



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA REHABILITACIÓN
MAGÍSTER EN AUDIOLOGÍA.

RELACIÓN DE OTOTOXICIDAD Y CISPLATINO EN PACIENTES DE ONCOLOGÍA EN DOS HOSPITALES DE LA REGIÓN METROPOLITANA

TESIS PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE
MAGÍSTER EN AUDIOLOGÍA

AUTORAS:

DEBORA ARCE MARÍN.

DAMARIS CORDERO GONZÁLEZ.

TUTOR:

FLGO.MGT. CRISTIAN GODOY BARRERA

Santiago-Chile
2014.

METODÓLOGO:

Profesora Ilse López Bravo

- Profesora de Matemáticas Universidad de Chile.
- Licenciada en Estadísticas de Salud y Registros Médicos. Especialista en Metodología de Investigación áreas de salud pública, pediatría ambulatoria y educación en ciencias de la salud.
- Docente pre-post grado metodología de la investigación Universidad Andrés Bello.

CORRECTORES:

Marcia Nuñez Toro

- Fonoaudióloga Universidad de Chile.
- Magíster en Audiología, Universidad Andrés Bello.
- Magíster en Docencia en Educación Superior.
- Docente pre-post grado en Audiología, Universidad Andrés Bello.

Sofía Bravo Torres

- Fonoaudióloga Universidad Andrés Bello.
- Magíster en Audiología, Universidad Andrés Bello.
- Docente pre-post grado en Audiología, Universidad Andrés Bello

ÍNDICE

METODÓLOGO Y CORRECTORES	2
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	8
MARCO TEÓRICO.....	9
I Anatomía y fisiología de oído.....	9-18
II Cáncer	18-35
III Cisplatino.....	35-39
IV Ototoxicidad	39-42
V Mecanismo de ototoxicidad por cisplatino	42-46
VI Tinnitus.....	46-48
VII Tinnitus provocado por la ototoxicidad del cisplatino.....	48
OBJETIVOS.....	49
General	49
Específicos.....	49
MATERIALES Y MÉTODO.....	50
Diseño de la investigación.....	50
Definición operacional de las variables.....	50-51
Grupo de estudio.....	51
Procedimientos para la obtención de dato	52-53
RESULTADOS	54-68
DISCUSIÓN.....	69-71

CONCLUSIÓN.....	72
BIBLIOGRAFÍA	73-81

RESUMEN

El Cáncer es una enfermedad en las que células anormales se dividen sin control y pueden invadir otros tejidos. Uno de los medicamentos que se utiliza en ciertos tipos de cánceres como son de cabeza/cuello, ováricos y germinales, es el cisplatino fármaco quimioterapéutico que es administrado de forma intravenosa. Los efectos secundarios y su gravedad dependen de diversos factores. Dentro de los efectos secundarios que produce este medicamento antineoplásico se encuentra la hipoacusia y/o el tinnitus.

La presente investigación es un estudio analítico, cuasi experimental y longitudinal, que tiene como objetivo verificar si existe alguna relación entre la quimioterapia con cisplatino y la ototoxicidad, en aquellos pacientes que presentaron cáncer (germinal y/o cabeza-cuello) y que fueron tratados con este medicamento antineoplásico. La muestra obtenida se encontró entre los 4 a 73 años, pertenecientes al sistema de salud público atendido en 2 hospitales de la Región Metropolitana. La obtención de datos se llevó a cabo a través de la revisión de fuentes secundarias (documentales) y examen auditivo (Audiometría).

Tras el análisis de resultados, se encontró que el cisplatino está relacionado con la hipoacusia en aquellos pacientes posterior a sus quimioterapias con este medicamento, más del 50 % de los pacientes presentó hipoacusia o tinnitus post tratamiento, la presencia de ototoxicidad es mayor en pacientes pequeños y adultos mayores que en adultos jóvenes, el sexo no tiene mayor relevancia en la presencia de ototoxicidad, la cantidad de dosis no es predictiva ante la presencia de hipoacusia a diferencia de la cantidad de ciclos, por ende la presencia de hipoacusia posterior a las quimioterapias con cisplatino dependerá de una serie de factores, tales como: edad, fisiología auditiva, platino en el plasma no desechado por los riñones, ciclos, etc.

De acuerdo a los resultados de la investigación, se concluye que es de gran relevancia que los pacientes que cursan con cáncer y que por consiguiente son tratados con cisplatino se deben realizar una evaluación auditiva durante y al término de su proceso quimioterapéutico, además se sugiere audiometría anual en el seguimiento de los pacientes.

Palabras claves: Cáncer, hipoacusia sensorio neural, tinnitus, ototoxicidad, cisplatino.

ABSTRACT

Cancer is a disease in which abnormal cells are divided out of control and may invade other tissues. One of the drugs used in certain types of cancer such as head and neck, ovarian and germinal, is cisplatin which is a chemotherapy medication given intravenously. The second effects and their severity depend on the dose of cisplatin given and other factors in addition. However, this antineoplastic medication may cause serious side effects, such as hearing loss and/or tinnitus.

This current research is a quasi-experimental and longitudinal analytical study, which aims to verifying whether a relationship exists between chemotherapy with cisplatin and ototoxicity in those patients who presented germinal and/or head-neck cancers, and who were treated with cisplatin between the ages of 4 and 73 years old. These patients belonged to the public health system attended in 2 hospitals from Metropolitan Region. The collection of data was carried out through secondary data review (documentary references) and a hearing test (Audiometry).

According to the analysis of results, it was found that cisplatin is related to hearing loss in patients after chemotherapy with cisplatin. Over 50% of the patients presented hearing loss or tinnitus after their treatment. The presence of ototoxicity is greater in children and older adults than in young adults. Gender was of no relevance in ototoxicity presence or absence. The dosage in milligrams is not predictive before the presence of hearing loss unlike the number of cycles. And the presence of hearing loss after chemotherapy with cisplatin will depend on a number of factors, such as: age, hearing physiology, platinum amount in plasma which has not been removed from the body by the kidneys, cycles, and so on. In the view of the above results, it is concluded that it is vital for patients who suffer from cancer, and consequently, are treated with cisplatin to have a hearing evaluation during and at the end of their chemotherapeutic process. Moreover, it is suggested that patients have an annual audiometry for control patient follow-up.

Key Words: Cancer, sensorial-neural hearing loss, tinnitus, ototoxicity, cisplatin.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del cáncer es aquella en la cual las células anormales invaden otros tejidos tras su división de forma incontrolada. Estas células cancerosas también pueden diseminarse a otras partes del cuerpo por el sistema sanguíneo y por el sistema linfático.

El cisplatino es un fármaco de quimioterapia anticanceroso ("antineoplásico" o "citotóxico"). Se administra por vía intravenosa o en forma de infusión. Éste no tiene una presentación en pastillas. Se utiliza para tratar cierto tipo de tejido como el cáncer testicular, ovárico, vesical, de cabeza y cuello, esofágico, pulmonar de células pequeñas y células no pequeñas, de mama, cervical, de estómago y próstata. Como también se utiliza para el tratamiento del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, neuroblastomas, sarcomas, mieloma múltiple, melanoma y mesotelioma. Los efectos secundarios y su gravedad dependen de la cantidad de cisplatino administrado. Sin embargo, las dosis elevadas pueden producir efectos secundarios más graves.

Esta investigación tiene como objetivo verificar si existe alguna relación entre la quimioterapia con cisplatino y la ototoxicidad, en aquellos pacientes que presentaron cáncer y que fueron tratados con este medicamento antineoplásico (germinal y/o cabeza-cuello) en 2 hospitales de la Región Metropolitana.

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Una de las formas de tratar el cáncer es a través de las quimioterapias con el medicamento antineoplásico cisplatino, creemos que existe una relación directa entre la administración de este medicamento y la ototoxicidad, en los pacientes con cáncer posterior al tratamiento quimioterapéutico. Queremos conocer cómo es esta relación.

MARCO TEÓRICO

I. Anatomía y Fisiología Oído

El órgano de la audición y del equilibrio es el oído. Éste se encuentra de forma bilateral situado a ambos lados del cráneo y que podemos dividirlo en tres áreas anatómicas: oído externo, oído medio y oído interno. Las primeras dos estructuras tienen como funcionalidad la transmisión de las ondas sonoras y la última la percepción del sonido (Maas-Ciges & cols, 2009).

El oído está formado por tres partes que tienen diferente origen embrionario, pero que funcionan como una unidad. El Oído Interno se origina en la vesícula auditiva, la cual en la cuarta semana de desarrollo se desprende del ectodermo superficial. Esta vesícula auditiva se divide en un componente ventral que da origen al sáculo y al conducto coclear y otro dorsal, que origina el utrículo, los conductos semicirculares y el conducto endolinfático (Ciges-Soto & cols, 2006-2009, Munar-Cañete & cols 2003- 2006).

El oído medio, formado por la caja del tímpano o cavidad timpánica y la tuba auditiva, está revestido por epitelio de origen endodérmico, éste deriva de la primera bolsa faríngea. Los huesecillos del oído, que sirven para transmitir las vibraciones sonoras desde la membrana timpánica hasta la ventana oval, derivan del primer arco branquial (martillo y yunque) y del segundo arco branquial (estribo). El tímpano está formado por: un revestimiento epitelial ectodérmico, una capa intermedia de mesénquima y un revestimiento endodérmico derivado de la primera bolsa faríngea.

El conducto auditivo externo se desarrolla a partir de la primera hendidura faríngea y está revestido en su fondo por la membrana timpánica. El pabellón de la oreja se forma a partir de 6 prominencias mesenquimáticas.

El oído se origina de las 3 hojas blastodérmicas:

- Ectodermo: piel de pabellón, conducto auditivo externo, membrana timpánica, laberinto membranoso.
- Mesodermo: músculos y cartílagos auriculares, huesecillos, músculos y mucosa del oído medio, cápsula ótica.

- Endodermo: tuba auditiva y celdilla mastoideas.

1- Oído externo:

Está constituido por la aurícula o pabellón auditivo y el conducto auditivo externo (CAE), a excepción del lóbulo, la aurícula solo está compuesta de cartílago elástico y una piel delgada, encontrándose firmemente adherida al cráneo por el propio conducto auditivo externo y varios músculos pequeños que están inervados por el nervio facial, terminando en la membrana timpánica o tímpano (Ciges & cols, 2009).

La parte cartilaginosa del pabellón auditivo, tiene como función el recoger las vibraciones del aire y conducirlas hacia el conducto auditivo externo, el cual es un tubo curvo en forma de embudo de unos 2,5 cm de longitud que actúa como resonador. Sus estructuras son: hélix, antehélix, lóbulo, concha, trago y antitrago.

El conducto auditivo externo es fibrocartilaginoso en su tercio externo y óseo en sus dos tercios internos. La piel que recubre la porción cartilaginosa tiene folículos pilosos y glándulas tanto sebáceas como ceruminosas. El cartílago del conducto auditivo externo se continúa con aquel de la aurícula presentando pequeñas fisuras (llamadas Santorini), potenciales vías de diseminación infecciosa o tumoral hacia la glándula parótida. La piel de la porción ósea del conducto auditivo externo es extremadamente fina y se continúa con la piel de la capa externa de la membrana timpánica (Ciges & cols, 2009).

La membrana timpánica se ubica en el extremo medial del conducto auditivo externo (1 cm diámetro y 0,1 mm espesor), corresponde a una membrana vibrátil con forma cónica, la cual es estimulada por las fluctuaciones de la presión sonora que recibe por el canal auditivo, para luego vibrar y transmitir dichas vibraciones al oído medio. Posee: Ombligo, Proceso lateral del martillo, Porción flácida, Porción tensa (Cañete, O., 2006, Lippincott, & cols, 2002). El aspecto normal es translúcido, es decir, deja pasar parte de la luz, permitiendo la visualización de las estructuras subyacentes, sin embargo cuando está con alguna alteración no deja pasar nada de luz y se observa opaca. La membrana timpánica normal tiene una coloración blanco nacarado, a veces, levemente enrojecido o ambarino y con algunos vasos sanguíneos, se puede dividir en cuatro cuadrantes (antero superior, antero inferior, pósteros superior y pósteros inferior) por un eje

mayor que pasa por el mango de martillo y otro perpendicular a este que pasa a nivel del umbo (porción central y deprimida de la membrana timpánica) (Lippincott & Cols, 2002, Martínez, R., 2010).

Al observar la membrana timpánica se visualizan las siguientes estructuras:

- Triángulo luminoso: Brillo de distribución sobre la membrana timpánica, que se origina a partir de la reflexión de la luz proveniente del otoscopio. Por la posición de la membrana, éste se ubica en el cuadrante antero inferior.
- La apófisis corta y el mango de martillo forman una punta de flecha que siempre apunta hacia delante, lo que nos permite saber a que oído (derecho/izquierdo) pertenece la membrana timpánica que se está observando.

2- Oído Medio:

Corresponde a una cavidad llena de aire, ubicada en el espesor del temporal, entre el conducto auditivo externo y el oído interno. Se conoce como caja timpánica, todas sus paredes son óseas excepto una parte de la pared lateral o externa donde se inserta la membrana del tímpano (Cañete, O., 2006, Lippincott & cols, 2002, Martínez, E., 2001).

Está en comunicación hacia anterior con la rinofaringe por un largo conducto llamado trompa de Eustaquio o tuba auditiva, en donde se introduce la mucosa faríngea hasta la caja timpánica; con el nombre de mucosa timpánica, la cual recubre uniformemente todas sus paredes. Por su parte postero-superior la caja se comunica con el antro mastoideo al que desemboca un sistema de cavidades óseas formadas en el espesor de la apófisis mastoides y que se llaman celdillas mastoideas. Tres huesecillos (martillo, yunque y estribo) conducen el sonido del tímpano a la ventana oval localizada en la zona postero-superior del promontorio.

El tímpano tiene forma oval y su diámetro promedio es de 10 mm, se encuentra abombado hacia adentro como un embudo muy abierto cuyo punto más interno ha recibido el nombre de umbo que se corresponde con la extremidad libre del mango del martillo. La membrana timpánica se engancha en un surco del hueso timpanal llamado Sulcus Tympanicus, por medio de un rodete circular de tejido conjuntivo, el Annulus.

La membrana del tímpano por su parte se inserta a la pared superior del conducto auditivo externo fusionándose en parte con periostio y en parte con la piel, en ese punto pasa a llamarse Membrana de Schrapnell o Pars Flácida.

El tímpano posee tres capas: una externa o cutánea semejante a la piel; una media o fibrosa que se subdivide en fibras radiadas externas y en fibras circulares internas, y una capa interna o mucosa con una capa de células pavimentosas.

Estructura de caja timpánica:

La porción ósea que rodea a la membrana del tímpano constituye casi la 2/5 partes de la pared externa de la caja timpánica. Por arriba forma un hueco de más o menos 6 mm de altura llamado recessusepitimpánico o epítimpano y que aloja la cabeza del martillo y el cuerpo del yunque, por debajo un pequeño reborde óseo de no más de 1 ó 1,5 mm llamado recessushipotimpánico o hipotímpano (Martinez, 2001, Lippincott & cols, 2002).

Cadena de Huesecillos:

- Corresponde a tres huesecillo, cuyo orden de adentro hacia afuera: estribo, yunque y martillo.

Martillo: Se distinguen cabeza, cuello, mango y dos apófisis. La cabeza está ubicada en el ático y presenta en su cara pósterior interna una superficie articular destinada al cuerpo del yunque, el cuello está en relación a la pars flácida y a la cuerda del tímpano. La apófisis corta nace del cuello y empuja la membrana timpánica; la apófisis larga también nace del cuello y en su base se inserta el ligamento anterior del martillo.

Yunque: Presenta un cuerpo y dos apófisis. El cuerpo, ubicado en la parte superior de la caja, presenta en su parte anterior una faceta articular para el cuerpo del martillo. La apófisis corta, superior u horizontal presenta en su parte interna una porción rugosa para la inserción del ligamento posterior. El yunque tiene 2 ligamentos: uno superior, desde la bóveda de la caja al cuerpo del hueso y uno

posterior que va a la rama superior envolviéndola casi completamente. Finalmente la apófisis larga se articula con el estribo.

Estribo: Consta de una cabeza (que se articula con la apófisis larga del yunque) de la cual salen dos ramas: una anterior y una posterior, que terminan unidas a una superficie ósea plana llamada platina que calza con la ventana oval. Tiene un solo ligamento que rellena completamente el espacio entre la platina y la ventana oval llamado ligamento anular de la platina del estribo.

Trompa de Eustaquio o Tuba auditiva:

Corresponde a un conducto extendido entre la parte anterior de la caja del tímpano y la rinofaringe. En el recién nacido mide 18 mm y es horizontal, sin embargo en el adulto alcanza una inclinación de 45 ° con una longitud de 40 mm. Posee una porción ósea y una fibrocartilaginosa, tapizada por un epitelio ciliado pseudo estratificado; sus dos músculos: el peristafilino externo y el peristafilino interno, terminan por su extremidad inferior en el velo del paladar.

3- Oído Interno:

El oído interno contiene el órgano vestíbulo coclear, encargado de la recepción de sonido y el mantenimiento del equilibrio, formado por un laberinto óseo y un laberinto membranoso. Encontramos en el laberinto óseo, órgano auditivo cuyas estructuras son: caracol, vestíbulo, conductos semicirculares óseos, alojados en el espesor del hueso peñasco en el interior de una cápsula ósea llamada cápsula ótica, conformada por el hueso encondral, propio y exclusivo de ella, y en el laberinto membranoso se ubica el órgano del equilibrio, además del conducto auditivo interno.

Relaciones Generales del oído Interno:

Entre sus relaciones generales importantes destacaremos, por atrás, con el vestíbulo y con el conducto auditivo interno; por arriba con la cara anterosuperior del peñasco; por fuera con la pared interna de la caja timpánica y por abajo y adentro con el conducto carotideo y la carótida

interna. En él se distinguen tres partes: El núcleo, columela o modiolo, la lámina de los contornos y la lámina espiral ósea.

- Núcleo, columela o modiolo: Es la parte central del caracol, sus orificios se continúan con pequeños conductos que se agrandan al alcanzar la lámina espiral y que en conjunto forman un conducto que rodea en espiral la parte periférica de la columela llamado conducto espiral de Rosenthal, que está ocupado por el ganglio espiral o de Corti.
- Lámina de los contornos: Es un tubo óseo hueco que se enrolla alrededor del modiolo describiendo dos vueltas y media. Comienza en relación a la pared interna de la caja timpánica inmediatamente por encima de la ventana redonda y desde allí se dirige hacia abajo y adentro en lo que se llama gancho de la cóclea hasta alcanzar el modiolo.
- Lámina espiral ósea: Es una laminilla ósea que se introduce en el tubo óseo de la lámina de los contornos y lo divide en dos tramos o rampas, uno postero inferior o timpánico y uno anterosuperior o vestibular. A nivel del ápice encontramos en la lámina espiral un orificio mitad óseo y mitad membranoso llamado helicotrema que comunica las rampas timpánicas y vestibular.
- Acueducto Coclear: Pequeño conducto óseo que nace de la rampa timpánica a nivel de la espira basal de la cóclea y muy cerca de la ventana redonda comunicando el caracol con la meninge al desembocar en la fosita piramidal, (pequeña depresión ubicada en la cara postero superior del peñasco). En su trayecto, el acueducto coclear va muy cerca de la vena coclear inferior de la cual se distingue porque aquella lleva sangre.
- Conducto Auditivo Interno: Corresponde a un conducto óseo que se extiende desde la cara posterior del peñasco hasta ponerse en relación con el laberinto. Da paso a los nervios auditivo, facial e intermediario de Wrisberg y forma con el eje del peñasco un ángulo aproximado de 45°. Su orificio interno ocupa la cara pósterio superior del peñasco y está abierto ampliamente a la cavidad craneana.

Estructuras del oído interno:

El interior del conducto está dividido en sentido longitudinal por la membrana basilar y la membrana de Reissner, las cuales forman compartimientos o escalas: La escala vestibular y la escala timpánica contienen un mismo fluido (perilinfia), puesto que se interconectan por una pequeña abertura situada en el vértice del caracol, llamada helicotrema. Por el contrario, la escala media se encuentra aislada de las otras dos escalas, y contiene un líquido de distinta composición que corresponde a endolinfa (Lippincott-Martínez & cols, 2002-2010, Laís, V., 2004). Por lo tanto se encuentran 2 líquidos, llamados perilinfa y endolinfa, ambos difieren en su composición iónica. En el caso de la endolinfa, ésta posee un alto contenido de potasio (K^+) y muy baja concentración de sodio (Na^+) y de Ca (calcio), a diferencia de la perilinfa que posee altas concentraciones de calcio y Sodio, por ende bajo potasio. La escala timpánica desemboca en la cavidad del oído medio a través de otra abertura (ventana redonda) sellada por una membrana flexible (membrana timpánica secundaria). Sobre la membrana basilar y en el interior de la escala media se encuentra el órgano de Corti, el cual se extiende desde el vértice hasta la base de la cóclea y contiene las células ciliares que actúan como transductores de señales sonoras a impulsos nerviosos. Sobre las células ciliares se ubica la membrana tectorial, dentro de la cual se alojan las prolongaciones o cilios de las células ciliares externas. Dependiendo de la ubicación en el órgano de Corti, se pueden distinguir dos tipos de células ciliares: internas y externas.

Respecto a las células ciliadas del oído, existen alrededor de 3.500 células ciliares internas y unas 20.000 células externas. Ambos tipos de células presentan conexiones o sinapsis con las fibras nerviosas aferentes (que transportan impulsos hacia el cerebro) y eferentes (que transportan impulsos provenientes del cerebro), las cuales conforman el nervio auditivo. Sin embargo, la distribución de las fibras es muy desigual, ya que más del 90% de las fibras aferentes inervan a las células ciliares internas, mientras que la mayoría de las 500 fibras eferentes inervan a las células ciliares externas.

Las células ciliadas internas, se disponen en una sola fila a lo largo de todo el órgano de Corti, y las células ciliadas externas forman tres filas y están alojadas entre las células pilares externas y las células falángicas externas. Las células ciliadas Internas o CCI tienen forma de copa, con

estereocilio modificado en su superficie libre y tienen también terminaciones nerviosas aferentes y eferentes. Las células ciliadas externas o CCE son alargadas y poseen estereocilios modificados, estando en contacto con el nervio coclear.

Otro tipo de célula que posee el órgano de Corti son las células fálángicas, que se dividen en células fálángicas externas o células de Deiters, que son las células de sostén de las tres o cuatro filas de CCE. Su base es columnar, con un extremo superior en forma de taza que está ocupado por el tercio interior de una célula ciliada. Las células fálángicas Internas se disponen en una fila en la parte interna de las células pilares internas. Las células del borde que se encuentran en el límite interno del órgano de Corti lo señalan las altas células de Hensen, adyacentes a la última fila de células fálángicas externas. Las células de Hensen se disponen en varias filas que disminuyen rápidamente de altura hasta continuarse lateralmente con las células de Claudius.

Propagación del sonido en la cóclea:

Las oscilaciones del estribo provocan movimientos en el fluido de la escala vestibular (perilinfá), acto que se transmite a la endolinfá y de este último líquido a la membrana basilar; esta membrana, a su vez, provoca oscilaciones en el fluido de la escala timpánica, puesto que tanto los fluidos como las paredes de la cóclea son incompresibles, es preciso compensar el desplazamiento de los fluidos; esto se lleva a cabo en la membrana de la ventana redonda, la cual permite "cerrar el circuito hidráulico" (Suarez & cols, 2007, Salesa, & cols, 2005). La propagación de las oscilaciones del fluido en la escala vestibular a la timpánica no sólo se lleva a cabo a través de la membrana basilar; para sonidos de muy baja frecuencia, las vibraciones se transmiten a través de la abertura situada en el vértice de la cóclea (helicotrema). La membrana basilar es una estructura cuyo espesor y rigidez no es constante, cerca de la ventana oval, la membrana es gruesa y rígida, pero a medida que se acerca hacia el vértice de la cóclea se vuelve más delgada y flexible. La rigidez decae casi exponencialmente con la distancia a la ventana oval; esta variación de la rigidez en función de la posición afecta la velocidad de propagación de las ondas sonoras a lo largo de ella, y es responsable en gran medida de un fenómeno muy importante, llamada la selectividad en frecuencia del oído interno.

Las ondas de presión generadas en la perilinfa a través de la ventana oval tienden a desplazarse a lo largo de la escala vestibular. Debido a que el fluido es incompresible, la membrana basilar se deforma, y la ubicación - amplitud de dicha deformación varía en el tiempo a medida que la onda de presión avanza a lo largo de la cóclea.

El proceso de transducción o conversión de señal mecánica a electroquímica se desarrolla en el órgano de corti, situado sobre la membrana basilar. Las vibraciones de la membrana basilar hacen que ésta se mueva en sentido vertical. A su vez la membrana tectorial, ubicada sobre las células ciliares (los transductores), vibra igualmente; sin embargo, dado que los ejes de movimiento de ambas membranas son distintos, el efecto final es el de un desplazamiento "lateral" de la membrana tectorial con respecto a la membrana basilar. Como resultado, los cilios de las células ciliares externas se "doblan" hacia un lado u otro. En el caso de las células internas, aun cuando sus cilios no están en contacto directo con la membrana tectorial, los desplazamientos del líquido y su alta viscosidad (relativa a las dimensiones de los cilios) hacen que dichos cilios se doblen también en la misma dirección (Laís, V., 2004, Suarez & cols, 2007, Salesa-Navarro & cols 2005-2012).

Por otro lado, los movimientos de los cilios en una dirección determinada, hacen que la conductividad de la membrana de las células ciliares aumente. Debido a las diferencias de potencial existentes, los cambios en la membrana modulan una corriente eléctrica que fluye a través de las células ciliares. La consiguiente disminución en el potencial interno de las células internas provoca la activación de los terminales nerviosos aferentes, generándose un impulso nervioso que viaja hacia el cerebro. Por el contrario, cuando los cilios se doblan en la dirección opuesta, la conductividad de la membrana disminuye y se inhibe la generación de dichos impulsos.

Función de las células ciliadas externas e internas:

La actuación de las células ciliares externas para niveles de señal elevados es cuando el movimiento del fluido que rodea los cilios de las células internas es suficiente para doblarlos, y las células externas se saturan. Sin embargo, cuando los niveles de señal son bajos, los desplazamientos de los cilios de las células internas son muy pequeños para activarlas; en este

caso, las células externas se "alargan", aumentando la magnitud de la oscilación hasta que se saturan (Maas & cols, 2009, Soto & Cols, 2003, Laís, V., 2004, Salesa & Cols, 2005).

Transducción mecanoeléctrica:

Se genera gracias a las uniones de punta (tip links) entre los cilios de las células ciliadas, esta unión se hace a nivel de los filamentos finos que unen el ápice de un cilio con la pared lateral del cilio que le sigue, por dichas uniones se activan canales iónicos mecanosensibles o canales mecanotransductores, los cuales son activados cuando se genera la tracción de punta de los esterocilios al desplazarse en dirección hacia el más grande de éstos, abriéndose canales iónicos que están acoplados a las células ciliadas, donde la entrada de cationes (K^+ y Ca) a través de los canales mecanotransductores produce un cambio en el potencial de membrana de las células ciliadas despolarizando la célula por la excitación e induciendo la liberación de neurotransmisores hacia el nervio auditivo, en cambio cuando el desplazamiento es en sentido contrario al esterocilio de mayor tamaño disminuye la tensión de las uniones de punta generándose una hiperpolarización, o sea una inhibición de la célula (Salesa & Cols, 2005, Navarro- Martínez & Cols, 2010-1012).

II. Cáncer

El crecimiento anormal de células puede llegar a formar masas de tejidos denominadas "tumores", en donde existe una variabilidad de etapas y factores para convertirlo en un tumor, por definición, el término cáncer se aplica solo a tumores malignos. El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células (Organización Mundial de la Salud, 2013), por lo cual al dividirse de manera descontrolada estas células pueden invadir diversos tejidos, ya sea por el sistema sanguíneo o sistema linfático. Su causa principal está dada por alteraciones celulares cuando la clave cromosómica ha sido alterada. La célula cancerosa pierde el control de su desarrollo dividiéndose a mayor velocidad que el resto de los tejidos a los que pertenece, sin cumplir las funciones para la que ha sido creada. Este proceso es conocido como metástasis (Organización Mundial de la Salud, 2013).

La metástasis es una multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos. Esta es la principal causa de muerte por el cáncer (Ministerio de salud, 2004).

La especialidad que se dedica a la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del enfermo con cáncer se conoce como oncología (Ministerio de salud, 2004).

Alteración del ADN en el cáncer (Ministerio de salud, 2004):

Los genes residen dentro de las moléculas del ADN, las cuales están compuestas por 2 cadenas químicas enrolladas alrededor de sí mismas para formar una doble hélice, el orden secuencial de las bases en cualquier gen dado determina el mensaje que el gen contiene. La proliferación celular que se genera en el cáncer puede ser causada por diversos factores, ya sean físicos, químicos, genéticos o biológicos (Ramírez, M., 2007).

Estas mutaciones producidas por cualquiera de los factores nombrados anteriormente son conocidas como “mutaciones inducidas” y a estos factores que provocan las mutaciones se les conocen como “Mutágenos”. Por ende están los mutágenos físicos, químicos y biológicos (Hernández & Cols, 2001).

Existen diversas formas en que se puede presentar la enfermedad, pero la fisiopatología básica de ésta comprende alteraciones en cualquier punto o fase del ciclo celular causando desregularizaciones (Ramírez M., 2007).

Un gen supresor de tumores como es el P53, regulador del funcionamiento normal del organismo que actúa solo en caso de emergencia, cuando está defectuoso, permite que las células anormales se repliquen. La pérdida de la función de este gen, dejará a las células sin mecanismo alguno que inhiba el desarrollo de tumores, por ende no podrá corregir un daño o apoptosis celular frente a una alteración en el ADN. Cuando un alelo de este gen se encuentra mutado, ya sea que provenga de la madre o padre su portador estará susceptible a desarrollar cualquier tipo de cáncer (Ministerio de salud, 2004, Ramírez, M., 2007).

La Carcinogénesis, es un proceso en donde las mutaciones producidas en el ADN de células sanas llevan a la aparición de células cancerosas, siendo de duración variable, según el tipo de cáncer, podemos reconocer cuatro fases (Civetta & Cols., 2011):

1. Inducción o iniciación: mutación del ADN que dotan a la célula de las características propias de la célula cancerosa: división incontrolada, capacidad de invasión local y de diseminación a distancia.
2. Cáncer “in situ”: aumento del número de células cancerosas en el órgano en el que se origina (tumor primario).
3. Invasión local: extensión del tumor primario a las estructuras vecinas, invadiéndolas (síntomas).
4. Invasión a distancia o metastatización: acceden al torrente sanguíneo o linfático diseminándose a órganos a distancia (tumores secundarios).

Etapas o estadios del cáncer:

La estadificación describe la gravedad del cáncer basándose en la extensión del tumor primario y si se ha diseminado en el cuerpo o no, es decir nos da una idea exacta de la extensión, permite la elección del tratamiento más adecuado y estima el pronóstico de la enfermedad. Estos han evolucionado con el tiempo y siguen cambiando a medida que los científicos aprenden más sobre el cáncer. Los elementos comunes que se consideran en los sistemas de estadificación son:

- Sitio del tumor primario (Localización).
- Tamaño y número de tumores (Tamaño).
- Diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos (Extensión).
- Tipo de célula y grado del tumor (Tipo de cáncer).
- Presencia o ausencia de metástasis (Grado histológico).

Para que se pueda clasificar el estadio de cada paciente se necesita una exhaustiva recolección de información, entre esto está la entrevista personal y los exámenes, para luego determinar el tratamiento más adecuado según la persona y las características del cáncer que padece (Organización Mundial de la Salud, 2013, Instituto Nacional del Cáncer, 2010, Fundación para la Excelencia y calidad de Oncología, 2010).

Sistema T (tumor) N (ganglio) M (metástasis):

Este sistema conocido como TNM es uno de los sistemas de estadificación de mayor uso para la clasificación tumoral. Este sistema ha sido aceptado y calificado por la Unión internacional contra el cáncer (UICC) considerada como la principal organización dedicada a la prevención y control del cáncer, y por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) es aquella que formula y da a conocer a la comunidad médica los sistemas de clasificación del cáncer, ya que su fin es seleccionar el tratamiento más eficaz, determinar el pronóstico y evaluar de manera continua las medidas para el control de la enfermedad. La gran mayoría de los establecimientos médicos actualmente usan el sistema TNM como principal método de reportar sobre el cáncer, de hecho la base de datos completa sobre cáncer del Instituto Nacional del Cáncer, también usa el sistema TNM.

El sistema TNM está basado en la extensión del tumor (T), el grado de diseminación a los ganglios linfáticos (N), y la presencia de metástasis (M) distante. Un número se añade a cada letra para indicar el tamaño o extensión del tumor y el grado de diseminación del cáncer.

Tumor primario (T):

TX El tumor primario no puede ser evaluado

T0 No hay evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ (CIS: células anormales están presentes pero no se han diseminado a los tejidos cercanos. Aunque no es cáncer, el CIS puede progresar a cáncer y algunas veces se llama cáncer pre invasor)

T1-4 Tamaño y extensión del tumor primario, o sea tumor invasor de tamaño y capacidad invasora creciente.

Ganglios linfáticos regionales (N):

NX No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales, por ello no se puede determinar la existencia de adenopatías regionales metastásicas.

N0 No existe complicación de ganglios linfáticos

N1-3 Complicación de ganglios linfáticos regionales (número de ganglios linfáticos y grado de diseminación).

Metástasis distante (M):

MX No es posible evaluar o determinar una metástasis distante

M0 No existe metástasis distante

M1 Presencia de metástasis distante, debiendo especificar su localización.

A modo de ejemplo, el cáncer de seno clasificado como T3 N2 M0 se refiere a un tumor grande que se ha diseminado fuera del seno a los ganglios linfáticos vecinos. Cáncer de próstata T2 N0 M0 significa que el tumor está localizado sólo en la próstata y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos o a otras partes del cuerpo (Instituto Nacional del Cáncer, 2010, Virginillo & Cols, 2012, Ouchen, F., 2007, Fundación para la Excelencia y calidad de Oncología., 2010).

Clasificación por estadios:

Para efectos prácticos, las categorías nombradas anteriormente se agrupan en 5 estadios, enumerados con números romanos del I-IV. Los criterios para los estadios varían para tipos diferentes de cáncer. Por ejemplo, el cáncer de vejiga T3 N0 M0 es estadio III; sin embargo, el cáncer de colon T3 N0 M0 es etapa o estadio II.

- Estadio 0: carcinoma in situ.
- Estadio I, II y III: los números más altos indican enfermedad más extensa: tamaño mayor del tumor o diseminación del cáncer más allá del órgano en donde se formó originalmente a los ganglios linfáticos vecinos o a los órganos adyacentes al sitio del tumor primario.
- Estadio IV: el cáncer se ha diseminado a otros órganos, en la mayoría de los casos inoperables.

Los cánceres son capaces de diseminarse por el cuerpo mediante la invasión por el sistema linfático o circulatorio, lo cual se refiere a la migración y a la penetración directa de las células cancerosas en el tejido vecino generando metástasis. Los tumores benignos no se pueden diseminar solo existe un crecimiento local, en cambio los tumores malignos si se pueden diseminar por invasión o metástasis (Organización Mundial de la Salud, 2013, Ministerio de Salud, 2004).

La visión microscópica de las células cancerosas se caracteriza por su apariencia en donde se visualiza un gran número de células dividiéndose. La diferencia entre tumores benignos y malignos se observan a continuación (Ministerio de Salud, 2004):

Benigno:

- Encapsulado
- No invasivo
- Muy diferenciado
- Crecimiento lento
- Sin metástasis

Maligno:

- No encapsulado
- Invasivo
- Poco diferenciado
- Crecimiento rápido
- Con metástasis

Tipos de cáncer:

Los científicos utilizan nombres técnicos para distinguir las diferentes clases de carcinomas, sarcomas, linfomas y leucemias.

- Carcinoma: comienza en la piel o en tejido que revisten los órganos internos, este se subdivide en adenocarcinoma, el carcinoma de células basales, el carcinoma de células escamosas y células de transición.
- Leucemia: empieza en el tejido de la médula ósea, produciendo grandes cantidades de células sanguíneas anormales.
- Sarcoma: comienza en hueso, cartílago, grasa, músculo, vasos sanguíneos u otro tejido de sostén o conjuntivo.
- Linfoma y mieloma: comienzan en células del sistema inmunitario.
- Cánceres del sistema Nervioso Central: empiezan en los tejidos del cerebro y médula espinal (Ministerio de Salud, 2004, Instituto Nacional del Cáncer, 2010, Fundación para la Excelencia y calidad de Oncología, 2010).

En general estas clasificaciones usan diferentes prefijos que representan el nombre de la célula afectada (Ministerio de salud, 2004).

Prefijo	Significa
Adeno	glándula
Condro	Cartílago
Eritro	Glóbulo rojo
Hemangio	Vasos sanguíneos
Hepato	hígado
Lipo	Tejido graso
Linfo	Linfocito
Melano	Célula pigmento
Mielo	Médula ósea

Mio Músculo

Osteo Hueso

Uno de los principales cánceres que se diagnostican en pacientes jóvenes y adultos, de los cuales se tratan con derivados de platino son los tumores de células germinales o TCG, patología que se considera una neoplasia derivada de las células germinales primordiales, si bien la causa es aún idiopática, se han propuesto diversas teorías sobre influencias hormonales en las células germinales primordiales, como la que dice que durante la vida embrionaria migran de forma anormal desde el sistema nervioso central primitivo hasta localizarse en las gónadas, sin embargo lo que parece más claro son las alteraciones genéticas vistas en estos individuos, debido a que se ha encontrado una relación familiar importante, con aumento en la aparición de estas neoplasias entre hermanos.

En este tipo de diagnóstico el tratamiento es siempre curativo y el pronóstico favorable gracias al manejo de un equipo multidisciplinario. El TCG es mucho más frecuente en hombres representando aproximadamente un 90-95% del total de estos cánceres.

El TCG testicular, se observa principalmente en hombres de raza blanca, ya que son mucho más raros en raza negra. Ésta es una patología de tumor sólido que usualmente se presenta en varones, jóvenes de 15 a 40 años de edad, sin embargo en nuestro país el promedio es de 30 años.

Cuando hay sospecha de cáncer testicular, se realizan una serie de exámenes para confirmar anatomía patológica positiva, por lo tanto los marcadores tumorales deben estar antes o inmediatamente después de la cirugía, luego el paciente se deriva a comité oncológico, para poder determinar el tratamiento más efectivo según severidad o estadificación del cáncer.

El tratamiento con quimioterapia, en el cáncer de testículo se maneja con diversos medicamentos, tales como:

- Etopósido: dosis de 120 mg/m²/día, con una infusión lenta 60-90 min. Este es un antineoplásico que actúa al parecer en el estado pre-mitótico de la división

celular para inhibir la síntesis del ADN, posee diversos efectos colaterales y adversos como: la estomatitis a nivel gástrico y provocar una disminución grave en la cantidad de células sanguíneas en la médula ósea, pudiendo derivar a anemia.

- Cisplatino: dosis de 100 mg/m²/día, pudiendo segmentar la dosis en una o en cinco ciclos dependiendo del caso, los medicamentos derivados de platino producen diversos efectos colaterales como: reacciones alérgicas, ototoxicidad y neurotoxicidad.
- Bleomicina: dosis de 30 UI/ día, con una infusión de 20 minutos aproximadamente, es un medicamento de quimioterapia que destruye las células cancerosas al interferir específicamente en una de sus fases de vida. La bleomicina puede provocar problemas pulmonares graves, pudiendo poner en riesgo la vida del paciente. Estos problemas pulmonares graves pueden ocurrir más frecuentemente en pacientes mayores y en los que reciben dosis más altas de este medicamento (Plazas & Cols, 2002, Ministerio de Salud de Chile, 2007, Laboratorios Filaxis S.A, 2000, Hospitals and clinics of Minnesota, 2011).

El TCG ovárico, la edad promedio de presentación es a los 63 años, generalmente se presenta en mujeres mayores de 50 años, en ocasiones puede ser hereditario. El cáncer de ovario tiende a extenderse al interior del abdomen en el área llamada peritoneo. Esto puede provocar dolor abdominal severo, principalmente a nivel del área pélvica.

Si se sospecha de este tipo de cáncer se deriva a ginecología-oncología, si la anatomía patológica es positiva se debe derivar a comité de oncología, para dar un adecuado tratamiento a la paciente según caso particular. Si el tratamiento es por medio de quimioterapia se utilizan los mismos medicamentos que en el cáncer testicular modificando solo la dosis de etopósido a 166 mg/m²/día (Plazas & Cols, 2002, Ministerio de Salud de Chile, 2007, Gallardo et al, 2011, The patient education institute, inc, 2011).

Otro de los cánceres ginecológicos que son frecuentes es el cáncer cervicouterino, el cual también es tratado con cisplatino. Cuando las células se multiplican sin control a nivel del cuello uterino, se llama cáncer de cuello uterino o cervicouterino, donde anatómicamente el cuello uterino se ubica entre el extremo inferior y estrecho del útero. Este cáncer se trata por medio de quimio radioterapia, y con quimioterapia donde dentro de esta última se inyecta

cisplatino con una dosis de 40 mg/m² (dosis máx 70 mg) con infusión de 1 hora (Ministerio de Salud de Chile. 2007, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2012, López & Cols, 2006).

En el caso de la población infantil, los tumores del Sistema Nervioso Central o SNC son los tumores sólidos más frecuentes encontrados en los niños, correspondiendo al 20% de los tumores malignos encontrados en esta población. Obteniendo una incidencia de 65 casos por 1 millón de niños menores de 15 años, donde la mayoría de los tumores cerebrales (70 – 80%) nacen de las células de la glía y tienden a no metastizar fuera del SNC.

Dentro de los tumores del SNC encontramos los meduloblastomas y los astrocitomas:

- **Meduloblastoma:** es un tumor neuroectodérmico primitivo a nivel del cerebelo, el cual constituye alrededor del 20% de los tumores cerebrales en niños y 40% de los que se presentan en la fosa posterior. La mayoría de las veces ocurre dentro de la primera década de la vida y la mitad se presentan en niños menores de 5 a 6 años de edad, su pico de incidencia es a los 5 años y ocurre con mayor frecuencia en el sexo masculino. El tratamiento puede ser a través, de cirugía, radioterapia y quimioterapia. En el caso de la quimioterapia las dosis de los medicamentos dependerán de la edad del niño; generalmente los niños menores de 3 años son tratados con quimioterapia y los niños mayores a 3 años serán tratados con radioterapia. Esto se debe a que en niños menores de 3 años de edad son particularmente susceptibles al efecto adverso de la radiación en el desarrollo del cerebro (Ministerio de Salud de Chile, 1997, Rivera et al. Febrero, 2007). Dentro de la quimioterapia se inyectan una serie de medicamentos además del cisplatino, tales como:

Vincristina: es un agente antineoplásico, el cual tiene una serie de efectos colaterales como: nefropatía por ácido úrico y Neurotoxicidad progresiva, produciendo efecto a nivel óptico.

Ciclofosfamida: es un antineoplásico que se utiliza generalmente en conjunto con otros medicamentos, puede traer diversos efectos adversarios, tales como: patologías en el sistema digestivo como nauseas, etc. Además en el sistema hematopéyico genera

leucopenia que se refiere a una baja de los glóbulos blancos que circulan en la sangre los cuales nos ayudan a combatir enfermedades (Laboratorios Filaxis S.A., 2000, Laboratorios Filaxis S.A., 2002).

- Astrocitomas: los astrocitomas son tumores que se originan en las células cerebrales denominadas astrocitos del sistema nervioso central. Los gliomas se originan en las células gliales, especialmente los astrocitos. Algunas veces los términos astrocitoma y glioma se utilizan indistintamente (Ministerio de Salud de Chile, 1997, Rivera et al. Febrero, 2007)

Tratamiento:

Los principales objetivos de un programa de diagnóstico y tratamiento del cáncer son curar o prolongar considerablemente la vida de los pacientes, y garantizar la mejor calidad de vida posible a quienes sobreviven a la enfermedad. Para esto se requiere coordinación y colaboración de distintas especialidades para abordar con mayor garantía aspectos oncológicos. El equipo multidisciplinario debe contar de oncólogo, cirujano, radiólogo, unidad de cuidados paliativos (“Cuidado total activo de los pacientes cuya enfermedad no responde a tratamiento curativo. El control del dolor y de otros síntomas y de problemas psicológicos, sociales y espirituales es primordial”, OMS 1990).

Existen fases fundamentales para comenzar el tratamiento, para esto se debe establecer un diagnóstico basado en un examen patológico y el grado de extensión del tumor. Dentro de los distintos tipos de tratamiento médico nos encontramos con distintos métodos: cirugía, radioterapia y quimioterapia. El tratamiento se realiza con diversos objetivos, ya sea para la destrucción o reducción del tumor y también para aliviar la sintomatología del cáncer (Organización Mundial de la Salud., 2013, Instituto Nacional del Cáncer., 2010, Sociedad Estadounidense de oncología radioterápica, 2012, American Cancer Society., 2012).

Cirugía:

La cirugía se considera uno de los pilares fundamentales para el tratamiento oncológico a excepción en tumores quimioterapiables, esta técnica de tratamiento es la que se ha utilizado durante más tiempo para el cáncer, se considera un elemento primordial para diagnosticar el cáncer y la propagación de éste. La cirugía es aquella que ofrece la mayor probabilidad de cura para un gran número de cáncer, pero especialmente aquellos que no se han propagado a otras partes del cuerpo. Es sabido que la mayoría de la gente con cáncer será sometida a algún tipo de cirugía.

Los procedimientos quirúrgicos se emplean con diversos objetivos, pueden ser, para disminuir la invasión del cáncer a ciertos órganos, efectuar resección de metástasis, tratar emergencias oncológicas y ayudar a los pacientes oncológicos a tener una mejor calidad de vida.

Pruebas antes de la cirugía:

Se sabe que antes de someterse a una cirugía hay exámenes previos, el objetivo de estas pruebas es para que el médico se asegure que el paciente está lo suficientemente saludable para someterse a la cirugía y enseguida medicarlo con lo necesario post pabellón. Dentro de las pruebas que se utilizan con mayor frecuencia están: el análisis de sangre, análisis de orina, radiografía del tórax y electrocardiograma, en cierto casos también es necesario la tomografía computarizada para poder observar el tamaño y localización del tumor como también para determinar si el cáncer se ha propagado a tejidos adyacentes (Fundación para la Excelencia y calidad de Oncología., 2010, American Cancer Society., 2011, Ministerio de la Protección Social Instituto nacional de Cancerología. ,2004).

Tipos de cirugía contra el cáncer:

La cirugía se puede realizar por muchas razones. Algunos tipos de cirugía son menores y se les puede llamar procedimientos, mientras que otras son operaciones mayores (American Cancer Society., 2011):

- Cirugía preventiva (profiláctica): cirugía que se utiliza para extirpar tejido corporal que tiene probabilidades de convertirse en cáncer, aún cuando no haya signos de cáncer al momento de la operación. Donde su objetivo es evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente. Por ejemplo, los pólipos precancerosos se pueden extirpar del colon.
- Cirugía de diagnóstico (biopsia): cirugía utilizada para extraer un fragmento de tejido con el fin de saber si el cáncer está presente o para determinar el tipo de cáncer. Se puede hacer el diagnóstico de cáncer con tan sólo observar las células en un microscopio.
- Cirugía para la clasificación de la etapa: Esta cirugía que se utiliza para clasificar la etapa del cáncer con el fin de descubrir cuánto cáncer hay y cuánto se ha propagado.
- Cirugía curativa: cirugía que solo se hace cuando hay un tumor primario, o sea cuando el cáncer esta localizado solo en una región y posee gran probabilidad de que se puede extraer por completo. En este caso, la cirugía curativa puede ser el tratamiento principal. Se puede usar junto con la quimioterapia o radioterapia, las cuales se pueden administrar antes o después de la operación. Es de importancia saber que cada tumor y localización requiere su técnica.
- Cirugía reductora (citorreductora): su objetivo principal es reducir el volumen tumoral para conseguir mayor respuesta a los tratamientos complementarios como quimioterapia y radioterapia. Cirugía que se realiza cuando la extirpación total del tumor canceroso ocasionaría demasiado daño a un órgano o a los tejidos circundantes. Esta cirugía se usa comúnmente contra el cáncer ovárico avanzado y algunos linfomas.
- Cirugía paliativa: cirugía que es realizada con distintos fines, entre ellos está: para tratar las complicaciones de la enfermedad avanzada y no pretende curar el cáncer, también se puede utilizar para corregir un problema que esté causando incomodidad o incapacidad, como para eliminar bloqueos de ciertos conductos y además se utiliza para curar el dolor cuando no es posible de aliviar por otros medios.

- Cirugía reconstructiva: cirugía utilizada para mejorar la apariencia de una persona después de una cirugía mayor contra el cáncer, o para restaurar la función de un órgano o de una parte del cuerpo después de la cirugía.
- Cirugía recidivas y metástasis: cirugía para pacientes metastáticos seleccionados, ya que puede aumentar la supervivencia y ayudar al control de síntomas y a la mejor respuesta a tratamientos complementarios posteriores.

Riesgos de la cirugía:

Hay diversos riesgos con cualquier tipo de procedimiento médico quirúrgico. Los buenos resultados dependen en parte del tipo de cirugía y la experiencia del cirujano con el procedimiento quirúrgico a realizar, además depende de la salud física del paciente lo cual afecta de gran manera el proceso y el resultado. Lo que es importante es si los beneficios esperados superan los posibles riesgos. Como también se puede tener riesgo de dañar tejido sano tras la curación de tejido enfermo y la exposición a infecciones hospitalarias.

Radioterapia:

Si el cáncer se puede tratar con radiación se derivará a un oncólogo radioterapéutico. La radioterapia corresponde al uso de varias formas de energía, la que se denomina radiación ionizante. Este método funciona dañando el material genético dentro de las células cancerosas y reduce el tamaño de los tumores; limitando su capacidad de reproducirse, en donde estas células mueren, y el cuerpo las elimina naturalmente; sin embargo las células normales también son afectadas por la radiación, pero pueden repararse en el tiempo. Cabe mencionar que en algunos casos, el objeto de la radioterapia es la destrucción completa de un tumor, en otros, es reducir el tamaño del tumor y aliviar los síntomas, por lo tanto los médicos planifican el tratamiento para limitar lo más posible el daño al tejido sano.

Se clasifica la radioterapia según los objetivos:

- Radical o con intención curativa: utilizada en tumores localizados en estadios iniciales. Permite la posibilidad de curación con preservación de órgano y función.
- Adyuvante: tras cirugía curativa para erradicar restos tumorales subclínicos, disminuyendo el riesgo de recaída.
- Paliativa: desaparición de los síntomas provocados por complicación local de la enfermedad. Se utiliza en:

Metástasis óseas.

Metástasis neurológicas: encefálicas, carcinomatosis, compresión medular.

Recaídas o recidivas viscerales.

Pulmón: atelectasia completa, hemoptisis, dolor torácico.

Esófago: Disfagia, afagia.

Pélvicos: recaídas presacras, perineales de tumores, rectales, hematuria.

Ginecológicos: Genitorragias, cérvix, endometrio, ovario.

Mama: recaída local.

ORL: Tumor, dolor, sangrado.

Linfomas: recaídas ganglionares o extraganglionares, plexopatías.

Oculares: metástasis coroideas

La radioterapia se puede realizar de dos maneras: a la distancia o muy cerca del tumor. Con la radioterapia externa, la energía se utiliza desde un metro de distancia, pero el tratamiento que es más cercano al tumor, es llamado braquiterapia (Sociedad Estadounidense de oncología radioterápica, 2012, American Cancer Society., 2012, Asociación Española Contra el Cáncer., 2002).

Efectos secundarios de la radioterapia:

La mayoría de los efectos secundarios de la radioterapia solamente aparecen en el área que se trata. Están relacionados con las lesiones de las células que se dividen rápidamente. Suelen ser temporales y pueden empezar en la segunda o tercera semana de tratamiento, con una duración variable al fin del tratamiento. El efecto secundario que informan con más frecuencia es el

cansancio, relacionándose con el área que se trata y las otras terapias, como la quimioterapia, entre otras (Instituto Nacional del Cáncer, 2010, Asociación Española Contra el Cáncer, 2002).

Quimioterapia:

La quimioterapia consiste en la administración de fármacos antineoplásicos que provocan la destrucción de las células tumorales, al obstaculizar sus funciones, incluida la división celular. Su principal objetivo es atacar las células del cuerpo humano que tiene un crecimiento anormal, ya sea destruyéndolas o controlando su crecimiento. Otros dos términos que se usan con frecuencia para describir la quimioterapia son: terapia antineoplásica (contra el cáncer) y terapia citotóxica (que destruye las células), este tratamiento se diferencia de la cirugía y radiación, en su sistematicidad, esto quiere decir que los medicamentos viajan a través de todo el cuerpo para llegar hasta las células del cáncer que se hayan propagado. En la actualidad se usan más de 100 medicamentos para quimioterapia, ya sea solos o en combinación con otros.

La quimioterapia se puede usar para:

- Reducir el tamaño de un tumor antes de la cirugía o la radioterapia. Esto se llama quimioterapia neoadyuvante.
- Destruir las células cancerosas que podrían quedar después de la cirugía o la radioterapia. Esto se llama quimioterapia adyuvante.
- Destruir las células cancerosas que han regresado (cáncer recurrente).
- Destruir las células cancerosas que se han extendido a otras partes del cuerpo (cáncer metastásico).

La frecuencia y duración del tratamiento es variable depende del tipo de cáncer, crecimiento, extensión, tipo de quimioterapia y reacción del cuerpo a ella.

Este método se puede dar en muchas formas:

- Inyección: se inyecta ya sea en un músculo ó debajo de la piel en: Uno de los brazos, uno de los muslos, cadera, abdomen.
- Intraarterial: va directamente a la arteria que está conectada al cáncer.
- Intraperitoneal: va hacia la cavidad peritoneal (estómago, el hígado y los ovarios).

- Intravenosa: se realiza directamente a una vena.
- Tópicamente: consta de una crema que se puede frotar sobre la piel.
- Oralmente: viene en pastillas, cápsulas o líquido que se ingiere por boca.
- Intratecal: se inyecta en el espacio donde está el líquido cefalorraquídeo, generalmente en la zona baja de la espalda.

Efectos Secundarios:

La administración se realiza en niveles suficientemente altos como para controlar el cáncer pero que produzcan efectos secundarios mínimos, ya que con frecuencia es mejor usar dosis moderadas de dos medicamentos que causen efectos secundarios que se puedan tolerar, en lugar de dosis muy altas de un solo medicamento que pudiera causar efectos secundarios graves y un posible daño permanente a un órgano importante. Esto se produce al afectarse las células sanas (Instituto Nacional del Cáncer, 2010, Servicio de Salud del Principado de Asturias, 2009, The Patient Education Institute, 2011, Servicio de Oncología Médica Hospital Donostia, 2011).

Algunos efectos secundarios comunes que produce la quimioterapia son:

Fatiga
 Náuseas
 Vómitos
 Diarrea
 Fiebre
 Menos células en la sangre
 Caída del pelo
 Lesiones en la boca
 Dolor
 Alopecia
 Esterilidad temporal o permanente
 Anorexia, debilidad, cansancio

Mortalidad en Chile y día mundial contra el cáncer:

La principal causa de muerte en Chile en su conjunto corresponde a algo de un 66 % de la carga de enfermedad impuesta por la mortalidad prematura ó AVISA (años de vida ajustado por discapacidad) entre ellas los tumores malignos (Ministerio de Salud, 2004). El 4 de febrero la OMS apoya a la unión internacional contra el cáncer y promueve medios para aliviar la carga mundial de la enfermedad (Organización Mundial de la Salud, 2013).

Se sabe que la quimioterapia es uno de los tantos tratamientos que existen hoy en día para combatir el cáncer, pero además también existe un gran número de fármacos que se utilizan en los tratamientos quimioterapéuticos, sin embargo dentro de están investigación se estudiara más a fondo el medicamento antineoplásico cisplatino.

III. Cisplatino:

Corresponde a un agente quimioterapéutico introducido en los últimos años en la práctica clínica por su efectividad en diversos tumores. La vía principal de eliminación de este agente es a través del riñón.

Es un medicamento utilizado en quimioterapia para el tratamiento de diversos tipos de tumores, sin embargo aquellos cánceres recibirán terapia combinada con otros agentes quimioterapéuticos, posiblemente posterior a cirugía y radioterapia, tales como:

- Carcinoma de testículo metastásico
- Carcinoma de ovario metastásico.
- Carcinoma de vejiga metastásico.
- Cánceres de células escamosas de cuello y cabeza.

Sin embargo, el cisplatino puede ser asociado a otros antineoplásicos en otros tipos de cánceres.

Estructura, base y mecanismo de acción del Cisplatino:

El cisplatino es un fármaco que contiene platino en su estructura, el cual forma uniones entre las cadenas de la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en su proceso de división, y por lo tanto inhibiendo la replicación de éste. Estos complejos basados en platino, reaccionan uniéndose al ADN celular y causan apoptosis de la célula (muerte celular programada), es por ello que evita la proliferación anormal de la célula cancerígena, generando necrosis in vitro en los tumores cuando son expuestos a altas concentraciones de cisplatino (Brummett R., 2005, Dargoltz, L., María & Cols, 2013, Cobo-Da Silva & Cols, 2007).

Aplicación terapéutica del Cisplatino:

Se administra de forma intravenosa disuelto en una solución fisiológica salina para el tratamiento de tumores sólidos, causando un efecto irritante inflamando el conducto venoso, por donde se administra. La cantidad de cisplatino dependerá de diversos factores como: altura, peso, estado general de salud, tipo de cáncer o enfermedad que padezca (Téllez E et al, 2008, Aladren M et al., 1993 & Kelly K., et al 2001).

La concentración plasmática del compuesto no metabolizado de Cisplatino disminuye en forma monoexponencial, con una vida media de alrededor de 20 a 30 minutos luego de una administración por bolo de 50 a 100 mg/m² (Kelly K., et al 2001, Gamundi M & Cols 2003, Gralla R et al., 1999 & Albers, P et al., 2005).

La relación de cisplatino con respecto al platino total libre en plasma varía considerablemente entre pacientes luego de una dosis de 100 mg/ m².

El cisplatino no se une a proteínas plasmáticas de forma instantánea y reversible como es en la unión usual de las drogas a las proteínas plasmáticas; sin embargo, el platino de igual forma tiene la capacidad de unirse a albúmina, transferrina, y gammaglobulina aunque no sea de forma instantánea.

Dos horas después de la finalización de una infusión de tres horas, el 90% del platino plasmático está unido a proteínas. Los complejos de albúmina y platino proveniente de cisplatino no se

disocian de manera significativa, y son eliminados lentamente entre 5 o más días (Albers P et al., 2005 & Groll R et al, 2007).

Este medicamento, se utiliza principalmente en el carcinoma de ovario y testículo en combinación de otros productos antineoplásicos. Además también es administrado en otros carcinomas, tales como: en células pequeñas del pulmón, estómago, coreocarcinoma, vejiga urinaria, mama, corteza suprarrenal, cuello uterino, útero, cabeza y cuello, linfoma no hodgkiniano y osteosarcoma.

Al administrar dosis de 20 a 120 mg/m² de cisplatino, las concentraciones de platino son mayores en hígado, próstata y riñones, algo menores en vejiga, músculos, testículos, páncreas y bazo, y bajas en corazón, pulmón, cerebro y cerebelo.

El platino queda retenido en los tejidos por 180 días luego de la última administración. Con excepción de los tumores intracerebrales, ya que las concentraciones de platino en los tumores son generalmente algo menores que las concentraciones en el órgano donde se localiza el tumor. Los distintos sitios metastásicos en el mismo individuo pueden tener distintas concentraciones de platino. Las metástasis hepáticas tienen las concentraciones de platino más altas. Además las máximas concentraciones de platino en glóbulos rojos se alcanzan entre 90 y 150 minutos luego de una administración de 100 mg/m² de cisplatino, y declinan con una vida media de 36 a 47 días (Gamundi M & Cols., 2003, Kelly K et al., 2001 & Groll R et al., 2007).

En un rango de dosis de 40 a 140 mg/m² de cisplatino administrado en bolo o en infusión, con duración de 1 a 24 horas, se excreta en orina un 10 a 40% del platino; alrededor de 5 días luego de la administración de una dosis de 40 a 100 mg/m², en infusión rápida (2 a 3 horas) o en infusiones de 6 a 8 horas, se excreta por orina de un 35 a un 51%, sin embargo sólo un pequeño porcentaje del platino administrado se excreta 24 horas luego de la infusión, y gran parte del platino se excreta en las primeras horas.

Como punto a destacar:

Si el cisplatino se administra solo, la dosis será de 100 mg/m²; lo cual puede hacerse de una vez o repartido en 5 días, repitiéndose los ciclos cada 3 semanas, pero si el medicamento se

administra en conjunto con otros antineoplásicos, la dosis puede reducirse a 20-30 mg/m² (Gaterol, D., 2011). Sin embargo, en algunos cánceres en particular se sugiere:

Tumor Metastásico Testicular: La dosis usual para el tratamiento del cáncer testicular en combinación con otros agentes quimioterapéuticos apropiados es de 20 mg/m² diarios por vía intravenosa durante 5 días.

Tumor Ovárico Metastásico: Para el tratamiento de dicha patología en combinación con otros agentes quimioterapéuticos es 75-100 mg/m² por vía intravenosa, una vez cada cuatro semanas. Cuando el Cisplatino es usado como único agente debe ser administrado a dosis de 100 mg/m² por vía intravenosa por el término de una vez cada 4 semanas (Plazas R et al., 2002)

Cáncer Avanzado de Vejiga: debe ser administrado intravenosamente a dosis de 50 a 70 mg/m² por el término de una vez cada 3 a 4 semanas.

Si la droga es usada durante el embarazo, se le debe reportar a la paciente sobre el potencial daño para el feto, por ende deben evitar quedar embarazada durante el proceso quimioterapéutico con cisplatino.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con deterioro renal preexistente, no debe ser utilizado en pacientes mielosuprimidos o con daños auditivos, en reacciones alérgicas a cisplatino u otros compuestos que contengan platino.

Efectos Secundarios:

- Deposiciones negro alquitranadas, sangre en materia fecal o en orina, desmayos, náuseas, vómitos, mareos, taquicardia (durante o enseguida después de la dosis); fiebre o escalofríos, puntada de costado, dolor o dificultad al orinar, edema facial.
- Nefrotoxicidad: La mayor toxicidad de cisplatino es la insuficiencia renal acumulativa. La toxicidad renal puede volverse más severa y prolongada con repetición del tratamiento con la droga. La toxicidad aparece con dosis de 2 mg/kg ó 50-75 mg/m², pero se pueden evitar mediante abundante hidratación.

- Ototoxicidad: se manifiesta a través de tinnitus y/o pérdida de la audición en el rango de alta frecuencia (4.000 a 8.000 Hz) en un inicio. Puede ocurrir ocasionalmente, una pérdida en la habilidad de escuchar los tonos de una conversación normal. Los efectos ototóxicos pueden ser más severos en niños que reciben cisplatino. La pérdida de la audición es bilateral y puede hacerse más severa con la repetición de las dosis (Mercado V., Burgos R., Muñoz C, 2007).
- Neurotoxicidad: Caracterizada por neuropatía periférica. Las neuropatías normalmente ocurren después de terapia prolongada (4 a 7 meses); los signos/síntomas de neuropatía causados por el cisplatino, que usualmente se desarrollaron durante el tratamiento, pueden comenzar 3 a 8 semanas después de la última dosis de cisplatino. La terapia con cisplatino debe ser interrumpida cuando se observan los primeros síntomas. De cualquier manera, la neuropatía puede progresar profundamente, incluso después de detener el tratamiento.
- Toxicidad Ocular: Se Caracteriza por Neuritis óptica, edema de pupila, ceguera, visión borrosa y alteración de la percepción del color. La mejoría y la recuperación total y/o parcial ocurren luego de discontinuar el tratamiento (Albers P. et al, 2005, Groll R. et al, 2007 & Aladren M., 1993).

IV. Ototoxicidad

Según definición, la ototoxicidad es la perturbación o los efectos lesivos transitorios o permanentes sobre la función auditiva, vestibular, o de ambas, inducido por el uso de sustancias terapéuticas como los fármacos o por diversas sustancias químicas no farmacológicas que se encuentran en el ambiente como son los disolventes orgánicos.

Respecto a la pérdida auditiva puede ser permanente o reversible, lo cual dependerá del tipo, duración y dosis del medicamento.

Dentro de los síntomas de la ototoxicidad coclear puede manifestarse con tinnitus o acúfenos, pérdida auditiva e incluso en ciertas ocasiones con dolor de oído. Donde el tinnitus es el primer

síntoma que se da mayoritariamente ante una afección coclear pudiendo ir o no acompañado de la pérdida auditiva, sin embargo la pérdida auditiva se hace evidente al cursar una hipoacusia sensorio neural con una pérdida considerable en las frecuencias agudas en los inicios (4000/8000 Hz) pudiendo extenderse a frecuencias de la discriminación de la palabra.

En ciertos casos según el medicamento se pueden presentar síntomas vestibulares que pueden acompañar al mismo tiempo a la alteración auditiva o pueden ser síntomas posteriores a ésta. La exploración vestibular como la prueba calórica o posicional podrá dar evidencia de una respuesta disminuida o ausente del laberinto afectado. Dentro de los síntomas se puede evidenciar alteraciones del equilibrio, vértigo, náuseas y vómitos.

Los primeros casos de ototoxicidad se reportaron tras la introducción en la clínica de la estreptomycinina en 1944, y su aplicación en el tratamiento de la tuberculosis. Una gran parte de los pacientes tratados desarrollaron alteración vestibular y coclear, de carácter irreversible. Posteriormente la ototoxicidad también se demostró con otros antibióticos aminoglucósidos.

Según Canalis y Lambert, 2000; actualmente se describen unas 130 sustancias con acción tóxica sobre el oído. Sin embargo los ototóxicos más comunes son los antibióticos, los antineoplásicos derivados del platino, los diuréticos de asa, los salicilatos y los antimaláricos, es por eso que estos fármacos deben ser estudiados y cuidadosamente recetados debido al historial tóxico que presentan. Además es sabido que la ototoxicidad es más susceptible en personas adultas mayores y en niños (Da Silva M., 2004, Gámez M., 2003, Graterol D, 2011, Fernández M., 2007, Suárez C et al., 2007 & Martiñon R et al, 2002).

Los factores de riesgo para que un fármaco ototóxico tenga mayor predisposición a producir ototoxicidad, son:

- Concentraciones elevadas del fármaco.
- Uso concomitante con otros fármacos ototóxicos.
- Exposición a ruido.
- Susceptibilidad hereditaria, bacteriemia y la edad (Da Silva M., 2004).

Diagnóstico de ototoxicidad auditiva:

Para que el profesional pueda realizar un diagnóstico certero de ototoxicidad debe realizar una serie de procedimientos tales como: historia clínica, síntomas asociados y resultados de diversas pruebas audiológicas, además es de gran importancia indagar sobre la exposición del paciente ante tóxicos o drogas.

Para realizar el diagnóstico de hipoacusia sensorio neural por ototoxicidad se debe: monitorear la función coclear y vestibular antes de realizar el tratamiento con un fármaco que tenga antecedentes de ototoxicidad, con la intención de saber los umbrales auditivos y el estado de la función vestibular, para que luego del tratamiento farmacológico se puedan chequear nuevamente estas funciones, ya que cualquier tipo de ototoxicidad puede implicar disminución de la audición y/o tinnitus y alteración de la función vestibular dependiendo del medicamento a consumir, sin embargo para realizar la evaluación auditiva el audiólogo se debe asegurar que no haya patología a nivel de oído medio ni externo.

Las pruebas más utilizadas para evaluar la función auditiva y vestibular, se destaca: la audiometría de altas frecuencias, emisiones otoacústicas transitorias y por producto de distorsión, potenciales evocados auditivos del tronco cerebral, electronistagmografía y posturografía dinámica (Graterol D, 2011).

Mecanismos fisiopatológicos como consecuencia de la ototoxicidad inducida por fármacos:

Algunos fármacos pueden lesionar el órgano de corti o epitelio sensorial del oído interno, produciendo pérdida auditiva y/o tinnitus, pudiendo ser en ciertos casos de forma severa e irreversible. Las lesiones que se provocan a nivel del oído interno se visualizan principalmente en la cóclea, en el vestíbulo y en la estría vascular, donde el fármaco podrá actuar sobre una o más regiones de manera simultánea.

Se sabe específicamente que a nivel coclear son las células ciliadas externas las primeras que se ven afectadas alterando las frecuencias agudas, sin embargo las células ciliadas internas también se pueden dañar de forma más tardía y pudiendo también lesionarse las células de sostén, siendo

el nervio auditivo el último en afectarse, efecto que se da en la gran mayoría de los fármacos ototóxicos como es la administración de aminoglucósidos, salicilatos y antineoplásicos. Por ello debemos tener claro que la ototoxicidad produce una afectación de la parte interna del oído y de sus vías neurales afectando la calidad de vida de las personas que la sufren (Graterol D, 2011 & Fernández M., 2007).

Tratamiento y profilaxis para la ototoxicidad:

Ciertos estudios certifican un carácter irreversible a las pérdidas auditivas a nivel de oído interno, esto se debe a que no hay ningún tratamiento eficaz, es por ello que la única posibilidad de evitarlo es la medida preventiva (Maass J., Carrasco L., Dentone L., Kukuljan M, 2009). Es de suma importancia la realización de una adecuada monitorización auditiva y vestibular, sin embargo en ciertos medicamentos también es importante una monitorización renal si tienen cierta incidencia en el órgano del riñón.

Dentro de las medidas que se deben tomar para la ototoxicidad están:

- Evitar el uso de fármacos ototóxicos, solo se indicarán en caso de necesidad y en caso de que el beneficio sea mayor a las potenciales secuelas que con lleva el empleo de éste.
- No sobrepasar la dosis total de riesgo, administrándolo con un intervalo adecuado de tiempo.
- Programar estudios audiológicos, vestibulares y de la función renal, estudios que se llevarán a cabo según lo tóxico que sean para el órgano afectado.
- Analizar la existencia de factores de riesgo de ototoxicidad concomitante.

V. Mecanismos de ototoxicidad por Cisplatino:

La ototoxicidad que es inducida por el antineoplásico conocido como cisplatino se observa hasta en un 36% de los pacientes que reciben esta droga (Graterol D, 2011), aunque como se ha nombrado con anterioridad esto dependerá de ciertos factores, tales como: la dosis recetada, duración del tratamiento y circunstancias del paciente, siendo la ototoxicidad una de las causas más comunes por la cual se suspende el tratamiento.

La ototoxicidad puede desarrollarse horas o días después de recibir el tratamiento, sin embargo se puede presentar o empeorar una ototoxicidad después de administrar quimioterapia con platino años después de terminada la terapia, como se demostró en un estudio con 59 pacientes que habían recibido cisplatino, 51% de ellos presentaron pérdida de audición de inicio tardío (por lo menos seis meses después de la última dosis de cisplatino) (Graterol D, 2011, Fernández M., 2007 & Toral R et al., 2006).

Se ha reportado en varios estudios que el cisplatino ejerce efectos ototóxicos, debido a la alteración de los procesos biomecánicos de las células ciliadas del oído y además daño a nivel de la estría vascular. Con respecto al daño que se produce en las células ciliadas de la cóclea, generalmente en los estudios se acepta que éstas son el principal blanco de ototoxicidad por cisplatino en la cóclea, siendo las células ciliadas externas en las que se ha observado mayor daño, dándose en un inicio la pérdida de la tercera fila de esterocilios de células ciliadas externas en el lugar de la espira basal primeramente.

Tras estudios realizados en animales, tales como las ratas se ha demostrado un daño morfológico en las células de sostén, células de Deiter y Hensen. Es por eso que al parecer estas células son más sensibles que las células ciliadas externas. La alteración de la estructura de las células de sostén, consiste en microperforaciones de forma irregular que se unen para luego formar perforaciones completas, donde esto precede a cambios detectables en las células ciliadas externas. Se observó, cambios funcionales asociados con la presencia temprana de lesiones apoptóticas en la superficie cuticular de las células de Deiter, donde luego las células ciliadas externas mostraron cambios degenerativos en sus esterocilios, pero con mayor supervivencia que las células de sostén (Graterol D, 2011).

Es por lo anterior que se sugiere que el cisplatino en una primera instancia daña las células de sostén de la cóclea, donde la función de estas células es mantener la homeostasis metabólica de las células sensoriales (células ciliadas internas y externas), por lo tanto habría una reacción en cadena. Debido a esto es que al verse lesionadas las células de sostén se lesionarían de manera directa las células ciliadas externas, porque se produciría un fallo en las células que regulan su metabolismo afectándose estructural y funcionalmente.

Es en la primera curvatura de la cóclea, donde se ubican las frecuencias, 3000, 4000 y 6000 hz. Es en esta zona donde hay pocas células ciliadas y pobre irrigación sanguínea, por ende aquí el daño será mayor.

Si se afecta el metabolismo celular a nivel de la cóclea, se genera una serie de reacciones alterando la bioquímica de las células ciliadas, pudiéndose observar que la exposición del neuroepitelio coclear al cisplatino produce oxidantes, y disminución de la actividad de diferentes enzimas como la glutatión- peroxidasa de las células ciliadas, siguiendo la muerte de las células ciliadas.

El estrés oxidativo que se induce por el cisplatino incluye el daño en el ADN, además crea interferencia con el sistema de defensa antioxidante del glutatión o el aumento de la peroxidación de lípidos, llevando a un aumento en la entrada de calcio y apoptosis o muerte de las células ciliadas de la cóclea. Se considera que los fármacos basados en platino producen ototoxicidad al generar radicales libres, donde los radicales libres son moléculas inestables producidas durante muchos procesos celulares normales que implican al oxígeno, como quemar moléculas de tipo combustible para obtener energía. Se forman también por la exposición a elementos del medio ambiente, como la radiación, el humo del tabaco y los fármacos de quimioterapia. Los radicales libres son muy reactivos, es así cómo de esta forma, los radicales libres producen daño a las paredes celulares, determinadas estructuras celulares y el material genético dentro de las células, esto afirmaría que al producirse los oxidantes por la exposición de cisplatino en las células ciliadas cocleares se generaría un daño en el ADN de estas consecuencia que se observa tras la pérdida auditiva del paciente por su muerte celular (Graterol D, 2011, Fernández M., 2007 & Maas J et al., 2009).

El glutatión es un complejo que tiene como funcionalidad limitar la cantidad de droga disponible para unirse al ADN. Por lo tanto, una depleción del glutatión mitocondrial deja al ADN desprotegido contra el daño por el cisplatino (Graterol D, 2011).

Se cree que la administración de drogas antiapoptóticas y enzimas antioxidantes podrían revertir la toxicidad del cisplatino y por tanto, preservar la audición y minimizar los mecanismos apoptóticos en el oído interno (Rivera T, 2010-2012).

Papel de la mitocondria en la ototoxicidad por cisplatino:

Las mitocondrias son conocidas como organelos celulares que están implicados en vías metabólicas críticas, incluido el metabolismo de energía en forma de ATP, es por ello que tiene un rol en la producción del ATP celular.

La mitocondria es efectora de importantes vías apoptóticas, es por ello que una inhibición directa de la cadena respiratoria o más conocida como mitocondria, produce una rápida depleción celular del ATP, promoviendo así la muerte celular necrótica (no apoptótica). Dado el rol crítico de la mitocondria en la supervivencia celular, éstas son dianas de toxinas celulares y agentes quimioterapéutico.

Se ha observado que el cisplatino se acumula a nivel de las mitocondrias, es por ello que uno de los efectos colaterales del cisplatino están asociado con el daño mitocondrial in vitro, ya que el cisplatino es capaz de alterar de forma directa y significativa la síntesis de ADN mitocondrial y la síntesis y estabilidad del ARN mitocondrial (Graterol D, 2011).

Clínica auditiva de la ototoxicidad por cisplatino:

Estudio audiométrico por frecuencias altas (8000 hasta 20000 HZ) y de las emisiones otoacústicas por producto de distorsión, nos pueden revelar cambios más precoces en la función auditiva a diferencia de la audiometría convencional, donde ésta puede ayudar en el diagnóstico cuando se ven afectadas otras frecuencias, tales como las frecuencias que involucran la discriminación de la palabra.

La audiometría tonal, tras ciertos estudios ha podido dar evidencia que no hay mejoría de la audición con el paso del tiempo, sino que por el contrario, la pérdida auditiva progresa de frecuencias agudas a medias (Toral-Martíñon & cols, 2006).

Las emisiones otoacústicas por producto de distorsión (EO-PD) son consideradas como una de las principales pruebas de rutinas para niños menores cuando se quiere detectar daño auditivo producto del cisplatino, ya que son pacientes que no colaboran, y por ende no pueden ser

evaluados con una audiometría tonal, sino que este último método es aceptable para edades más tardías.

Tras los estudios se puede observar, que las pérdidas auditivas son dosis dependientes, acumulativas, bilaterales y generalmente permanentes y simétricas.

Según diversos estudios se ha podido comprobar gracias a las EO-PD pérdidas auditivas en las frecuencias agudas en niños tratadas con cisplatino, demostrando que el daño es irreversible (Toral-Martiñon & cols, 2002).

Además, se sabe que existe un daño similar en la cóclea por la exposición al ruido y por ototóxicos, mencionando dos hechos tras sus investigaciones:

- Las células ciliadas externas son más sensibles que las células ciliadas internas.
- El daño progresa de la base al ápex de la cóclea, efecto que puede explicarse porque la base de la cóclea es metabólicamente más activa que el ápex (Toral-Martiñon & cols, 2002).

Por otro lado, estudios experimentales en roedores demuestran umbrales elevados en los potenciales auditivos provocados de tallo cerebral asociados al tratamiento con cisplatino y se ha propuesto que las altas concentraciones de calcio intracelular, son las responsables del decremento de la movilidad de las células ciliadas externas y otras alteraciones de la función coclear inducidas por el Cisplatino (Toral-Martiñon & cols, 2002).

VI. Tinnitus

El tinnitus por definición es el zumbido en el oído que está presente cuando no hay un ruido en el ambiente que lo justifique por estimulación a nivel auditivo, el cual se puede presentar, ya sea como ronquido, latido, silbido o chasquido, lo cual puede ocurrir en un solo oído o ambos de manera continua o intermitente. Esto es producido por la excitación anormal de la cóclea o las vías auditivas y tienen cierto grado de continuidad (Farreras V. y cols., 2000, Dargoltz L., S.F).

Según la ASHA, el tinnitus no es una enfermedad, sino más bien un síntoma común de muchos problemas. Las causas que pudiesen causarlo son: pérdida de audición, enfermedad de Ménière, exposición a ruidos fuertes, migrañas, lesiones en la cabeza, drogas o medicamentos que son dañinos para la audición (ototóxicos), anemia, hipertensión, tensión, exceso de cerumen en el oído o ciertos tipos de tumores.

Es importante tener en cuenta que el tinnitus es un síntoma incómodo para la persona que lo padece reduciendo la calidad de vida de éstos, aunque se sabe que con el tiempo se tolera mejor, es destacable que el acúfeno es capaz de modificar la conducta del paciente, alterar las relaciones familiares, sociales, y desencadenar irritabilidad, angustia, ansiedad y/o depresión.

De acuerdo a lo informado por la Asociación Americana de Pacientes de Acúfenos (ATA), hay por lo menos 12 millones de personas norteamericanas afectadas por el zumbido de oído, sin embargo hay 1 millón en quienes la afección es tan grave que puede afectar su vida diaria. Se puede clasificar en objetivo y subjetivo pero sus causas son diferentes:

- Tinnitus objetivo: es la percepción de sonidos reales como por ejemplo, la percepción del sonido debido a la vibración del flujo sanguíneo turbulento sobre la cóclea, sin embargo es poco frecuente, ya que son sonidos causados por el cuerpo y conducido al oído, pueden ser objetivable por un observador y clínicamente cursa sin afección auditiva.
- Tinnitus subjetivo: es la falsa percepción de un sonido en la ausencia de un estímulo sonoro, es lejos el más frecuente de los dos, la causa más común de este síntoma se debe al daño en las células auditivas, lo cual se puede dar por diversos factores desde la edad hasta por la exposición a ruido como se nombraba anteriormente.

El tratamiento del zumbido de oído dependerá de sus causas, en caso de que sea por medicamentos es de esperar que se desaparezca una vez que se deja de medicar el fármaco, en caso de ser causado por cerumen acumulado o por infecciones en el oído, la limpieza de la cera o el tratamiento de la infección puede revertir el síntoma, sin embargo si se debe a un daño a nivel de las células ciliadas del oído interno es incurable, sin embargo tiene tratamiento como el uso de audífonos y los enmascaradores para mejorar la audición, pueden mejorar estos molestos

sonidos. Estos dispositivos le ayudarán al paciente para que pueda ignorar el zumbido del oído (Dargoltz L., S.F, Herraíz C., 2003, Cohen, M., Freundlich, O. & Ramírez C. (2009).

VII. Tinnitus provocado por la ototoxicidad del cisplatino

Las investigaciones pudieron constatar este punto, tras realización de tres entrevistas en las cuales se encontraban preguntas abiertas, semiabiertas y cerradas, incluyendo una escala de valoración subjetiva del índice de molestia del acúfeno. Se realizaron a través de cuestionarios con las siguientes variables: intensidad (leve, moderada, intenso o muy intenso), audición (difícil o no de entender el habla).

El objetivo en estudio era principalmente ver una correlación directamente proporcional entre la dosis del fármaco y el aumento significativo en la aparición de tinnitus.

El principal grupo que puede causar ototoxicidad en el oído son los derivados del platino, especialmente el cisplatino, esto indicaría que al encontrarse dañadas las células ciliadas del oído interno se espera que el paciente manifieste dentro de los síntomas secundarios, zumbidos o acúfenos.

Estas investigaciones refieren que a medida que aumenta la dosis del cisplatino la intensidad y severidad del acúfeno aumenta, sin embargo no se pudo corroborar si la duración del tratamiento interfiere en el tinnitus (Asociación Americana del Habla, Lenguaje y audición., 2012, MERCK., 2012, Boettiger O et al., 1999 & Cohen M., 2009).

OBJETIVOS

General

- Comprobar la relación de ototoxicidad y cisplatino en pacientes de oncología de 2 hospitales de la región metropolitana.

Específicos

- Determinar el umbral auditivo en los pacientes pre administración de Cisplatino.
- Determinar la presencia de tinnitus en los pacientes pre administración de cisplatino.
- Determinar presencia de pérdida auditiva post administración de Cisplastino.
- Determinar la presencia de tinnitus en los pacientes post administración de cisplatino.
- Determinar si factores como el sexo y la edad influye en la disminución de la audición post tratamiento.
- Determinar si la dosis de cisplatino influye en la disminución de la audición post tratamiento.
- Determinar si el número de ciclo de cisplatino influye en la disminución de la audición post tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño de la investigación:

Este trabajo de investigación es un tipo de estudio cuasi experimental, analítico y longitudinal.

Es cuasi experimental debido a que dentro de esta investigación no se manipularán las variables, solo se observarán fenómenos existentes, por ende no provocados intencionalmente.

Es Analítico debido a que se verificará si existe relación entre la pérdida auditiva y/o presencia de tinnitus post administración de cisplatino en pacientes con cáncer.

Estudio longitudinal debido a que se analizó el comportamiento de las variables a través del tiempo que corresponden a umbral auditivo y presencia o no de tinnitus. Las mediciones en cada sujeto se realizaron en forma reiterada en momentos establecidos.

Definición operacional de las variables:

Objetivos Específicos	VARIABLES	Sub variables	Categorías
Determinar el umbral auditivo en los pacientes pre administración de cisplatino.	umbral auditivo		Umbral auditivo igual o menor a 20 dB normalidad.
Determinar presencia de tinnitus en los pacientes pre administración de cisplatino	presencia de tinnitus		Presente Ausente
Determinar presencia de pér-	Presencia de pérdida auditiva post		Umbral auditivo mayor a 20 dB.

dida auditiva post administración de cisplastino.	administración de cisplastino.		Diferencia entre vía aérea pre y post cisplatino.
Determinar la presencia de tinnitus post administración de cisplatino	Presencia de tinnitus post administración de cisplatino		Presente Ausente
Determinar si la dosis de cisplatino influye en la disminución de la audición post tratamiento.	Miligramos		Audición Normal Hipoacusia
Determinar si el número de ciclo de cisplatino influye en la disminución de la audición post tratamiento.	Número de ciclos		Audición Normal Hipoacusia

Grupo de estudio:

El universo corresponde a los pacientes diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello, germinales, uterino, de 4 a 73 años, tratados con cisplatino en el Servicio de oncología en 2 hospitales de la región Metropolitana entre los años 2012 al 2013.

Procedimientos para la obtención de datos:

La obtención de datos se llevó a cabo a través de la revisión de fuentes secundarias (documentales) y examen auditivo (Audiometría).

Recolección de datos:

- Revisión de fichas clínicas de los pacientes que participaron en el estudio.
- Revisión del protocolo del cisplatino presente en las fichas, que nos otorgó información auditiva pre y post administración del cisplatino.
- En los casos en que los exámenes auditivos post cisplatino no registraban, fueron tomados por las tesisistas, para completar el estudio.
- En el estudio se incluyó pacientes con cáncer que fueron tratados con cisplatino en los servicios de oncología de los 2 hospitales.
- Los pacientes que clasificaron para el estudio, se les entregó un consentimiento informado a los apoderados o al paciente (en el caso que sea mayor de edad).
- Se diseñó un instrumento de registro para consignar los datos de cada paciente con la información requerida de la administración del cisplatino, la pérdida auditiva y/o tinnitus.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que estén dentro de los 2 hospitales en los cuales nos permitieron realizar la investigación.
- Pacientes que tengan como diagnóstico cánceres tratados con cisplatino.
- Pacientes de diversas edades niños, adolescentes y adultos.
- Pacientes que contengan exámenes auditivos previos a la administración del medicamento.
- Pacientes que tengan exámenes auditivos posteriores a la administración del medicamento.
- Pacientes que hayan sido tratados con el medicamento entre los años 2012-2013.

Instrumento para la recolección de datos:

Formulario Individual:

Datos personales:

Identificación	
Teléfono	
Edad	
Sexo	
Diagnóstico	

Audiometría

Audiometría	Oído derecho	Oído izquierdo
PTP pre		
PTP post		
8000 HZ pre		
8000 HZ post		
Tinnitus pre		
Tinnitus post		

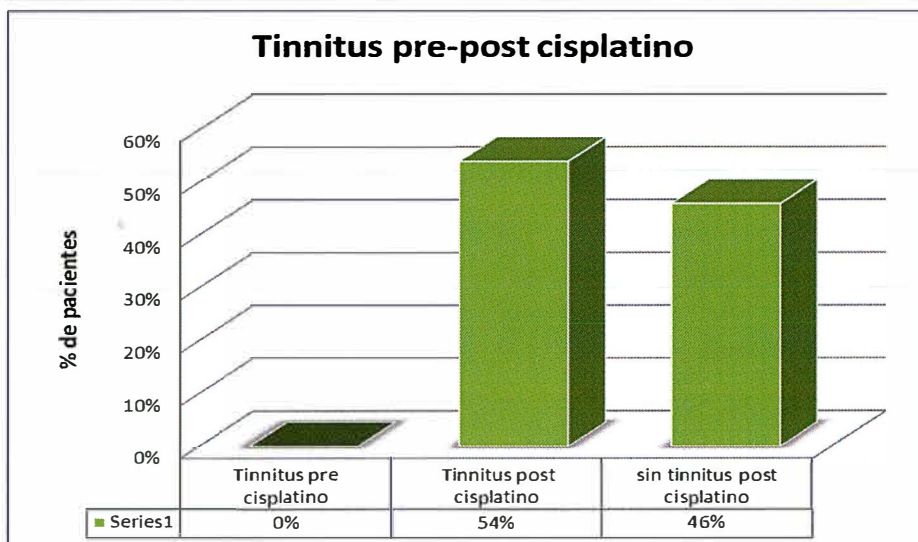
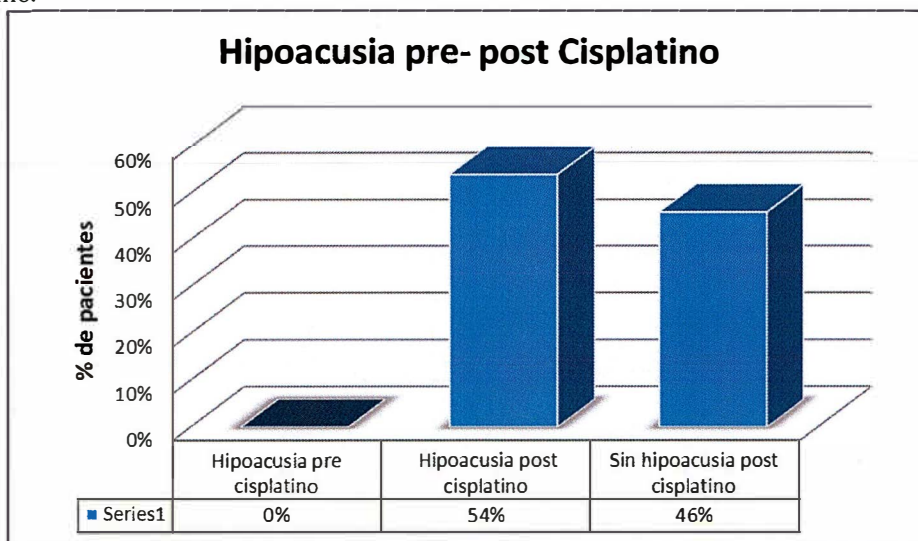
Tratamiento Cisplatino

Dosis	
Número de ciclos	

RESULTADOS

El universo del estudio corresponde a 44 pacientes, sin embargo solo se consideraron en el análisis de resultados 39, debido a que 3 de los menores de edad, no cumplían con el examen audiométrico requerido para la investigación ya que no se logró condicionar, razón que se justifica por su corta edad y solo se les realizó un BERA pre y post administración de cisplatino. En el caso de los pacientes adultos 2 de ellos fallecen durante la investigación por tener diagnósticos de cánceres invasivos no cumpliendo con los requerimientos para entrar al análisis.

Gráficos N°1: presencia y ausencia de hipoacusia y tinnitus pre y post administración de cisplatino.



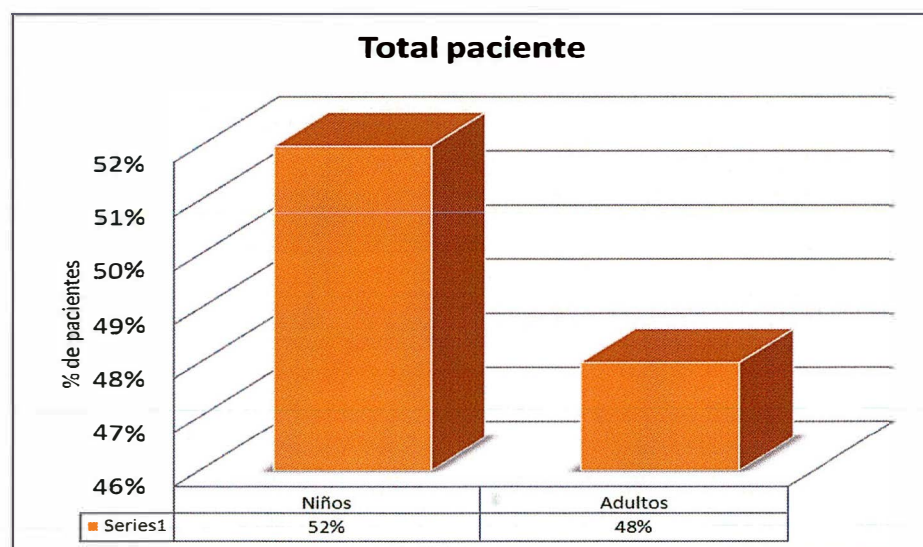
Pre administración de cisplatino los resultados indicaron que el 100 % de los pacientes no presentaban pérdida auditiva y/o tinnitus según los exámenes audiométricos en los 39 pacientes. Tras la administración de cisplatino, el 46 % mantiene audición dentro de los parámetros de normalidad, es decir menor a 20 dB; sin embargo el 54 % del total presenta hipoacusia sensorio neural bilateral post cisplatino.

En el caso del tinnitus o acufeno, un 46% de los 39 pacientes no refiere tinnitus, pero un 54% refiere de forma subjetiva la presencia de tinnitus posterior a la administración de cisplatino durante las quimioterapias.

Respecto a la edad de las personas que entraron al estudio había tanto niños como adultos los cuales eran clasificados según sus edades, los menores de 18 años se consideraban niños y los mayores a esa edad adultos.

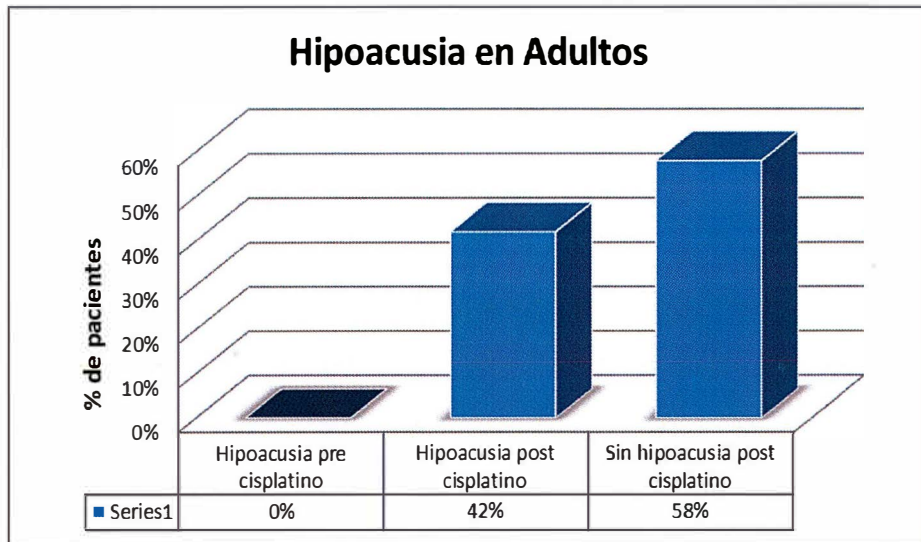
De acuerdo al sexo de los pacientes que participaron en la muestra, había personas de distinto sexo tanto femenino como masculino.

Tabla y gráfico N°2: detalle de las clasificaciones por edades.



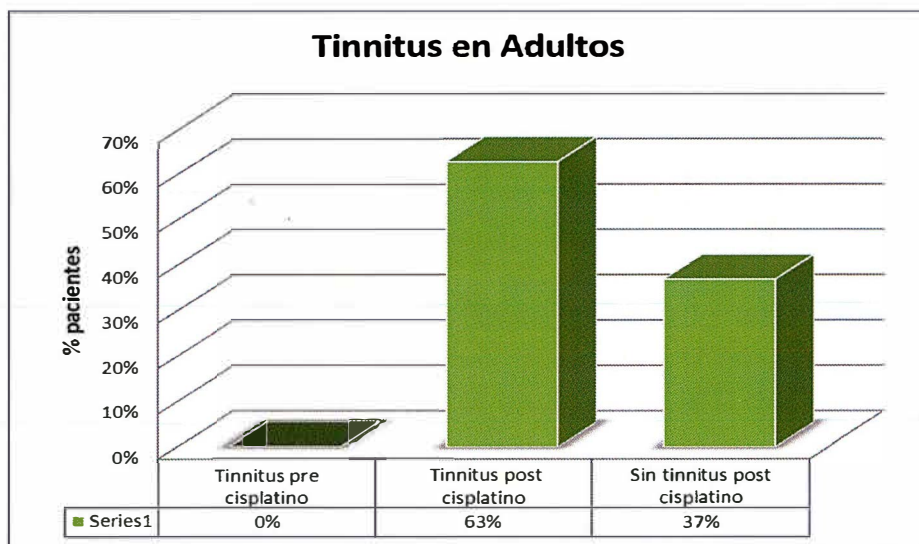
Un 52% eran menores de 18 años y un 48% adulto, por lo tanto el estudio abarcó un rango etario desde los 3 años hasta los 73 años de edad.

Tabla y gráfico N°3: Hipoacusia en pacientes adultos.



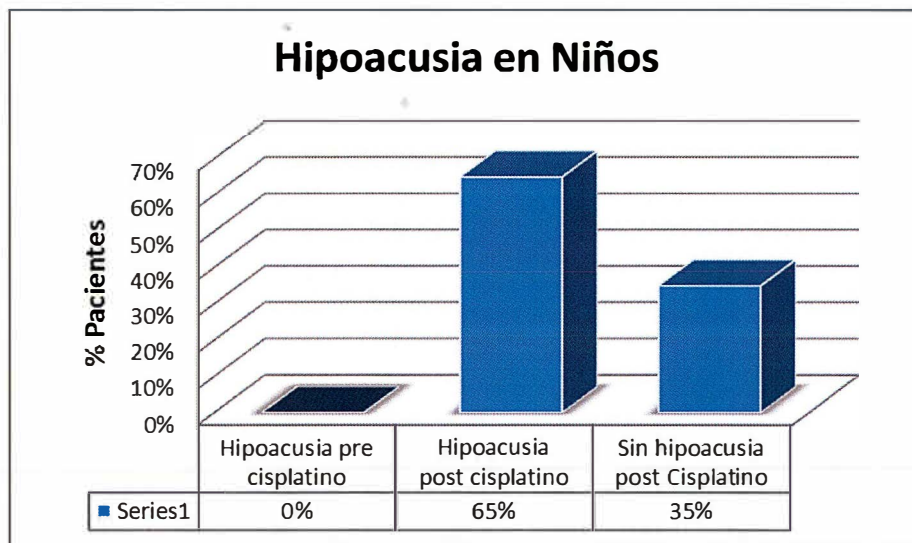
En el gráfico N°3 se puede ver que pre administración de cisplatino ningún paciente adulto cursaba con hipoacusia, sin embargo esto cambió post quimioterapias, ya que se obtuvo que de un total de 19 pacientes adultos un 42% presentaba hipoacusia.

Tabla y gráfico N°3.1: Tinnitus en pacientes adultos.



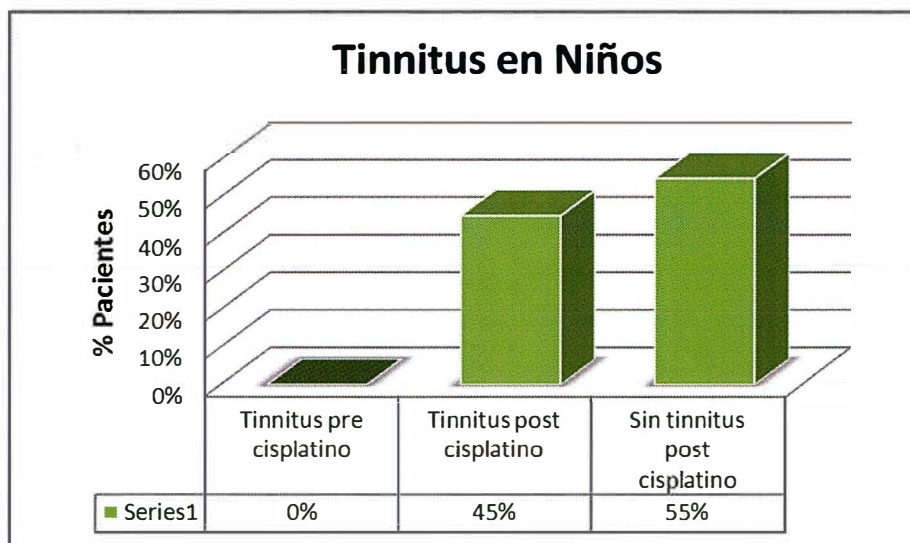
Dentro de los pacientes adultos se encontró que pre quimioterapia ninguno cursaba con tinnitus, pero posterior a la administración de cisplatino un 63% presentó tinnitus.

Tabla y gráfico N°4: Hipoacusia en niños.



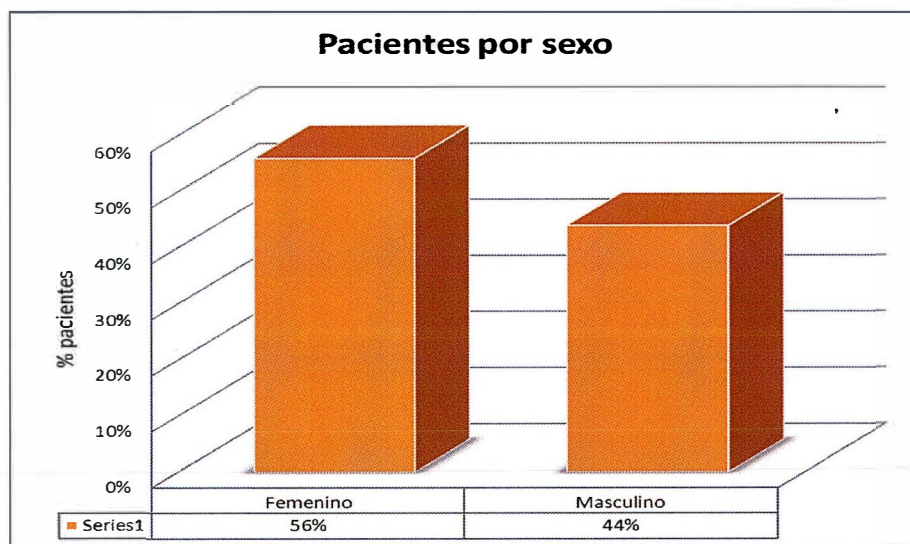
Un total de 20 pacientes eran niños, donde un 65% cursó con hipoacusia luego de las quimioterapias con cisplatino. Resultados que cambian considerablemente debido a que previo a las quimioterapias todos los niños presentaban audición normal.

Tabla y gráfico N°4.1: Tinnitus en niños.



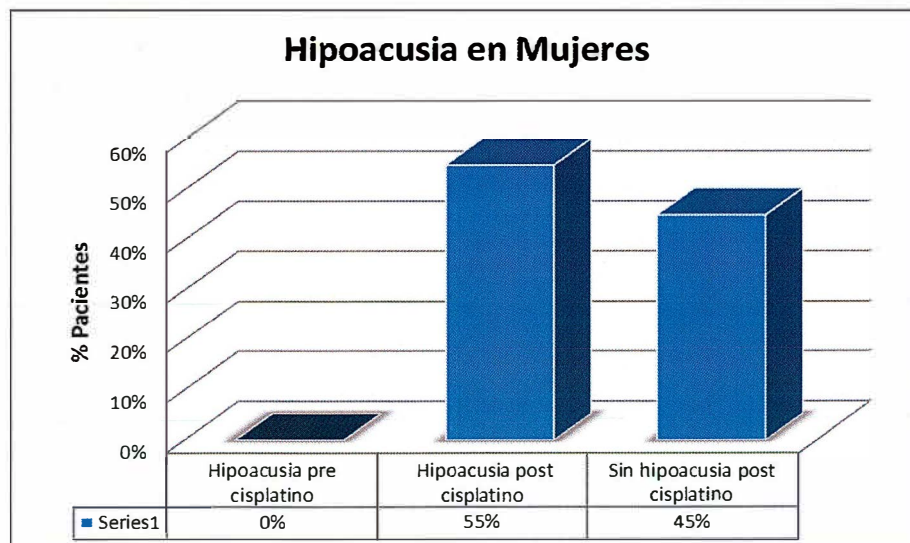
Dentro de los niños un 100% no presentaba tinnitus pre administración de cisplatino, pero post quimioterapia un 45% refirió cursar con tinnitus.

Tabla y gráfico N°5: Caracterización del grupo en estudio por sexo.



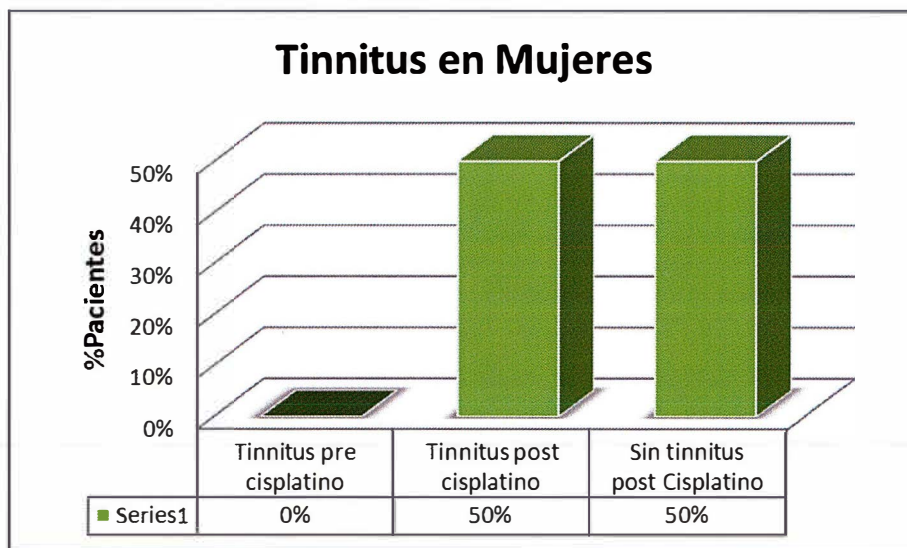
Según sexo, el estudio de investigación contemplo a 22 personas de sexo femenino correspondiente a un 56% y un 44% de sexo masculino.

Tabla y gráfico N°6: Hipoacusia en mujeres.



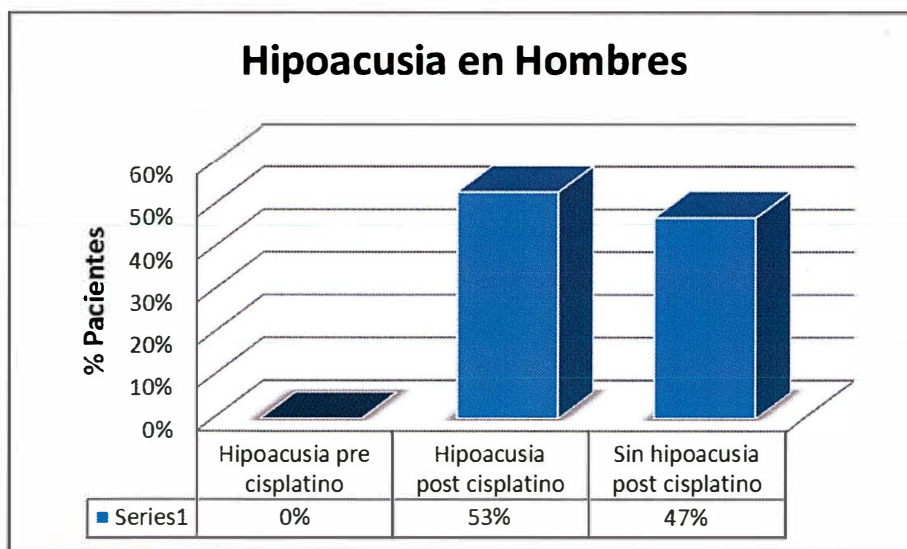
Previo a la administración de cisplatino el 100% de las mujeres no cursaba con hipoacusia, sin embargo un 55% cursó con pérdida auditiva post quimioterapias con cisplatino.

Tabla y gráfico N°6.1: Tinnitus en mujeres.



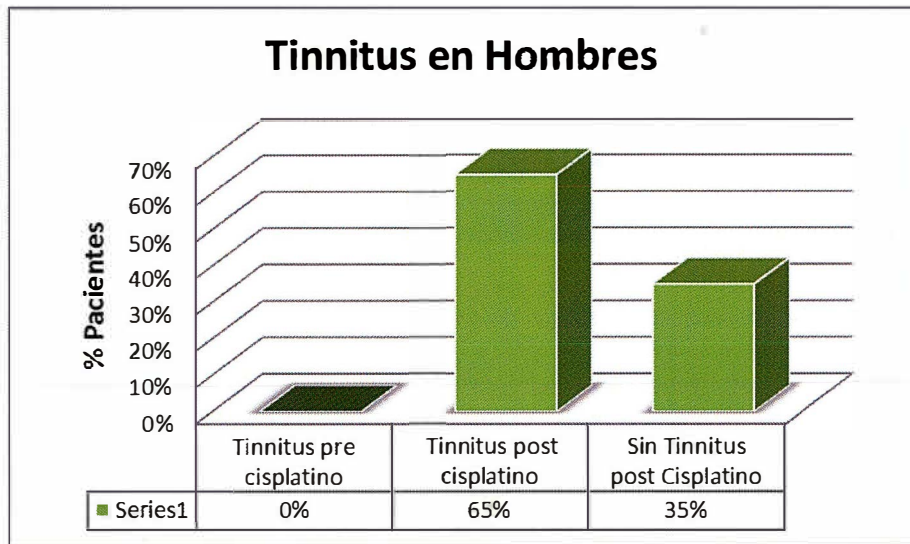
Pre administración del cisplatino el 100% no refirió tinnitus, post administración del fármaco hubo un 50 % que si refirió tinnitus.

Tabla y gráfico N°7: Hipoacusia en hombres



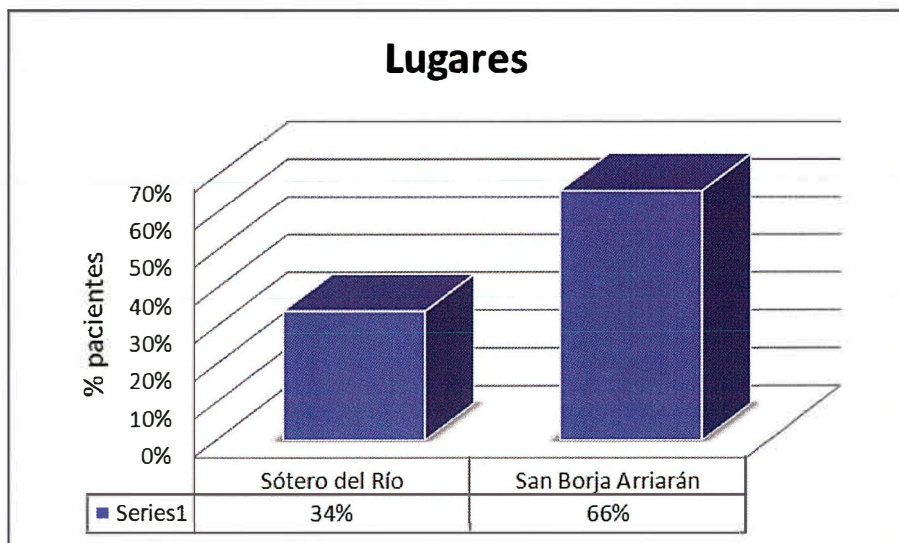
Del total de la muestra 17 pacientes correspondían al sexo masculino donde pre administración de cisplatino el 100% tenía audición normal, pero luego de las quimioterapias un 53% cursaba con hipoacusia.

Tabla y gráfico N°7.1: Tinnitus en hombres.



Previo a las quimioterapias el 100% de los pacientes de sexo masculino no presentaba tinnitus, sin embargo el 65 % refieren cursar con tinnitus post quimioterapias.

Tabla N°8: Lugares en que se realizó el estudio.



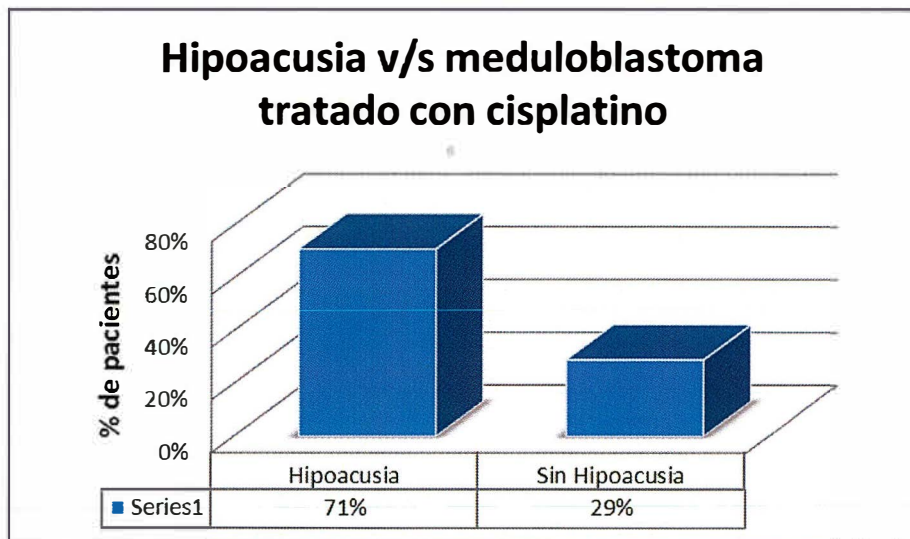
La muestra fue extraída de dos hospitales de la región metropolitana, un total de 34% pacientes fueron estudiados del Hospital Sótero del Río y 66% pacientes fueron estudiados en el Hospital San Borja Arriarán.

Los diagnósticos más frecuentes que entraron en la investigación, son los que se nombran a continuación:

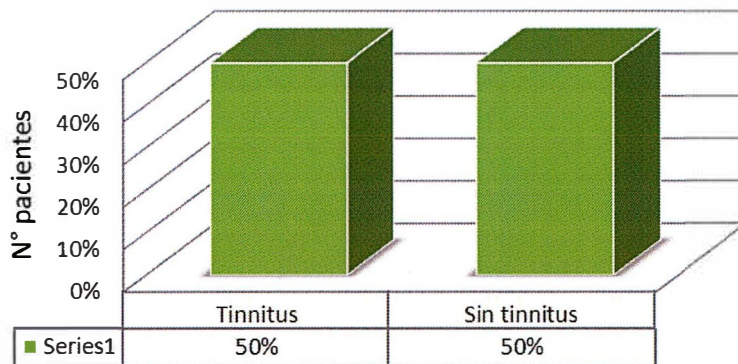
- Meduloblastoma
- Cáncer cervicouterino.
- Cáncer testicular.

Quedando un porcentaje de otros diagnósticos, que se encuentran estudiado a parte. Los resultados que se obtuvieron según diagnóstico, fueron los siguientes:

- Meduloblastoma: un total de 14 pacientes fueron los que entraron a la muestra con el diagnóstico de meduloblastoma.



Tinnitus v/s meduloblastoma tratado con cisplatino

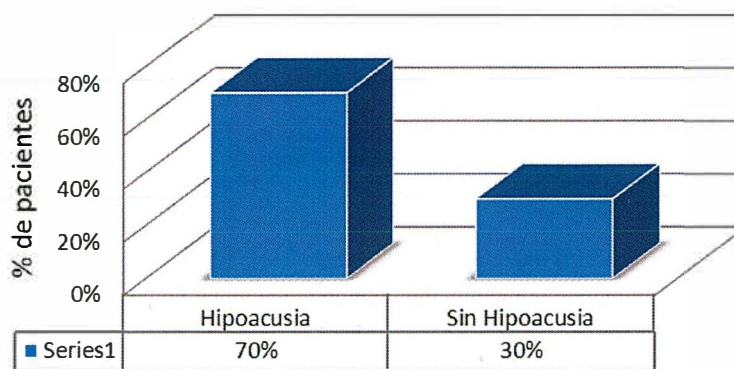


Los resultados arrojaron que un 71% de los niños con este diagnóstico, sufrieron de hipoacusia posterior a las quimioterapias con cisplatino, y el 29% con este tipo de cáncer no presentó hipoacusia.

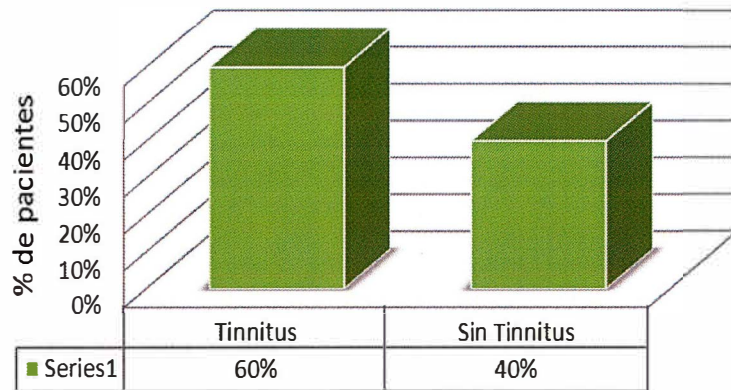
Al evaluar la presencia y ausencia de tinnitus en pacientes con el diagnóstico de meduloblastoma, se obtuvo que el 50% presentó tinnitus posterior a las administraciones de cisplatino y en el otro 50% se encuentra ausente.

- Cáncer cervicouterino: Un total de 10 pacientes de sexo femenino fueron las que entraron al estudio con este tipo de diagnóstico.

Hipoacusia v/s Cáncer cervicouterino tratado con cisplatino



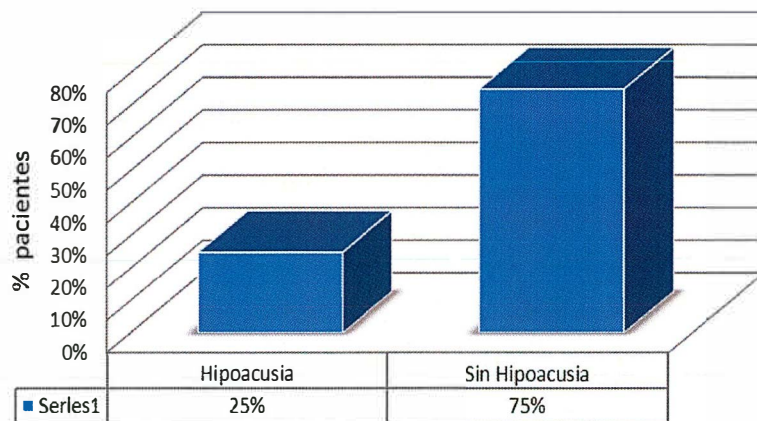
Tinnitus v/s Cáncer cervicouterino tratado con cisplatino

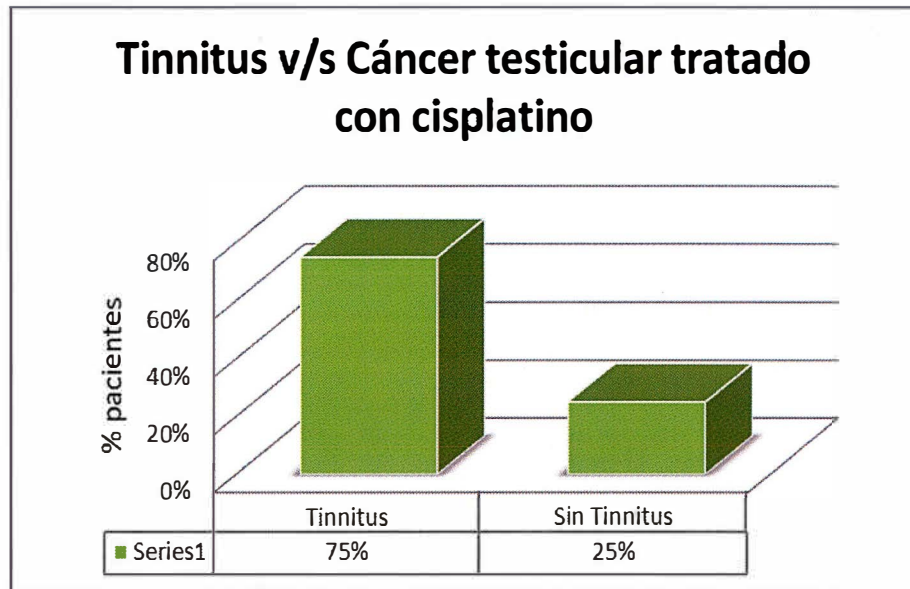


Un 70% cursó con hipoacusia post tratamiento. Respecto al tinnitus un 60% lo presentó.

- Cáncer testicular: el estudio del cáncer testicular se basó en 4 pacientes con este diagnóstico. En donde 1 de ellos presentó hipoacusia.

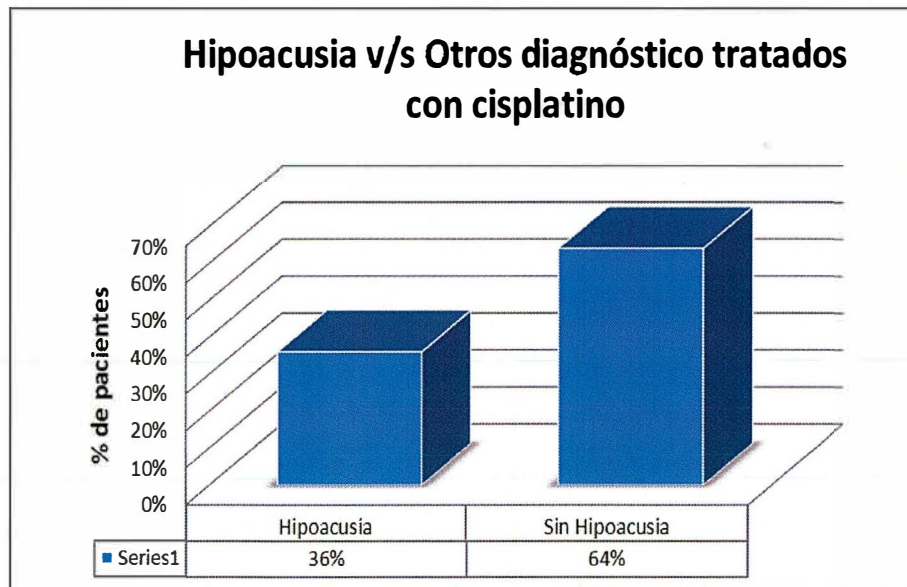
Hipoacusia v/s Cáncer testicular tratado con cisplatino

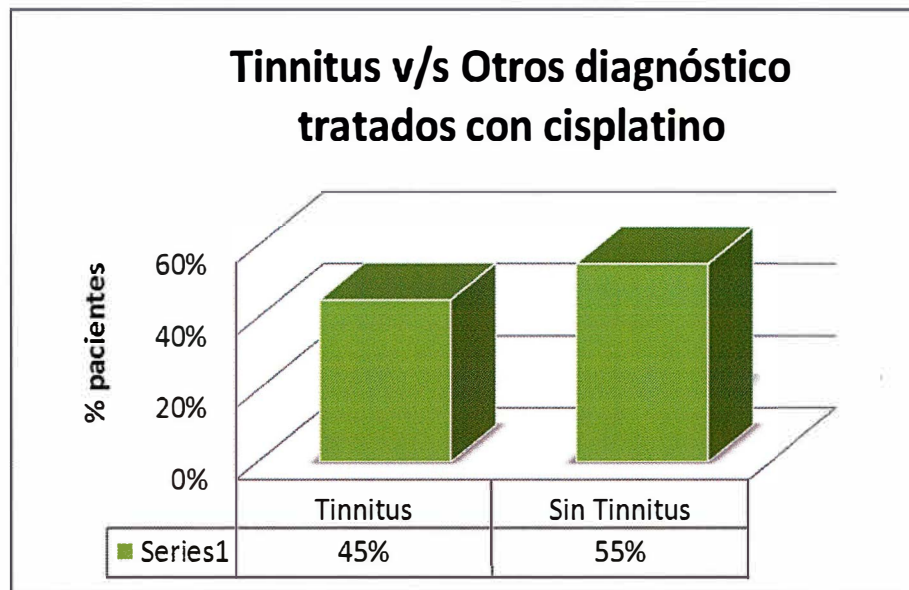




En el caso del tinnitus fue inverso a lo que pasó con la hipoacusia, ya que 3 de los 4 pacientes refirió tener tinnitus post quimioterapia.

- Otros: dentro de este grupo que corresponden a diversos diagnósticos de cánceres, pero que no cumplen con más de una persona por diagnóstico, se contemplaron 11 sujetos.



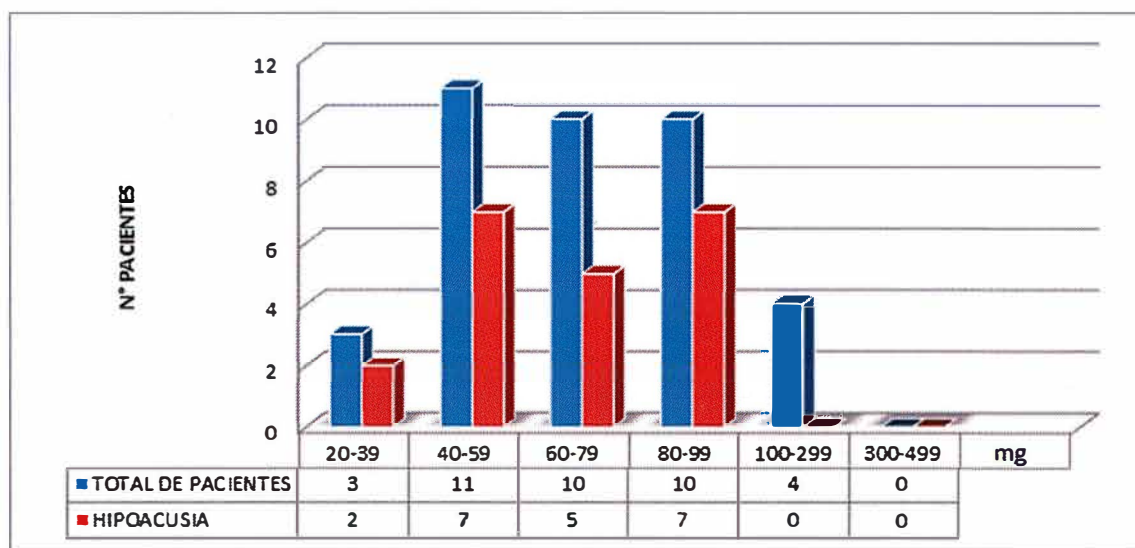


Un 36% de estos pacientes presentaron hipoacusia posterior al tratamiento. Respecto al tinnitus 45 % lo presentaron.

Como es sabido en oncología, los pacientes que reciben quimioterapia están expuestos a diversas dosis de medicamento(s) y ciclo(s), lo cual dependerá de las características y el diagnóstico de cada paciente en particular.

Al evaluar los puntos anteriores como ciclo y dosis por paciente se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla N°9: Miligramos de cisplatino v/s presencia/ausencia de hipoacusia.



DOSIS EN MILIGRAMOS	TOTAL DE PACIENTES	HIPOACUSIA
20-39	3	2
40-59	11	7
60-79	10	5
80-99	10	7
100-299	4	0
300-499	0	0
500-600	1	0

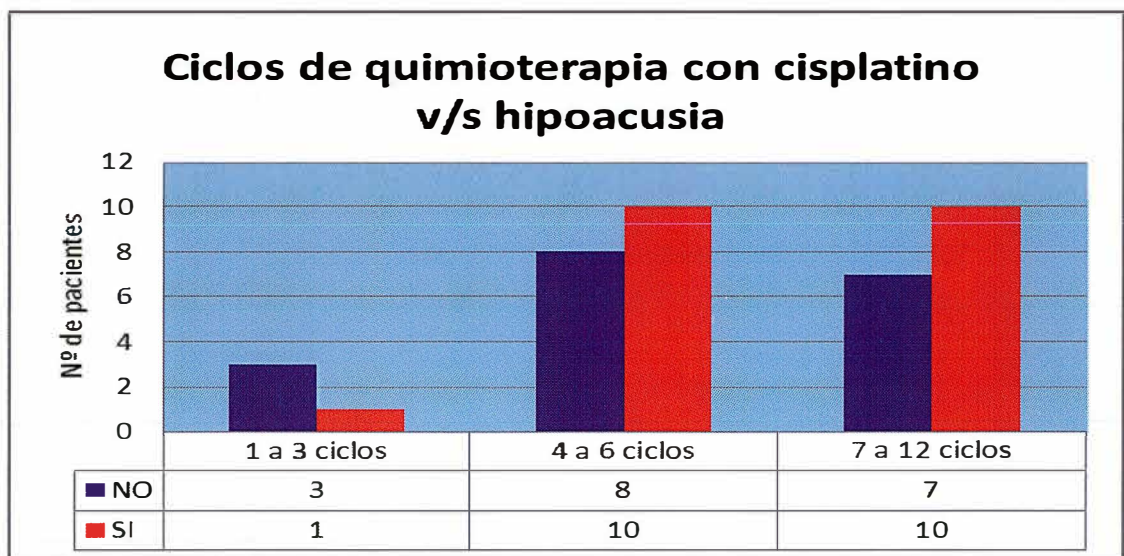
La lectura del gráfico N°9, nos dice que:

- Dosis de 20 a 39 miligramos fueron dadas a un total de 3 pacientes, en donde 2 de los sujetos en estudio presentan hipoacusia y solo 1 de ellos no tiene pérdida auditiva.
- Las dosis que van de 40 a 59 miligramos con un total de 11 sujetos, arrojó que 7 de ellos presentan hipoacusia y 4 ausencia de esta patología.
- Dosis administradas de 60 a 79 miligramos fueron dadas a un total de 10 pacientes, en donde 5 de ellos presentan hipoacusia y los 5 restantes no constan de pérdida auditiva.

- Las dosis que van de 80 a 99 miligramos se les administró a un total de 10 sujetos, en donde 7 de ellos presentan hipoacusia y 3 ausencia de esta patología.
- Dosis entre 100 a 299 miligramos fueron dadas a un total 4 pacientes y ninguno de ellos presentó hipoacusia.
- Las dosis que van de 300 a 499 miligramos no fue administrada a ningún sujeto es por eso que el gráfico se encuentra en cero.
- Solo 1 paciente fue tratado con una dosis de 600 miligramos y no presentó hipoacusia posterior a su tratamiento.

Del análisis anterior lo que se puede destacar es que 3 de los pacientes que recibieron de 20 a 39 mg de cisplatino 2 de ellos presentaron hipoacusia, sin embargo en el caso de los 4 pacientes a los cuales se les administro entre 100 a 299 mg de cisplatino ninguno de ellos presento pérdida auditiva, por eso de acuerdo a este estudio los miligramos de cisplatino administrados dentro de las quimioterapias no son un predictor de la hipoacusia en estos pacientes.

Tabla N°10: Número de ciclos de cisplatino v/s presencia/ausencia de hipoacusia.



NUMERO DE CICLOS	NUMERO PACIENTES	HIPOACUSIA
1-3	4	1
4-6	18	10
7-12	17	10

Respecto a los resultados expuestos en la tabla número 10, se debe dar énfasis en que el tratamiento con cisplatino correspondió la mayoría en 8 ciclos, sin embargo ninguno de ellos se dividió en 9 ni 10 ciclos.

De acuerdo a la lectura del gráfico N°10, se puede inferir que:

- Entre 1 y 3 ciclos, había un total de 4 pacientes, donde 3 de ellos posterior a la administración de cisplatino no presentó hipoacusia y solo 1 se encontró con pérdida auditiva.
- Entre 4 y 6 ciclos, se presentó un total de 18 sujetos, donde 8 de los pacientes post quimioterapias no presentó hipoacusia y 10 de ellos si presentó pérdida auditiva.
- Entre 7 y 12 ciclos, había un total de 17 sujetos, donde 7 de ellos no presentaron pérdida auditiva y 10 si presentaron hipoacusia.

DISCUSIÓN

En esta muestra se evidenció que el cisplatino provoca pérdida auditiva posterior a la quimioterapia en pacientes con cáncer, dato que se avala tras evidenciar que en la investigación un 54% de las personas fue afectado con hipoacusia posterior a su tratamiento. La teoría dice que el cisplatino produce pérdida auditiva sensorineural bilateral, por el daño que ocasiona a nivel de las células ciliadas (Graterol D, 2011), sin embargo la presencia de hipoacusia dependerá de la cantidad de platino total libre en plasma, además de otros factores ya sean intrínsecos o extrínsecos (Da Silva Simoes, 2004). Es por ello que al comparar ambos datos, tanto de la investigación como de la información teórica, concuerda que el medicamento cisplatino administrado a los pacientes de oncología efectivamente produce hipoacusia.

El 54% de los pacientes posterior a la quimioterapia con cisplatino refirió la presencia de tinnitus. Lo que concuerda con la teoría, ya que dentro de los síntomas de la ototoxicidad provocada por el cisplatino se encuentra el tinnitus. Además en ciertas ocasiones el tinnitus es el primer síntoma que se da ante una afección coclear pudiendo ir o no acompañado de la pérdida auditiva (Graterol D, 2011, Asociación Americana del Habla, Lenguaje y audición, 2012, Suárez, C. & Cols, 2007). Es por ello que nuevamente se conjuga la investigación con lo dicho por otros estudios, ya que al dañarse las células ciliadas, además de la hipoacusia, los pacientes pueden o no presentar tinnitus en conjunto o por separado a la pérdida auditiva. Durante la investigación se observó que hay un porcentaje de pacientes que sufre más de este síntoma que de hipoacusia, lo cual se pudo demostrar en los personas que padecían de cáncer testicular, por eso se debe tener en consideración que el tinnitus puede ser un predictor de una futura hipoacusia hecho demostrado en este y otros estudios.

Según la investigación se logró verificar que los agentes ototóxicos del cisplatino producen mayor porcentaje de hipoacusia en los niños obteniéndose que en estos pacientes menores de 18 años un 65% de ellos presentó pérdida auditiva a diferencia de los adultos en que solo se afectó un 42% la audición, se pudo ver en este grupo de adultos de la muestra que habían 3 personas mayores de 65 años que tuvieron hipoacusia post quimioterapias. Según lo expuesto por otros autores coincidimos en que la ototoxicidad es más susceptible en personas adultas mayores y en niños (Graterol D, 2011).

Tras analizar los resultados hay diferencias numéricas respecto al sexo y la ototoxicidad por cisplatino con mayor preponderancia en el tinnitus, ya que en mujeres el porcentaje de hipoacusia fue de un 55% y en hombre un 53%, respecto al tinnitus las mujeres se afectaron en un 50% y los hombres en un 65%. De acuerdo a lo expuesto por la teoría no hay mayor preponderancia de ototoxicidad según sexo, sino que pueden haber otros factores preponderantes, tales como: el tipo de diagnóstico, debido a que dependiendo del tipo de cáncer, el cisplatino se administra solo o con otros medicamentos y en ciertos ciclos (Protocolos cáncer del adulto ministerio de salud, 2007, Protocolo para tumor de Sistema Nervioso Central, 1997 & Graterol D, 2011), punto que concuerda con este estudio, ya que la investigación avala el hecho de que al inyectar solo dosis de cisplatino y no de otros medicamentos, esto podría ser un mayor agente ototóxico pudiendo así aumentar el riesgo de hipoacusia, lo cual se verificó tras el análisis de la muestra, porque aquellas pacientes que tenían como diagnóstico cáncer cervicouterino sus quimioterapia se basaban en administrar cisplatino solo, llegando a afectarse en un 70% de sujetos con hipoacusia, sin embargo pacientes con cáncer testicular a los cuales se les daba infusión de cisplatino en conjunto con otros medicamentos solo se afectó un 25% con pérdida auditiva, pudiendo así nuestro estudio verificar y coincidir con la teoría, en donde debemos destacar que existe un 75 % de sujetos que presentó tinnitus con este diagnóstico.

Se observa que las altas concentraciones de cisplatino durante los ciclos de quimioterapia, no es un predictor de pérdida auditiva, ya que al analizar la muestra hubo pacientes a los cuales se les administró 20 miligramos de cisplatino durante su quimioterapia y sí tuvieron hipoacusia posterior a ello, o en personas a las cuales se les inyectó 600 miligramos de cisplatino en su tratamiento y que posteriormente no cursaron con pérdida auditiva; sin embargo la teoría dice que es directamente proporcional la ototoxicidad con la cantidad de cisplatino que se le inyecta al paciente, o sea que a mayores miligramos inyectados de este medicamento antineoplásico mayor será la ototoxicidad y viceversa (Da Silva, M.,2004, Torres, D.,2011). De acuerdo a nuestro estudio este punto no coincide con la teoría (Da Silva, M., 2004, Torres, D., 2011), debido a que consideramos que la cantidad de miligramos de cisplatino no es un factor predictivo para la pérdida auditiva. Según esta investigación, uno de los efectos adversos de la administración de cisplatino es la ototoxicidad, a pesar de esto los oncólogos refieren que no es adecuada la suspensión del tratamiento, ya que es más factible velar por la vida del paciente que por alguna secuela como consecuencia del tratamiento. De acuerdo a la teoría, se dice que estos

fármacos deben ser estudiados y cuidadosamente recetados debido al historial tóxico que presentan y solo si es posible, evitar el uso de fármacos ototóxicos, es por ello que solo se indicarán en caso de necesidad y en caso de que el beneficio sea mayor a las potenciales secuelas que con lleva el empleo de éste. (Toral-Martiñon R 2006).

Tras obtener todos los resultados del estudio, se pudo verificar que la cantidad de ciclos influye de forma directa en la presencia o ausencia de hipoacusia en los pacientes que reciben cisplatino durante sus quimioterapias, ya que las personas que recibieron de 1 a 3 ciclos del medicamento solo 1 de 4 presentó pérdida auditiva y aquellos que tuvieron de 7 a 12 ciclos presentaron 10 personas con hipoacusia de 17 sujetos. De acuerdo a la teoría las dosis de cisplatino se pueden segmentar en una o en cinco ciclos dependiendo del caso, pudiendo provocar pérdida auditiva la mayor cantidad de ciclos Esto concuerda con la teoría (Graterol D, 2011, Fernández M., 2007, Toral-Martiñon R., 2006 & Hospitals and clinics of Minnesota., 2011), ya que esto quiere decir que a mayor cantidad de ciclos, mayor será la probabilidad de pérdida auditiva.

De acuerdo a nuestra investigación, se pudo constatar que a gran parte de la población que se les administra cisplatino sufren de ototoxicidad luego del tratamiento, sin embargo el estudio se centró en aquellos exámenes pre y post tratamiento, ya que la evaluación auditiva se realizaba a los días de terminada la quimioterapia con este medicamento. Pero de acuerdo a la teoría (Gralla & Cols, 1999, Kelly & Cols, 2001, Gamundi & Cols, 2003, , Groll, 2007), el cisplatino queda retenido en los tejidos por 180 días luego de la última administración, Además la ototoxicidad puede desarrollarse horas o días después de recibir el tratamiento, también se puede presentar o empeorar años después de terminada la terapia, por lo menos seis meses después de la última dosis de cisplatino (Da Silva, M., 2004, Cobo & Cols, 2007). Por lo tanto sugerimos que el programa de tratamiento de cáncer donde sea utilizado este medicamento, realice de forma sistemática la evaluación de la audición en el seguimiento del paciente tratado con cisplatino.

CONCLUSIÓN

Según los datos obtenidos y tras sus análisis, se pudo verificar una serie de hechos como que:

Efectivamente el cisplatino esta relacionado con hipoacusia en los pacientes posterior a su quimioterapia con este medicamento.

Más del 50 % de los pacientes presentó hipoacusia o tinnitus.

La presencia de ototoxicidad es mayor en pacientes pequeños y adultos mayores que en adultos jóvenes.

El sexo no tiene mayor relevancia en la presencia o ausencia de ototoxicidad.

La cantidad de dosis en miligramos no es predictiva ante la presencia de hipoacusia a diferencia de la cantidad de ciclos.

La presencia de hipoacusia posterior a las quimioterapias con cisplatino dependerá de una serie de factores, tales como: edad, fisiología auditiva, cantidad de platino en el plasma que no es desechado por los riñones, ciclos, etc.

Es por ello que una vez finalizada la investigación podemos concluir que es de gran relevancia que los pacientes que sufren de cáncer y que por consiguiente son tratados con cisplatino se deben realizar una evaluación auditiva durante y al término de su proceso quimioterapéutico, además se sugiere audiometría anual en el seguimiento de los pacientes.

El seguimiento es esencial, ya que como se pudo observar en este estudio el medicamento produce alteraciones a nivel de oído interno, por lo tanto se recomienda estar evaluando la audición del paciente para verificar a tiempo la presencia o ausencia de una hipoacusia tras las quimioterapias con cisplatino y así buscar la solución más optimo para la persona en el momento preciso.

Nuestra labor como fonoaudiólogos al momento de detectar hipoacusia y/o tinnitus se basa principalmente en plantear una solución para maximizar su calidad de vida, ya sea con el apoyo audio protésico o con alguna terapia que le sea útil en su vida cotidiana, para así minimizar riesgos que pueden comprometer la comunicación del paciente al momento de existir un déficit auditivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Asociación Americana del Habla, Lenguaje y audición. (Diciembre, 2012). Tinnitus.
- American Cancer Society. (2012). Principio de radioterapia.
- American Cancer Society. (2011). Cirugía para el cáncer: una guía para los pacientes y su familia.
- Asociación Española Contra el Cáncer. (Agosto, 2002). ¿Qué es el cáncer? España.
- Aladren, M., Gutierrez, J. y Sanchez, T. (1993). Nefrotoxicidad por cisplatino: afectación funcional glomerular y tubular precoz. Servicio de Oncología. Vol. XII. Núm. 3, (pp. 217-223). Recuperado semana del 08 al 014 de abril del 2013, en: http://www.revistanefrologia.com/revistas/ANTIGUO/1993_13_3_5.pdf
- Albers, P, Albrecht. W y Algaba, F, et al. (2005). Guidelines on testicular cancer. European Urology, (pp. 885–894). Recuperado semana del 08 al 014 de abril del 2013, en: http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Testicular_Cancer.pdf
- Ballester, J. (2011). Modulación de la actividad de las células ciliadas del órgano de Corti por el sistema eferente olivococlear, (pp. 6-28). Buenos Aires, Argentina.
- Brummett R. (2005). Estudio del Cisplatino. Microbiología, el aminoglucosido. (pp. 53-157).
- Cañete, O. (2006). Células ciliadas y de sostén. Rev. Otorrinolaringológica. Cir. Cabeza Cuello; 66, (pp. 263-273).
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). (Julio, 2012). Cáncer de cuello uterino, (pp. 1-2).

- Ciges, M. y Fernandez, F. (2009). Anatomía, Fisiología y embriología del oído. Manual de otorrinolaringología, (pp.1-6). Recuperado semana del 24 al 29 de marzo del 2013, en: <http://otorrinos.files.wordpress.com/2009/06/cap1.pdf>
- Civetta, M. et al. (2011). Carcinogénesis, (pp. 405-413). Recuperado el 06 marzo del 2013, en:http://med.unne.edu.ar/catedras/cirugia_i/clases/carcinog.
- Cobo, M., Dolores, I., Bartomeu, M., Montes, A., Sanchez, J., Provencio, M., Viñolas, N., Lopez, G. y Campos, C. (2007). Quimioterapia personalizada con cisplatino basada en la expresión cuantitativa de ARNm de la proteína de complementación cruzada de reparación por escisión 1: ensayo en fase III sobre el cáncer pulmonar no microcítico. Vol 25, N. ° 17, (pp: 190-195). Recuperado el 08 de abril del 2013, en: <http://jco.ascopubs.org/content/25/19/2747.full.pdf.es>
- Cobo, M., Isla, D., Montes, A. (Octubre 2007). Quimioterapia personalizada con cisplatino. Rev. Clínica Oncologica. Vol 9. n. 4, (pp 189-193).
- Da Silva, M. (2004). Efectos ototóxicos en 725 pacientes tratados con antimaláricos, (pp. 18-29). Recuperado el 18 de marzo del 2013, en: <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4225/mvs1de1.pdf?sequence=1>
- Escamilla, R. y Duran, J. (2005). Bases Técnicas y fisiológicas de las emisiones otoacústicas transitorias, (pp. 1-9). Recuperado semana del 01 al 07 de abril del 2013, en:<http://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2005/aom054g.pdf>.
- Evans, P., Halliwell, B. (1999). Free radicals and hearing. Cause consequence, and criteria. Ann N Y Acad Sci.; Volume 884. (pp. 19-40).

- Farfán, C., Solís, F., Figueroa, S. y Lizagarra, J. (2001). Comportamiento de las emisiones otoacústicas espontáneas en niños de 4 a 6 años otológicamente normales, (pp. 3-7). Recuperado semana del 01 al 07 de abril del 2013, en: http://www.sochiorl.cl/uploads/61_2-06.pdf
- Fernández, M. (2007). Ototoxicidad en mundo laboral, (pp. 45-47). Recuperado el 18 marzo 2013, en: http://www.apaprevencion.com/fotos/articulos_tecnicos/P179_4
- Gallardo et al. (2011). Oncoguía. Cáncer Epitelial de Ovario, (pp. 53-60). Recuperado semana el 09 al 13 de septiembre del 2013, en: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentos/Portada>
- Gámez, M. (2003). Farmacovigilancia, (pp. 155-156). Recuperado 18 marzo 2013, http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_=13044465&pident_usuario=0&pident_revista=4&fichero=4v22n03a13044465pdf001.pdf&ty=72&accion=L&origen=doymafarma&web=www.doymafarma.com&lan=es
- Gamundi, M.C. y Cols. Cisplatino y vinorelbina. (2003). Medicamentos Citostáticos guía de utilización. 3ª ed. Madrid; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
- Goicolea, V., Ernst, J., Orellana, V. y Torres, Pamela. (2013). La evaluación de la audición. Métodos de evaluación auditiva, 25, (pp. 6-10).
- Gómez, O. (2006). Evaluación de la audición. Audiología básica. (pp. 124-134). Bogotá, Colombia.
- Gralla, R.J., Osoba, D y Kris, M.G., et al. (1999). Recommendations for the use of Antiemetics: evidence based, Clinical Practice Guidelines. 17 (9): 2971-2994. Recuperado semana del 08 al 014 de abril del 2013, en: <http://jco.ascopubs.org/content/17/9/2971.short>

- Graterol, D. (2011). Estudio de los factores mitocondriales y ambientales que contribuyen a la sordera por Cisplatino, (pp. 8-24). Recuperado 20 marzo 2013, en: http://www.recercat.net/bitstream/handle/2072/171666/TR_GraterolTorres.pdf?sequence=1
- Groll, R.J., Warde, P y Jewett, M.A. (2007). A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev OncolHematol* 64 (3): 182-97.
- Hernández, M.A.R. y Menéndez, M.H. (2001). Los genes supresores de tumores y el cáncer. *Rev Cubana Oncol* 2001; 17(1), (pp. 65-71). Recuperado el 6 de marzo 2013, en: http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol17_1_01/onc12101.pdf
- Herraíz, C., Hernandez, C., Plaza, G., Toledano, A. y De los Santos, G. (2003). Estudio de la hipoacusia en una unidad de acúfenos. *Acúfenos Volumen II* (pp. 617-622). Madrid, España.
- Hospitals and clinics of Minnesota. (2011). Bleomicina (Blenoxane), (pp. 1-3). Recuperado semana del 09 al 13 de septiembre del 2013, en: <http://www.childrensmn.org/Manuals/PFS/Med/018596.pdf>
- Huanca, D. (2004). Emisiones otoacústicas para evaluación auditiva en período neonatal y pre escolar, (pp. 44-46). Recuperado el 07 de abril del 2013, en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/paediatria/v06_n1/pdf/a06.pdf
- Instituto Nacional del Cáncer. (24 de septiembre, 2010). Estadificación del cáncer. Santiago.
- Instituto Nacional del Cáncer. (Agosto, 2007). La quimioterapia y usted. Santiago.

- Kelly, K., Crowley, J. y Bunn Jr et al. (2001). Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer, (pp. 3210-3218). Recuperado semana del 08 al 014 de abril del 2013, en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432888>
- Laboratorios Filaxis S.A. (Febrero, 2002). Ciclofosfámid, (pp. 1-4).
- Laboratorios Filaxis S.A. (Diciembre, 2000). Vincristina, (pp. 1-6).
- Laís, V. (2004). Origen de la audición. Bases anatómicas de la audición. cap 1, (pp. 2-35)
- Lippincott, E., Williams & Wilkins. Y Medwetsky, L. (2002). Tonotopy the cochlea and hair cell. Handbook of clinical audiology, Katz, J, (pp. 495 – 509).
- López, A. y Lizano, M. (2006). Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina, (pp. 31-49). Recuperado el 09 de septiembre 2013, en: <http://www.incan.edu.mx/i/revista/articulos/articulo2.pdf>
- Maas, J., Dentone, L. et al (2009). Terapia Génica como herramienta molecular para generar células ciliadas. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello; v.69 n.1, (pp. 55-60). Recuperado semana del 24 al 29 de marzo del 2013, en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162009000100011
- Martínez, R. (2010). Estudio de la inervación de la célula ciliada y el nervio auditivo. Revista de la sociedad Otorrinolaringológica; 13, (pp.147-154).
- Martínez, R. (2010). Neurofisiología de la audición. Revista de la sociedad Otorrinolaringológica; 13, (pp. 87-96).

- Martínez, R. (2010). Neurofisiología de la audición. Revista de la sociedad Otorrinolaringológica; 13, (pp.130-144).
- Mercado, V., Burgos, R. y Muñoz, C. (Agosto, 2007). Ototoxicidad por medicamentos. Rev. De otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.67 n.2, (pp 167-177). Recuperado semana del 18 al 24 de marzo del 2013, en:http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s071848162007000200013&script=sci_arttext.
- MERCK. (2012). Acúfenos. (MANUAL). Recuperado el 15 de abril del 2013, en:<http://www.mediafactory-latam.com/practica/panamericana/1211/Merck.pdf>
- Ministerio de Salud de Chile. (2007). Protocolos cáncer del adulto ministerio de salud (PANDA), (pp. 193-248).
- Ministerio de Salud de Chile. (1997). Protocolo para tumor de Sistema Nervioso Central. PINDA.
- Ministerio de Salud. (Enero, 2004). Programa nacional del cáncer. Santiago.
- Ministerio de la Protección Social Instituto nacional de Cancerología. (2004).El cáncer, aspectos básicos sobre su biología, clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento.
- Montoya, A. (2011). Potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias: valoración de los estudios sobre localización de sus generadores cerebrales, (pp. 2-12). Recuperado semana del 01 al 07 de abril del 2013, en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol15_9_11/san11911.htm
- Munar, E., Roselló, J., Mas, C., Morente, P. y Quetgles, M., (2002). El desarrollo de la audición humana. Psicothema. Vol.14, n°2, (pp 247-254).

- Navarro, M., Perez, R., Sprekelsen, C. (2012). Audiología. Manual de Otorrinolaringología. Cap 5, (pp. 25 – 36). Barcelona. España.
- Organización Mundial de la Salud. (Febrero, 2013).Cáncer.
- Organización Mundial de la Salud. (Febrero, 2013).Metástasis.
- Ouchen, F.S. (2007). Neoplasia. Definiciones. Nomenclatura característica, (pp. 140-145). Recuperado semana del 06 al 13 de marzo del 2013, en: http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema_14.pdf
- Plazas, R. y Avila, A. (2002). Tumores de células germinales. Revista colombiana de cancerología, (pp. 33-43). Recuperado 10 de septiembre 2013, en: [http://www.cancer.gov.co/documentos/RevistaCC2002%20Vol%206\(1\)/rcc2002v6n1a7.pdf](http://www.cancer.gov.co/documentos/RevistaCC2002%20Vol%206(1)/rcc2002v6n1a7.pdf)
- Ramírez, M (2007).El ciclo celular, sus alteraciones en el cáncer y como es regulado en células troncales embrionarias, (pp. 5-11). Recuperado 6 de marzo 2013, en: <http://www.izt.uam.mx/newpage/contactos/anterior/n65ne/celula.pdf>
- Ramirez, R. y McGrawHill, E. (2007). Manual de Otorrinolaringología 2ª Edición. (pp. 105-145).
- Revista electrónica de Audiología. (15 febrero, 2002).Normalización de las pruebas audiológicas (I). Audiometría Tonal Liminar, (pp. 16-19).
- Revista electrónica de Audiología. (15 febrero, 2002). Normalización de las pruebas audiológicas (II). La audiometría verbal o Logaudiometría, (pp. 34-36).
- Revista electrónica de Audiología. (15 de febrero, 2002). Normalización de las pruebas audiológicas (III). La Impedanciometría, (pp. 34-36).

- Rivera et al. (Febrero, 2007). Meduloblastoma en pediatría. Pronóstico y tratamiento en la actualidad, (pp. 415-419).Recuperado semana del 09 al 13 de septiembre del 2013, en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2007/gm075k.pdf>
- Riveras. T., García. J., Alvaréz. (2010-2012). Manual de investigación de Otorrinolaringología. Sociedad Española de Otorrinolaringología. (pp. 14-34). España.
- Salesa, E., Perelló, E., Bonavida, A. (2005).Audiometría liminar. Tratado de Audiología. Cap.7, (pp.103-108). Barcelona, España.
- Servicio de Oncología Médica Hospital Donostia. (2011).La quimioterapia y sus efectos secundarios, recomendaciones.
- Servicio de Salud del Principado de Asturias. (2009). Guía para pacientes, Quimioterapia.
- Sociedad Estadounidense de oncología radioterápica. (2012). Radioterapia para el cáncer.
- Suarez, C., Carced, L., Medina, J., Ortega, P. y Trinidad. J. (2007). Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Otología. vol 2, (pp. 837-967). Ed. Médica Panamericana.
- Suárez,C., Gil-Carcedo,L.M., Marco,J., Medina,J.E., Ortega,P. y Trinidad.J. (2007). Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. (2ª .Ed.).España, (pp. 1659-1660).

- Téllez, E., Fuentes, H. et al. (2008). Estudio fase II de gemcitabina-cisplatino en cáncer de pulmón de células no pequeñas con pobre pronóstico, con énfasis en toxicidad hematológica, (pp. 105-107). Recuperado el 8 de abril en: http://www.artemisaenlinea2013.org.mx/acervo/pdf/gaceta_mexicana_oncologia/2EstudiofaseII.pdf
- The Patient education Institute. (Mayo, 2011). Quimioterapia.
- The patient education institute, inc. (Octubre, 2011). Cáncer de ovarios, (pp. 1-9).
- Toral-Martíñon R, Collado, M., Mora, I., Leal, C. y Gutierrez. P. (2006). Evaluación de Ototoxicidad del cisplatino por el área bajo la curva audiométrica en retinoblastoma .vol.74, No.2, (pp. 79-81). Recuperado semana del 24 al 29 de marzo del 2013, en: <http://www.redalyc.org/pdf/662/66274203.pdf>
- Toral-Martíñon R., Poblano, A., González R. (2002). Efectos del cisplatino en la función auditiva en niños con cáncer. Evaluación por emisiones otoacústica. Ototoxicidad del Cisplatino en niños, (pp. 529-533). Recuperado semana del 24 al 29 de marzo del 2013, en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2003/gm036a.pdf>
- Virginillo, J.M., Álvarez, C., Bruno, G., González, C., Vallejos, J. y Dieguez, A. (2012). Breve reseña histórica de TNM.RAR - Volumen 76 - Número 2 – 2012, (pp. 167-168). Recuperado semana del 06 al 13 de marzo del 2013, en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/rar/v76n2/v76n2a12.pdf>