

Criterios de inelegibilidad al uso de platinos en cáncer otorrinolaringológico, Guías 2021

*Correspondencia:

gtorres@suportamed.com

Edificio CITIMED Oficina 801, Av. Mariana de Jesús OE7-02 y, Quito 170521.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 12 de Enero 2021
Aceptado: 22 de Febrero, 2021
Publicado: 30 de Abril, 2021

Editor: Dr. Felipe Campoverde

Membrete bibliográfico:

Moreno A, Torres F, Moncayo J, Riofrío M, Chusino E, Loor G, Peralta A, Guarnizo P, Mendoza M, Arguello M, Irigoyen P. -Cabrera A, León-Micheli B, Segovia N, Cevallos E, De los Reyes L. Criterios de inelegibilidad al uso de platinos en cáncer otorrinolaringológico, Guías 2021. Rev. Oncol. Ecu 2021;31(1):15-34.

DOI: <https://doi.org/10.33821/540>

Copyright Moreno A, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Criteria for ineligibility for the use of platinum in otorhinolaryngological cancer, Guidelines 2021

Andrea Paola Moreno Ocampo¹, Fausto Gady Torres Toala^{*2} , Jorge Moncayo, Mauricio Riofrío, Eulalia Chusino, Gabriela Loor, Alexandra Peralta, Patricia Guarnizo, Mariuxi Mendoza, Miriam Arguello, Paulina Irigoyen

1. Servicio de Oncología, Hospital de Especialidades "Eugenio Espejo", Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
2. Suportamed, Red complementaria de Salud, Quito, Ecuador.

Resumen

Introducción: el uso de sales de platinos en patologías oncológicas es ampliamente usado, una de las preocupaciones de los profesionales de la salud es la presencia de eventos adversos en este grupo de pacientes que suelen ser vulnerables, por lo que es necesario la generación de consensos para realizar una selección óptima de pacientes candidatos a terapias basadas en platinos

Objetivo: Realizar un consenso de expertos para la inelegibilidad al uso de platinos de acuerdo a varios criterios para realizar un tratamiento óptimo de acuerdo a la selección y categorización de pacientes

Pregunta de salud cubierta por la Guía: ¿Qué pacientes portadores de cáncer de origen otorrinolaringológico no son elegibles para tratamiento con platinos?

Población: La población objetivos son pacientes adultos con cáncer otorrinolaringológico.

Resultados: Se establecieron consensos para la inelegibilidad al uso de platinos sobre los siguientes criterios: Edad >70 años, ECOG >1, Pérdida involuntaria de peso >20%, función auditiva "borderline": alteraciones Grado I, Alteraciones neurológicas Grado I, Trastornos de la función renal: CrCL <60 ml/min, Alteración hepática ≥ grado II Child-Pugh B, Comorbilidades: diabetes, HTA, alteraciones pulmonares, anemia e Insuficiencia cardíaca.

Palabras claves: DeCS: Compuestos de platino, Enfermedades Otorrinolaringológicas, Neoplasias laríngeas, Otolaringología, Guías de Práctica Clínica como Asunto.

DOI: 10.33821/540

Abstract

Introduction: the use of platinum salts in oncological pathologies is widely used, one of the concerns of health professionals is the presence of adverse events in this group of patients who are usually vulnerable, so it is necessary to generate of consensus to make an optimal selection of candidate patients for platinum-based therapies

Objective: To carry out a consensus of experts for the ineligibility for the use of points according to several criteria to carry out an optimal treatment according to the selection and categorization of patients

Health question covered by the Guide: Which patients with otorhinolringological origin cancer are not eligible for treatment with platinums?

Population: The target population is adult patients with ENT cancer.

Results: consensus was established for the ineligibility for the use of lenses on the following criteria: Age > 70 years, ECOG > 1, Involuntary weight loss > 20%, "borderline" hearing function: Grade I alterations, Neurological alterations Grade I, Renal function disorders: CrCL < 60 ml / min, Hepatic impairment ≥ grade II Child-Pugh B, Comorbidities: diabetes, hypertension, pulmonary disorders, anemia and heart failure. Keywords:

MESH: Platinum compounds, Otorhinolaryngologic Diseases; Laryngeal Neoplasms, Otolaryngology, Practice Guidelines as Topic.

DOI: 10.33821/540

Introducción

Los medicamentos a base de platino son una parte muy importante de los recursos farmacológicos contra el cáncer, se han convertido en un pilar de la terapia contra el cáncer de cabeza y cuello; su uso es extendido y se considera que aproximadamente la mitad de todos los pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico reciben un medicamento basado en platino. (Galanski et al., 2005; Wang & Lippard, 2005). La presencia de eventos adversos siempre ha sido un aspecto importante a tomar en cuenta y un limitante en el uso de estos medicamentos, razón por la cual se elabora este consenso.

Aspectos históricos del desarrollo de medicamentos basados en platino

El uso de agentes alquilantes sales de platino en el tratamiento del cáncer, que hasta la actualidad está ampliamente difundido, inicia con el descubrimiento de la actividad antineoplásica del cisplatino por el Dr. Barnett Rosenberg en 1963, el hallazgo fue casual ya que la investigación estaba destinada a conocer los efectos de los campos eléctricos en el crecimiento bacteriano, curiosamente, las bacterias fueron incapaces de dividirse y morían, intentó explicar este hallazgo por los efectos del campo eléctrico, sin embargo posteriores investigaciones lograron evidenciar que los electrodos de platino que se utilizaban para crear el campo eléctrico generaban una reacción con la solución y dicha reacción provocaba la muerte de las bacterias. En el año 1965 demuestra que los compuestos de platino inhiben la división celular y posteriormente en 1969, pudieron evidenciar que tenía acción terapéutica en tumores sólidos, el medicamento que inicialmente resultó de toda esta investigación fue el cisplatino, el mismo que fue aprobado por la FDA en 1978. («In remembrance of Barnett Rosenberg», 2009; Lippert, 1999; Smith, 1979)

Mecanismo de acción de los agentes quimioterápicos basados en Platino

Las sales de platino (CDDP-cis-diaminodicloroplatino) constituyen un complejo grupo de agentes citotóxicos alquilantes, el mecanismo de acción para la captación celular, inicialmente se pensó que la difusión pasiva desempeñaba un papel importante en la absorción de cisplatino, sin embargo actualmente se ha demostrado el rol del transporte activo a través de los transportadores de cobre CTR1 y CTR2, es por esta razón que la mutación o delección del gen CTR1 produce un aumento de la resistencia al cisplatino y una reducción de los niveles de platino en las células de levadura y de ratón, por otra parte, la sobreexpresión de CTR1 humano aumentó la acumulación de sal de platino en las células. (Binks & Dobrota, 1990; Holzer et al., 2006; Hromas et al., 1987; Kilari et al., 2016; Kim et al., 2014; Lin et al., 2002; More et al., 2010; Wang & Lippard, 2005)

Cuando el platino ingresa a la célula, la diferencia de concentración de iones cloruro permite la sustitución de las moléculas de agua por los ligandos de cloruro, La forma acuosa es más reactiva a los objetivos celulares, el ADN es el objetivo biológico primario del fármaco. Los complejos platino acuoso / activado pueden reaccionar con centros nucleofílicos en bases de ADN de purina, con lo que causa una lesión de ADN, la misma que es reconocida por la maquinaria celular que la evita o inicia la apoptosis, esta última por inhibición de la transcripción. Entre otros mecanismo de citotoxicidad está la injuria mitocondrial, la disminución de la actividad ATPasa, y alteración de los mecanismos de transporte celular. La citotoxicidad se incrementa con la exposición durante la fase S del ciclo celular. El cisplatino que es la sal de platino más fuerte y tóxica provoca la detención del ciclo celular en la fase G2-y luego induce la muerte celular programada o apoptosis. (Binks & Dobrota, 1990; Johnstone et al., 2014; Wang & Lippard, 2005)

Dominio 1 Alcance y propósito

El objetivo general del presente lineamiento es proponer una normativa para establecer la inelegibilidad al uso de platinos en pacientes adultos con cáncer de origen otorrinolaringológico.

Pregunta de salud cubierta por la guía

¿Qué tipo de pacientes adultos, con cáncer de origen otorrinolaringológico, no son elegibles para tratamiento con platinos?

Población

Este consenso se restringe a adultos mayores de 18 años portadores de neoplasias otorrinolaringológicas.

Dominio 2 Participantes involucrados

Grupo de desarrollo de la guía

Andrea Paola Moreno Ocampo, Doctora en Medicina y Cirugía (Universidad Central Del Ecuador, 2004). Especialista en Oncología Clínica (Universidad Católica Argentina Santa María De Los Buenos Aires, 2011). Médico Oncóloga del Hospital Eugenio Espejo. Correo electrónico: andypmo77@gmail.com

Fausto Gady Torres Toala. Doctor en Medicina y Cirugía (Pontificia Universidad Católica del Ecuador, 2003), Especialista en Medicina Familiar (Universidad del Azuay, 2012), Magister en Salud Pública (Pontificia Universidad Católica del Ecuador, 2006). Correo electrónico: gtores@suportamed.com

Jorge Moncayo. Correo electrónico: jmoncayoc@gye.satnet.net

Mauricio Riofrío. Correo electrónico: m_riofrio@hotmail.com

Eulalia Chusino. Correo electrónico: andypmo777@gmail.com

Gabriela Loor. Correo electrónico: andypmo77@gmail.com

Alexandra Peralta. Correo electrónico: gadytorres1@hotmail.com

Patricia Guarnizo. Correo electrónico: gadytorres1@yahoo.com

Mariuxi Mendoza. Correo electrónico: gtorres@makroskopio.com

Miriam Arguello. Correo electrónico: gtorres@makroskopio.com

Paulina Irigoyen. Correo electrónico: fromero@makroskopio.com

Población, Objetivos, preferencias y vistas

La Población fue escogida por el grupo de estudio debido a que es el objetivo de trabajo en los principales Hospitales Públicos y privados de servicios oncológicos en la especialidad de Otorrinolaringología.

Las opiniones fueron recolectadas como encuestas para capturar las opiniones y preferencias de los pacientes. Se realizó una participación en el grupo de desarrollo de la guía mediante grupos focales. Se realizó una revisión de la literatura y un consenso a través de una reunión estructurada conformada por 10 oncólogos clínicos y un médico de Radioterapia, en la cual se proporcionó un procedimiento ordenado para obtener información de grupos de expertos que están más estrechamente asociados con la problemática estudiada.

El primer paso fue enviar la información disponible acerca de la inelegibilidad de platinos y la metodología a todos los participantes, con un tiempo prudencial para que se revise la información a profundidad. Luego se procede a reunir a todos los participantes y organizarlos en mesas temáticas, para posteriormente realizar de manera individual y sin discusión, las propias ideas sobre los criterios de inelegibilidad. Posteriormente, se realiza una discusión altamente estructurada de las ideas. Los participantes evaluaron cada idea por separado y, cuando fue necesario, se aclaró la información.

De cada mesa resultaron recomendaciones que fueron consolidadas y posteriormente se realizó una revisión en un grupo más reducido (líderes de mesa) para obtener el consenso final, que fue socializado con todos los expertos convocados.

Usuarios objetivo de las guías

Los posibles usuarios de la presente guía constituyen los médicos que realizan prescripciones clínicas en adultos con cáncer otorrinolaringológico en los hospitales de Especialidad del Ecuador.

Dominio 3 Rigor del desarrollo

Métodos de búsqueda

Se usó la base de datos MEDLINE y PUBMED para la búsqueda de literatura. El período de búsqueda fue 1 de enero del 2017 a 30 de marzo del 2020. Los términos de búsqueda fueron PLATINOS, AND neoplasias otorrinolaringológicas AND criterios de inclusión AND contraindicaciones AND indicaciones.

Selección de la evidencia

El Nivel de evidencia seleccionado fue 1A: meta-análisis, revisiones sistemáticas y 1B: Estudios clínicos aleatorizados, sin restricción de idiomas.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Debido a la naturaleza de la evidencia se utiliza la “recomendación” cuando la evidencia es 1A-B. Se utiliza la sugerencia cuando la evidencia es 2-A y 2-B.

Dominio 4 Recomendaciones

Recomendación 1: Edad

Tabla 1. Recomendaciones de inelegibilidad para platinos, tomando el criterio de edad.

Recomendación	criterio	Riesgo de toxicidad	Contraindicación	Comentarios
1	edad >70 años	Alto riesgo	Relativa	1.- Valoración geriátrica a todos los pacientes a partir de los 70 años. 2.- Algunos pacientes mayores de 70 años son más tolerantes al tratamiento con cisplatino que los pacientes jóvenes debido a su alimentación 3.- Uso de score bien diseñados

Racionalización

El uso de un score bien diseñado y validado por un geriatra para evaluar el estado funcional ayudará mucho a la objetividad y la evaluación del paciente. Aplicación de una escala de valoración que permita dar un valor exacto de medición a la edad biológica del paciente ya que esta muchas veces no está en concordancia con la edad cronológica del mismo, porque la edad nunca ha sido una limitante para aplicar tratamientos con platino.

Tabla 2 Resumen de evidencia: Decisión de tratar en general.

Resumen de la evidencia		Calidad de evidencia
(Balducci & Extermann, 2000)	<ul style="list-style-type: none"> Actualmente, el cáncer es la segunda causa de muerte más común entre las personas mayores de 65 años. A diferencia de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, que está disminuyendo entre las personas de todas las edades, la mortalidad por cáncer aumenta para las personas mayores. Aproximadamente el 50% de todas las neoplasias ocurren en el 12% de la población de 65 años o más. 	Artículo de revisión
(Barzan et al., 1990)	<ul style="list-style-type: none"> Aunque la edad afecta varias características de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, en el presente estudio no parece ser un factor pronóstico independiente para el control local y la supervivencia. Con respecto a la supervivencia, la etapa parecía ser el factor pronóstico más importante. 	Estudio transversal analítico
(Sarini et al., 2001)	<ul style="list-style-type: none"> El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en pacientes de edad avanzada no parecía tener un resultado significativamente diferente en comparación con el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello que ocurre en pacientes más jóvenes. Cuando se 	Estudio longitudinal

	monitorea adecuadamente, las terapias convencionales parecen factibles en pacientes mayores	prospectivo de cohortes.
(Derks et al., 2005)	<ul style="list-style-type: none"> Un análisis de regresión logística multivariante mostró que los siguientes factores predijeron el tratamiento no estándar: estado civil (viudo), estadio tumoral avanzado, comorbilidad, menos dolor, considerando que la duración de la vida es menos importante que su calidad y vejez. Este estudio mostró que la edad misma influye independientemente en la elección del tratamiento. Sin embargo, debe enfatizarse que la elección de un tratamiento debe basarse en una evaluación médica y en las preferencias del paciente, no en la edad cronológica. 	Estudio retrospectivo de casos y controles
(Huang et al., 2011)	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes ancianos con cáncer de cabeza y cuello exhibieron diferentes características clínicas y experimentaron diferentes patrones de atención de los pacientes más jóvenes. Aunque la edad en sí misma fue un predictor adverso de la supervivencia por causas específicas, su efecto fue modesto. Los pacientes de edad avanzada seleccionados para RT definitiva o RT intensificada no mostraron evidencia de intolerancia al tratamiento. 	Estudio transversal analítico
(Santos et al., 2015)	<ul style="list-style-type: none"> Pruebas de baja calidad indican que estos tratamientos tienen efectos similares sobre la supervivencia general (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,92; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,72 a 1,17; participantes = 1062; cinco ECA), la SG1a (cociente de riesgos [CR] 0,88; IC del 95%: 0,73 a 1,07; participantes = 992; cuatro ECA) y la SLP (CRI 0,94; IC del 95%: 0,83 a 1,07; participantes = 942; cuatro ECA). El tratamiento combinado sin platino puede mejorar más la TRO en comparación con el tratamiento de agente único sin platino (CR 1,79; IC del 95%: 1,41 a 2,26; participantes = 1014; cinco ECA; pruebas de baja calidad). 	Revisión sistemática
Resumen de evidencia: Edad como factor de inelegibilidad		Calidad de evidencia
(Ahn et al., 2016)	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes mayores son más susceptibles a una ototoxicidad más severa. 	Comité de expertos
(Mach-tay et al., 2008)	<ul style="list-style-type: none"> La toxicidad tardía severa después de CCRT es común. La edad avanzada, el estadio T avanzado y el sitio primario de laringe / hipofaringe fueron factores de riesgo independientes fuertes. La disección del cuello después de CCRT se asoció con un mayor riesgo de estas complicaciones. 	Estudio retrospectivo de casos y controles
(Santos et al., 2015)	<ul style="list-style-type: none"> Las diferencias en los efectos sobre los eventos adversos graves entre los grupos de tratamiento fueron las siguientes: anemia: CR 1,10; IC del 95%: 0,53 a 2,31; participantes = 983; cuatro ECA; pruebas de muy baja calidad; neutropenia: CR 1,26; IC del 95%: 0,96 a 1,65; participantes = 983; cuatro ECA; pruebas de baja calidad; y trombocitopenia: CR 1,45; IC del 95%: 0,73 a 2,89; participantes = 914; tres ECA; pruebas de muy baja calidad. Sólo dos ECA evaluaron la calidad de la vida; sin embargo, no fue posible realizar un metaanálisis debido a la escasez de datos disponibles. En los pacientes con más de 70 años con CPCNP avanzado que no tienen comorbilidades significativas, el aumento de la supervivencia con el tratamiento combinado con platino se debe equilibrar contra el mayor riesgo de eventos adversos graves en comparación con el tratamiento sin platino. 	Revisión sistemática
(Hilpert et al., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> La interrupción temprana se produjo en el 26% de los pacientes de edad avanzada y el 13% de los pacientes más jóvenes (P = 0,001), lo que resultó en una mayor proporción de pacientes de edad avanzada (23%) que recibieron solo uno a cuatro ciclos (P <0,001). Las razones para la interrupción temprana diferían entre ambos grupos: interrupción temprana debido a la toxicidad (19% versus 8%, P <0,001) y la retirada de los pacientes (10% versus 3%, P < 0,001) fue significativamente más frecuente en los ancianos. Otras razones como la enfermedad progresiva o la muerte no mostraron diferencias significativas. 	Estudio Fase 3

Recomendación 2: ECOG

Tabla 3. Recomendaciones de inelegibilidad para platinos, tomando el criterio de estado general del paciente.

Recomendación	Criterio	Riesgo de toxicidad	Contraindicación	Comentarios
2	ECOG	Riesgo cuando el ECOG >2	Relativa si el ECOG es 2 Absoluta si el ECOG > 2	Tomar en cuenta las causas de porque el ECOG es mayor a 2, muchas veces no son netamente oncológicas, sino que tienen otros orígenes.

Racionalización

Adaptación a las comorbilidades que puedan aparecer en el camino, ya sea, que las posee el paciente o que sean adquiridas. Trabajar de la mano junto a un equipo multidisciplinario (neurología, nefrología, nutricionista, psicología, entre otros) para proporcionarle al paciente un mayor beneficio y una mejor calidad de vida. Los pacientes deben tener una evaluación y tratamiento nutricional antes del uso de platinos, ya que la pérdida de peso impacta en su pronóstico. En algunos casos la alimentación enteral puede beneficiar al paciente a mantener las condiciones nutricionales necesarias durante y después del tratamiento con platino. Se recomienda que todos los pacientes que vayan a quimio y radioterapia sean evaluados por gastroenterología para la colocación de una gastroenterostomía de alimentación para evitar la pérdida de peso durante el tratamiento de quimioterapia y radioterapia. Aquellos pacientes que pueden llegar a sufrir de limitación de apertura bucal o al deglutir se considera que deben recibir apoyo por medio de rehabilitación para mejorar la deglución y la apertura bucal.

Tabla 4 Resumen de la evidencia de la recomendación ECOG

Resumen de evidencia		Calidad de evidencia
(Hilpert et al., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> La puntuación ECOG 2 y la enfermedad medible ocurrieron significativamente más a menudo en pacientes ≥70 años (17% versus 8%, P = 0.011 y 34% versus 23%, P = 0.019, respectivamente). 	Estudio Fase 3
(Sweeney et al., 2001)	<ul style="list-style-type: none"> Resultado de pacientes con un estado funcional de 2 en Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: un ensayo de fase II en pacientes con carcinoma pulmonar de células no metastásicas Los pacientes con CPCNP avanzado y un PS de 2 experimentaron una gran cantidad de reacciones adversas y una supervivencia general pobre. Una comparación con pacientes con un PS de 0-1 sugiere que estos eventos y la supervivencia más corta se relacionaron con el proceso de la enfermedad en lugar del tratamiento. Deben explorarse estrategias alternativas con una terapia específicamente diseñada para este grupo de pacientes. 	ECC
(Jouveshomme et al., 2013)	<ul style="list-style-type: none"> Ensayos recientes de fase III muestran que la quimioterapia basada en platino (PBCT) para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado y un estado de bajo rendimiento (PS) mejora la supervivencia sin aumentar la toxicidad, en comparación con la quimioterapia de un solo agente (TC). El objetivo de este estudio fue evaluar si estos resultados son transponibles en una población comunitaria. Aproximadamente 260 pacientes consecutivos con CPCNP en estadio IIIB-IV (25% con PS 2) que recibieron un PBCT fueron incluidos prospectivamente en el estudio y analizados retrospectivamente. No se observaron diferencias entre los pacientes con PS 0-1 y 2 con respecto a la tasa de control del tumor, el alivio de los síntomas y la toxicidad de grado 	Cohortes

	<p>III-V. La mediana de supervivencia a 1 año de los pacientes con PS 2 fue de 6,2 meses y 32%, respectivamente. Los pacientes con PS 1 y PS 2 que continúan con la TC de primera línea más allá del primer curso compartieron la misma supervivencia. Por otro lado, más PS 2 (31.8 vs. 9.3% de pacientes con PS 0-1, $p < 0.001$) descontinuaron la TC de primera línea después del primer curso con un resultado clínico pobre. Tenían más probabilidades de haber perdido peso y tener un alto puntaje de comorbilidad. La PBCT en pacientes con PS 2 no seleccionados alcanzó tasas de supervivencia similares a las observadas en ensayos clínicos, sin aumento de la toxicidad. Los pacientes con PS 2 que continuaron la TC más allá del primer curso compartieron el mismo pronóstico que los pacientes con PS 1. Sin embargo, casi un tercio de los pacientes con PS 2 interrumpieron la TC después del primer curso. Su pronóstico era pobre.</p>	
(Helbekkmo et al., 2008)	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con PS 2 tuvieron menor hemoglobina, menor calidad de vida global y más dolor, náuseas / vómitos y disnea en la inclusión. El 68% de los pacientes con PS 2 recibió tres cursos de quimioterapia frente al 85% en el grupo PS 0/1 ($P < 0.01$). La mediana y la supervivencia a 1 año fueron menores en el grupo PS 2, 4,5 frente a 8,9 meses y 10% frente a 37% ($p < 0,01$). Más pacientes con PS 2 necesitaron transfusiones de sangre ($P = 0.03$) y hospitalización ($P < 0.01$). Por el contrario, los pacientes con PS 2 tuvieron un mejor alivio del dolor y la disnea, y tendieron a una mejor calidad de vida global y no experimentaron más leucopenia, infecciones o hemorragias. 	Cohorte
(Hilpert et al., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> Con respecto a los factores constitucionales, hubo una diferencia significativa para la altura corporal (161 versus 164 cm, $P < 0.001$) y la superficie corporal (1.68 versus 1.73 m², $P = 0.035$) en pacientes ≥ 70 o < 70 años, respectivamente. 	Estudio Fase 3

Recomendación 3-5: función auditiva, alteraciones neurológicas, trastornos de la función renal

Tabla 5 Recomendaciones de inelegibilidad para platinos, tomando los criterios función auditiva, alteraciones neurológicas, trastornos de la función renal.

Recomendación	Criterio	Riesgo de toxicidad	Contraindicación	Comentarios
3	Función Auditiva "Border-line": Alteraciones Grado I	Riesgo moderado	Relativa: hipoacusia leve (21 decibeles) Absoluta: Hipoacusia moderada en adelante.	1.- Depende de que patología tratar 2.- La valoración de los órganos vecinos al tumor, beneficios y riesgos. 3.- En adultos valoración costo-beneficios en recomendar implantes co-oculares.
4	Alteraciones neurológicas grado I	Riesgo moderado	Relativas: Polineuropatía grado I y II Absoluto en los casos: Polineuropatía mayor a grado II Neuropatía diabética periférica Hipotensión ortostática Síndrome de Lhermitte	1.- Observancia de las dosis acumuladas de platino. 2.- Adaptación a los recursos existentes, no todos los hospitales tienen la misma realidad 3.- Evaluar uso de neuromoduladores
5	Trastornos de la función renal	Alto riesgo	Absoluta: crcl < 50 ml/min Relativa: crcl de 51 a 60 ml/min	1.- La urea como predictor de futura insuficiencia renal y su relación con la creatinina. 2.- Hidratación con lactato post platino. 3.- Buen uso de la pre-hidratación, hidratación y pos-hidratación. 4.- Necesidad de diuréticos Manitol

Racionalización

Realizar audiometrías pre y pos-quimioterapia a los pacientes, y realizar controles anuales. Tomar en cuenta la zona auditiva del paciente cuando se irradia cabeza y cuello porque se podría agravar una lesión. Se puede usar quimio protectores, donde este recurso esté disponible, adaptación a los recursos existentes en clínicas y hospitales e individualizando el tratamiento. Para los pacientes que sufre de mucositis y de problemas para deglutir, los cuidados odontológicos son muy importante observarlos. Realizar una adecuada valoración de la función renal mediante la escala de Crockcoft Gault.

Tabla 6 Resumen de la evidencia de las recomendaciones de inelegibilidad para platinos, tomando los criterios función auditiva, alteraciones neurológicas, trastornos de la función renal.

Resumen de evidencia		Calidad de evidencia
(Hilpert et al., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> Los niveles séricos de creatinina fueron comparables entre ambos grupos, pero la TFG estimada fue significativamente menor en los pacientes de edad avanzada (72 versus 89 ml / min, P <0.001). 	Estudio Fase 3
(Knight et al., 2007)	<ul style="list-style-type: none"> La medición basal y en serie de la audiometría de tono puro convencional (0.5 a 8 kHz) y las emisiones otoacústicas del producto de distorsión evocada (DPOAE) se realizaron para 32 pacientes de 8 meses a 20 años que fueron tratados con quimioterapia con cisplatino y / o carboplatino. 17 niños también tuvieron mediciones basales y seriales de audiometría extendida de alta frecuencia (EHF) (9 a 16 kHz). Los datos audiológicos se analizaron para determinar la incidencia de ototoxicidad utilizando los criterios de la American Speech-Language-Hearing Association, y las relaciones entre las diferentes medidas de ototoxicidad De los 32 niños, 20 (62.5%) adquirieron ototoxicidad bilateral en el rango de frecuencia convencional durante el tratamiento de quimioterapia, y 26 (81.3%) tuvieron disminuciones bilaterales en las amplitudes DPOAE y rango dinámico. De los 17 niños con resultados de audiometría EHF, 16 (94,1%) tenían ototoxicidad bilateral en el rango EHF. Los datos piloto sugieren que los umbrales de EHF y DPOAE muestran cambios ototóxicos antes de que la audiometría convencional detecte la pérdida auditiva 	Transversal analítico
(Strauss et al., 1983)	<ul style="list-style-type: none"> Las edades de los pacientes oscilaban entre los 19 y los 78 años con una media de 64 años. Había 5 mujeres y 19 hombres. Las deficiencias auditivas previas a la terapia según lo determinado por audiometría estuvieron presentes en 22 de estos pacientes y consistieron en pérdida auditiva conductiva de baja frecuencia en 4, pérdida auditiva neurosensorial de frecuencia baja a moderada en 18, y pérdida neurosensorial severa en 3 pacientes. No se produjeron quejas de tinitus o pérdida de audición de ningún paciente durante la terapia. Se detectaron pérdidas auditivas posteriores a la quimioterapia en 6 pacientes o el 25% del total. El número total de oídos afectados fue del 8 o 17% de los que estaban en riesgo. Las pérdidas fueron unilaterales en 2 casos y bilaterales en 4 casos. Las pérdidas se detectaron solo en los niveles de 4 y 8 kHz, siendo este último el más común; 3 pacientes tuvieron un aumento significativo en el umbral a 4 kHz y 4 pacientes a 8 kHz. La pérdida máxima en cualquier frecuencia fue de 25 dB. No hubo correlación significativa de la ototoxicidad en esta serie con la dosis total, el número de ciclos de terapia o la presencia de pérdida auditiva previa. Sin embargo, todos los pacientes que desarrollaron toxicidad oto habían recibido más de 200 mg de cis platino y un mínimo de 3 tratamientos. La edad no pudo estar relacionada con la toxicidad, ya que el grupo de pacientes estudiados tenía un rango demasiado estrecho con la mayoría de los participantes mayores de 60 años. La función vestibular no se evaluó objetivamente. Sin embargo, no hubo episodios de síntomas vestibulares repentinos o de desarrollo gradual en ninguno de estos pacientes. 	Transversal analítico
(van der Hulst et al., 1988)	<ul style="list-style-type: none"> Los resultados del uso clínico de la audiometría de alta frecuencia de rutina en el monitoreo de los efectos secundarios ototóxicos del platino y sus derivados se describen en este estudio prospectivo. Después de demostrar la reproducibilidad de la técnica, discutimos los primeros resultados de un análisis de los efectos secundarios ototóxicos en 75 pacientes (150 oídos). Se registraron diferencias significativas en el patrón de pérdida auditiva para los diferentes grupos de tratamiento con platino (cisplatino 20 mg / m2, cisplatino 50 mg / m2 y carboplatino 350 mg / m2). En los grupos que recibieron cisplatino 50 mg / m2 y carboplatino 350 mg / m2, el 42% y el 25%, respectivamente, de los oídos investigados no presentaron daños, frente al 9% sin daños en el grupo que recibió cisplatino 20 mg / m2 (p < .01). La pérdida auditiva ototóxica comenzó principalmente (46% a 70%) en las frecuencias más altas (10,000 a 18,000 Hz) y se convirtió en una pérdida auditiva de rango más amplio (1,000 a 18,000 Hz) durante el tratamiento en 13% a 43% (p < .01) El inicio del daño 	Cohortes

	<p>auditivo estuvo influenciado por la edad del paciente ($p < .001$) y la existencia de un historial otológico problemático ($p < .05$). El estudio demuestra el importante papel de la audiometría de alta frecuencia en la detección temprana y el monitoreo del daño ototóxico.</p>	
(Roelofs et al., 1984)	<ul style="list-style-type: none"> Los pacientes con cáncer avanzado, previamente no tratados, recibieron 60 mg / m² de cisplatino más 60 mg / m² de adriamicina mediante inyecciones intravenosas mensuales. Los signos y síntomas de una neuropatía periférica predominantemente sensorial se desarrollaron en el 92% de los pacientes. Los pacientes se quejaron de disestesias y parestesias en manos y pies. Clínicamente, hubo una disminución o pérdida progresiva de los reflejos tendinosos, disminución de la sensación vibratoria y una disminución leve en la sensación de tacto ligero y pin. Las latencias sensoriales distales se prolongaron o abandonaron por completo, pero hubo pocos cambios en las velocidades de conducción del nervio motor o en los potenciales de acción de la unidad motora. Las biopsias del nervio sural mostraron pérdida de fibras nerviosas de gran diámetro, con degeneración axonal y de mielina. 	Cohortes
(Ashraf et al., 1983)	<ul style="list-style-type: none"> Desde enero de 1980 hasta septiembre de 1981, sesenta y nueve pacientes de oncología ginecológica recibieron cis-platino a intervalos de 4 semanas. Se extrajo magnesio en suero antes de la administración de cis-platino y luego a intervalos regulares a partir de entonces. La toxicidad del cis-platino, especialmente la neuropatía periférica, se controló de cerca. Cuarenta y un pacientes desarrollaron hipomagnesemia; Treinta y uno de estos pacientes desarrollaron signos y síntomas de neuropatía periférica. Ninguno de los dieciséis pacientes con niveles normales de magnesio en suero demostró evidencia de neurotoxicidad. La neuropatía periférica fue el principal factor limitante de la dosis. Las variables relacionadas con la hipomagnesemia y la neuropatía periférica se analizaron en esta población de pacientes. Se concluyó que la hipomagnesemia inducida por cisplatino, así como la neuropatía periférica, dependían de la dosis total recibida por un paciente. 	Seguimiento
(Krarup-Hansen et al., 1999)	<ul style="list-style-type: none"> Se investiga material post mortem de 12 pacientes y 15 sujetos de control. La mitad de las fibras con diámetros de > 9 micras, o más del 15% de todas las fibras ($P < 0.02$), habían desaparecido en los nervios surales de los pacientes. Faltaban signos de regeneración axonal. Los ganglios de la raíz dorsal D12 y L2 de algunos pero no de todos los pacientes contenían neuronas necróticas y nódulos de Nageotte. El volumen medio de los somas se redujo en un 18% ($P < 0.03$). No se encontró una relación entre las dosis acumuladas, el intervalo libre de tratamiento y los cambios en los nervios o ganglios. El contenido de platino fue alto en todos los tejidos, excepto en la médula espinal cuando el paciente había fallecido poco después del tratamiento, y disminuyó con el aumento del intervalo, al menos en el hígado, los ganglios sensoriales y los nervios surales. Los resultados apoyan la hipótesis de que la neuropatía por cisplatino es una neuroneopatía más que una axonopatía de muerte. 	Cohortes
(Abdelsalam et al., 2018)	<ul style="list-style-type: none"> AKI ocurrió en 35 pacientes (26.52% de pacientes). KIM-1, Cystatin C y NGAL mostraron un aumento significativo en las muestras recolectadas en el día de AKI en comparación con sus niveles basales correspondientes ($P < 0,0001$). Además, un aumento significativo en los niveles urinarios de los biomarcadores en las muestras recolectadas 1 día antes de AKI en comparación con sus niveles basales ($P < 0.0001$, $P < 0.0001$ y $P = 0.013$ para KIM-1, NGAL y Cystatin C respectivamente). Además, los datos de KIM-1 mostraron un aumento significativo 2 días antes del aumento de creatinina sérica en comparación con los niveles correspondientes de KIM-1 en pacientes que desarrollaron IRA ($P = 0,001$). 	Cohortes
(Anai et al., 2018)	<ul style="list-style-type: none"> Un total de 41 pacientes con SCLC recibieron terapia con doblete de platino-etopósido y fueron genotipados para los alelos UGT1A1 * 6 y UGT1A1 * 28. Estos alelos se detectaron en 15 (36,6%) pacientes, observándose los genotipos * 6 / -, * 6 / * 6, * 28 / -, * 28 / * 28 o * 6 / * 28 en 9 (22,0%), 2 (4,9%), 2 (4,9%), 1 (2,4%) y 1 (2,4%) pacientes, respectivamente. La presencia de estos alelos se asoció significativamente con un aumento en la concentración de creatinina sérica de grado ≥ 2 (incidencia de 66.7% para pacientes con alelos versus 11.5% para aquellos sin, $P < 0.001$). El análisis multivariante también mostró que estos alelos UGT1A1 se asociaron significativamente con la nefrotoxicidad inducida por la terapia (odds ratio de 19.30, intervalo de confianza del 95% de 2.50–149.00, $P < 0.005$). Aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística, la incidencia de otras toxicidades graves, incluida la neutropenia febril, también fue ligeramente mayor en pacientes con los alelos UGT1A1 * 6 o UGT1A1 * 28 que en aquellos sin ellos. Los resultados revelan una asociación entre los polimorfismos UGT1A1 y la toxicidad de la terapia con doblete de platino-etopósido en pacientes con SCLC, lo que sugiere que se garantiza una estrecha monitorización de la toxicidad, especialmente la nefrotoxicidad, para pacientes con alelos variantes que reciben este tratamiento. 	Seguimiento

Recomendación 6-9: Afección hepática; comorbilidades, trastornos cardíacos

Tabla 7 Recomendaciones de inelegibilidad para platinos, tomando los criterios afectación hepática, comorbilidades.

Recomendación	Criterio	Riesgo de toxicidad	Contraindicación	Comentarios
6	Afectación hepática	Riesgo moderado	Relativa: Child Pugh A Absoluta: : Child Pugh B y C.	1.- Valorar función hepática
7	Comorbilidades diabetes, HTA, alteraciones pulmonares, anemia.	Alto riesgo	Relativas: anemia, fibrosis pulmonar, derrame pleural, diabetes tipo II, hipertensión	1.- Valoración detallada de la historia clínica del paciente. 2.- Investigar origen de la anemia. 3.- Detectar y controlar / compensar la comorbilidad del pacientes con trabajo en equipo con otras especialidades
8	Recomendación de expertos en consenso. Comorbilidad infecciosa y reactivación infecciosa	Alto riesgo	Relativa con criterio del infectólogo: VIH fase SIDA, tuberculosis con cepa resistente. Infecciones pulmonares repetitivas, HIV fase sida y tuberculosis activa. Absoluta: cuando el paciente se niegue a recibir tratamiento específico para su comorbilidad.	1.- Un control de hepatitis B, C y VIH fase sida a todos los pacientes oncológicos en los hospitales y clínicas. Identificar infecciones activas 2.- Vigilar aparición de infecciones. 3.- Valorar la necesidad de un consentimiento informado escrito.
9	Trastornos cardíacos	Riesgo Alto	Relativa: Fracción de eyección mayor o igual a 50 Precaución con arritmias y FA Absoluta: Fracción de eyección es menor a 50	1.- valoración cardiológica a todos los pacientes. 2.- teóricamente el ideal que un paciente añoso pudiera recibir un fracción de inyección de 60 %

Racionalización

Realizar determinación de marcadores séricos diagnósticos para enfermedades infecciosas como Hepatitis B, VIH, HPV a todos los pacientes oncológicos con tumores de Cabeza y Cuello en los hospitales y clínicas, analizar el contexto de cada institución en función de su capacidad resolutoria en diagnóstico y tratamiento. Importante observar la evaluación de la carga viral y sus sospechas. Recibir apoyo por parte de infectología en los casos de sida y tuberculosis. Valoraciones cardiacas a todos los pacientes oncológicos con sus respectivos controles y respaldos. Transfusiones cuando el caso lo amerite. la atención a otras comorbilidades y asegurar una alimentación enteral cuando sea el caso. Colocar en un hospital una gastroenterostomía podría evitar muchos problemas como desnutrición, deshidratación a futuro. Valorar adecuadamente al paciente, verificar bien su historia clínica de manera que se le pueda ayudar de forma integral con el tratamiento

Tabla 8 Resumen de la evidencia de las recomendaciones de inelegibilidad para platinos, tomando los criterios afectación hepática, comorbilidades.

Resumen de evidencia		Calidad de evidencia
(Santos et al., 2015)	<ul style="list-style-type: none"> Los efectos sobre los eventos adversos graves entre los grupos de tratamiento fueron los siguientes: anemia: CR 2,53; IC del 95%: 1,70 a 3,76; participantes = 1 437; 11 ECA; evidencia de calidad baja; trombocitopenia: CR 3,59; IC del 95%: 2,22 a 5,82; participantes = 1 260; nueve ECA; evidencia de calidad baja: fatiga: CR 1,56; IC del 95%: 1,02 a 2,38; participantes = 1 150; siete ECA; emesis: CR 3,64; IC del 95%: 1,82 a 7,29; participantes = 1 193; ocho ECA; y neuropatía periférica: CR 7,02; IC del 95%: 2,42 a 20,41; participantes = 776; cinco ECA; evidencia de calidad baja. Solamente cinco ECA evaluaron la CdV. Sin embargo, no fue posible realizar un metanálisis debido a la escasez de datos disponibles. 	Revisión sistemática
(Kubota et al., 2008)	<ul style="list-style-type: none"> Vinorelbina más gemcitabina seguido de docetaxel versus carboplatino más paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas: un estudio aleatorizado, abierto, de fase III No hubo respuestas completas. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,5 meses (IC 95%: 4.9-6.3) en el grupo experimental en comparación con 5.8 meses (5.3-6.1) en el grupo estándar (p = 0.74). La incidencia de neutropenia, neuropatía, artralgia y mialgia de grado 3 y 4 fue menor en el grupo experimental que en el grupo estándar, aunque la incidencia de efectos tóxicos pulmonares fue mayor. Aunque los regímenes que contienen platino siguen siendo el tratamiento estándar para el NSCLC avanzado, los regímenes sin platino podrían proporcionar una eficacia equivalente con un perfil de toxicidad diferente. 	ECC
(Le Chevalier et al., 1994)	<ul style="list-style-type: none"> Estudio aleatorizado de vinorelbina y cisplatino versus vindesina y cisplatino versus vinorelbina sola en el cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas: resultados de un ensayo multicéntrico europeo que incluye 612 pacientes los principales eventos tóxicos se enumeran en la Tabla 5. La mielosupresión fue la toxicidad más frecuente: NVB-P causó una tasa de neutropenia significativamente mayor que los otros dos regímenes (P < .001). Se observó después de la entrega del 21% de alcaloides de la vinca en el brazo NVB-P en comparación con el 8% en el brazo VDS-P y el 11% en el brazo NVB. Se requirió hospitalización por sepsis documentada en 20 casos, y la muerte estuvo relacionada con el tratamiento en dos pacientes en cada grupo. En contraste, la trombocitopenia era rara y nunca amenazaba la vida. La neurotoxicidad de grado III a IV se produjo dos veces más frecuentemente en el brazo de VDS-P que en los dos regímenes que contienen vinorelbina (P < .004) y condujo a la interrupción del tratamiento con mayor frecuencia después de VDS-P, a pesar de la administración semanal alterna de vindesina después del séptima semana Sorprendentemente, el cisplatino no parecía agravar la neurotoxicidad de la vinorelbina. Las náuseas y los vómitos eran comunes en los brazos que contenían cisplatino, pero dependían de los tratamientos antieméticos que se administraron, ya que ondansetrón se hizo progresivamente disponible en los diferentes centros participantes durante el estudio. La toxicidad renal se relacionó con la administración de cisplatino y siempre fue reversible, excepto en un paciente. 	ECC
(Lilenbaum et al., 2005)	<ul style="list-style-type: none"> Ensayo aleatorizado de fase II de vinorelbina y gemcitabina versus carboplatino y paclitaxel en cáncer avanzado de células no pequeñas La toxicidad no hematológica fue relativamente leve en ambos brazos. No hubo episodios importantes de toxicidad renal, hepática, pulmonar o cardíaca. Los pacientes con PC tuvieron una mayor incidencia de neuropatía periférica (todos los grados): 13.3% versus 4.9% (P = 0.06). Como se muestra en la Tabla 2, el estreñimiento fue significativamente más frecuente con VG, mientras que la alopecia fue significativamente más frecuente con CP. Dos pacientes experimentaron una reacción de hipersensibilidad al paclitaxel a pesar de la premedicación adecuada 	ECC

Discusión

Los criterios de inelegibilidad para el uso de platinos es un tema transversal y de indiscutible importancia, en nuestro país es la primera ocasión en la que se reúnen los expertos para llegar a un consenso que ayude en la práctica clínica de la comunidad científica. La necesidad de investigación que sirva de sustento a las recomendaciones es importante, por lo que se proponen las siguientes líneas de investigación:

- Reporte de eventos adversos en casos tratados.
- Evaluación de casos con criterios límite manejados con platinos.
- Experiencias de éxito con platinos, con caracterización de los pacientes.
- El presente consenso identificó la necesidad de mantener la discusión activa con grupos de expertos, la generación de este tipo de recomendaciones es un aporte importante a la comunidad científica, para mejorar y para respaldar su práctica clínica.

En este consenso, se generaron recomendaciones que son de utilidad y de aplicación clínica inmediata, todo basado en evidencia científica y en análisis contextualizado de los expertos. Se sugiere mantener las mesas de trabajo para generar otros consensos en Oncología e incluir a todos los grupos de interés para enriquecer las discusiones y visualizar nuevos temas para la misma.

Consideración de beneficios y daños

Efectos adversos y toxicidad

La presencia de efectos adversos es común a todos los fármacos de quimioterapia citotóxica, incluidos en este grupo a los medicamentos a base de platino. Se presentan efectos adversos severos, principalmente por su baja selectividad para el tejido neoplásico. En general todos los tejidos de rápido crecimiento pueden verse afectados, por ejemplo, membranas mucosas de la boca, la garganta, el estómago e intestinos, médula ósea, folículos capilares. La nefrotoxicidad y la hepatotoxicidad se dan por los procesos de excreción y metabolización de la droga. (García & Jim, 2016; Oun et al., 2018).

Para los medicamentos basados en platinos, existen gran cantidad de efectos adversos y generalmente son agrupados en las siguientes categorías: nefrotoxicidad, ototoxicidad, neurotoxicidad, cardiotoxicidad, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, alteraciones metabólicas y toxicidad gastrointestinal. Es importante entender la toxicidad limitante de la dosis específica, que cambia de acuerdo con el fármaco y se define como el efecto secundario de un medicamento, que es lo suficientemente grave como para evitar un aumento en la dosis del medicamento a ese nivel de concentración. Además, existe una relación directa entre la toxicidad y la estructura molecular con la capacidad de unión a biomoléculas, la cual está determinada principalmente por cuán lábiles son sus grupos salientes, por ejemplo, el reemplazo de los ligandos de cloruro de cisplatino con el ligando bis-carboxilato de carboplatino da como resultado una tasa de actuación significativamente reducida y, por lo tanto, un nivel reducido de toxicidad en comparación con cisplatino. (Cortés F et al., 2019; García & Jim, 2016; Oun et al., 2018).

La gravedad de todos los efectos secundarios que puede experimentar un paciente se mide en una escala de calificación de 1-5. La herramienta más difundida para gradar la severidad de los efectos adversos es la escala de Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer. (Cortés F et al., 2019; NCI, 2017)

- Grado 1 Leve; síntomas asintomáticos o síntomas leves; observaciones clínicas o diagnósticas solamente; intervención no indicada.
- Grado 2 Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitación de actividades de la vida diaria apropiada para la edad.
- Grado 3 Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente mortal; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; incapacitante limitación de actividades de la vida diaria y autocuidado.
- Grado 4 consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada.
- Grado 5 Muerte relacionada con eventos adversos.

Revisión externa de esta guía
Esta guía fue revisada por dos revisores externos quienes realizaron sugerencias de formato basadas en las guías "Appraisal Of Guidelines Research & Evaluation"-AGREE 2016 y revisiones de fondo basados en la opinión de los expertos.

Procedimiento de actualización

Esta guía será actualizada cada 2 años, a partir de la fecha de publicación.

Conclusiones

La discusión de cada caso siempre debe ser realizada en comités multidisciplinarios para toma de mejores decisiones y mejorar la sobrevivencia de los pacientes. La evaluación clínica exhaustiva del paciente con examen físico completo y el score de su actividad física: Performance Status debe ser realizada. La evaluación minuciosa de los antecedentes patológicos personales para determinar diferentes comorbilidades así como el apoyo con variados métodos auxiliares para la evaluación de dichas comorbilidades: Audiometrías, Ecocardiogramas, Depuración de creatinina permite evaluación de las contraindicaciones relativas y absolutas basadas en los riesgos de toxicidad y valorar la efectividad del tratamiento vs la toxicidad aguda y crónica.

Agradecimientos

Se reconoce al equipo técnico que hizo posible las reuniones focales y mesas de trabajo de expertos.

Información administrativa

Abreviaturas

HPV: Virus del papiloma humano.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institu-

Fondos

Los fondos de la investigación fueron aportes propios de los autores de la guía de manejo. No se recibieron auspicios de casas comerciales para la realización de las mesas de trabajo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

Todos los autores realizaron por igual la conceptualización, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software, redacción - borrador original, supervisión, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Consentimiento para publicación

No aplica

Referencias

- Abdelsalam, M., Elmorsy, E., Abdelwahab, H., Algohary, O., Naguib, M., El Wahab, A. A., Eldeeb, A., Eitoraby, E., Abdelsalam, A., Sabry, A., El-Metwally, M., Akl, M., Anber, N., El Sayed Zaki, M., Almutairi, F., & Mansour, T. (2018). Urinary biomarkers for early detection of platinum based drugs induced nephrotoxicity. *BMC Nephrology*, 19(1), 219. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1022-2>
- Ahn, M.-J., D'Cruz, A., Vermorken, J. B., Chen, J.-P., Chitapanarux, I., Dang, H. Q. T., Guminski, A., Kannarunimit, D., Lin, T.-Y., Ng, W. T., Park, K.-U., & Chan, A. T. C. (2016). Clinical recommendations for defining platinum unsuitable head and neck cancer patient populations on chemoradiotherapy: A literature review. *Oral Oncology*, 53, 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.11.019>
- Anai, S., Iwama, E., Yoneshima, Y., Otsubo, K., Tanaka, K., Nakanishi, Y., & Okamoto, I. (2018). Association of nephrotoxicity during platinum-etoposide doublet therapy with UGT1A1 polymorphisms in small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*, 126, 156-161. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.11.002>
- Ashraf, M., Scotchel, P. L., Krall, J. M., & Flink, E. B. (1983). Cis-Platinum-induced hypomagnesemia and peripheral neuropathy. *Gynecologic Oncology*, 16(3), 309-318. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90156-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90156-7)
- Avan, A., Postma, T. J., Ceresa, C., Avan, A., Cavaletti, G., Giovannetti, E., & Peters, G. J. (2015). Platinum-Induced Neurotoxicity and Preventive Strategies: Past, Present, and Future. *The Oncologist*, 20(4), 411-432. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0044>
- Babak, M. V., Zhi, Y., Czarny, B., Toh, T. B., Hooi, L., Chow, E. K.-H., Ang, W. H., Gibson, D., & Pastorin, G. (2019). Dual-Targeting Dual-Action Platinum(IV) Platform for Enhanced Anticancer Activity and Reduced Nephrotoxicity. *Angewandte Chemie*, 131(24), 8193-8198. <https://doi.org/10.1002/ange.201903112>
- Balducci, L., & Extermann, M. (2000). CANCER AND AGING: An Evolving Panorama. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 14(1), 1-16. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70274-4](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70274-4)
- Barzan, L., Veronesi, A., Caruso, G., Serraino, D., Magri, D., Zagone, V., Tirelli, U., Comoretto, R., & Monfardini, S. (1990). Head and neck cancer and ageing: A retrospective study in 438 patients. *The Journal of Laryngology and Otology*, 104(8), 634-640. <https://doi.org/10.1017/s0022215100113453>
- Binks, S. P., & Dobrota, M. (1990). Kinetics and mechanism of uptake of platinum-based pharmaceuticals by the rat small intestine. *Biochemical Pharmacology*, 40(6), 1329-1336. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(90\)90400-F](https://doi.org/10.1016/0006-2952(90)90400-F)
- Cavaletti, G., Alberti, P., & Marmiroli, P. (2011). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in the era of pharmacogenomics. *The Lancet. Oncology*, 12(12), 1151-1161. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70131-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70131-0)
- Cortés F, I., Casanova O, M. C., Michael L, P., Oberreuter E, G., Cortés F, I., Casanova O, M. C., Michael L, P., & Oberreuter E, G. (2019). Ototoxicidad inducida por quimio-radioterapia basada en platinos: Una revisión. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 79(2), 229-239. <https://doi.org/10.4067/s0718-48162019000200229>
- Derks, W., de Leeuw, J. R. J., Hordijk, G. J., & Winnubst, J. a. M. (2005). Reasons for non-standard treatment in elderly patients with advanced head and neck cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 262(1), 21-26. <https://doi.org/10.1007/s00405-004-0744-x>
- Ewertz, M., Qvortrup, C., & Eckhoff, L. (2015). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncologica*, 54(5), 587-591. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.995775>
- Galanski, M., Jakupec, M. A., & Keppler, B. K. (2005). Update of the preclinical situation of anticancer platinum complexes: Novel design strategies and innovative analytical approaches. *Current Medicinal Chemistry*, 12(18), 2075-2094. <https://doi.org/10.2174/0929867054637626>

García, V., & Jim, C. (2016). Reacciones adversas identificadas durante el esquema de tratamiento cis-diaminodichloro-platino-II (cddp) en pacientes con cáncer cervical del Instituto Regional de enfermedades neoplásicas –Norte, durante el año 2015. Universidad Nacional de Trujillo. <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/5854>

Helbekkmo, N., Aasebø, U., Sundstrøm, S. H., von Plessen, C., Brunsvig, P. F., Bremnes, R. M., & Norwegian Lung Cancer Study Group. (2008). Treatment outcome in performance status 2 advanced NSCLC patients administered platinum-based combination chemotherapy. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 62(2), 253-260. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.03.003>

Hilpert, F., du Bois, A., Greimel, E. R., Hedderich, J., Krause, G., Venhoff, L., Loibl, S., & Pfisterer, J. (2007). Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged ≥ 70 years with advanced ovarian cancer—A study by the AGO OVAR Germany. *Annals of Oncology*, 18(2), 282-287. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl401>

Holzer, A. K., Manorek, G. H., & Howell, S. B. (2006). Contribution of the Major Copper Influx Transporter CTR1 to the Cellular Accumulation of Cisplatin, Carboplatin, and Oxaliplatin. *Molecular Pharmacology*, 70(4), 1390-1394. <https://doi.org/10.1124/mol.106.022624>

Hromas, R. A., North, J. A., & Burns, C. P. (1987). Decreased cisplatin uptake by resistant L1210 leukemia cells. *Cancer Letters*, 36(2), 197-201. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(87\)90091-7](https://doi.org/10.1016/0304-3835(87)90091-7)

Huang, S. H., O'Sullivan, B., Waldron, J., Lockwood, G., Bayley, A., Kim, J., Cummings, B., Dawson, L. A., Hope, A., Cho, J., Witterick, I., Chen, E. X., & Ringash, J. (2011). Patterns of care in elderly head-and-neck cancer radiation oncology patients: A single-center cohort study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 79(1), 46-51. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.10.052>

In remembrance of Barnett Rosenberg. (2009). *Dalton Transactions*, 48, 10648-10650. <https://doi.org/10.1039/B918993A>

Johnstone, T. C., Park, G. Y., & Lippard, S. J. (2014). Understanding and Improving Platinum Anticancer Drugs – Phenanthriplatin. *Anticancer research*, 34(1), 471-476.

Jouveshomme, S., Canoui-Poitine, F., Le Thuaut, A., & Bastuji-Garin, S. (2013). Results of platinum-based chemotherapy in unselected performance status (PS) 2 patients with advanced non-small cell lung cancer: A cohort study. *Medical Oncology (Northwood, London, England)*, 30(2), 544. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0544-5>

Karasawa, T., & Steyger, P. S. (2015). An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicology Letters*, 237(3), 219-227. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.06.012>

Kilari, D., Iczkowski, K. A., Pandya, C., Robin, A. J., Messing, E. M., Guancial, E., & Kim, E. S. (2016). Copper Transporter-CTR1 Expression and Pathological Outcomes in Platinum-treated Muscle-invasive Bladder Cancer Patients. *Anticancer Research*, 36(2), 495-501.

Kim, E. S., Tang, X., Peterson, D. R., Kilari, D., Chow, C.-W., Fujimoto, J., Kalhor, N., Swisher, S. G., Stewart, D. J., Wistuba, I. I., & Siddik, Z. H. (2014). Copper transporter CTR1 expression and tissue platinum concentration in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 85(1), 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.04.005>

Knight, K. R., Kraemer, D. F., Winter, C., & Neuwelt, E. A. (2007). Early Changes in Auditory Function As a Result of Platinum Chemotherapy: Use of Extended High-Frequency Audiometry and Evoked Distortion Product Otoacoustic Emissions. *Journal of Clinical Oncology*, 25(10), 1190-1195. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.9723>

Komune, S., Asakuma, S., & Snow, J. B. (1981). Pathophysiology of the ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 89(2), 275-282. <https://doi.org/10.1177/019459988108900226>

Krarup-Hansen, Rietz, Krarup, Heydom, Rørth, & Schmalbruch. (1999). Histology and platinum content of sensory ganglia and sural nerves in patients treated with cisplatin and carboplatin: An autopsy study. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 25(1), 28-39. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.1999.00160.x>

- Kubota, K., Kawahara, M., Ogawara, M., Nishiwaki, Y., Komuta, K., Minato, K., Fujita, Y., Teramukai, S., Fukushima, M., Furuse, K., & Japan Multi-National Trial Organisation. (2008). Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A randomised, open-label phase III study. *The Lancet. Oncology*, 9(12), 1135-1142. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70261-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70261-4)
- Le Chevalier, T., Brisgand, D., Douillard, J. Y., Pujol, J. L., Alberola, V., Monnier, A., Riviere, A., Lianes, P., Chomy, P., & Cigolari, S. (1994). Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. *Journal of Clinical Oncology*, 12(2), 360-367. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.2.360>
- Lilenbaum, R. C., Chen, C.-S., Chidiac, T., Schwarzenberger, P. O., Thant, M., Versola, M., & Lane, S. R. (2005). Phase II randomized trial of vinorelbine and gemcitabine versus carboplatin and paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 16(1), 97-101. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi009>
- Lin, X., Okuda, T., Holzer, A., & Howell, S. B. (2002). The Copper Transporter CTR1 Regulates Cisplatin Uptake in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular Pharmacology*, 62(5), 1154-1159. <https://doi.org/10.1124/mol.62.5.1154>
- Lippert, B. (1999). *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug*. John Wiley & Sons.
- Machtay, M., Moughan, J., Trotti, A., Garden, A. S., Weber, R. S., Cooper, J. S., Forastiere, A., & Ang, K. K. (2008). Factors Associated With Severe Late Toxicity After Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: An RTOG Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 26(21), 3582-3589. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.8841>
- Manohar, S., & Leung, N. (2018). Cisplatin nephrotoxicity: A review of the literature. *Journal of Nephrology*, 31(1), 15-25. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0392-z>
- McWhinney, S. R., Goldberg, R. M., & McLeod, H. L. (2009). Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Molecular Cancer Therapeutics*, 8(1), 10-16. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0840>
- More, S. S., Akil, O., Ianculescu, A. G., Geier, E. G., Lustig, L. R., & Giacomini, K. M. (2010). Role of the Copper Transporter, CTR1, in Platinum-Induced Ototoxicity. *Journal of Neuroscience*, 30(28), 9500-9509. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1544-10.2010>
- NCI. (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 155.
- Oun, R., Moussa, Y. E., & Wheate, N. J. (2018). The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists. *Dalton Transactions*, 47(19), 6645-6653. <https://doi.org/10.1039/C8DT00838H>
- Roelofs, R. I., Hrushesky, W., Rogin, J., & Rosenberg, L. (1984). Peripheral sensory neuropathy and cisplatin chemotherapy. *Neurology*, 34(7), 934-934. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.934>
- Rybak, L. P. (2007). Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 15(5), 364. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3282eee452>
- Santos, F. N., Castria, T. B. de, Cruz, M. R., & Riera, R. (2015). Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010463.pub2>
- Sarini, J., Fournier, C., Lefebvre, J. L., Bonafos, G., Van, J. T., & Coche-Dequéant, B. (2001). Head and neck squamous cell carcinoma in elderly patients: A long-term retrospective review of 273 cases. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 127(9), 1089-1092. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.9.1089>
- Smith, G. H. (1979). New Drugs Released in 1978. *The Nurse Practitioner*, 4(4), 35-41.
- Strauss, M., Towfighi, J., Lipton, A., Lord, S., Harvey, H. A., & Brown, B. (1983). CIS-PLATINUM OTOTOXICITY: CLINICAL EXPERIENCE AND TEMPORAL BONE HISTOPATHOLOGY: The Laryngoscope, 93(12), 1554-1559. <https://doi.org/10.1288/00005537-198312000-00007>

Sweeney, C. J., Zhu, J., Sandler, A. B., Schiller, J., Belani, C. P., Langer, C., Krook, J., Harrington, D., & Johnson, D. H. (2001). Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: A Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, 92(10), 2639-2647. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011115\)92:10<2639::aid-cnrcr1617>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011115)92:10<2639::aid-cnrcr1617>3.0.co;2-8)

van der Hulst, R. J. A. M., Dreschler, W. A., & Urbanus, N. A. M. (1988). High Frequency Audiometry in Prospective Clinical Research of Ototoxicity Due to Platinum Derivatives. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 97(2), 133-137. <https://doi.org/10.1177/000348948809700208>

Wang, D., & Lippard, S. J. (2005). Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 4(4), 307-320. <https://doi.org/10.1038/nrd1691>