

Efectos del cisplatino en la función auditiva en niños con cáncer. Evaluación por emisiones otoacústicas

René Toral-Martiñón*, Adrián Poblano**, Miguel Angel Collado-Corona***, Ricardo González****

Recepción versión modificada: 30 de agosto de 2002

aceptación: 6 de noviembre de 2002

Resumen

Se evaluó la función del oído interno por medio de la prueba de Emisiones Otoacústicas con Productos de Distorsión (EO-PD) para detectar cambios en las frecuencias agudas, antes de que la lesión fuera irreversible, debido al uso de Cisplatino en un grupo de pacientes de cinco a treinta meses de edad, portadores de algún tipo de cáncer. Se evaluaron las EO-PD a 16 niños antes y durante la administración de Cisplatino y se compararon con 44 controles históricos sanos. Los niños presentaron daño progresivo de la función auditiva a partir del segundo estudio de EO-PD en el cual el 50% presentaron anomalías, en el tercero y cuarto estudio el porcentaje se elevó hasta el 66 y 71%, respectivamente. Dos años después de suspender el tratamiento con Cisplatino las EO-PD permanecieron sin cambios. Estos resultados sugieren que las EO-PD son una prueba muy útil para detectar los cambios en la función auditiva causados por la administración del Cisplatino en niños menores. Proponemos que las EO-PD sean una prueba de rutina en los niños que reciben Cisplatino. Este estudio es el primero en México que reporta cambios en la función auditiva en pacientes que por su corta edad no colaboran y, por lo tanto, no se pueden evaluar con una audiometría tonal.

Palabras clave: Emisiones otoacústicas-productos de distorsión, cisplatino, pérdida auditiva, ototoxicidad, niños.

Summary

This study was done to ascertain prospectively whether distortion product-evoked otoacoustic emissions (DP-EOAE) might detect changes in specific frequencies damaged in inner ear function earlier, before they become permanent after cisplatin exposure for cancer treatment in children. Sixteen children treated with cisplatin for various types of cancer were repeatedly evaluated after each chemotherapy session; results were compared to 44 controls. We observed a progressive damage in auditory function. In second assessment 50% of DP-EOAE studies were abnormal; in the third study, 66% were abnormal, and in the fourth test 71% were abnormal. Our results suggest that DP-EOAE are useful tests for earlier auditory changes induced by cisplatin therapy; higher frequencies are the most affected, and we propose that DP-EOAE be a mandatory test before treatment and during cisplatin therapy to detect or diagnose early hearing loss.

Key words: Evoked otoacoustic emissions, distortion product-evoked otoacoustic remissions, cisplatin, hearing loss, ototoxicity, children.

*División de Investigación en Audiología y Neurofisiología

**Laboratorio de Neurofisiología Cognoscitiva, Instituto de la Comunicación Humana. CNR.

***Subdirector de Enseñanza e Investigación Instituto de la Comunicación Humana. CNR

****Departamento de Oncología. Instituto Nacional de Pediatría.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. René Toral-Martiñón. Instituto de la Comunicación Humana, CNR. Calzada México-Xocimilco 289, Colonia Arenal Guadalupe, 14889 Tlalpan D.F. Correo-electrónico: toralm@latinmail.com

Introducción

La quimioterapia empleada en pacientes pediátricos frecuentemente incluye al Cisplatino,¹⁻⁴ cuya ototoxicidad está bien documentada,⁵⁻⁷ se ha reportado que ejerce efectos ototóxicos por alteración de los procesos biomecánicos de las células pilosas cocleares y daño en la estría vascular.^{8,9} En la actualidad la ototoxicidad del Cisplatino puede ser detectada por la audiometría de tonos puros, sin embargo, este método puede revelar las anormalidades a edades tardías, cuando las alteraciones en la función auditiva son irreversibles.

Las Emisiones Otoacústicas (EO) son epifenómenos de procesos dependientes de la transducción de la energía en el oído interno que se relacionan con los procesos biomecánicos de las células pilosas externas de la cóclea.^{10,11} Las EO se transmiten al conducto auditivo externo y allí pueden detectarse usando micrófonos en miniatura muy sensibles. En diferentes estudios clínicos las EO se detectaron en más del 90% de sujetos con umbrales auditivos normales en la audiometría.¹² La reducción de la amplitud de las EO refleja daño en los procesos de transducción de la cóclea.¹³ Las EO se han utilizado con gran éxito para estudios de tamizaje auditivo en recién nacidos,^{14,15} este método también puede ser de gran utilidad en la comprobación de los efectos ototóxicos de diversos medicamentos.^{16,17}

Los experimentos iniciales en oídos humanos mostraron la presencia de una clase de EO llamada productos de distorsión (PD). Estas emisiones se producen por la estimulación simultánea de dos tonos puros, relacionados entre sí, en diferentes regiones de frecuencia.¹² A la fecha se han realizado escasos estudios en pacientes pediátricos menores de 30 meses para determinar ototoxicidad debida a Cisplatino con el uso de EO-PD. Debido a la escasa o nula cooperación de este grupo etario en la audiometría convencional, las EO-PD revelan las alteraciones específicas de las frecuencias cocleares alteradas, por lo tanto, el objetivo de este estudio es comprobar la sensibilidad de las EO-PD para detectar cambios en las frecuencias específicas dañadas en el oído interno provocados por la ototoxicidad del cisplatino en niños pequeños, antes de que sean irreversibles.

Pacientes, material y métodos

Se estudiaron 16 niños menores de 30 meses de edad tratados con Cisplatino por diferentes tipos de cáncer, internados en el Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el lapso comprendido entre febrero de 1995 y noviembre de 1998. Todos los pacientes recibieron un número variable de ciclos de quimio-

terapia con Cisplatino. Cada dosis de Cisplatino fue de 80-120 mg/m² de acuerdo al tipo de tumor presente. Ninguno de nuestros pacientes había recibido previamente algún tratamiento con aminoglucósidos u otros agentes ototóxicos y ninguno tenía antecedente de alteraciones auditivas genéticas. Se descartó la presencia de otitis media por medio de otoscopia y timpanometría normal. Los resultados se compararon con los de 44 controles históricos sanos.¹⁸

Se utilizó un equipo de emisiones otoacústicas-productos de distorsión ILO 92 (Otodynamics Analyzer, Londres) que controla la generación del estímulo y la detección de la respuesta. El estímulo consistió en dos señales de tonos puros equivalentes (L1 = L2, 70 dB nivel de presión sonora), a frecuencias F1 y F2 (F1/F2=1.22) que fueron presentadas simultáneamente en el conducto auditivo externo. Estas frecuencias primarias son cambiadas sistemáticamente para producir productos de distorsión 2F1-F2 entre las frecuencias de 1 a 6 KHz.

Los productos de distorsión se representaron en formatos de PD-gramas, los cuales muestran en detalle los dominios de la frecuencia del estímulo. Todos los PD-gramas obtenidos se graficaron tomando en cuenta la media geométrica de los tonos primarios en cuatro puntos por octava de banda de 1 a 6 KHz a 70 dB de nivel de presión sonora del nivel del estímulo.

Análisis Estadístico. Se calcularon las proporciones de alteración de cada frecuencia. Las comparaciones se realizaron por medio de la prueba exacta de Fisher y se tomó como punto de corte una *p* igual o menor a 0.05. Los cálculos se realizaron con el programa estadístico Stat Pack 3.1 (Northwestern Analytics Inc.).

Resultados

Se estudiaron 16 pacientes y 44 controles normoyentes. En los pacientes la distribución por género fue la siguiente: 12 del sexo masculino y 4 del sexo femenino. La edad tuvo un rango de 5 a 29 meses, con un promedio de 23.31 meses y una desviación estándar de 8.86. La distribución por tipo de cáncer fue: retinoblastoma: 10 pacientes (62%), osteosarcoma: 4 (25%), meduloblastoma: 1 (6%) y tumor neuroectodérmico: 1 (6%). Todos los pacientes tuvieron una respuesta normal al estudio con EO-PD previo al tratamiento con Cisplatino, al igual que los sujetos control. En un segundo estudio se observó alteración en las frecuencias de 6, 5, 4 y 3 KHz progresivamente (cuadro I) en 8 pacientes, lo cual fue estadísticamente significativo para las frecuencias de 6, 5 (*p* < 0.00001) y 4 KHz, (*p* < 0.01). En el tercer estudio se observó la alteración de todas las frecuencias de las EO-PD en 8 pacientes, pero especialmente de 6-2 KHz, que fueron estadísticamente significativas para todas las

frecuencias: 1.5-1 KHz ($p = 0.003$), 6-2 KHz ($p < 0.00001$). En el cuarto estudio en 7 pacientes se observó la alteración de todas las frecuencias en 5 de ellos: 1.5-1 KHz ($p = 0.007$), 6-2 KHz ($p < 0.00001$) (cuadro I). La progresión de la pérdida auditiva se muestra en la figura 1.

Discusión

Se observó una pérdida de las EO-PD en las frecuencias agudas en los niños tratados con Cisplatino, ésta tuvo relación con las dosis acumuladas lo que demuestra que el nivel auditivo depende del daño a las células pilosas externas (CPE). Un estudio realizado por McHaney no reportó cambios de las CPE a dosis menores de 250 mg/m²,¹⁹ nuestros resultados no concuerdan con este reporte; en cambio, apoyan el estudio de Marco Algarra y colaboradores²⁰ quienes sostienen que la placa cuticular y las células de soporte se alteran en animales expuestos al cisplatino lo cual fue demostrado mediante microscopia electrónica. Mc-Alpine y colaboradores²¹ y Kimitzaki y colaboradores²² reportaron el bloqueo de los canales de transducción de las CPE. Hawkins describió un daño similar en la cóclea por la exposición a ruido y por ototóxicos y menciona dos hechos interesantes:

- 1) Que las CPE son más sensibles al daño que las células pilosas internas.
- 2) Que el daño progresa de la base al ápex de la cóclea.²³ Esto puede explicarse porque la base de la cóclea es metabólicamente más activa que el ápex.²⁴

En el presente estudio reportamos un grupo de niños vigilados con EO-PD y demostramos su gran utilidad

para la detección temprana de daño coclear. La pérdida auditiva se inició en las frecuencias agudas lo cual coincide con el hecho de que el daño coclear inicie en la base y progrese al ápex. Las EO-PD demostraron su eficacia al detectar la alteración funcional en frecuencias agudas específicas.²⁵⁻²⁸ Con base en la nula variación de las alteraciones observada dos años después de suspender el tratamiento con cisplatino, demostramos que las alteraciones encontradas en las emisiones otoacústicas son irreversibles.

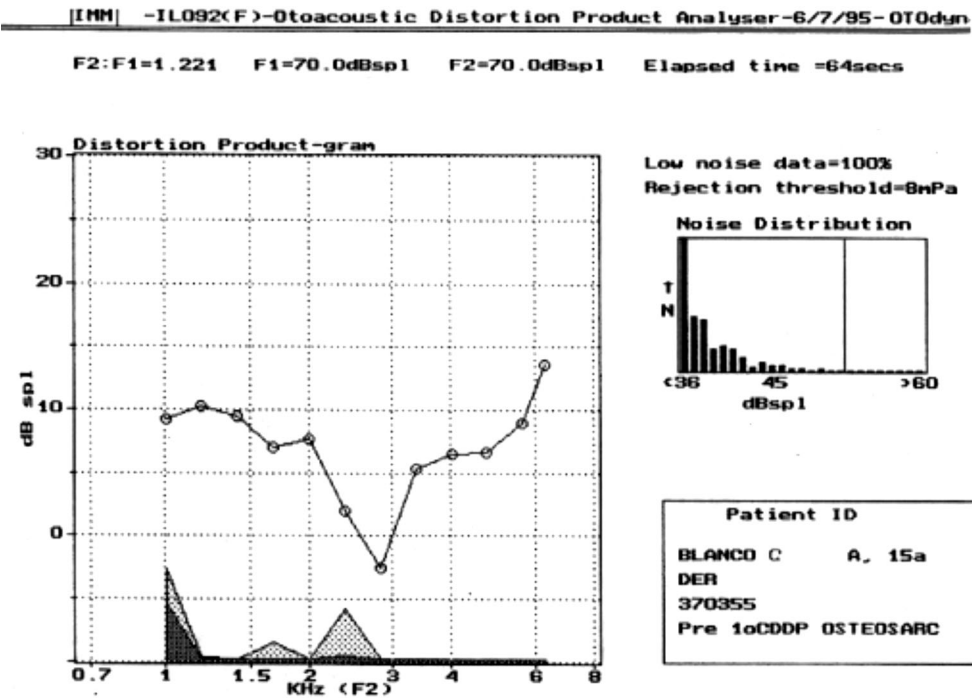
La mayor parte de los estudios de ototoxicidad por Cisplatino han sido realizados con Emisiones Otoacústicas Transitorias que tienen la desventaja de no ser específicas para cada frecuencia como sí lo son las EO-PD; sin embargo, también han mostrado un umbral elevado, lo que está parcialmente de acuerdo con nuestros resultados.²⁹⁻³⁰ 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 CPE y otras alteraciones de la función coclear inducidas por el Cisplatino.³¹ Nuestros resultados sugieren que las EO-PD son una prueba muy útil en la búsqueda de cambios auditivos tempranos inducidos por la terapia con Cisplatino, en la cual las frecuencias agudas son las más afectadas, por lo que proponemos que las EO-PD formen parte de las pruebas necesarias antes de iniciar el tratamiento con Cisplatino y debido a su fácil aplicación y costo, se realicen también durante el mismo para detectar tempranamente la pérdida de la audición que afecta las frecuencias relacionadas con el lenguaje.²⁸ Se plantea la necesidad de realizar estudios prospectivos

Cuadro I. Número de oídos anormales por frecuencia en las EO-PD en estudios secuenciales de pacientes tratados con Cisplatino

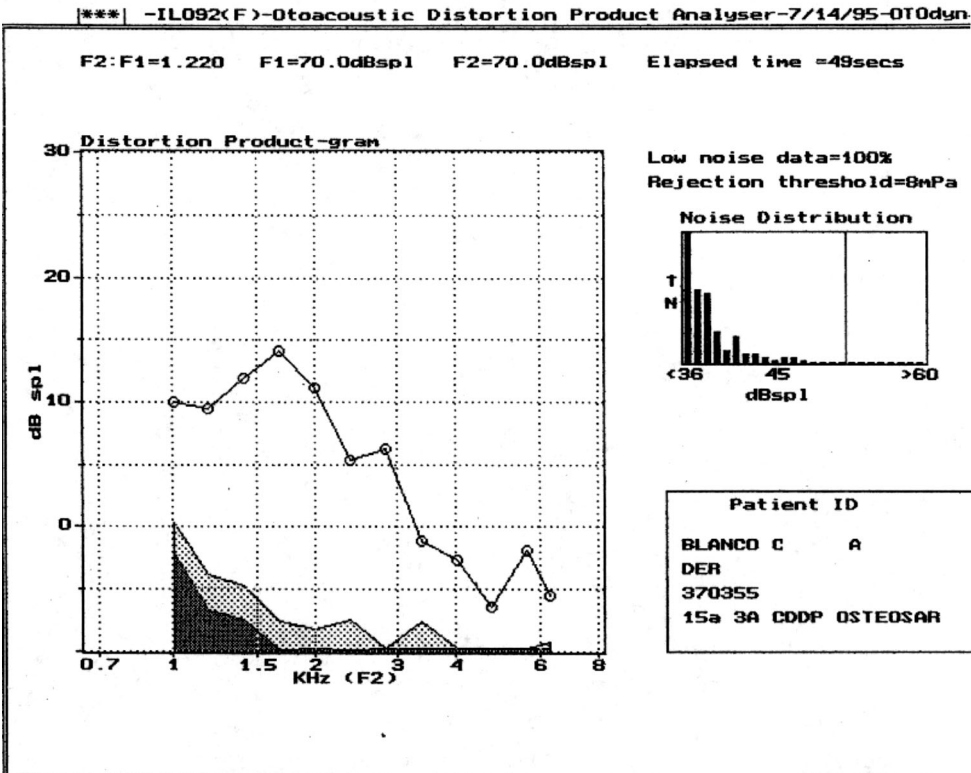
2º. estudio								
KHz	1	1.5	2	3	4	5	6	n = 32
n	-	-	-	1	2	6	14	
p	-	-	-	3	6	18	43	
3er. estudio								
KHz	1	1.5	2	3	4	5	6	n = 24
n	2	2	5	9	11	14	16	
p	8	8	20	37	45	58	66	
4º. estudio								
KHz	1	1.5	2	3	4	5	6	n = 14
n	1	1	5	5	9	10	10	
p	7	7	35	35	64	71	71	

n = número de oídos

p = proporción



a) La respuesta es normal previo a la aplicación de Cis-platino,

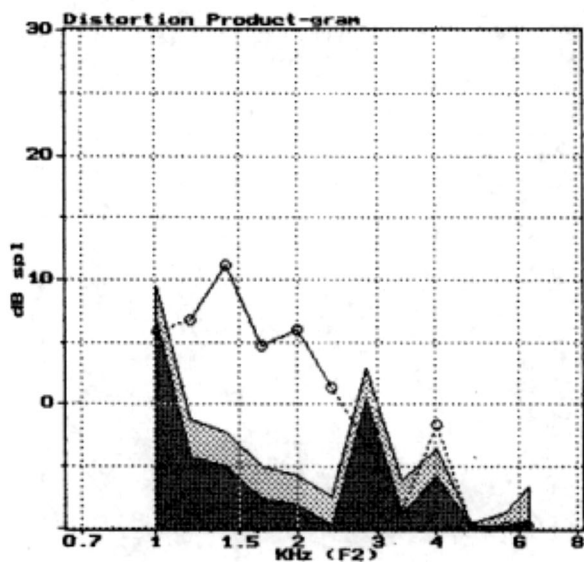


b) Hay una caída a nivel de 600 Hz y

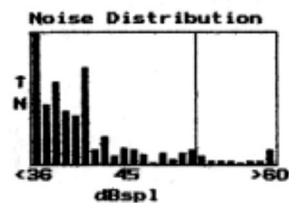
Figura 1. Registro representativa de EO-PD en el oído derecho de un paciente. Cuatro estudios secuenciales a,b,c y d.

IMM -IL092(F)-Otoacoustic Distortion Product Analyser-9/6/95-OT0dyn

F2:F1=1.220 F1=70.0dBspl F2=70.0dBspl Elapsed time =49secs



Low noise data= 94%
Rejection threshold=8mPa

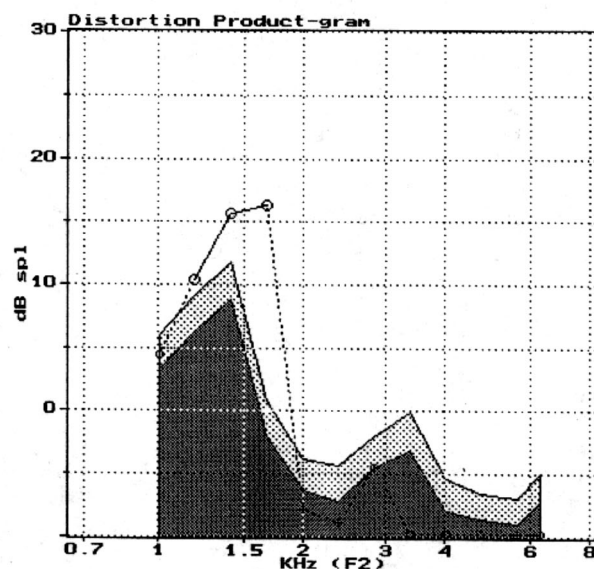


Patient ID
BLANCO C A
DER
370355
15a Pre5oCDDP×OSTEOS

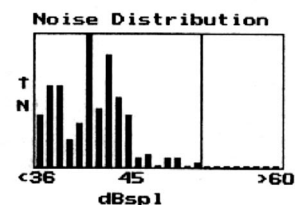
c) Hay una pérdida auditiva en frecuencia aguda a partir de 2000 Hz

*** -IL092(F)-Otoacoustic Distortion Product Analyser-1/20/97-OT0dyn

F2:F1=1.220 F1=70.0dBspl F2=70.0dBspl Elapsed time =23secs



Low noise data=100%
Rejection threshold=8mPa



Patient ID
BLANCO COLIN ALEJAND
DER
370355
16a HIP SENS BIL

d) Estudio se observa total de respuesta

para verificar la ototoxicidad del Cisplatino en una mayor cantidad de pacientes y evitar la posible pérdida de la audición. Asimismo, se plantea la necesidad de buscar otras alternativas terapéuticas y de medicamentos relacionados con el Cisplatino, cuyo beneficio no está a discusión, pero que de ser posible, posean menos efectos ototóxicos que eviten un problema de invalidez futura que afectará sin duda, la calidad de vida de estos niños.

Referencias

1. Kaye SB, Cassidy PJ, Lewis CR, Duncan ID, Gordon HK, Kichener HC, Cruickshank DJ, Atkinson RJ, Soukop M, Ramkin EM, Davis JA, Reed NS, Crawford SM, MacLean SM, Parkin D, Sarkar TK, Kennedy J, Symonds RP. Scottish Gynecology Cancer Trials Group. Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2113.
2. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B, Adelson MD, Hoskins WJ. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage II ovarian cancer. *New Engl J Med* 1996;335:1950.
3. Rivera-Luna R, Leal-Leal C, Cárdenas-Cardos R, Martínez-Avalos A, Meza-Coria C, Navarro-Alegría I, Ruano-Aguilar J. A survey of 4,876 children with cancer. Certain epidemiologic aspects from a single institution. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1996;53:598.
4. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinoza J, Martínez-García MC. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1995;52:507.
5. Strauss M, Towfighi J, Lord S, Lipton A, Harvey HA, Brown B. Cisplatin ototoxicity: clinical experience and temporal bone histopathology. *Laryngoscope* 1983;93:1554.
6. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Prichard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. 1991;19:295.
7. Skinner R, Pearson ADJ, Amineddine HA, Mathias DB, Craft AW. Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *Br J Cancer* 1990;61:927.
8. Sie K, Norton S. Changes in otoacoustic emissions and auditory brain stem response after cis-platinum exposure in gerbils. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:585.
9. Hoistad DL, Ondrey FG, Mutlu C, Schachern PA, Paparella MM, Adams GL. Histopathology of human temporal bone after cis-platinum, radiation, or both. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:825.
10. Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978;64:1386-1391.
11. Probst R, Harris FP, Hauser R. Clinical monitoring using otoacoustic emissions. *Br J Audiol* 1993;27:85.
12. Toral-Martínez R. Emisiones otoacústicas uso en el estudio de la audición y en condiciones de la hipoacusia en el niño. In: Hernández OF, Flores RT, Peñaloza LY. editors. Registros electrofisiológicos para el diagnóstico de la patología de la comunicación humana. SSA-INCH. 1997. p. 297.
13. Tanaka Y, O-Uchi T, Arai Y, Suzuki J. Otoacoustic emission as an indicator in evaluating inner ear impairments. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1987;103:644.
14. Bonfils P, Dumont A, Marie P, Francois M, Narcy P. Evoked otoacoustic emissions in new-born hearing screening. *Laryngoscope* 1990;100:186.
15. Chuang SW, Gerber SE, Throton ARD. Evoked acoustic emissions in preterm infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993;26:39.
16. Nelson D, Kimberley B. Distortion products emissions and auditory sensitivity in human ears with normal hearing and cochlear hearing loss. *J Speech Hear Res* 1992;35:1142.
17. Francois M, Laccourreye L, Tran Ba Huy E, Narcy P. Hearing impairment in infants after meningitis: detection by transient evoked otoacoustic emissions. *J Pediatr* 1997;130:712.
18. Poblano A, Flores RT, Elías CY, Ríos VA, Llano G. Emisiones otoacústicas-producto de la distorsión en prescolares. Valores normativos. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1996;53:310.
19. McHaney VA, Thibadoux MA. Hearing loss in children and CDDP. *J Pediatr* 1983;102:314.
20. Marco-Algarra J, Basterra J, Marco J. Cis-diaminedichloro platinum ototoxicity. An experimental study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985;99:343.
21. McAlpine D, Johnstone BMT. The ototoxic mechanism of cisplatin: Hear Res 1990;47:191.
22. Kimitsuki T, Nagaka T, Hisashi K, Komiya S. Cisplatin block mechano-electric transducer current in chick cochlear hair cells. *Hear Res* 1993;71:64.
23. Hawkins JE. Comparative pathology: aging, noise, and ototoxic drugs. *Adv Otorhinolaryngol* 1973;20:125.
24. Thalman R, Kusakari J, Miyoshi T. Dysfunctions of energy releasing and consuming process of the cochlea. *Laryngoscope* 1973;83:1690.
25. Fausti SA, Schechter MA, Rappaport BZ, Frey RH, Mass RE. Early detection of cisplatin ototoxicity. *Cancer* 1984;53:224.
26. Pollera CF, Marolla P, Nardi M, Ameglio F, Cozzo L, Beberé F. Very high-dose cisplatin-induced ototoxicity: a preliminary report on early and long term effects. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:61.
27. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, Tsakanikos M, Adamopoulos G. Evoked otoacoustic emissions-an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;59(1):47-57.
28. Berg AL, Spitzer JB, Garvin JH. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope* 1999;109(11):1806-14.
29. Yardley MP, Davies CM, Stevens JC. Use of transient evoked otoacoustic emissions to detect and monitor cochlear damage caused by platinum-containing drugs. *Br J Audiol* 1998; 32(5):305-16.
30. Allen GC, Tiu C, Koike K, Ritchey AK, Kurs-Lasky M, Wax MK. Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118(5): 584-8.
31. Sie KC, Norton SJ. Changes in otoacoustic emissions and auditory brain stem response after cis-platinum exposure in gerbils. *Otolaryngol Head Neck Surg* . 1997;116(6Pt1):585-92.