



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

HOSPITAL DEL NIÑO DIF

**VITAMINA E COMO PROTECTOR OTOTÓXICO DE EFECTO ADVERSO POR
CISPLATINO EN HOSPITAL NIÑO DIF**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO :

PEDRO GARCÍA LEMUS

ASESORES DE TESIS:

DR. JUAN PABLO NUÑEZ MONDRAGÓN

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA

PROFESORA INVESTIGADORA

DR MANUEL SÁNCHEZ GUTIÉRREZ PROFESOR

INVESTIGADOR

PERIODO DE ESPECIALIDAD MARZO 2015 – FEBRERO 2018

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

"Vitamina E como protector ototóxico de efecto adverso por cisplatino en el Hospital Niño DIF"

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA, QUE SUSTENTA EL MÉDICO CIRUJANO:

PEDRO GARCÍA LEMUS

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, ENERO 2018

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M. C. ESP. ADRIAN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UAEH

M. C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M. C. ESP. DULCE CAROLINA GONZALEZ CARRERA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DRA. JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA
ASESOR UNIVERSITARIO

DR. MANUEL SÁNCHEZ GUTIÉRREZ
ASESOR UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DRA. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DR. ARTURO OROZCO FABRE
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

DRA. ALICIA HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

DR. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
JEFE DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO
ASESOR MEDOTODOLÓGICO



Handwritten signatures in blue ink over the stamps and lines. The signatures are for the members of the reception exam jury.

Handwritten signatures in black ink over the stamps and lines. The signatures are for the members of the Hospital del Niño DIF Hidalgo.



Pachuca Hgo a 13 de Febrero de 2018.

Asunto: Aceptación de Protocolo de Investigación.

Dr. PEDRO GARCIA LEMUS.


Médico Residente de 3er año.

Presente.

Por medio de la presente informo a Usted que derivado del análisis realizado en el Comité al protocolo de investigación que propone titulado "VITAMINA E COMO PROTECTOR DE EFECTOS ADVERSOS DEL CISPLATINO" ha sido aceptada para llevar a fase de recolección de datos el cual queda registrado con el número 181.

Sin más por el momento agradezco la atención a la presente.

Atentamente:



Dr. Alberto V. Leth Martínez.

Presidente del Comité de Ética en Investigación del HNDIF.

ÍNDICE

Índice de gráficos	4
Resumen	5
Abstract	6
I. Marco teórico	7
1.1 Mecanismo de acción del cisplatino.....	7
1.2 Farmacocinética	7
1.3 Efectos secundarios del cisplatino.....	8
1.4 Ototoxicidad.....	8
1.5 Incidencia	9
1.6 El cisplatino induce pérdida de audición neurosensorial	10
1.7 Hipoacusia conductiva vs. neurosensorial.....	10
1.8 Mecanismo de la pérdida auditiva neurosensorial inducida por cisplatino	10
1.9 Clasificación de la pérdida de audición.....	11
1.10 Prevalencia de pérdida auditiva neurosensorial inducida por cisplatino	11
1.11 Características de la ototoxicidad inducida por cisplatino	12
1.12 Vitamina E	12
1.13 Farmacocinética	13
II. Planteamiento del problema	14
III. Hipótesis.....	16
IV. Objetivos	17
4.1 Objetivo general:.....	17
4.2 Objetivos específicos:	17
V. Justificación.....	18
VI. Marco metodológico	20
6.1 Análisis Estadístico	20
6.2 Nivel de investigación:.....	20
6.2.1 Investigación descriptiva:.....	20
6.3 Diseño de Investigación:	20
6.3.1 Investigación de campo:.....	20
6.3.2 Transversal y Analítico	21
6.4 Población y muestra	21
6.4.1 Población:.....	21
6.4.2 Tipo de muestra:.....	21
VII. Criterios de inclusión:	22

VIII.	Criterios de exclusión:.....	22
IX.	Aspectos éticos de la investigación:.....	23
9.1	Ley general de salud.....	23
X.	Declaración de Helsinki de la Amm - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.....	23
10.1	Principios generales.....	23
10.2	Requisitos científicos y protocolos de investigación.....	24
10.3	Comités de ética de investigación	25
10.4	Privacidad y confidencialidad	25
XI.	Resultados	26
Gráfica 1.	Distribución de edad en años.	28
Gráfica 2.	Distribución del número de pacientes en relación al género.	29
Gráfica 3.	Frecuencia por pacientes de acuerdo a la edad en años.....	30
Gráfica 4.	Distribución de pacientes de acuerdo a la dosis total acumulada de cisplatino recibida.....	31
Gráfica 5.	Distribución de pacientes de acuerdo al número de cursos recibidos de cisplatino.	32
Gráfica 6.	Distribución de pacientes de acuerdo al tipo de administración de cisplatino.	33
Gráfica 7.	Distribución de pacientes con sordera y sin sordera al término del ciclo de quimioterapia con cisplatino.	34
Gráfica 8.	Distribución de pacientes de acuerdo al tipo de neoplasia.	35
Gráfica 9.	Relación sordera vs. número de cursos de cisplatino recibidos durante el tratamiento de quimioterapia de acuerdo a tipo de tumor histológico.	36
Gráfica 10.	Relación sordera vs. dosis total acumulada de cisplatino recibido durante el tratamiento de quimioterapia de acuerdo a tipo de tumor histológico.	37
Gráfica 11.	Relación sordera vs. tipo de administración recibida durante el tratamiento de quimioterapia de acuerdo a tipo de tumor histológico.	38
Gráfica 12.	Relación sordera vs. dosis de vitamina E recibida durante todo el tratamiento de quimioterapia que corresponde de acuerdo al tipo de neoplasia.	39
Gráfica 13.	Relación sordera vs. tipo de neoplasia.	40
XII.	Discusión.....	41
XIII.	Conclusiones	43
XIV.	recomendaciones	43
XV.	Referencias.....	44
XVI.	Anexos.....	46
16.1	Variables	46
16.2	Hoja de recolección de datos.....	47
16.3	Calendario de Actividades	48

Índice de gráficos

Gráfica 1. Distribución de edad en años.	28
Gráfica 2. Distribución del número de pacientes en relación al género.	29
Gráfica 3. Frecuencia por pacientes de acuerdo a la edad en años.	30
Gráfica 4. Distribución de pacientes de acuerdo a la dosis total acumulada de cisplatino recibida.	31
Gráfica 5. Distribución de pacientes de acuerdo al número de cursos recibidos de cisplatino.	32
Gráfica 6. Distribución de pacientes de acuerdo al tipo de administración de cisplatino.	33
Gráfica 7. Distribución de pacientes con sordera y sin sordera al término del ciclo de quimioterapia con cisplatino.	34
Gráfica 8. Distribución de pacientes de acuerdo al tipo de neoplasia.	35
Gráfica 9. Relación sordera vs. número de cursos de cisplatino recibidos durante el tratamiento de quimioterapia de acuerdo a tipo de tumor histológico.	36
Gráfica 10. Relación sordera vs. dosis total acumulada de cisplatino recibido durante el tratamiento de quimioterapia de acuerdo a tipo de tumor histológico.	37
Gráfica 11. Relación sordera vs. tipo de administración recibida durante el tratamiento de quimioterapia de acuerdo a tipo de tumor histológico.	38
Gráfica 12. Relación sordera vs. dosis de vitamina E recibida durante todo el tratamiento de quimioterapia que corresponde de acuerdo al tipo de neoplasia.	39
Gráfica 13. Relación sordera vs. tipo de neoplasia.	40

Resumen

Introducción: La terapia basada en cisplatino ha demostrado ser una buena alternativa para tratar una variedad de enfermedades pediátricas malignas, desafortunadamente uno de los efectos adversos más importantes es la sordera, la vitamina E, protege la integridad de las membranas. Al término del ciclo de quimioterapia los pacientes presentan sordera que repercute en su vida social por lo que es de suma importancia disminuir o prevenir este efecto adverso. **Objetivo:** evaluar el beneficio de la vitamina E como protector de la ototoxicidad secundaria a cisplatino evaluando los porcentajes y las frecuencias para el desarrollo de sordera y la relación que existe entre la dosis total acumulada, número de cursos y tipo de administración de cisplatino. **Material y métodos:** Se realizó un estudio, retrospectivo y descriptivo, en pacientes que recibieron cisplatino mayor o menor a 300mgm^2 como dosis total acumulada, se incluyeron 29 pacientes pretendiendo demostrar la relación que guarda la administración preventiva de vitamina E durante todo el tratamiento. **Resultados:** Se obtiene mayor incidencia de sordera en tumores germinales, así mismo se observa que los pacientes a quienes se les administró cisplatino en infusión presentan una mayor incidencia de desarrollar sordera en un 54%, así como los que recibieron una dosis total acumulada mayor a 300mgm^2 ($p=0.075$) a pesar de la administración de vitamina E. **Conclusiones:** La vitamina E no tuvo el efecto protector esperado para disminuir el riesgo de pérdida auditiva secundaria a administración de cisplatino, se observa que hay otros factores que contribuyen a predisponer el desarrollo de la pérdida de la audición.

Palabras clave: vitamina E, cisplatino, ototoxicidad.

Abstract

Introduction: Cisplatin-based therapy has proven to be a good alternative to treat a variety of malignant pediatric diseases, unfortunately one of the most important adverse effects is deafness, vitamin E, protects the integrity of the membranes. At the end of the chemotherapy cycle, patients have deafness that affects their social life, so it is very important to reduce or prevent this adverse effect. **Objective:** evaluate the benefit of vitamin E as a protector of ototoxicity secondary to cisplatin, evaluating the percentages and frequencies for the development of deafness and the relationship between total cumulative dose, number of courses and type of cisplatin administration. **Material and methods:** a retrospective and descriptive study was carried out in patients who received cisplatin greater than or less than 300mgm^2 as the total cumulative dose, 29 patients were included, trying to demonstrate the relationship between the preventive administration of vitamin E during the whole treatment. **Results:** Higher incidence of deafness in germ cell tumors is obtained. And it is observed that patients who were administered cisplatin infusion have a higher incidence of developing deafness up to 54%, as well as those who received a total cumulative dose greater than 300mgm^2 ($p = 0.075$) despite the use of vitamin E. **Conclusions:** Vitamin E did not have the protective effect expected to reduce the risk of hearing loss secondary to cisplatin administration, it is observed that there are other factors that contribute to predispose the development of hearing loss.

Key words: vitamin E, cisplatin, ototoxicity.

I. Marco teórico

El cisplatino es un derivado del platino, fármaco de suma importancia para el tratamiento del cáncer, ya que un gran número de pacientes puede alcanzar la curación tras su administración. El cisplatino presenta un átomo de platino con dos átomos de cloro y dos grupos amino. Se administra por vía intravenosa altera la configuración tridimensional de la molécula de ADN, es un fármaco no específico del ciclo celular. Es el fármaco con más alto potencial de emetogenicidad, comienza a 1 a 2 horas del inicio del tratamiento y el efecto se mantiene hasta las 48hrs después de su administración. La neuro toxicidad es dependiente de la dosis acumulativa, la más llamativa es la neuropatía periférica. Se ha descrito ototoxicidad que consiste en la aparición de acufenos e hipoacusia, el órgano diana es el órgano de Corti, puede potenciarse por otros ototóxicos y es irreversible. La mielo toxicidad se manifiesta por leucopenia y trombocitopenia moderada, se asocia con anemia. La toxicidad más específica es la renal, que es dependiente de la dosis, presentando toxicidad tubular. Entre su amplio espectro de actuación destaca la eficacia en los tumores de células germinales, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y tratamiento paliativo de tumores de origen epitelial.³⁵

1.1 Mecanismo de acción del cisplatino

El cisplatino es un compuesto de platino antineoplásico. Fue el primer fármaco de su clase, y como tal, es el más ampliamente estudiado. Otros compuestos que contienen platino actualmente utilizados para tratar el cáncer incluyen carboplatino y oxaliplatino. Agentes de platino ejercen su efecto mediante la interferencia con la división celular o mitosis. Lo hacen mediante la formación de complejos de platino dentro de las células. Los complejos causan reticulación entre y dentro de cadenas de ADN, esto daña el ADN de las células y evita la mitosis celular que se produzcan. También activa vías de la apoptosis para causar la muerte celular.^{1, 3, 4}

1.2 Farmacocinética

Después de la administración intravenosa, el cisplatino tiene una semivida >24hrs. Más de 90% del platino en la sangre se une de manera covalente con las proteínas plasmáticas.

Existen concentraciones altas de cisplatino en los riñones, hígado, intestino y testículos; el cisplatino penetra poco en el SNC. Sólo una pequeña parte del fármaco se excreta por vía renal en las primeras 6hrs; para las 24hrs, ya se excretó hasta 25%, pero a los cinco

días se recupera en la orina hasta 43% de la dosis administrada, la mayor parte unida de manera covalente con proteínas y péptidos. La excreción biliar o intestinal del cisplatino es mínima.³¹

1.3 Efectos secundarios del cisplatino

Los efectos secundarios comunes de cisplatino incluyen náuseas, vómitos, disminución del apetito, sabor metálico, alopecia, y tinnitus. También puede causar trastornos electrolíticos en los niños, incluyendo hipomagnesemia, hipopotasemia e hipocalcemia. Otros efectos adversos más graves de cisplatino incluyen nefrotoxicidad, neuropatía periférica, supresión de la médula ósea aguda y ototoxicidad. Durante el tratamiento con cisplatino, los niños son monitoreados para la mayoría de estas toxicidades. Pruebas de la función renal, incluyendo la tasa de filtración glomerular, nitrógeno ureico en sangre, y el aclaramiento de creatinina, se miden para monitorear nefrotoxicidad; evaluaciones físicas para detectar cualquier neuropatía periférica y hemograma completo para monitorear mielo supresión inducida por cisplatino.^{1,3,4}

1.4 Ototoxicidad

Ha sido observada en hasta un 31% de pacientes tratados con una única dosis de Cisplatino 50 mg/m² y se manifiesta a través de tinnitus y/o pérdida de la audición en el rango de alta frecuencia (4.000 a 8.000 Hz). Puede ocurrir ocasionalmente, una pérdida en la habilidad de escuchar los tonos de una conversación normal. Sordera raramente ha sido reportada después de una dosis inicial de cisplatino. Los efectos ototóxicos pueden ser más severos en niños que reciben cisplatino. La pérdida de la audición puede ser unilateral o bilateral y puede hacerse más severa con la repetición de las dosis. No está determinado si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. Los efectos ototóxicos pueden estar relacionados con las concentraciones plasmáticas pico de cisplatino. Debe realizarse antes de comenzar con la terapia y antes de las dosis subsiguientes de cisplatino un cuidadoso monitoreo de audiometría. También ha sido reportada toxicidad vestibular. La ototoxicidad puede ser más severa en pacientes tratados con otras drogas que posean potencial nefrotóxico.

La ototoxicidad es el segundo efecto neurotóxico más común relacionado con el cisplatino, se caracteriza por una pérdida auditiva neurosensorial dependiente de la dosis, de alta frecuencia, casi siempre bilateral e irreversible, y a menudo acompañada de tinnitus y vértigo. Sin embargo, la incidencia exacta de tinnitus no está claro.^{5,6,7}

1.5 Incidencia

Aunque la ototoxicidad se comunica típicamente después de la administración intravenosa de cisplatino, también se ha visto después del uso intraperitoneal.⁸

La variable informó que la incidencia está relacionada con los criterios diagnósticos específicos utilizados para definir ototoxicidad, la dosis total de cisplatino, el uso de tratamientos concomitantes ototóxicos, la población en estudio, y posiblemente heredado polimorfismos en los genes del metabolismo de drogas.

La influencia de la dosis acumulada de cisplatino se demostró en un análisis de pruebas audiométricas de 488 hombres norteamericanos supervivientes de tumores de células germinales. La pérdida auditiva se definió de acuerdo con los criterios de la American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) como un umbral de audición en cualquier frecuencia (0,25 a 12 kHz) que superó los 20 dB para cualquiera de las orejas. En una mediana de 51 meses después de la quimioterapia, la pérdida de la audición se encontró en el 80 por ciento de los sobrevivientes, y el 18 por ciento tenía grave o profunda pérdida de la audición. El aumento de la dosis acumulativa de cisplatino (mediana 400 mg/m², rango 200 a 800 mg/m²) se relacionó significativamente con la pérdida auditiva a 4, 6, 8, 10 y 12 kHz. Cada 100 mg/m² de aumento en la dosis acumulada resultó en un deterioro de 3,2 dB en el umbral auditivo ajustado por edad y las dosis acumulativas de cisplatino > 300 mg / m² se asociaron con mayor severidad de la pérdida auditiva que las dosis más bajas (odds ratio 1,59 p = 0,0066). Tinnitus (que fue informado por el 40 por ciento de los sobrevivientes) también se correlacionó significativamente con la reducción de la audición en cada frecuencia.

La ototoxicidad puede ser particularmente grave en los niños. Los cofactores que contribuyen a la neurotoxicidad incluyen la edad más temprana (particularmente <5 años), el uso de la irradiación craneal, el diagnóstico de un tumor del sistema nervioso central, la disminución de la función renal, altas dosis acumulativas de compuestos de platino y el uso de carboplatino además del cisplatino como parte del régimen de tratamiento. Si la duración de la infusión más larga se asocia con una menor incidencia de platino inducida por la ototoxicidad no está claro. Aunque los niños pueden tener una capacidad de mejora ligeramente mayor una vez que el tratamiento se interrumpe, la deficiencia auditiva profunda no es infrecuente y puede interferir con el posterior desarrollo del habla y el lenguaje.^{9,10,11,12}

1.6 El cisplatino induce pérdida de audición neurosensorial

Anatomía del oído humano se divide en externo, medio, y los segmentos del oído interno. El oído externo incluye el pabellón auricular y el conducto auditivo externo; el oído medio está formado por el tímpano y los huesecillos óseos (martillo, yunque y estribo); y el oído interno consiste en la ventana oval, la cóclea (que alberga el órgano responsable de la audición), los canales semicirculares, y el vestíbulo (que son responsables de balance y equilibrio).

Una vez que una onda de sonido viaja a través del canal auditivo externo y en el oído medio, hace que la membrana timpánica vibre. Cuando la ventana oval comienza a vibrar, hace que el fluido en la cóclea oscile a lo largo del órgano de Corti, que se alinea con las células ciliadas que sirven como nuestros receptores auditivos. Cuando las células ciliadas son estimuladas por estos movimientos de fluidos, que transmiten los impulsos nerviosos a través del nervio vestíbulo coclear. A partir de ahí, los impulsos nerviosos viajan al lóbulo temporal centros de procesamiento auditivo del cerebro, y la audición se percibe.

1.7 Hipoacusia conductiva vs. neurosensorial

La pérdida de audición se divide en dos clasificaciones: conductiva o neurosensorial. La pérdida auditiva conductiva se produce cuando hay una avería en algún lugar de la vía auditiva de las secciones del oído externo o medio, a menudo un bloqueo en el canal exterior debido al cerumen excesivo o la acumulación de líquido en el espacio del oído medio como consecuencia de la otitis media. La pérdida auditiva neurosensorial se produce cuando hay un mal funcionamiento en la vía auditiva en el oído interno. La investigación sugiere que el cisplatino causa daño a las células ciliadas que recubren el órgano de Corti en el oído interno, lo que resulta en una pérdida auditiva neurosensorial.

1.8 Mecanismo de la pérdida auditiva neurosensorial inducida por cisplatino

Los objetivos principales de la ototoxicidad relacionada con cisplatino y carboplatino son las células ciliadas externas en el órgano de Corti y el epitelio vascularizado en la pared lateral de la cóclea.

Esta diferencia en el riesgo de ototoxicidad con oxaliplatino se atribuye a la menor absorción coclear en comparación con cisplatino.

1.9 Clasificación de la pérdida de audición

Actualmente se utilizan varios sistemas de clasificación de ototoxicidad. Hay una variabilidad sustancial en la definición de los grados entre las escalas, y algunos están diseñados para su uso en niños y otros para adultos. No hay consenso sobre la herramienta óptima ni la frecuencia de la evaluación, aunque un análisis sugiere superioridad para la escala de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP).

Aunque los científicos todavía están tratando de dilucidar el mecanismo exacto de ototoxicidad neurosensorial inducida por cisplatino en los seres humanos, los modelos animales proporcionan una idea de la fisiopatología subyacente de ototoxicidad del cisplatino. Los investigadores están utilizando los estudios en animales para determinar si el cisplatino activa la apoptosis en células ciliadas que recubren el órgano de Corti, examinaron el efecto del cisplatino en las células ciliadas del oído interno de 36 ratas y encontraron que el cisplatino aumentó la actividad de una enzima específica llamada Capasa-3/7. Capasa-3/7 es una enzima apoptótica, tras la activación inicia una cascada de eventos que resulta en la muerte celular en la cóclea.⁹⁻²⁰

1.10 Prevalencia de pérdida auditiva neurosensorial inducida por cisplatino

Diversos estudios han evidenciado la informaron la prevalencia de pérdida de audición, que varió ampliamente entre 0% y 90.1%. Tres estudios, en los que podría haber incluso superposición completa en los participantes incluidos, no proporcionó una definición de pérdida auditiva. Sin embargo, cuando se incluyeron solo estudios que proporcionaron una definición de pérdida de audición, la prevalencia de la pérdida auditiva aún variaba considerablemente entre 1.7% y 90.1%. Sin embargo, los estudios usaron diferentes definiciones de pérdida auditiva.³⁰

Esta revisión sistemática muestra que los niños tratados con platino están en riesgo de desarrollar pérdida de audición, pero la prevalencia y los factores de riesgo siguen sin estar claros, basado en la evidencia actual disponible solo podemos aconsejar que los niños tratados con los análogos de platino se analizan para ototoxicidad con el fin de hacer posible el diagnóstico de pérdida de audición temprano y tomar las medidas apropiadas. Sin embargo, no podemos dar recomendaciones para protocolos de seguimiento específicos, incluida la frecuencia de las pruebas.³⁰

1.11 Características de la ototoxicidad inducida por cisplatino

Resultados de ototoxicidad inducida por cisplatino en la pérdida de audición de alta frecuencia en los niños. La pérdida auditiva se clasifica por un sistema de clasificación que va desde grado 1 al grado 4:

-Grado 1: se caracteriza por la pérdida de audición menos severa donde los niños tienen dificultad para oír solamente sonidos de alta frecuencia, incluidos los de 40 dB y superior a 8000 Hertz.

-Grado 2: 40dB a 4000Hz.

-Grado 3: 40dB a 2000Hz.

-Grado 4: se caracteriza por la pérdida de audición más severa, donde los niños tienen dificultad para oír ambos sonidos de alta y baja frecuencia, entre ellos los de 40 db a 1000Hz. Los estudios demuestran que mientras que los niños que reciben cisplatino pueden desarrollar diversos grados de pérdida de la audición, la mayoría de los niños desarrollan ototoxicidad o pérdida de la audición de alta frecuencia.

Se encontró que, de 52 niños, 33 (63%) desarrollaron Grado 1, 13 (25%) desarrollaron Grado 2, y sólo 6 (12%) desarrollaron grado 3 o 4.³⁰

1.12 Vitamina E

Modelos animales sugieren un potencial efecto protector de la vitamina E contra la ototoxicidad inducida por cisplatino. Sólo se dispone de datos limitados en humanos. Un ensayo doble ciego asignó aleatoriamente a 108 pacientes que iniciaron el tratamiento para un tumor sólido con cisplatino para recibir vitamina E (400mg diarios) o un placebo idéntico, con ambos tratamientos administrados diariamente durante cisplatino y durante tres meses a partir de entonces. Lamentablemente, sólo 23 se incluyeron en el análisis final; 40 se abandonaron tempranamente (predominantemente debido a la progresión de la enfermedad), 27 fueron excluidos debido a que la dosis acumulada de cisplatino fue $<300 \text{ mgm}^2$ y de los 41, 18 restantes completaron sólo una visita y no fueron incluidos en el análisis estadístico. En la audiografía de un mes, el grupo control tuvo una pérdida auditiva significativa en ambos oídos, mientras que no hubo cambios significativos en el grupo activo. La interpretación de este ensayo está severamente limitada por el alto número de abandonos y la falta de información sobre la pre-intervención y la post-intervención de los niveles séricos de vitamina E.^{25,26}

1.13 Farmacocinética

El alfa-tocoferol tiene una gran similitud estructural con la forma 6-cromanol coenzima Q, con la cual comparte actividad biológica en varios sistemas.

Al actuar como antioxidante, previene la degradación de las membranas celulares, evitando la oxidación de los constituyentes celulares esenciales; en concreto, previene la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados. En sus funciones antioxidantes, esta vitamina se encuentra estrechamente relacionada con el ácido ascórbico.

Su absorción vía oral depende de la presencia de bilis, su absorción se reduce en afecciones que cursan con malabsorción, en neonatos prematuros con bajo peso al nacer y conforme la dosificación aumenta. Los preparados miscibles en agua se absorben mejor que los oleosos. Su metabolismo se lleva a cabo en el hígado para formar glucurónidos y se elimina principalmente por la bilis.^{32, 33}

II. Planteamiento del problema

Con base en los antecedentes, es observable que la prevalencia e incidencia de los pacientes con cáncer tiende a incrementarse progresivamente, así como la supervivencia de estos es cada vez mayor, sin embargo, todos los antineoplásicos utilizados en los tratamientos prolongados y las altas dosis aumentan el riesgo de toxicidad, ya sea en agudo y de manera crónica, por lo que resulta la necesidad de prevenir o disminuir este riesgo.

Diversos estudios informaron la prevalencia de pérdida de audición, que varió ampliamente entre 0% y 90.1%. Tres estudios, en los que podría haber incluso superposición completa en los participantes incluidos, no proporcionó una definición de pérdida auditiva. Sin embargo, cuando se incluyeron sólo estudios que proporcionaron una definición de pérdida de audición, la prevalencia de la pérdida auditiva aún variaba considerablemente entre 1.7% y 90.1%. Sin embargo, los estudios usaron diferentes definiciones de pérdida auditiva.³⁰

Esta revisión sistemática muestra que los niños tratados con platino están en riesgo de desarrollar pérdida de audición, pero la prevalencia y los factores de riesgo siguen sin estar claros, basado en la evidencia actual disponible solo podemos aconsejar que los niños tratados con los análogos de platino se analizan para ototoxicidad con el fin de hacer posible el diagnóstico de pérdida de audición temprano y tomar las medidas apropiadas. Sin embargo, no podemos dar recomendaciones para protocolos de seguimiento específicos, incluida la frecuencia de las pruebas.³⁰

Si bien ya hay información no concluyente en diferentes países acerca de la vitamina E como anti-oxidante, para ayudar a prevenir los efectos del cisplatino, y al ser una droga muy utilizada en nuestro medio, es necesario saber si realmente la ototoxicidad es prevenible para así continuar con la administración de vitamina E o de lo contrario suspenderla del tratamiento para reducir el costo de los tratamientos al ser innecesario y buscar otras alternativas.

2.1 Pregunta de investigación:

¿La Vitamina E administrada a pacientes quienes se encuentran en tratamiento con Cisplatino disminuye el riesgo de ototoxicidad?

III. Hipótesis

La vitamina E siendo un antioxidante protege la función auditiva, por lo tanto, previene la ototoxicidad secundaria a cisplatino.

IV. Objetivos

4.1 Objetivo general:

Evaluar el beneficio de la vitamina E como protector de la ototoxicidad secundaria por cisplatino, estudiando la relación que existe entre la administración de vitamina E y el tipo de administración, número de cursos y dosis total acumulada de Cisplatino en niños del Hospital Niño DIF.

4.2 Objetivos específicos:

- Recabar información de los expedientes de pacientes con tumores sólidos que recibieron tratamiento con Cisplatino e identificar el tipo de administración, número de cursos y dosis total acumulada del ciclo de quimioterapia de acuerdo al tipo de tumor.
- Identificar los expedientes de los pacientes sin sordera antes del tratamiento con Cisplatino y que recibieron vitamina E durante la quimioterapia.
- Identificar los expedientes de los pacientes con tumores sólidos que recibieron tratamiento con Cisplatino que desarrollaron ototoxicidad.
- Evaluar la relación que existe entre la pérdida auditiva y la dosis total acumulada de Cisplatino, tipo de administración de cisplatino, número de cursos de Cisplatino, y dosis administrada de vitamina E identificando a los pacientes que presentaron sordera al final del tratamiento.
- Identificar si hubo reducción de ototoxicidad con la administración de vitamina E antes y durante todo el tratamiento con cisplatino.

V. Justificación

Los complejos de antineoplásicos de platino tienen una amplia actividad antineoplásica y se han convertido en la base del tratamiento para diferentes tipos de tumores benignos y malignos. La nefrotoxicidad inducida por el cisplatino se ha disminuido con la hidratación adecuada previa al tratamiento. La ototoxicidad desafortunadamente causada por éste antineoplásico no se altera con la diuresis y se manifiesta por tinnitus y pérdida auditiva.

Se necesita una mayor información sobre la prevalencia y los factores de riesgo que condicionan mayor incidencia en la pérdida de la audición, y, aunque no podemos modificar el tratamiento con cisplatino para las diferentes neoplasias, ya que son protocolos establecidos y que han demostrado su eficacia, es necesario minimizar los efectos secundarios, siendo indispensable la búsqueda de fármacos que ayuden a evitar la sordera.

Los estudios han demostrado que la administración de cisplatino causa ototoxicidad irreversible en niños, en 13 estudios se informó una prevalencia de pérdida auditiva, que varió ampliamente entre 0% y 90.1% (en este estudio la definición de pérdida auditiva no fue la misma), sin embargo, cuando se incluyeron estudios que proporcionaron una definición de pérdida de la audición unánime, la prevalencia de la pérdida auditiva aún variaba considerablemente entre 1.7% y 90.1%.³⁰

No hay ningún estudio en el Hospital del Niño DIF, por lo que consideramos necesario para tener la estadística retrospectiva del número de pacientes beneficiados por el tratamiento preventivo (vitamina E), y en caso de demostrar que no es efectivo buscar otras alternativas.

El uso de vitamina E como protector frente a la toxicidad por cisplatino para disminuir la sordera aún está en controversia, ya que hay estudios donde prueban su efectividad en animales, principalmente ratas y cuyos, sin embargo, en humanos todavía no está bien establecido su beneficio.

El presente trabajo aportará información estadística para demostrar en el campo clínico la funcionalidad de la vitamina E en la prevención y/o reducción de riesgo para

presentar ototoxicidad tras la administración de cisplatino como efecto adverso en pacientes oncológicos y analizar la relación que guarda el tipo de administración, número de cursos y la dosis total acumulada como factores para el incremento en la incidencia de la sordera.

VI. Marco metodológico

6.1 Análisis Estadístico

Se analizan porcentajes, relaciones, frecuencia, y media de todas las variables cuantitativas, teniendo como factores predisponentes; la dosis total acumulada, número de cursos y tipo de administración del cisplatino. Se realizó análisis estadístico en el programa SPSS Statistics versión 22, mediante la prueba de ANOVA para establecer la significancia estadística, donde $p=0.05$ con un intervalo de confianza del 95%.

6.2 Nivel de investigación:

6.2.1 Investigación descriptiva:

Se estudió el comportamiento de la función vestíbulo-coclear que se obtiene tras la administración del antioxidante; vitamina E, antes y durante todo el tratamiento del ciclo de quimioterapia recibido de acuerdo al tipo de tumor, para reducir los efectos de los radicales libres del cisplatino a nivel de oído interno y así lograr prevenir la ototoxicidad, al finalizar el tratamiento recibieron valoración por el servicio de audiología. En el presente estudio 27 pacientes recibieron vitamina E en cápsulas de 100UI y 400UI, de un total de 29 pacientes incluidos en el estudio, a quienes se les administró la vitamina E a una dosis ponderal de 8UI por kilogramo de peso.

6.3 Diseño de Investigación:

6.3.1 Investigación de campo:

Se recolectaron datos de manera retrospectiva, para observar la efectividad de protección de vitamina E a nivel de oído interno contra la ototoxicidad causada por el cisplatino en el Hospital del Niño DIF, la frecuencia de pacientes a quienes se les administró dosis total acumulada mayor y menor a 300 miligramos por metro cuadrado, la frecuencia de pacientes de acuerdo al número de cursos con que recibieron el cisplatino, teniendo como punto de cohorte más y menos de 3 cursos, la frecuencia de pacientes de acuerdo al tipo de administración de cisplatino durante el curso de su enfermedad; infusión contra bolo y la prevalencia de sordera en el Hospital de Niño DIF secundaria a administración de cisplatino. En el presente estudio de 6 pacientes con sordera, 5 de ellos recibieron vitamina E. Esto con la finalidad de realizar recomendaciones de acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio.

6.3.2 Transversal y Analítico

Se midió la prevalencia de ototoxicidad secundaria a cisplatino en una muestra poblacional, y se establecerán las relaciones que existen con las variables, de acuerdo a los resultados.

6.4 Población y muestra

6.4.1 Población:

Pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad con diagnóstico confirmado por histopatología de meduloblastoma, osteosarcoma, tumores germinales y hepatoblastoma que hayan recibido tratamiento a base de cisplatino y se les haya administrado vitamina E en el periodo de exposición a cisplatino.

6.4.2 Tipo de muestra:

6.4.2.1 Muestreo intencional:

Se seleccionaron a pacientes del servicio de oncología pediátrica que hayan recibido tratamiento a base de cisplatino, que estén entre una edad de 0 a 18 años de edad.

VII. Criterios de inclusión:

1. Pacientes de 0 a 18 años de edad que hayan recibido cisplatino.
2. Pacientes que hayan tenido valoración audiológica antes del inicio del tratamiento y valoración al final del tratamiento.
3. Pacientes que tengan como diagnóstico: osteosarcoma, hepatoblastoma, tumores germinales y meduloblastoma.
4. Pacientes que tengan seguimiento en el Hospital del Niño DIF en un periodo de 2008 a 2015.

VIII. Criterios de exclusión:

1. Pacientes que no hayan sido valorados por el servicio de audiología antes del tratamiento y al termino del mismo.
2. Pacientes que hayan recibido ethylol (amifostina) durante el tratamiento con cisplatino.
3. Otras neoplasias que no hayan sido incluidas en criterios de inclusión.
4. Pacientes con daño ótico documentado antes de iniciar tratamiento con cisplatino.

IX. Aspectos éticos de la investigación:

9.1 Ley general de salud.

- Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud.
- Clasificación de la investigación:

La presente investigación se clasifica como “investigación sin riesgo” en base al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para salud, artículo 17.

X. Declaración de Helsinki de la Amm - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

10.1 Principios generales

1. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

2. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

3. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

4. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

5. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

6. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

7. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

8. El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

10.2 Requisitos científicos y protocolos de investigación

9. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

10. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.

10.3 Comités de ética de investigación

11. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio.

10.4 Privacidad y confidencialidad

12. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

XI. Resultados

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en el hospital del niño DIF Hidalgo en un periodo que abarca del 2007 al 2014, siendo este el periodo que tiene registrados a los pacientes en una base de datos que recibieron cisplatino con diagnóstico confirmado por estudio de histopatología de los siguientes tumores: tumor germinal, hepatoblastoma, meduloblastoma, osteosarcoma. Se recabaron un total de 78 expedientes, sin embargo, solo 29 cumplieron con nuestros criterios de inclusión y exclusión para el estudio, de estos 29 pacientes, 2 presentaron defunción secundaria a complicaciones infecciosas completando el esquema de cisplatino y cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión para este estudio. Se documenta en 2 pacientes la no administración de vitamina E durante todo su tratamiento con cisplatino, y se comprueba la administración de vitamina E en el resto de los pacientes, de acuerdo a recetas e indicaciones en el expediente pretendiendo demostrar las frecuencias, distribuciones y relación que guarda la vitamina E como protector frente a la ototoxicidad secundaria a cisplatino.

Se realizó recolección de datos en expedientes clínicos electrónicos, se verificó la realización de audiometría en todos los pacientes previa y después del tratamiento. Para nuestro estudio solicitamos la colaboración del servicio de audiología quienes nos apoyaron con la interpretación de los diferentes resultados de las audiometrías para poder determinar a los pacientes con daño irreversible secundario al cisplatino, teniendo todos los pacientes incluidos en el estudio una valoración previa a la administración de cisplatino y al termino del ciclo de cisplatino, representando el daño auditivo en porcentaje: <50% pérdida auditiva irreversible, >70% sin pérdida auditiva, de acuerdo a la interpretación de las audiometrías realizadas por el servicio de audiología del Hospital del Niño DIF.

Se encuentran factores que pueden influir en la toxicidad del cisplatino como es el tipo de administración, número de cursos, dosis total acumulada, teniendo relación con el riesgo de desarrollar sordera al término de la quimioterapia administrada con cisplatino. Se obtuvo una prevalencia del 21% de pacientes con sordera, dentro de los cuales corresponden al género femenino el 34% y 66% del género masculino, el 48% son menores de 10 años de edad y el 52% mayores de 10 años de edad de un total de 29 pacientes que fueron incluidos en el estudio, de estos, todos recibieron ciclo de quimioterapia con cisplatino de acuerdo al protocolo de cada tipo de neoplasia, de los

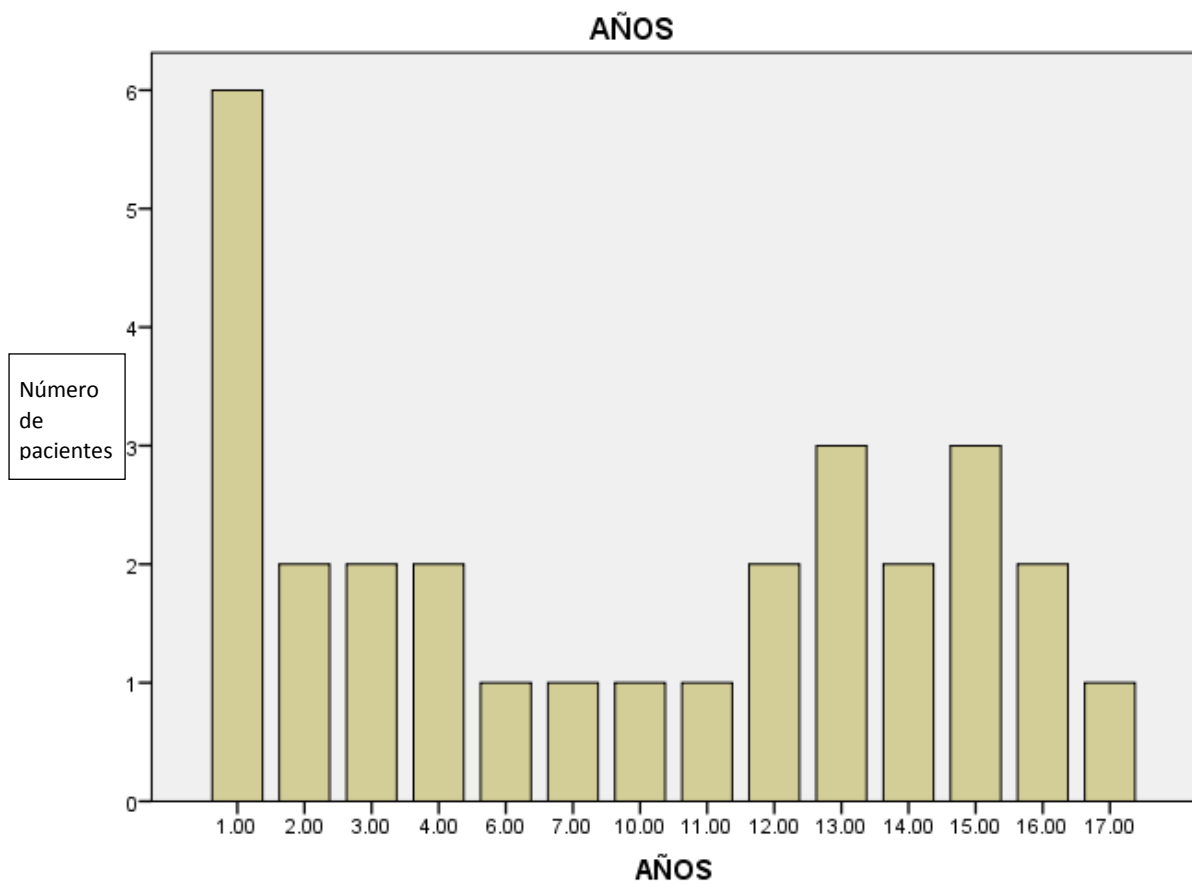
cuales fueron tumores germinales en un 45%, seguido de osteosarcoma en un 24%, hepatoblastoma y meduloblastoma con 21% y 10%, respectivamente. De acuerdo al tipo de tumor se obtiene una mayor pérdida auditiva en tumores germinales, siendo los tumores con una mayor frecuencia en el estudio, seguido del osteosarcoma siendo el tumor que mayor dosis acumulada de cisplatino recibió.

La proporción de pacientes que recibieron dosis total acumulada mayor de 300mgm² es del 83% y menores de 300mgm² fueron del 17%. De acuerdo al número de cursos recibidos de cisplatino se encontró que menos de 3 cursos lo recibieron 34% y más de 3 cursos el 66%, en el 62% se administró el cisplatino en bolo y en el 38% de los pacientes se administró la dosis en infusión.

Según el número de cursos de cisplatino recibidos el 10% presentó sordera con menos de 3 cursos y el 26% presenta sordera con más de 3 cursos recibidos. Los pacientes que recibieron una dosis total acumulada menor a 300mgm² no presentaron sordera, mientras que los pacientes que recibieron más de 300mgm² el 25% presentó sordera, se realizó análisis de resultados donde se obtuvo el riesgo relativo en esta relación, siendo el valor de $p=0.750$, por lo que no hay significancia estadística entre ambos, sin embargo teniendo en cuenta el tipo de administración se obtuvo que el cisplatino en bolo se registró el 6% de pacientes con sordera, y 55% con sordera a los que se administró el cisplatino en infusión de 3 a 6 horas, teniendo el valor de $p=0.071$, por lo que hay significancia estadística entre ambos, teniendo un intervalo de confianza del 95%, realizándose con una prueba estadística ANOVA, por lo que la administración en infusión incrementa la presencia de sordera.

Se realizó también una relación de los pacientes que recibieron vitamina E como prevención de la pérdida de la audición secundaria a la administración del cisplatino y se documentó de los pacientes que recibieron una dosis de 100 unidades de vitamina E el 11% presentó sordera, mientras que los que recibieron 400 unidades de vitamina E presentaron 33% sordera, sin embargo, se observó que hay factores que contribuyen a aumentar el riesgo de adquirir pérdida auditiva al término del cisplatino, como la dosis total acumulada; ya que el 31% de los pacientes que recibieron vitamina E presentaron sordera, en ellos se les administró $>300\text{mgm}^2$ contra el 0% de pérdida auditiva a quienes se les administró $<300\text{mgm}^2$. Al igual influye el tipo de administración, ya que quienes recibieron infusión el 21% presentó sordera contra el 10% que recibió cisplatino en bolos, ambos recibieron vitamina E.

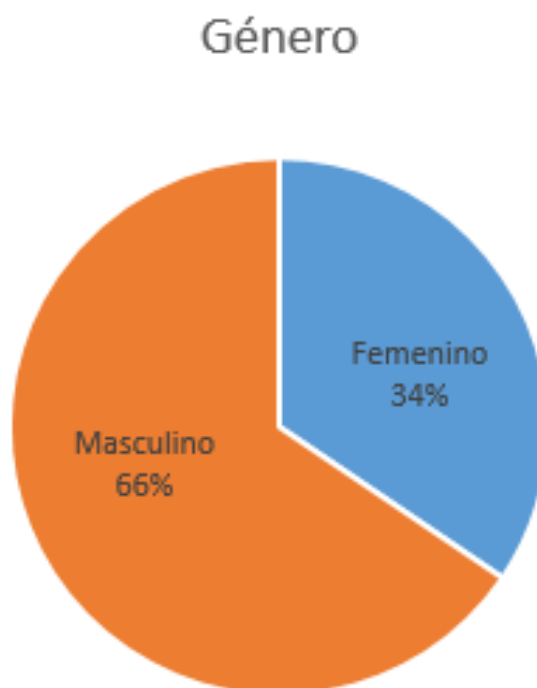
Gráfica 1. Distribución de edad en años.



Fuente: Expedientes de Histoclin del Hospital Niño DIF.

Gráfica 1. De acuerdo a la distribución por edad, se encontró una mayor frecuencia los pacientes con 1 año de edad en el 20.7%, 10.3% 13 y 15 años de edad. Registrando una moda de 1 año de edad, media 8.3 años de edad, mediana de 10 años de edad, de un total de 29 pacientes incluidos en el estudio.

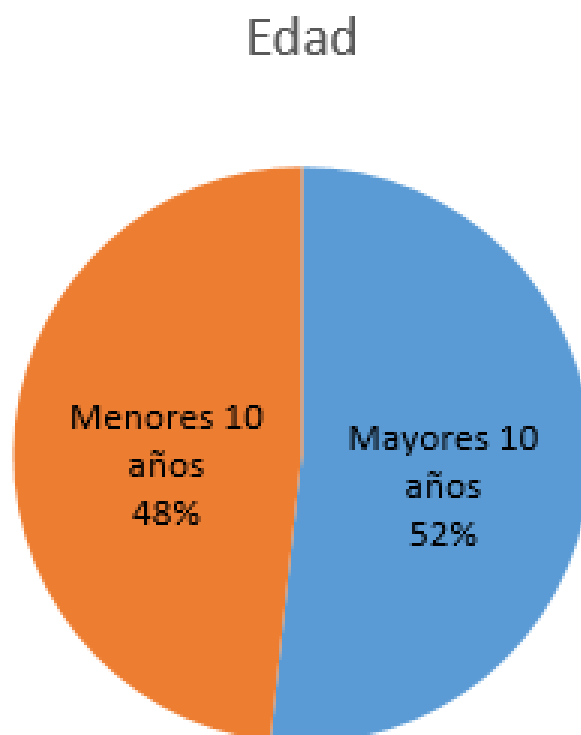
Gráfica 2. Distribución del número de pacientes en relación al género.



Fuente: Expedientes de Histoclin del Hospital Niño DIF.

Gráfica 2. De acuerdo a la distribución del género, se encontró una frecuencia de 10 pacientes del género femenino que corresponde al 34 % y 19 pacientes del sexo masculino que corresponde al 66%, teniendo mayor frecuencia el sexo masculino de un total de 29 pacientes incluidos en el estudio.

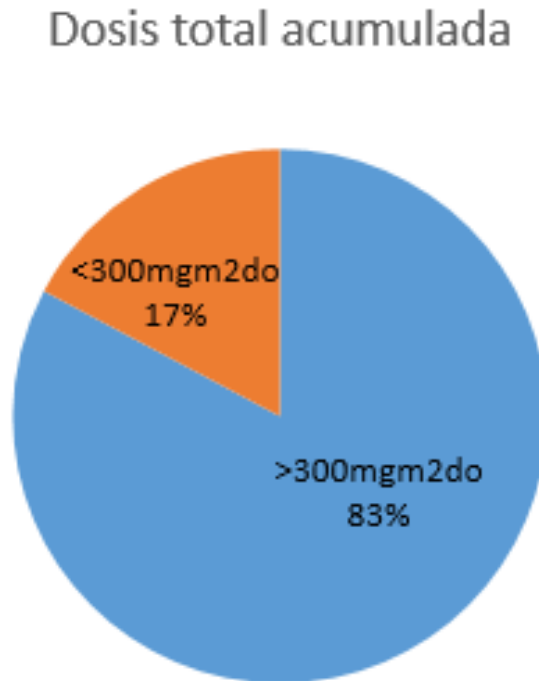
Gráfica 3. Frecuencia por pacientes de acuerdo a la edad en años.



Fuente: Expedientes de Histoclin del Hospital Niño DIF.

Gráfica 3. De acuerdo a la distribución de acuerdo a la edad, se encontró una frecuencia de 14 pacientes menores de 10 años de edad que corresponde al 48% y 15 pacientes mayores de 10 años que corresponde al 52%, siendo más frecuentes los mayores de 10 años de edad de un total de 29 pacientes incluidos en el estudio.

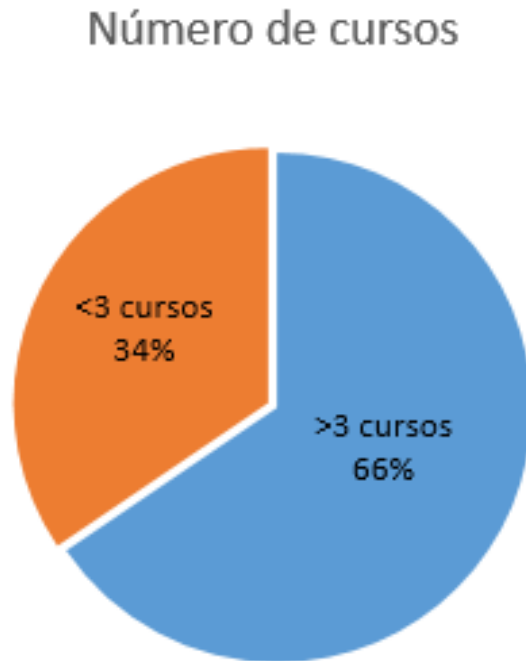
Gráfica 4. Distribución de pacientes de acuerdo a la dosis total acumulada de cisplatino recibida.



Fuente: Expedientes de Histoclin del Hospital Niño DIF.

Gráfica 4. De acuerdo a la dosis total acumulada de cisplatino utilizada en los diferentes tumores de acuerdo a cada protocolo utilizado para cada tipo de tumor, se reporta una frecuencia de 24 pacientes que recibieron un total de más de 300mgm² de superficie corporal que corresponde al 83% y 5 pacientes que recibieron un total menor a 300mgm²scdo que corresponde al 17%, siendo más frecuente la dosis de mayor a 300mgm² de superficie corporal total.

Gráfica 5. Distribución de pacientes de acuerdo al número de cursos recibidos de cisplatino.

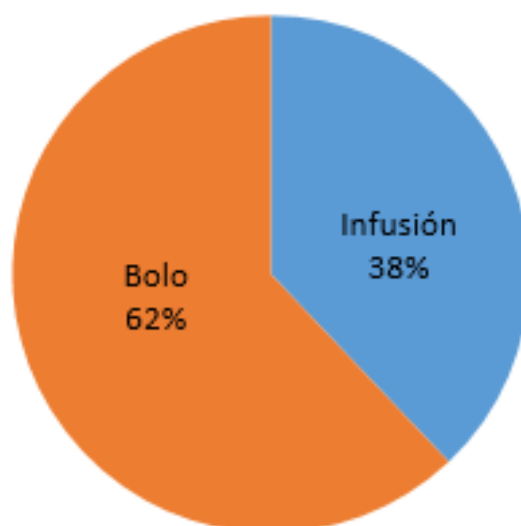


Fuente: Expedientes de Histoclin del Hospital Niño DIF.

Gráfica 5. Distribución de acuerdo al número de cursos que recibieron de cisplatino, se encontró una frecuencia de 10 pacientes con menos de 3 cursos de cisplatino que corresponde al 34% y 19 pacientes con más de 3 cursos de cisplatino que corresponde al 66%, siendo más frecuentes los pacientes que recibieron más de 3 cursos de un total de 29 pacientes incluidos en el estudio.

Gráfica 6. Distribución de pacientes de acuerdo al tipo de administración de cisplatino.

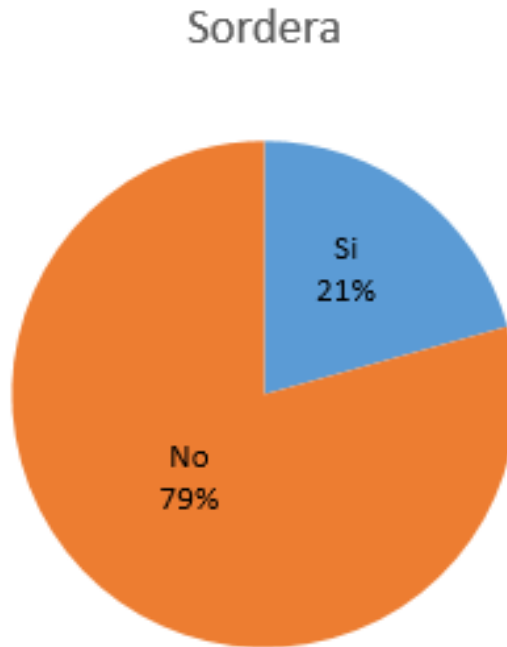
Tipo de administración



Fuente: Expedientes de Histoclin del Hospital Niño DIF.

Gráfica 6. Distribución de acuerdo a el tipo de administración; en bolo una frecuencia de 18 pacientes, que corresponde al 62% y 11 pacientes que recibieron infusión de cisplatino que corresponde al 38%, siendo más frecuentes la administración en bolo de un total de 29 pacientes incluidos en el estudio.

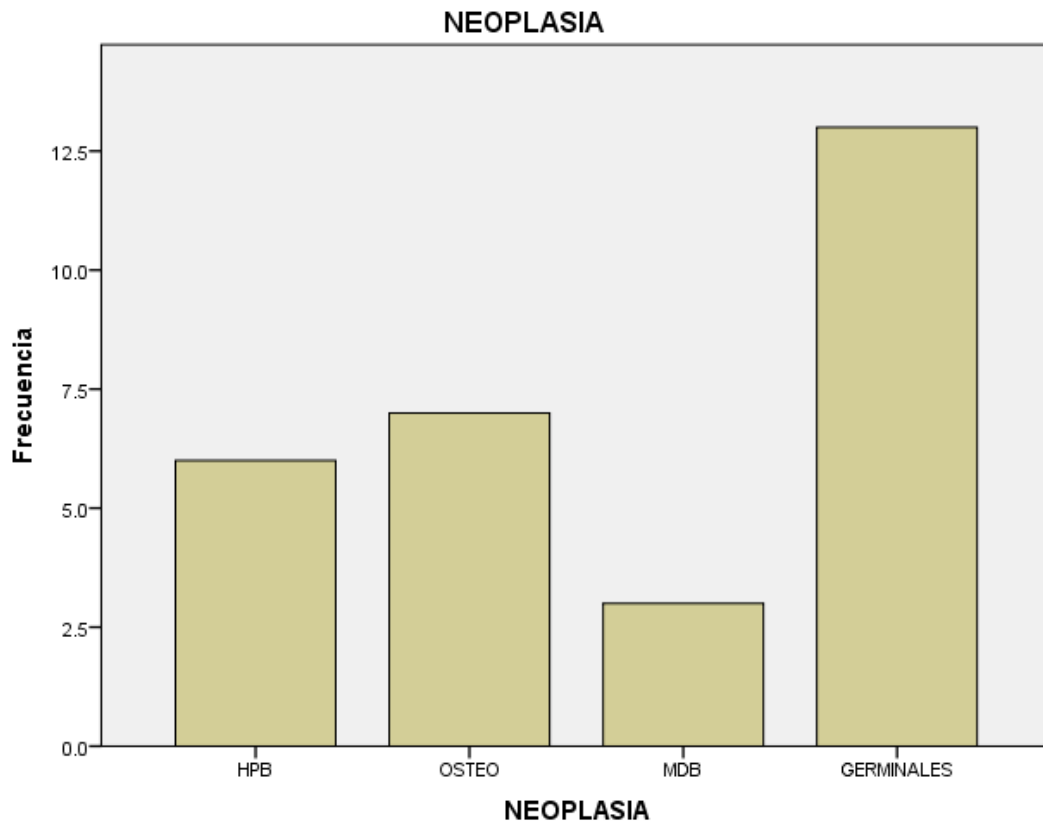
Gráfica 7. Distribución de pacientes con sordera y sin sordera al término del ciclo de quimioterapia con cisplatino.



Fuente: Expedientes de Histoclin del Hospital Niño DIF.

Gráfica 7. De acuerdo a la distribución de los pacientes con sordera se encontró una frecuencia de 6 pacientes con sordera que corresponde al 21% y 23 pacientes que no presentan sordera que corresponde al 79%, siendo más frecuente los pacientes sin sordera al término del ciclo de quimioterapia con cisplatino de un total de 29 pacientes incluidos en el estudio.

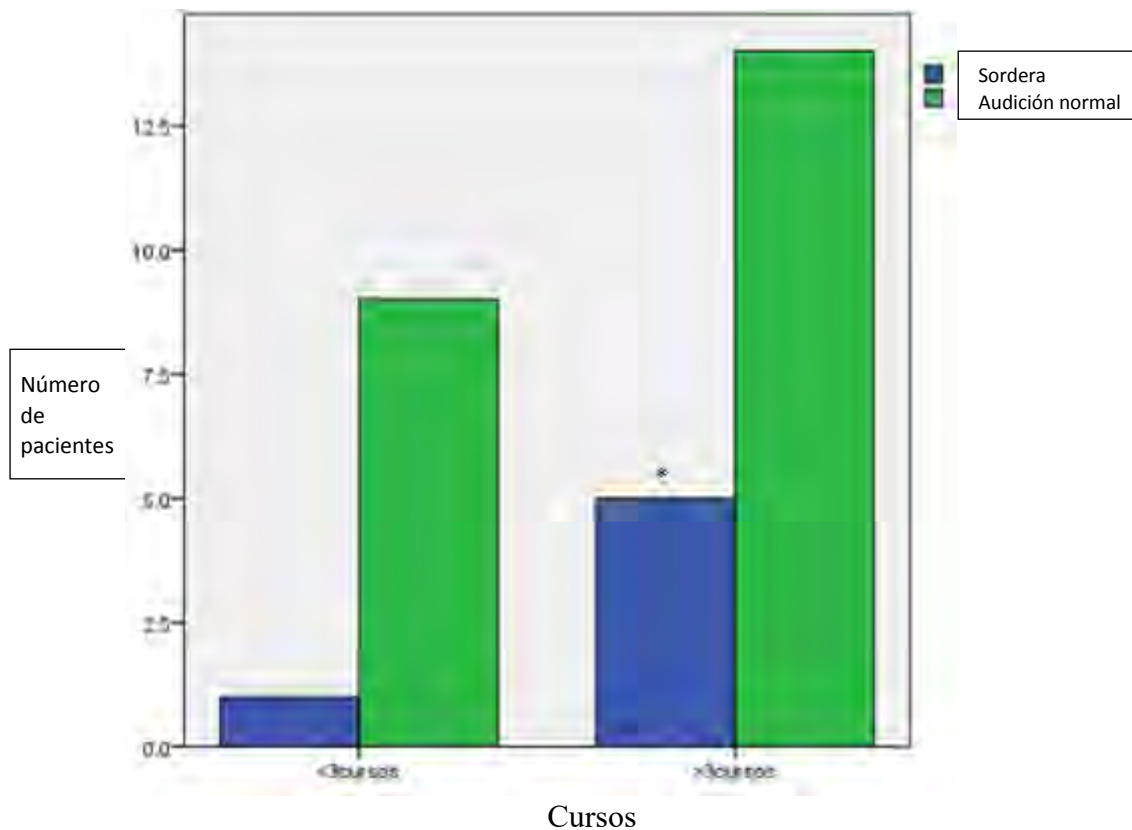
Gráfica 8. Distribución de pacientes de acuerdo al tipo de neoplasia.



Fuente: Expedientes de Histoclin del Hospital Niño DIF.

Gráfica 8. De acuerdo al tipo de neoplasia que se incluyen en el estudio se obtiene que el hepatoblastoma tuvo una frecuencia del 21%, osteosarcoma 24%, meduloblastoma 10% y tumores germinales 45%, siendo más frecuentes los tumores germinales de un total de 29 pacientes incluidos en el estudio.

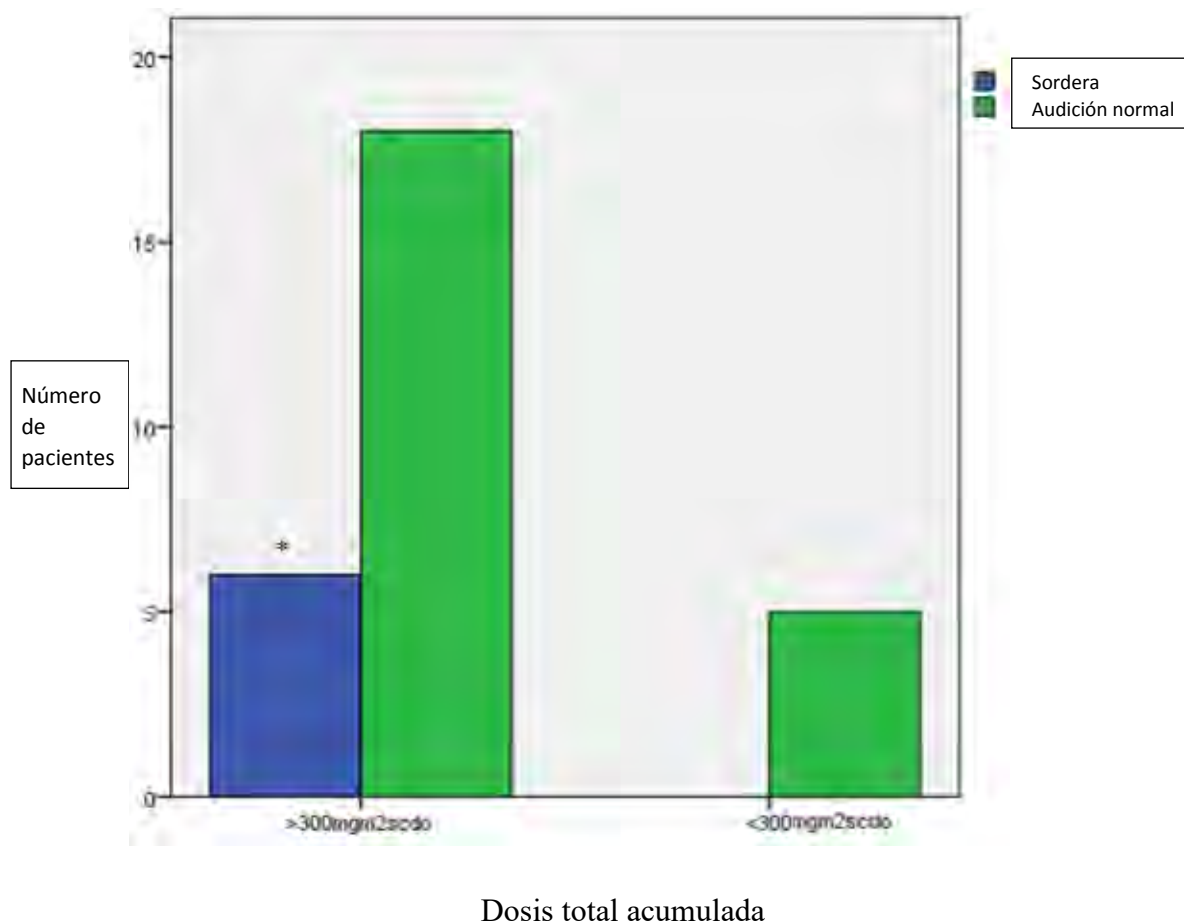
Gráfica 9. Relación sordera vs. número de cursos de cisplatino recibidos durante el tratamiento de quimioterapia de acuerdo a tipo de tumor histológico.



Fuente: Expedientes de Histoclin del Hospital Niño DIF.

Gráfica 9. Se encontró en el Hospital del Niño DIF, pacientes que recibieron menos de 3 cursos de cisplatino; 9 pacientes sin sordera, 1 paciente con sordera, vs los que recibieron más de 3 cursos; 14 pacientes sin sordera y 5 con sordera. *Se observa que los pacientes que recibieron más de 3 cursos reportan mayor índice de sordera a pesar de la administración de vitamina E, con un valor de $p=0.320$ según la prueba estadística ANOVA, no habiendo significancia estadística.

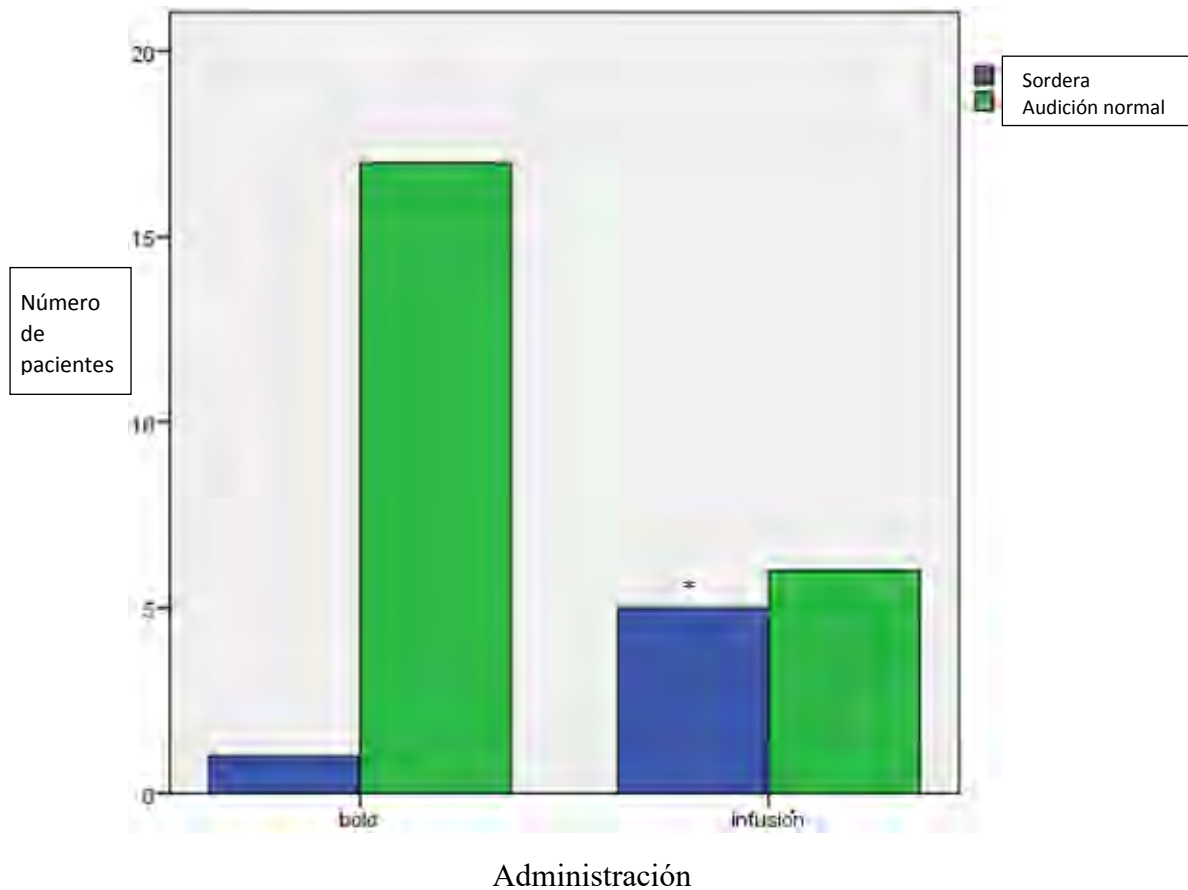
Gráfica 10. Relación sordera vs. dosis total acumulada de cisplatino recibido durante el tratamiento de quimioterapia de acuerdo a tipo de tumor histológico.



Fuente: Expedientes de Histoclin del Hospital Niño DIF.

Gráfica 10. Se reporta en el Hospital del Niño DIF, que recibieron una dosis total acumulada menor a 300mgm²; 5 pacientes sin sordera, vs los que recibieron una dosis total acumulada mayor a 300mgm² se reportan 18 pacientes sin sordera y 6 pacientes con sordera. *Se observa que los pacientes que recibieron una dosis total acumulada mayor a 300mgm² es causal de sordera a pesar de la administración de vitamina E, con un valor de $p=0.224$ según la prueba estadística ANOVA, no habiendo significancia estadística.

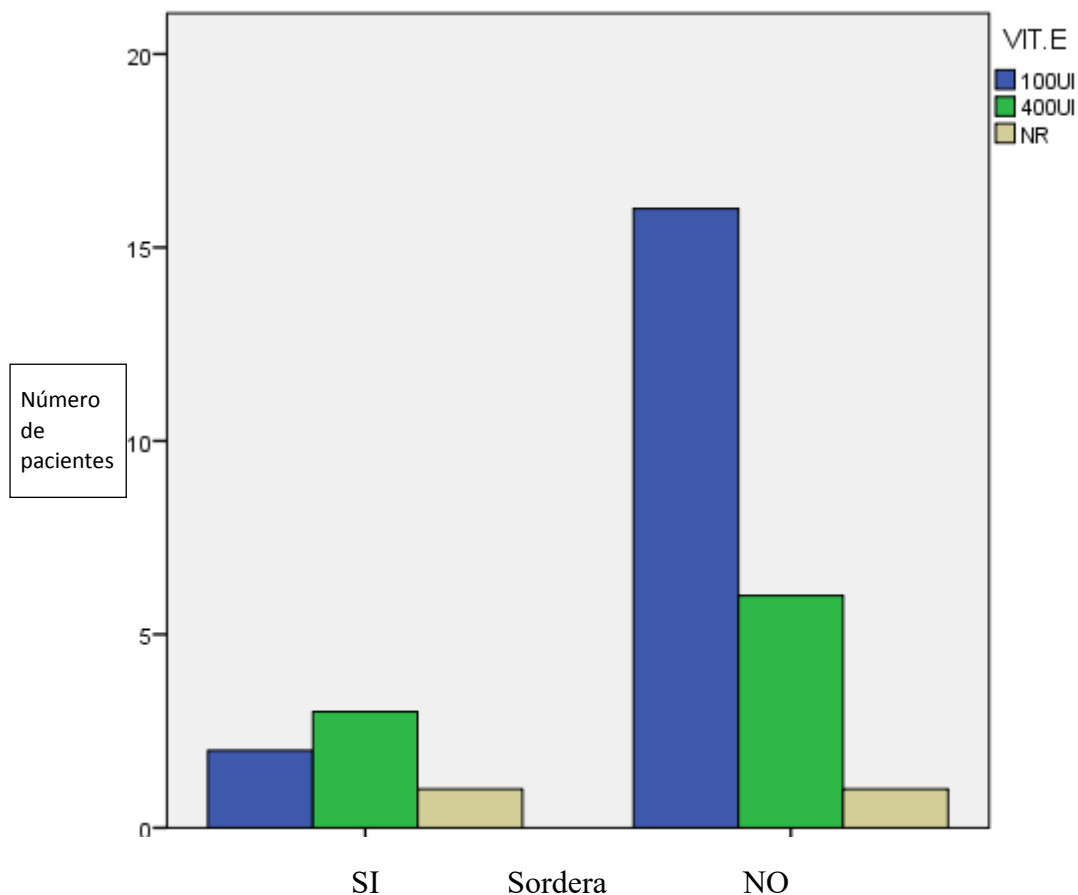
Gráfica 11. Relación sordera vs. tipo de administración recibida durante el tratamiento de quimioterapia de acuerdo a tipo de tumor histológico.



Fuente: Expedientes de Histoclin del Hospital Niño DIF.

Gráfica 11. Se reporta en el Hospital del Niño DIF, de acuerdo al tipo de administración de cisplatino; en bolo 17 pacientes sin sordera y 1 paciente con sordera vs cisplatino administrado en infusión; se reporta 6 pacientes con sordera y 5 pacientes sin sordera. *Se observa que los pacientes que recibieron la dosis en infusión continua presentan mayor incidencia de presentar sordera, teniendo el valor de $p=0.009$ según la prueba estadística ANOVA, por lo que hay significancia estadística.

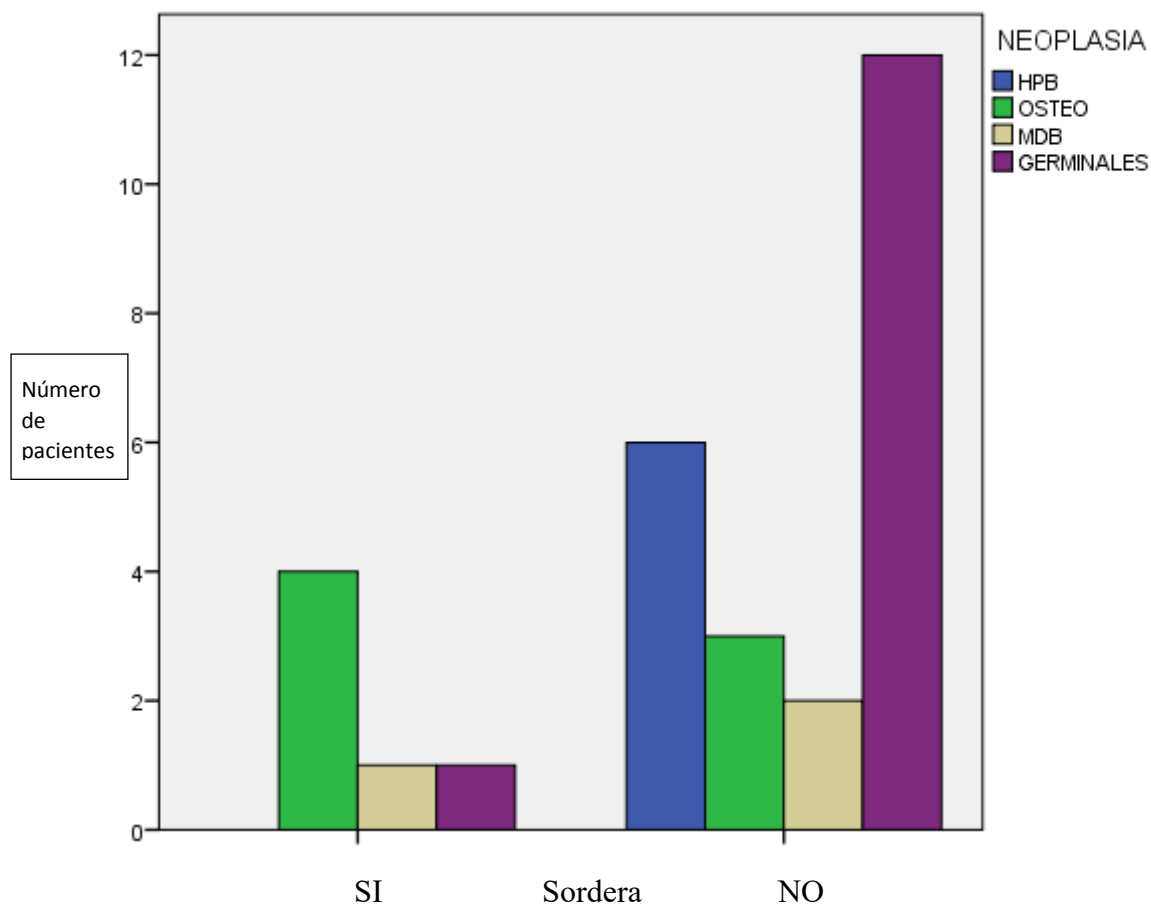
Gráfica 12. Relación sordera vs. dosis de vitamina E recibida durante todo el tratamiento de quimioterapia que corresponde de acuerdo al tipo de neoplasia.



Fuente: Expedientes de Histoclín del Hospital Niño DIF.

Gráfica 12. Se reporta en el Hospital del Niño DIF, de acuerdo con la dosis de vitamina E administrada durante todo el tratamiento con cisplatino se reportan 16 pacientes sin sordera que recibieron 100 unidades de vitamina E vs 2 pacientes con sordera que recibieron 100 unidades de vitamina E, 6 pacientes sin sordera que recibieron 400 unidades de vitamina E vs 3 pacientes con sordera que recibieron 400 unidades de vitamina E, 2 pacientes no recibieron vitamina E (1 paciente con sordera, y otro sin sordera), por lo que a pesar de la administración de la vitamina E los pacientes continuaron presentando sordera.

Gráfica 13. Relación sordera vs. tipo de neoplasia.



Fuente: Expedientes de Histoclin del Hospital Niño DIF.

Gráfica 13. Se encontró en el Hospital del Niño DIF, pacientes con diagnóstico confirmado de hepatoblastoma; 6 pacientes sin sordera, osteosarcoma; 4 pacientes con sordera vs 3 pacientes sin sordera, meduloblastoma; 2 pacientes sin sordera vs 1 paciente con sordera, tumores germinales; 12 pacientes con sordera versus 1 paciente sin sordera, siendo los más frecuentes los tumores germinales los que presentaron sordera de un total de 29 pacientes incluidos en el estudio.

XII. Discusión

En un estudio realizado por Hudson²² en 2013 mostraron una prevalencia de sordera secundaria a cisplatino usando una media de 403mgm² de dosis total acumulada del 67.1%, y por Landier²³ en 2014 la prevalencia de sordera donde se usó una media de dosis total acumulada muy similar; 400mgm² de cisplatino fue de 90.1%. Mientras que en nuestro estudio la prevalencia fue del 21% de pacientes con pérdida auditiva con una media de 272mgm² de dosis total acumulada, se observa una menor incidencia que la comparada con la literatura internacional, usando una dosis total acumulada menor, lo que indica que existen otros factores de riesgo para el desarrollo de la pérdida auditiva a pesar del uso de vitamina E y no solo la cantidad de cisplatino en nuestro estudio.

Lanvers-Kaminsky²⁵ también identificó deficiencias auditivas en 6 de 13 pacientes que habían sido tratados con efectos acumulativos de dosis 120-160mgm². Li¹⁶ describieron alteraciones auditivas sólo a dosis mayores de 400mgm², incluso en dicho estudio se llegó a sugerir que pudiera haber cierta predisposición genética ya que se documentó ototoxicidad con cisplatino a dosis bajas, sin embargo, estadísticamente no se identificó significancia entre la dosis acumulativa de cisplatino y la deficiencia auditiva, en cambio, en nuestros resultados se observa que a mayor dosis (>300mgm²) mayor es la prevalencia para desarrollar ototoxicidad, (25%) independientemente de la administración de vitamina E.

Por otro lado, en un estudio realizado por Peleva²⁴ en 2014 donde se usó una dosis total acumulada de 380mgm² de cisplatino, mayor que la de nuestro estudio (272mgm²) evidenciaron que la edad durante el tratamiento fue valor predictivo significativo para desarrollar pérdida de la audición, mientras que en nuestro estudio la edad no tuvo relevancia.

En el Cochrane revisado del 2016³⁰ titulado “pérdida de la audición después del tratamiento con cisplatino en niños con cáncer”, se reportaron dos estudios donde se identificó un riesgo significativamente mayor de pérdida de audición en personas tratadas con cisplatino 400mgm² más carboplatino 1700mgm² en comparación con menos de 400mgm² de cisplatino, en nuestro estudio no se incluyeron pacientes que hayan recibido carboplatino, sin embargo, se observó mayor incidencia de presentar

pérdida auditiva el tener una dosis total acumulada mayor a 300mgm^2 , a pesar del tratamiento con vitamina E.

En el presente estudio se observó que hay también mayor significancia estadística en el tipo de administración, teniendo mayor incidencia de pérdida auditiva el administrar el cisplatino en infusión continua de 3 a 6 horas (54.5% de sordera), a pesar de la administración de la vitamina E, no encontrando este dato en la bibliografía internacional consultada.

Se obtuvo que un 62% de los pacientes a quienes se les administró 100U de vitamina E, 11% presentó sordera, 31% de los pacientes recibieron 400U de vitamina E, de los cuales 33% presentó sordera, la dosis ponderal recibida fue de 8UI por kilogramo de peso, sin presentar comparación con estudios ya realizados, ya que estos fueron hechos en animales, ratas y cuyos, no en humanos.

Bertolini²⁷ en 2004, y Knigth²⁸ 2005 informaron que la pérdida de la audición no solo se desarrolla durante la terapia basada en platino sino también años después de la finalización de la misma, en nuestro estudio no se les dio seguimiento a los pacientes una vez terminado su tratamiento completo.

XIII. Conclusiones

De acuerdo a lo observado en este estudio, la ototoxicidad guarda relación con el tipo de administración en infusión de 3-6 horas de cisplatino contra bolos, y a dosis total acumulada mayor a 300mgm² el riesgo de presentar pérdida auditiva incrementa.

Al igual pudimos demostrar en nuestra pequeña cohorte que la utilidad de vitamina E no tuvo el efecto protector esperado para disminuir dichos riesgos a nivel auditivo, se observa que hay otros factores que contribuyen a predisponer el desarrollo de la pérdida de la audición como el número de cursos recibidos, dosis total acumulada, tipo de administración.

Se observa que en los resultados influye el tipo de neoplasia para incrementar el riesgo de pérdida auditiva, ya que se demostró mayor incidencia de sordera con dosis por arriba de 300mgm² y la administración en infusión continua, protocolo utilizado más comúnmente en osteosarcoma por la agresividad del tumor, no observando el beneficio esperado después de la administración de vitamina E.

XIV. Recomendaciones

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio recomendamos la evaluación y el seguimiento a largo plazo con realización de audiometrías. Se ha documentado en la bibliografía internacional que el uso de amifostina²⁹ y glutamina como otoprotectores, por lo cual podría ser una alternativa de tratamiento para disminuir la incidencia de ototoxicidad.

Y, finalmente se propone estudiar el impacto de la sordera a nivel social, y educativo, para valorar la repercusión que conlleva ésta complicación en la vida cotidiana del paciente.

XV. Referencias

1. Dietrich J, Wen PY. Neurologic complications of chemotherapy. In: *Cancer Neurology in Clinical Practice*, 2nd, Schiff D, Kesari S, Wen PY (Eds), Humana Press, Totowa, New Jersey 2008. p.287.
2. DeAngelis LM, Posner JB. Side Effects of Chemotherapy. In: *Neurologic Complications of Cancer*, 2nd, Oxford University Press, New York 2009. p.447.
3. Schiff D, Wen PY, van den Bent MJ. Neurological adverse effects caused by cytotoxic and targeted therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6:596.
4. Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol* 2006; 24:918.
5. Langer T, am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, et al. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34:458.
6. van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; :CD010181.
7. Landier W. Ototoxicity and cancer therapy. *Cancer* 2016; 122:1647.
8. Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol* 2005; 23:8588.
9. Frisina RD, Wheeler HE, Fossa SD, et al. Comprehensive Audiometric Analysis of Hearing Impairment and Tinnitus After Cisplatin-Based Chemotherapy in Survivors of Adult-Onset Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:2712.
10. Landier W, Knight K, Wong FL, et al. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:527.
11. Oh SY, Wasif N, Garcon MC, et al. Ototoxicity associated with oxaliplatin in a patient with pancreatic cancer. *JOP* 2013; 14:676.
12. Ross CJ, Katzov-Eckert H, Dubé MP, et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet* 2009; 41:1345.
13. Brock PR, Knight KR, Freyer DR, 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* 2012; 30:2408.
14. Yang JJ, Lim JY, Huang J, et al. The role of inherited TPMT and COMT genetic variation in cisplatin-induced ototoxicity in children with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94:252.
15. Pussegoda K, Ross CJ, Visscher H, et al. Replication of TPMT and ABCC3 genetic variants highly associated with cisplatin-induced hearing loss in children. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94:243.
16. Riedemann L, Lanvers C, Deuster D, et al. Megalin genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Pharmacogenomics J* 2008; 8:23.
17. Peters U, Preisler-Adams S, Hebeisen A, et al. Glutathione S-transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Anticancer Drugs* 2000; 11:639.
18. Suk R, Gurubhagavatula S, Park S, et al. Polymorphisms in ERCC1 and grade 3 or 4 toxicity in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11:1534.
19. Xu H, Robinson GW, Huang J, et al. Common variants in ACYP2 influence susceptibility to cisplatin-induced hearing loss. *Nat Genet* 2015; 47:263.

20. Kalkanis JG, Whitworth C, Rybak LP. Vitamin E reduces cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope* 2004; 114:538.
21. Villani V, Zucchella C, Cristalli G, et al. Vitamin E neuroprotection against cisplatin ototoxicity: Preliminary results from a randomized, placebo-controlled trial. *Head Neck* 2016; 38 Suppl 1:E2118.
22. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, Mulrooney DA, Chemaitilly W, Krull KR, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 2013;309(22):2371-81 Erratum in: *JAMA* (2013); 310(1):99.
23. Landier W, Knight K, Wong FL, Lee J, Thomas O, Kim H, et al. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(6):527-34.
24. Peleva E, Emami N, Alzahrani M, Bezdjian A, Gurberg J, Carret AS, et al. Incidence of platinum-induced ototoxicity in pediatric patients in Quebec. *Pediatric Blood & Cancer*, 2014;61(11):2012-7.
25. Lanvers-Kaminsky C, Malath I, Deuster D, Ciarimboli G, Boos J, Am Zehnhoff-Dinnesen AG. Evaluation of pharmacogenetic markers to predict the risk of cisplatin-induced ototoxicity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2014;96(2):156-
26. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *European Journal of Cancer* 2004;40(16):2445-51.
27. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N, et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous Worsening of hearing loss. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2004;26(10):649-55.
28. Knight K, Middaugh J, Fu R, Neuwelt E, Winter C. Longterm audiologic outcomes in children treated with platinum chemotherapy. *Pediatric Blood & Cancer* 2014:S196.
29. James G. Gurney, Johnnie K. Bass, Arzu Onar-Thomas, Jie Huang, Evaluation of amifostine for protection against cisplatin-induced serious hearing loss in children treated for average-risk or high-risk medulloblastoma, *Neuro-Oncology* 16(6), 848-855, 2014 doi:10.1093/neuonc/not241 Advance Access date 10 January 2014.
30. Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD010181. Pág 10.
31. Randa Hilal-Randan, Laurence L. Brunton. *Manual de farmacología y terapéutica* 2da edición. San Diego California. Mc Graw Hill. Año 2015, 2008, respecto a la segunda edición en español, pág 1096.
32. Canl K. Tatamoto, Jane H Hodding, Dona H Kraus. *Manual de prescripción pediátrica*. 18va edición. Lexicomp.
33. P. Lorenzo, A. Moreno, I. Lizasoain, JC. Leza, MA Moro, A. Portolés. *Farmacología básica y clínica*. 18va edición, editorial panamericana, 2008. Pág. 1015.
34. Peleva E, Emami N, Alzahrani M, Bezdjian A, Gurberg J, Carret AS, et al. Incidence of platinum-induced ototoxicity in pediatric patients in Quebec. *Pediatric Blood & Cancer* 2014;61(11):2012-7.
35. P. Lorenzo, A. Moreno, I. Lizasoain, JC. Leza, MA Moro, A. Portolés. *Farmacología básica y clínica*. 18va edición, editorial panamericana, 2008. Pág. 988.

XVI. Anexos

16.1 Variables

Nombre de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Descripción de variable
Edad	Etapa de la vida en la que se encuentra el paciente medida en años	Etapa dentro de la cual se estudiarán a los pacientes	Cuantitativa	0-18 años
Genero	Características biológicas que distinguen hombres y mujeres	Distinción de acuerdo a características fenotípicas de los pacientes	Cualitativa	Hombre/Mujer
Dosis de cisplatino (total acumulada)	Cantidad de cisplatino administrada	Número en miligramos por metro cuadrado de cisplatino administrada de acuerdo a cada tipo de tumor	Cuantitativa	>300mgm ² <300mgm ²
Intervalo de administración	Modo de administración del cisplatino	Tipo de dosificación del cisplatino de acuerdo a cada tipo de tumor	Cualitativa	Bolo Fraccionado
Número de cursos	Duración del cisplatino durante el tratamiento	Cantidad de cursos recibidos de acuerdo al tipo de tumor	Cuantitativa	<3 3-6 >6
Uso de vitamina E	Administración de antioxidante durante el tratamiento con cisplatino	Se cuenta o no con la ingesta del antioxidante durante el manejo con cisplatino	Cualitativa	Si No
Escala de disminución de agudeza auditiva	Ver tabla 1	Estatificación para clasificar la gravedad de la pérdida auditiva	Cuantitativa	Escala basada en el umbral auditivo neurosensorial, medido en dB el nivel de audición
Tipo de neoplasia	Tumor confirmado por histopatología benigno o maligno	Tumores que recibieron cisplatino	Cualitativa	Osteosarcoma Hepatoblastoma Tumores germinales Meduloblastoma

16.2 Hoja de recolección de datos

No. Expediente	Sexo	Edad	Neoplasia	Dosis Cisplatino	No. De cursos	Vitamina E	Pérdida neurosensorial

Tabla 1. Escala de ototoxicidad de Boston	
Grado	Parámetros
0	<20 dB HL en todas las frecuencias
1	>20 dB HL encima 4000Hz
2	>20 dB HL pérdida auditiva neurosensorial a 4000 Hz
3	>20 dB HL pérdida auditiva neurosensorial a 2000 Hz o 3000 Hz
4	>40 dB HL pérdida auditiva neurosensorial a 2000 Hz

16.3 Calendario de Actividades

Mes	Actividad					
	Proyecto de investigación	Recolección de datos	Vaciamiento de datos	Obtención de resultados	Análisis de resultados	Conclusiones
Enero 2017						
Febrero 2017						
Marzo 2017						
Abril 2017						
Mayo 2017						
Junio 2017						
Julio 2017						
Agosto 2017						
Septiembre 2017						
Octubre 2017						
Noviembre 2017						
Diciembre 2017						