en 9 pacientes (34.6%) con *Retinoblastoma*, 7 pacientes (26.9%) en *Tumor de Sistema Nervioso Central*, 5 pacientes (19.2%) en *Tumor de Células Germinales*, 3 pacientes (11.5%) en *Tumor Neuroendocrino Primitivo* y 2 pacientes (7.7%) en *Tumor de Wilms* (recaída).

Recibiendo ambos medicamentos (carboplatino y cisplatino) en 7 pacientes (16.7%), de estos en 3 pacientes (42.8%) con *Retinoblastoma* y 2 pacientes (28.5%) cada uno en *Tumor de Células Germinales* y *Tumor de Sistema Nervioso Central* (Ver Figura 5).

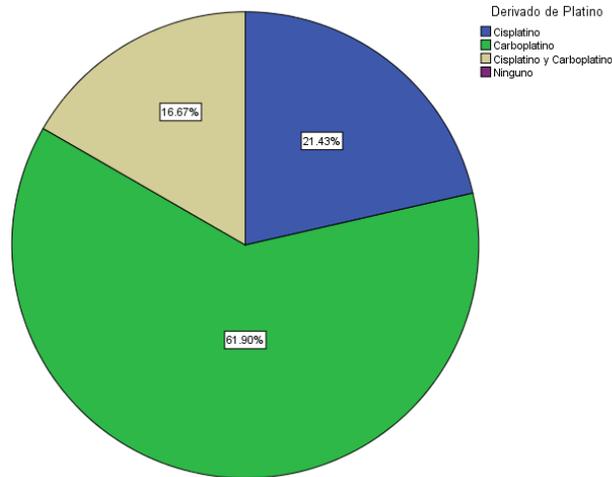


Figura 5. Derivado de platino

En el caso de cisplatino la dosis acumulada promedio fue de 392.86 mg/m² con un rango de 0 a 1440mg/m² (x̄ 392.86, Me 0, s 549.3mg/m²), en cuanto a dosis acumulada de carboplatino promedio fue de 2041 mg/m² con un rango de 0 a 5630 mg/m² (x̄ 2041, Me 1800, s 1510 mg/m²) (Ver Tabla 1).

TUMOR	DOSIS ACUMULADA mg/m ²			
	Mediana	Mínimo	Máximo	D.E.
CISPLATINO	392.86	0.00	1440	549.30
CARBOPLATINO	2041.19	0.00	5630	1510.45

Tabla 1. Dosis acumulada de cisplatino y carboplatino

Se realizó manejo con radioterapia en 15 pacientes (35.7%) y ameritó manejo quirúrgico a nivel de cerebro y/o cerca del oído en 23 pacientes (54.8%) (Ver Figura 6).

En cuanto a uso de aminoglucósidos dentro de la etapa de tratamiento con quimioterapia 19 pacientes ameritaron el uso del mismo (45.2%) así como uso de diurético de asa en 12 pacientes (28.6%).

Se observó presencia de recaída en 7 pacientes (16.7%) (Ver Figura 6 y 7).

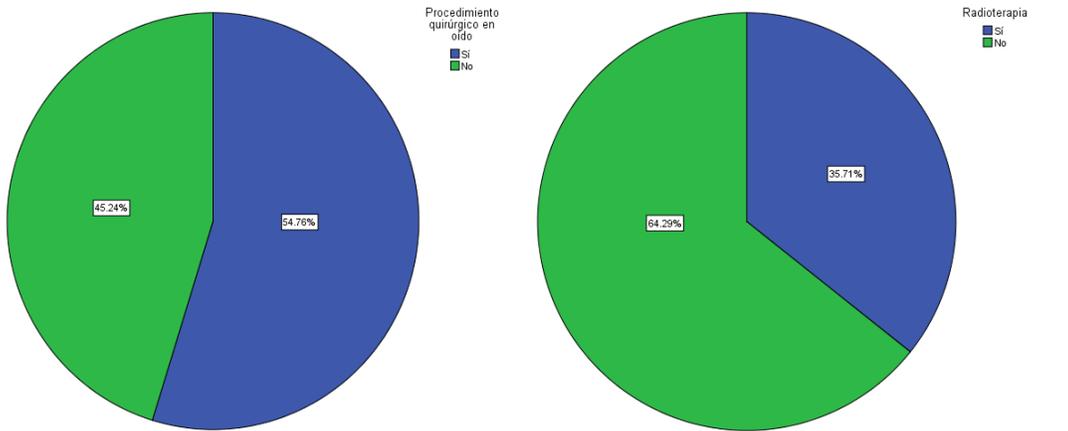


Figura 6. Manejo quirúrgico y radioterapia

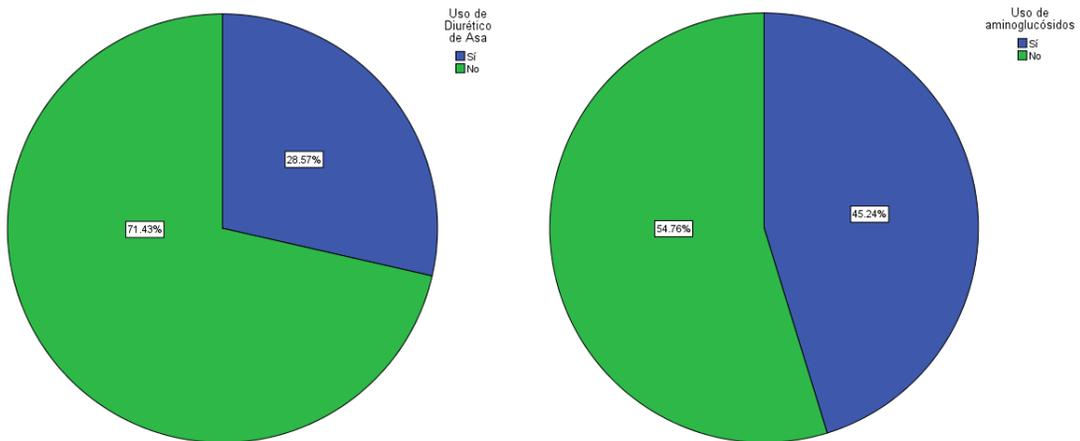


Figura 7. Uso de diurético de asa y amino glucósido

Manifestaciones clínicas de ototoxicidad

Dentro de las manifestaciones clínicas la presencia de Hipoacusia en ruido de ambiente se observó en 27 pacientes (64.3%), con acufenos en 15 pacientes (35.7%), Plenitud aural presente en 15 pacientes (35.7%), Vértigo mostrándose en 14 pacientes (33.3%), Algiacusia manifestada en 13 pacientes (31%) y cursando con patología oíca durante tratamiento de quimioterapia en 4 pacientes (9.5%) (Ver Figura 8 y 9).

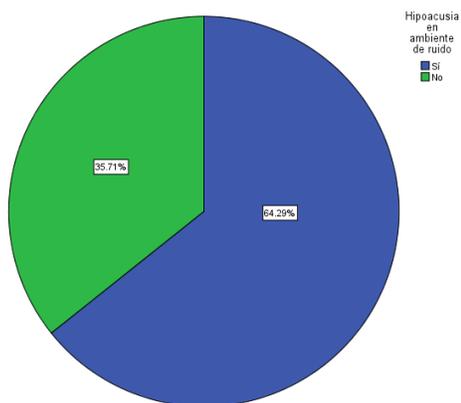


Figura 8. Hipoacusia en ambiente de ruido

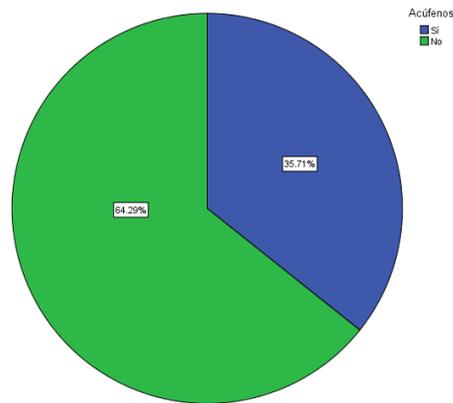


Figura 9. Acúfenos

Características de los medios de diagnóstico

Con respecto a los medios de diagnóstico utilizados en estos casos, se encontró con presencia de Rinne negativo en oído izquierdo en 5 pacientes (11.9 %) y Rinne negativo en oído derecho en 4 pacientes (9.5%), encontrando en la exploración con diapason Weber lateralizado a oído izquierdo en 5 pacientes (11.9%) y lateralizado a oído derecho en 6 pacientes (14.3%).

En lo referente al estudio audiológico se encontraron 3 pacientes (7.1%) en quienes se había realizado dicho estudio con anterioridad, de los 39 restantes (92.9%) se enviaron al servicio de audiología y otoneurología para su valoración audiométrica (Ver Figura 10)

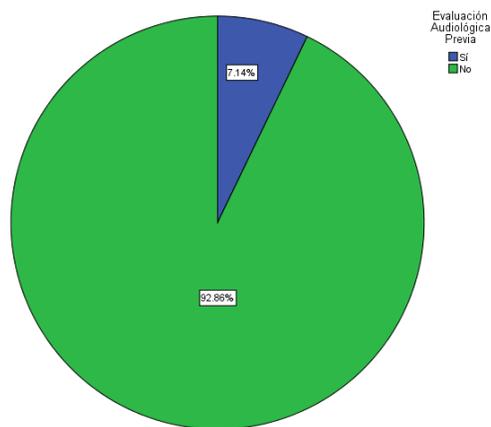


Figura 10. Estudio audiológico previo

Dentro de los estudios audiométricos realizados de hipoacusia por ototoxicidad con Grados de del 0 al 4 según la clasificación de Brock se reportaron 27 pacientes (64.3%) con Grado 0, observándose en 8 pacientes (19%) con Grado 1, seis pacientes (14.3%) con Grado 3 y un paciente (2.4%) con Grado 4 de hipoacusia según la clasificación de Brock. En total se presentó algún grado de hipoacusia en 15 pacientes observándose una frecuencia de 35.7%.

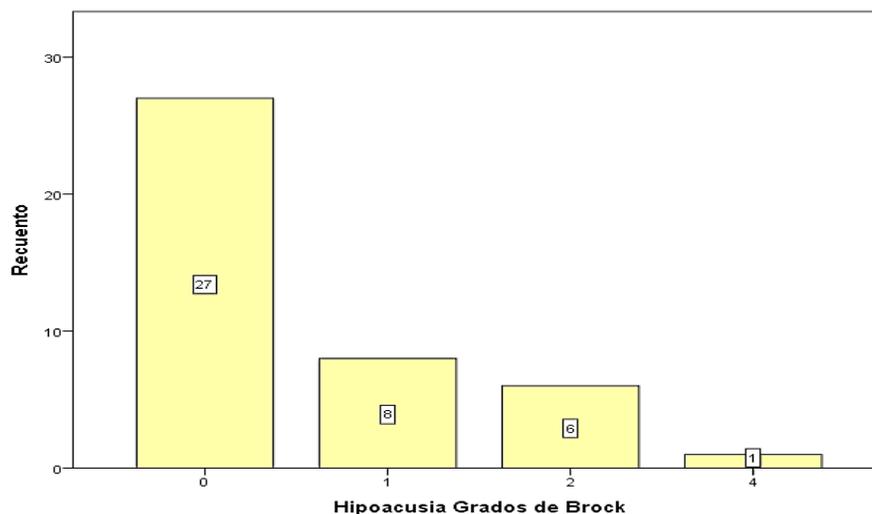


Figura 11. Grados de ototoxicidad de Brock

Manifestaciones clínicas asociadas a Hipoacusia por ototoxicidad

Se empleó la construcción de tablas de contingencia y el cálculo de *d de Sommers* y *Tau-b de Kendall* para cada una de las manifestaciones clínicas; sólo la presencia de plenitud aural resultó correlacionada a los rangos ordinales de Hipoacusia (en Grados de Brock) con significancia estadística ($d = 0.227$, $Tau-b = 0.244$ $p \leq 0.05$).

Variable	<i>d de Sommers</i>	<i>Tau-b de Kendall</i>	Valor de p
Acufenos	-0.178	-0.191	0.210
Hipoacusia en ambiente de ruido	-0.002	-0.002	0.987
Patología otica	0.054	0.094	0.433
Plenitud aural	0.227	0.244	0.044
Rinne anormal	0.011	0.013	0.932
Vértigo	-0.180	-0.196	0.194
Weber anormal	-0.006	-0.008	0.959

Tabla 2. Manifestaciones clínicas asociadas a hipoacusia por ototoxicidad

Factores asociados a Hipoacusia por ototoxicidad

De la misma forma, mediante la construcción de tablas de contingencia y el cálculo de *d de Sommers* y *Tau-b de Kendall* para determinar la presencia de correlación (ver tabla 3) con las características del paciente y del tratamiento se observó que las variables Procedimiento quirúrgico (*d* 0.268, *Tau-b* 0.268, $p \leq 0.05$), Uso de diurético de asa (*d* 0.492, *Tau-b* 0.432 $p \leq 0.05$), Uso de cisplatino (*d* 0.355, *Tau-b* 0.377, $p \leq 0.05$) y Uso de carboplatino (*d* 0.251, *Tau-b* 0.314, $p \leq 0.05$) resultaron correlacionadas a los rangos ordinales de Hipoacusia con significancia estadística.

Variable	d de Sommers	Tau-b de Kendall	Valor de p
Género	0.007	0.007	0.963
Recaídas	-0.200	-0.145	0.423
Radioterapia	-0.046	-0.046	0.756
Procedimiento quirúrgico	0.268	0.268	0.045*
Uso de Aminoglucósidos	-0.049	-0.051	0.732
Uso de diurético de Asa	0.492	0.432	0.006*
Patología ota	0.054	0.094	0.433
Derivado de platino	-0.139	-0.137	0.447
Diagnóstico oncológico	0.116	0.095	0.502
Uso de cisplatino	0.355	0.377	0.011*
Uso de carboplatino	0.251	0.314	0.049*

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a hipoacusia por ototoxicidad

Para establecer la relación entre la Hipoacusia secundaria a ototoxicidad por grados de Brock y las variables cuantitativas se empleó la Regresión Logística Ordinal mediante la función *Logit* y calculando la *Razón de Momios (OR)* mediante la función e^x . Se calcularon los valores de Chi^2 y Chi^2 de Wald con $p \leq 0.05$ para determinar significancia estadística. Las variables Duración de Quimioterapia (OR 1.402, χ^2 25.377 $p \leq 0.05$) y Dosis acumulada de cisplatino (OR 1.221, χ^2 29.484 $p \leq 0.05$) resultaron predictivas de Hipoacusia con significancia estadística, es decir, por cada incremento en una unidad de la Duración de Quimioterapia o en una unidad de la Dosis Acumulada de Cisplatino existe una probabilidad de 1.402:1 y de 1.221:1 de presentar un grado mayor de Hipoacusia respectivamente (ver Tabla 4).

Variable	Logit	OR	Chi ² de Wald	Chi ²	Valor de p	Intervalo de Confianza 95%
Edad diagnóstico	0.107	1.113	2.403	25.330	0.121	0.972 1.274
Edad actual	0.108	1.114	2.186	4.004	0.139	0.966 1.284
Duración de quimioterapia	0.338	1.402	13.733	25.377	0.001*	1.172 1.677
Dosis acumulada de cisplatino	0.200	1.221	13.000	29.484	0.001*	1.105 1.349
Dosis acumulada de carboplatino	0.001	1.001	0.676	0.081	0.411	1.001 1.003

Tabla 4. Relación hipoacusia secundaria a ototoxicidad por Grados de Brock y las variables cuantitativas

Tras considerar la variable ordinal Hipoacusia por ototoxicidad en Grados de Brock en forma binaria (Presencia o Ausencia de Hipoacusia por Audiometría) se construyeron tablas de contingencia de 2 x 2 con las variables independientes dicotómicas para el cálculo de Chi^2 y determinar la presencia de correlación con un nivel de significancia $p \leq 0.05$. Las variables Procedimiento Quirúrgico (χ^2 4.325, $p \leq 0.05$), Uso de Diurético de Asa (χ^2 7.010, $p \leq 0.05$), Uso de cisplatino (χ^2 4.747, $p \leq 0.05$) y Uso de carboplatino (χ^2 4.780, $p \leq 0.05$) resultaron correlacionadas en forma estadísticamente significativa con este método. Para la valoración de las variables categóricas se calculó además de Chi^2 la prueba *V de Cramer*, estableciéndose correlación significativa entre el Diagnóstico Oncológico (χ^2 5.720, $p \leq 0.05$) y el tipo de Derivado de Platino utilizado (Cisplatino, Carboplatino, Cisplatino y Carboplatino, Ninguno) (χ^2 12.534, $p \leq 0.05$). No se demostró ninguna correlación significativa entre las manifestaciones clínicas de ototoxicidad y la presencia o ausencia de hipoacusia (ver Tabla 5).

Variable	Chi cuadrada	Valor de p
Acufenos	1.219	0.220
Algiacusia	1.310	0.314
<i>Derivado de platino</i>	5.720	0.047*
	0.369 (V de Cramer)	
<i>Diagnóstico oncológico</i>	12.534	0.044*
	0.336 (V de Cramer)	
Género	0.002	0.613
Hipoacusia en ambiente	0.187	0.458
Patología otica	0.221	0.549
Plenitud aural	2.51	0.105
<i>Procedimiento Quirúrgico</i>	4.325	0.039*
Radioterapia	0.187	0.458
Recaídas	0.187	0.488
Rinne anormal	0.028	0.596
Uso de aminoglucósidos	0.019	0.572
<i>Uso de carboplatino</i>	4.780	0.029*
<i>Uso de cisplatino</i>	4.747	0.029*
<i>Uso de diurético de asa</i>	7.010	0.012*
Vértigo	1.867	0.153
Weber anormal	0.003	0.616

Tabla 5. Factores de riesgo y presencia de asociación de hipoacusia por ototoxicidad en escala de Brock

En el caso de las variables numéricas se empleó un modelo de Regresión Logística Binaria mediante la función B y calculando la Razón de Momios mediante la función e^x . Se calcularon los valores de Chi² y Chi² de Wald con $p \leq 0.05$ para determinar significancia estadística. Las variables Duración de Quimioterapia (OR 1.415, χ^2 9.281 $p \leq 0.05$) y Dosis acumulada de cisplatino (OR 1.349, χ^2 9.611 $p \leq 0.05$) en este caso también resultaron predictivas de Hipoacusia con significancia estadística.

Variable	B	OR	Chi ² de Wald	Chi ²	Valor de p
Edad diagnóstico	-0.113	0.839	1.394	1.419	0.238
Edad actual	-0.122	0.885	1.579	1.616	0.209
Duración de quimioterapia	0.347	1.415	7.137	9.281	0.008*
Dosis acumulada de cisplatino	0.3	1.349	7.937	9.611	0.005*
Dosis acumulada de carboplatino	0.0001	1.000	0.529	0.541	0.467

Tabla 6. Variables numéricas predictivas de hipoacusia

Mediante el cálculo de los valores de probabilidad y de los residuos normalizados se procedió a la construcción de gráficos de dispersión observándose que las Razones de Momios calculadas en este modelo de regresión establecen una correlación lineal y significativa entre la Duración de Quimioterapia y la Dosis Acumulada de Cisplatino con la Probabilidad de presentar Hipoacusia (ver Gráfico 1 y 2).

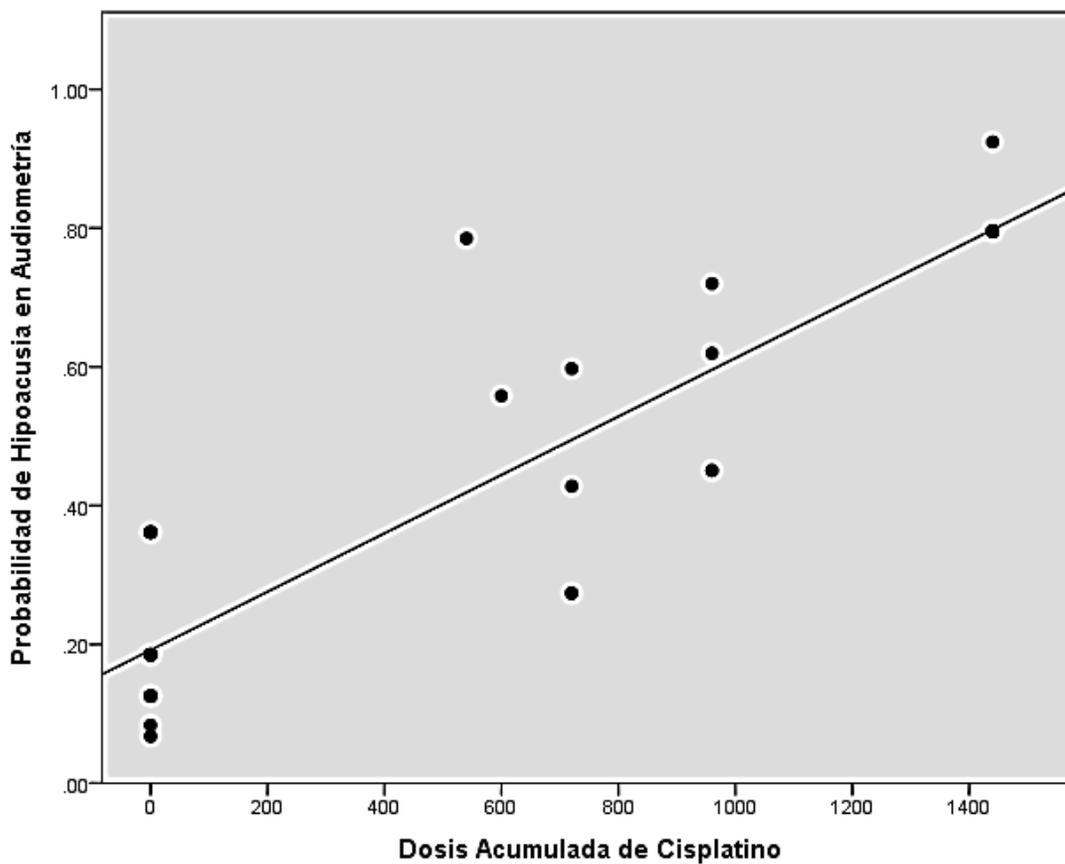


Gráfico 1. Correlación de dosis acumulada de cisplatino con probabilidad de hipoacusia por ototoxicidad

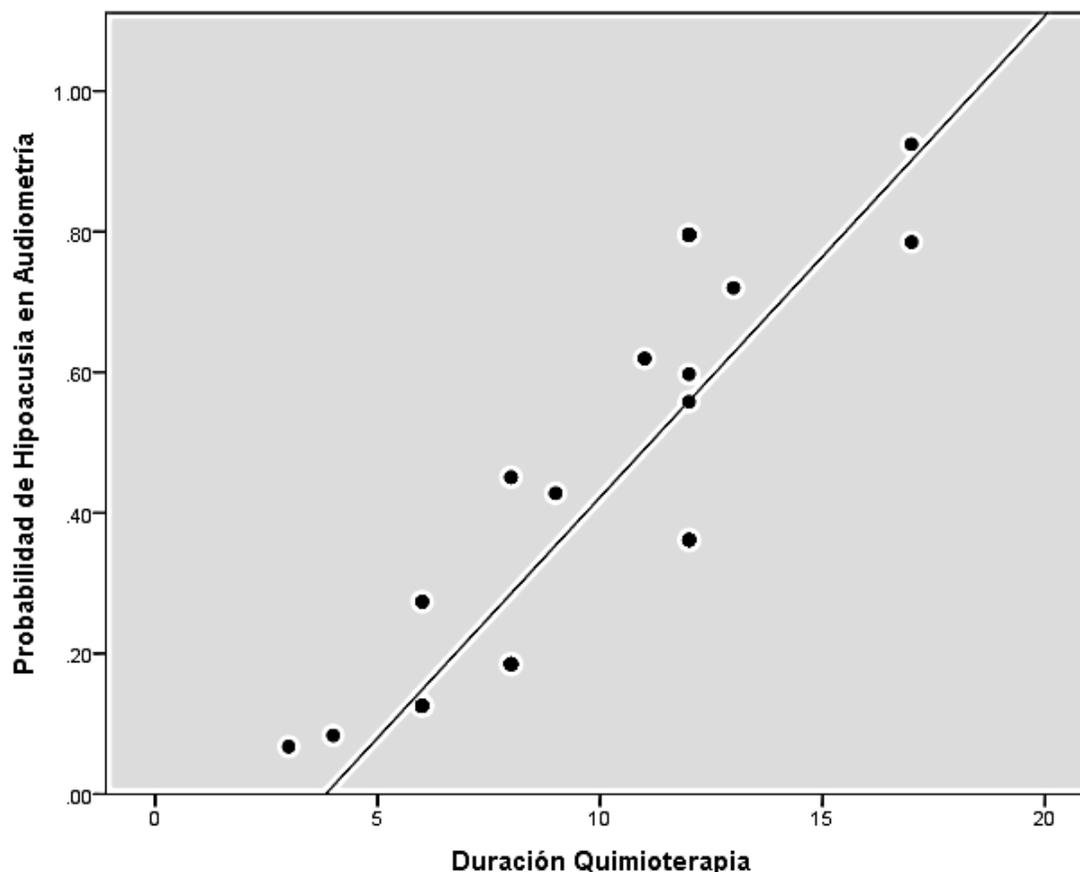


Gráfico 2. Correlación de duración de quimioterapia con probabilidad de hipoacusia por ototoxicidad

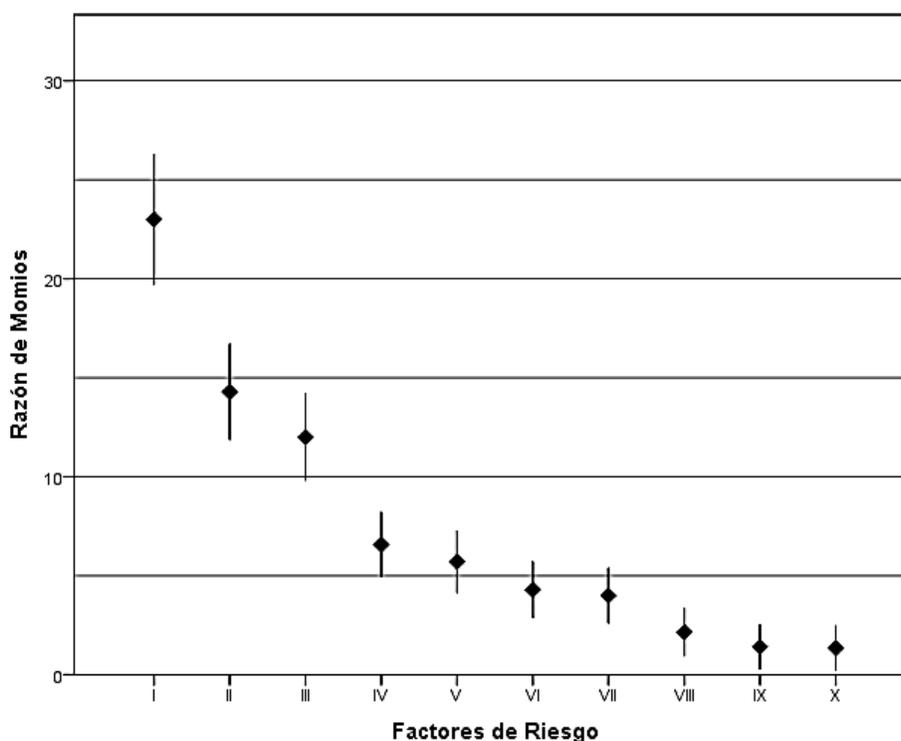
Factores de Riesgo de Ototoxicidad

Mediante tablas de contingencia, cálculo de razón de Momios (OR) y χ^2 con un nivel de significancia $p \leq 0.05$ y considerando todas las variables del estudio en su forma dicotómica (en el caso de las variables numéricas empleando diversos niveles de corte), se encontró que en orden descendente, el antecedente de Uso de derivado de platino (OR 23.000, χ^2 17.37, $p \leq 0.05$), una dosis acumulada de Cisplatino mayor de 900 mg/m² (OR 14.286, χ^2 11.21, $p \leq 0.05$), el Uso de carboplatino (OR 12.000, χ^2 4.78, $p \leq 0.05$), el Uso de Diurético de Asa (OR 6.571, χ^2 7.01, $p \leq 0.05$), una Duración de Quimioterapia mayor de 8 meses (OR 5.714, χ^2 6.64, $p \leq 0.05$), el Uso de cisplatino (OR 4.286, χ^2 4.75, $p \leq 0.05$), el Antecedente de Procedimiento Quirúrgico (OR 4.000, χ^2 4.33, $p \leq 0.05$) y los Diagnósticos de Tumor de Células Germinales, Tumor de SNC y Hepatoblastoma (OR 2.154, χ^2 1.34, $p \leq 0.05$) resultaron ser factores de riesgo asociados a la presencia de Hipoacusia con significancia estadística (ver Tabla 7).

Variable	Razón de Momios	de Chi cuadrada	Valor de p
Uso de derivado de platino	23.000	17.37	0.001
Dosis acumulada de Cisplatino mayor de 900 mg/m ²	14.286	11.21	0.001
Uso de carboplatino	12.000	4.780	0.029
Uso de diurético de asa	6.5710	7.010	0.012
QT mayor de 8 meses	5.7140	6.640	0.012
Uso de cisplatino	4.2860	4.750	0.029
Procedimiento Quirúrgico	4.0000	4.330	0.039
Tumor de células germinales, Tumor de SNC, Hepatoblastoma	2.1540	1.340	0.023

Tabla 7. Factores de riesgo asociados a la presencia de Hipoacusia por ototoxicidad con significancia estadística

En el *Gráfico 3* puede observarse la ponderación de los diversos factores de riesgo asociados a la presencia de hipoacusia de acuerdo al valor de la Razón de Momios correspondiente y con un Intervalo de Confianza de 95%.



I (Uso de derivado de Platino)^a, II (Dosis de cisplatino mayor de 900 mg/m²)^a, III (Uso de Carboplatino)^a, IV (Uso de Diurético de Asa)^a, V (Quimioterapia mayor de 8 meses)^a, VI (Uso de Cisplatino)^a, VII (Procedimiento Quirúrgico)^a, VIII (Tumor de células Germinales, Tumor de SNC, Hepatoblastoma)^a, IX (Duración de Quimioterapia)^b, X (Dosis acumulada de cisplatino)^b.

^a Razón de Momios en tablas 2 x 2, ^b Razón de Momios por Regresión Logística Binaria.

Gráfico 3. Factores de riesgo asociados a la presencia de hipoacusia de acuerdo al valor de la Razón de Momios

Rendimiento escolar

La Hipoacusia como variable ordinal en Grados de Brock o como variable binaria (presencia o ausencia) no se correlacionó significativamente al Rendimiento Escolar (d 0.181, Tau-b 0.114, χ^2 0.678, $p \geq 0.05$). De la misma forma ninguna de las manifestaciones clínicas y demás variables consideradas en el estudio se correlacionaron al rendimiento escolar.

Discusión

La terapia médica para tumores pediátricos a menudo requiere el uso de modalidades terapéuticas que tienen el potencial de afectar adversamente a la audición. Dentro de los tumores malignos presentados en la edad pediátrica, un alto porcentaje de estos son incluidos para manejo con terapia antineoplásica (neuroblastoma, retinoblastoma, hepatoblastoma, osteosarcoma, tumores de células germinales, meduloblastoma, osteosarcoma), en donde se incluyen compuestos platinados como parte del manejo, principalmente cisplatino y dosis altas de carboplatino; dichos agentes derivados del platino (cisplatino y carboplatino) han mejorado las tasas de curación de muchos tipos de cáncer infantil, pero su uso puede resultar en pérdida de audición de alta frecuencia neurosensorial la cual es irreversible, aunado a este manejo la presencia de factores de riesgo como una edad de inicio de quimioterapia, la dosis utilizada, asociación de otras terapias como radioterapia así como uso de medicamentos como aminoglucósidos y diuréticos de asa pueden condicionar peor pronóstico.^{1, 2} La pérdida de audición en edad pediátrica, principalmente pacientes que inician quimioterapia a edad menor de 4 años puede ser perjudicial para desarrollo del habla y el lenguaje, el logro educativo, la comunicación social, interacción, integración y en general la calidad de vida, sobre todo en niños muy pequeños.^{1, 2, 3} Los primeros síntomas pueden incluir plenitud aural, acufenos, vértigo y dificultad para oír en presencia de ruido de fondo, lo que es indicativo de daño vestibular y de alta frecuencia.³

Se incluyeron 42 pacientes mayores de cinco años que fueron manejados con quimioterapia a base de compuestos platinados y que actualmente se encuentran en vigilancia. El muestreo fue secuencial simple considerando que la población de sobrevivientes es limitada aunque esto pudiera presentar una fuente de sesgo.

El diseño del estudio fue transversal y ambispectivo, a diferencia de los reportados en la literatura que en su mayoría son longitudinales (prospectivos), por lo que no fue posible determinar los cambios progresivos temporales en cuanto a la presencia de hipoacusia por ototoxicidad partiendo de un estado basal antes del inicio de quimioterapia y la evolución gradual durante el tratamiento y al final de éste como en algunas otras clasificaciones (NCI-CTCAE v3.0)^{13,14}. Por este motivo se utilizó dentro de los estudios auxiliares de diagnóstico la audiometría con escala de ototoxicidad de Brock por ser un estudio factible en el uso de niños mayores de cinco años de edad, la accesibilidad al mismo y su precisión en el diagnóstico, la debilidad de un estudio transversal radica en la incapacidad de discriminar si la hipoacusia

fueron realmente debidos al uso de compuestos platinados en la quimioterapia o bien ya se encontraban presentes y sub diagnosticados. Partiendo de esto, un estudio longitudinal con audiometría previo al tratamiento con compuestos platinados en quimioterapia y al final de esta podrían esclarecer estas consideraciones.

En el análisis inferencial dentro de las principales manifestaciones clínicas de hipoacusia por ototoxicidad mencionados en la literatura (plenitud aural, acufenos, vértigo y dificultad para oír en presencia de ruido de fondo, lo que es indicativo de daño vestibular y de hipoacusia de alta frecuencia (> 2000 Hz) ³, sólo la presencia de plenitud aural solamente resultó correlacionada a los rangos ordinales de Hipoacusia con significancia estadística.

Los factores de riesgo como Procedimiento quirúrgico a nivel de oído o cerebro, Uso de diurético de asa, Uso de cisplatino y Uso de carboplatino resultaron correlacionadas a Hipoacusia con significancia estadística consistente con los reportes en la literatura.

Los Diagnósticos de Tumor de Células Germinales, Tumor de SNC y Hepatoblastoma resultaron ser factores de riesgo asociados a la presencia de Hipoacusia con significancia estadística consistente de igual manera con los reportados en la literatura.

Las variables Duración de quimioterapia y Dosis acumulada de cisplatino resultaron predictivas de Hipoacusia concordando con la literatura en que el déficit de la audición es progresivo con el aumento de la dosis acumulativa, con dosis acumuladas superiores a 400 mg/m² específicamente en cisplatino ^{7,10}, mostrando una correlación lineal y significativa entre la Duración de Quimioterapia y la Dosis Acumulada de Cisplatino con la probabilidad de presentar Hipoacusia mediante un modelo de Regresión Logística.

Kushner et al observaron una pérdida auditiva severa en al menos el 50% de sus pacientes menores de 5 años de edad, los pacientes con neuroblastoma, de moderada a grave déficit observado en hasta el 90%.⁴ Laverdiere et al reportaron la pérdida de audición en el 62% de los 63 sobrevivientes a largo plazo de neuroblastoma. Treinta y ocho de los 39 pacientes habían recibido (dosis media 502 mg/m²) con cisplatino. En un estudio intergrupar pediátrico para pacientes con TCG con administración de dosis alta de platino (800 mg/m²) en comparación con la dosis baja (400 mg/m²). La incidencia global de pérdida de la audición grado 3-4 fue del 14% frente a 0%, respectivamente. ^{6,16} En el estudio se pudo observar que el uso de derivado de platino resultó ser factor de riesgo asociado a la presencia de Hipoacusia con significancia estadística.

En nuestro estudio demostramos la presencia de Hipoacusia en 15 de 42 pacientes con una frecuencia de 35.7%, que aunque es menor a la reportada por otros autores, resulta ser una proporción considerable de niños y adolescentes sobrevivientes al cáncer con esta complicación posterior al tratamiento con compuestos platinados. Los factores de riesgo asociados con significancia estadística fueron una dosis acumulada de Cisplatino mayor de 900 mg/m², el Uso de Carboplatino, Duración de Quimioterapia mayor de 8 meses, el Uso de Diurético de Asa, los Diagnósticos de Tumor de Células Germinales, Tumor de SNC y Hepatoblastoma así como el Antecedente de Procedimiento Quirúrgico a nivel de cerebro y/o cerca al oído.

Determinar la magnitud de estas alteraciones es vital para establecer la necesidad de instituir un tratamiento adecuado, e idealmente el evitar o disminuir los factores de riesgo, la introducción de otoprotectores en el esquema de tratamiento así como un seguimiento prospectivo de la evolución audiométrica podría disminuir el grado de ototoxicidad o inclusive prevenirlo en este tipo de pacientes.

Conclusiones

Se determinó que la frecuencia de ototoxicidad en nuestra muestra es de 35.7%, con 8 pacientes con Grado 1, 6 pacientes con Grado 2 y 1 paciente con Grado 4 en la escala de Brock.

Los Factores de Riesgo asociados a hipoacusia por ototoxicidad en nuestra muestra fueron la presencia Dosis acumulada de Cisplatino mayor de 900 mg/m², el uso de carboplatino, Duración de Quimioterapia mayor de 8 meses, Diurético de Asa, Diagnósticos de Tumor de Células Germinales, Tumor de SNC y Hepatoblastoma así como Antecedente de Procedimiento Quirúrgico a nivel oído o cerebro. Estos Factores de Riesgo serán de utilidad en la prevención, diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la salud auditiva de estos pacientes.

Las manifestaciones clínicas no demostraron ninguna asociación significativa entre las manifestaciones clínicas de ototoxicidad y la presencia o ausencia de hipoacusia. Sólo la presencia de plenitud aural resultó correlacionada a los rangos de Hipoacusia con significancia estadística.

Es necesaria la realización de investigaciones prospectivas y longitudinales que permitan un análisis más profundo del estado de audición en los pacientes con cáncer que iniciaran quimioterapia con compuestos platinados y que permitan conocer su estado basal, su evolución durante el tratamiento y al término de este.

El día de hoy es un hecho que la incidencia de cáncer en la infancia y adolescencia es cada vez mayor, sin embargo, también es cierto que el tratamiento permite una mayor sobrevivencia. Este fenómeno condiciona la necesidad imperiosa de conocer las secuelas a mediano y largo plazo para prevenirlas, identificarlas y tratarlas oportunamente y así mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Bibliografía

1. Fajardo A, Juárez O. et al. Incidencia general y específica de cáncer en niños derechohabientes del IMSS Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2007; 45 (6): 579-592.
2. Fajardo A. Registro de Cáncer en niños. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011; 49 (1) 33-47.
3. Schartz LC, Hobbie LW. Adverse Effects of Cancer Treatment on Hearing. En: Wendy Landier, Thomas E. Merchant (Eds) Survivors of childhood and Adolescent Cancer, a multidisciplinary Approach. Pediatric Oncology. Second Edition. ED Springer 2005: 7.35:102, 8.1: 109-121.
4. Hamish B Wallace MD, Daniel M Green MD. Late effects of childhood cancer. First Edition London: Arnold, 2004: 49-53.
5. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers Version 3.0. October 2008 USA: Children's Oncology Group [Consultado en septiembre 2012]. Disponible en:
<http://www.survivorshipguidelines.org>
6. Grewal Satkiran, M.D.1, Merchant Thomas, D.O., et al. Auditory Late Effects of Childhood Cancer Therapy: a report from the Children's Oncology Group. Pediatrics. 2010 April ; 125(4): e938–e950.
7. L. Zuur Charlotte, J. Simis Yvonne, et al. Ototoxicity in a Randomized Phase III Trial of Intra-Arterial Compared With Intravenous Cisplatin Chemoradiation in Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer. Clin oncol august 20 2007; 25(24)3759-3765.
8. Fouladi Maryam, Chintagumpalaet Murali, et al. Amifostine Protects Against Cisplatin-Induced Ototoxicity in Children With Average-Risk Medulloblastoma. J Clin Oncol august 1 2008; 26 (22):3749-3755.
9. I Paz M, D Codjambassis A, J Pinto U. Emisiones Otoacústicas en la Detección Precoz de Ototoxicidad Inducida por Cisplatino. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2000; 60: 7-13.
10. R. Brock Penelope, R. Knight Kristin, et al. Platinum-Induced Ototoxicity in Children: A Consensus Review on Mechanisms, Predisposition, and Protection, Including a New International Society of Pediatric Oncology Boston Ototoxicity Scale. J Clin Oncol july 1 2012; 30 (19):2408-2417.

11. Rademaker-Lakhai Jeany M., Crul Mirjam et al. Relationship Between Cisplatin Administration and the Development of Ototoxicity. *J Clin Oncol* February 20 2006; 24(6): 918-924.
12. Badía Pedro, Callejas Claudio, et al. Utilidad clínica de los tests de Rinne y Weber en el diagnóstico de hipoacusia. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2009; 69: 125-130.
13. Chang Kay W., Chinosornvatana Nina. Practical Grading System for Evaluating Cisplatin Ototoxicity in Children *J Clin Oncol*, april 1 2010; 28(10):1788-1795.
14. Brock Penelope, Ormond Great et al. Critical Need for International Consensus on Ototoxicity Assessment Criteria, United Kingdom March 1, 2010 1630-1632.
15. Gilmer Knight Kristin R., Kraemer Dale F. et al. Ototoxicity in Children Receiving Platinum Chemotherapy: Underestimating a Commonly Occurring Toxicity That May Influence Academic and Social Development. *J Clin Oncol*, December 1 2005; 23(34):8588-8596.
16. Dubs Adrian, Jacky Emanuel, et al. Ototoxicity in Patients With Dose-Intensive Therapy for Cisplatin-Resistant Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* March 15, 2004; 22(6): 1158-1168.
17. Qaddoumi Ibrahim, Bass Johnnie K., et al. Carboplatin-Associated Ototoxicity in Children With Retinoblastoma. *J Clin Oncol* April 1 2012; 30 (10): 1034-1041.
18. Kushner Brian H., Budnick Amy, et al. Ototoxicity from High-Dose Use of Platinum Compounds in Patients With Neuroblastoma. Department of Pediatrics, Memorial Sloan- Kettering Cancer Center, New York, New York. *Cancer* 2006; 107:417-22.
19. Il Joon Moon, Ryung Kim Ki, et al. N-Acetylcysteine and N-Nitroarginine Methyl Ester Attenuate Carboplatin-Induced Ototoxicity in Dissociated Spiral Ganglion Neuron Cultures. *Clin Exp Otorhino* March 2011;4(1): 11-17.
20. Oliver Paris Sergio D. Pruebas clínicas mediante diapasones: Una excelente herramienta diagnóstica. *Rev Fac Med UNAM Enero-Febrero*, 2000; 43(1): 16-18.
21. Gurney James G., Bass Johnnie K., St Jude Children's Research Hospital, Memphis, New International Society of Pediatric Oncology Boston Ototoxicity Grading Scale or Pediatric Oncology: Still Room for Improvement. *J Clin Oncol* July 1 2012; 30(19): 1-4.
22. Taha Muhamad, Plaza Guillermo .Servicio de Otorrinolaringología. Hipoacusia neurosensorial: diagnóstico y tratamiento. Hospital de Fuenlabrada. Madrid Julio 2011: 63-70.

23. Birch JM, Marsden HB. A classification scheme for childhood cancer. *Int J Cancer* 1987; 40(5): 620-624.
24. Venes D. *Diccionario Enciclopédico Taber de ciencias de la salud U.S.A.:DAE*; 2008.
25. Viladiu P. *Diccionario oncológico: abreviaturas, siglas y acrónimos*. Barcelona: JIMS, 1993.

Anexos

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

México, D.F. a _____ de _____ del 2013.

Por medio de la presente autorizo que mi hijo (a):

Con Número de Seguridad Social:

Participe en el protocolo de investigación titulado:

Factores de riesgo y hallazgos clínicos de ototoxicidad asociados con alteraciones audiométricas en pacientes mayores de cinco años de edad que recibieron tratamiento con compuestos platinados en el Servicio de Oncología Pediátrica

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número:

El objetivo del estudio es:

Evaluar el estado de salud auditivo niños mayores de 5 años con cáncer que recibieron cisplatino o carboplatino mediante la valoración con audiometría y si hay alguna alteración determinar si existe algún factor relacionado.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

Responder algunas preguntas acerca de mi hijo(a), permitir que se revise su expediente clínico, su carnet de Quimioterapia y se realicen las pruebas de Weber y Rinne mediante diapason así como estudio de audiometría.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias derivados de la participación de mi hijo(a) en el estudio, que son los siguientes:

Los derivados de la realización del estudio audiométrico.

También declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles beneficios:

Conocer el estado de salud auditiva de mi hijo(a).

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para el tratamiento de mi hijo(a), así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibimos en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se identificará a mi hijo(a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con la privacidad de mi hijo(a) serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

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

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable

Testigos:

Nombre y firma

Nombre y firma

En caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio comunicarse al teléfono:

5724 59 00, Ext 23375

Anexo #1

Factores de riesgo y manifestaciones clínicas de ototoxicidad asociadas con alteraciones audiométricas en pacientes mayores de cinco años de edad que recibieron tratamiento con compuestos platinados en el Servicio de Oncología pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza"

HOJA DE RECOLECCIÓN

Nombre		Edad	
NSS		Teléfono	
		Género	
Variables del Estudio			Codificación
<i>Diagnóstico Oncológico</i>			
<i>Fecha de Diagnóstico</i>			
<i>Fecha de Inicio QT</i>	/	/	
<i>F de Término QT</i>	/	/	
<i>Platinado Recibido</i>	Cisplatino	Carboplatino	
<i>Dosis Acumulada</i>	g/m ²		
<i>Número de Recaídas</i>			
<i>Uso de Radioterapia</i>	Sí	No	
<i>Qx Cerebro u Oído</i>	Sí	No	
<i>Uso Aminoglucósido</i>	Sí	No	
<i>Uso Diurético de Asa</i>	Sí	No	
<i>Algiacusia</i>	Sí	No	
<i>Acúfenos</i>	Sí	No	
<i>Vértigo</i>	Sí	No	
<i>Plenitud Aural</i>	Sí	No	
<i>Hipoacusia en Ruido Ambiente</i>	Sí	No	
<i>Evaluación Audiológica Previa</i>	Sí	No	
GRADOS DE BROCK	0	1	2
			3
			4
Resultado de Pruebas Audiométricas			
Oído	Rinne		Weber
<i>Derecho</i>	Positivo	Negativo	Lateraliza
<i>Izquierdo</i>	Positivo	Negativo	No Lateraliza
			Lateraliza
			No Lateraliza

Anexo #2