

# Evaluación de la ototoxicidad del cisplatino por el área bajo la curva audiométrica en retinoblastoma

René Toral-Martíñon,\* Miguel Ángel Collado-Corona,\*\* Ignacio Mora-Magaña,\*\*\*  
Carlos Leal-Leal,& Pedro Gutiérrez-Castrellón§ Stefany González-de Leo<sup>o</sup>

## Resumen

**Objetivo:** evaluar la severidad de la pérdida auditiva de acuerdo con el gradiente de Brock, y compararla con el área bajo la curva audiométrica durante la administración de cisplatino en niños con diagnóstico de retinoblastoma.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo, retrolectivo, observacional, de una cohorte ambispectiva de 20 niños con diagnóstico de retinoblastoma y quimioterapia con cisplatino. Se les realizaron cuatro audiometrías: una basal, otra posterior al segundo ciclo de quimioterapia, otra después del cuarto, y la cuarta después del último ciclo.

**Resultados:** hubo deterioro del grado de audición en todos los pacientes. La ototoxicidad pudo observarse al menos con 240 mg/m<sup>2</sup> de dosis acumulada. No se presentó mejoría de la audición con el paso del tiempo, por el contrario, la pérdida auditiva progresó de frecuencias agudas a medias. Al final de la segunda sesión, sólo 15 % mostró pérdida en las frecuencias agudas de al menos grado II; este mismo nivel se presentó en 95 % al término de la quimioterapia. Al cabo de dos años de terminada la quimioterapia, ningún paciente mostró recuperación auditiva. El área bajo la curva mostró más sensibilidad para identificar las pérdidas auditivas iniciales.

**Conclusiones:** la evaluación de la audición de acuerdo al gradiente de Brock se identifica plenamente. El área bajo la curva es un elemento útil para identificar cambios mínimos en la audiometría seriada convencional.

**Palabras clave:** retinoblastoma, cisplatino, ototoxicidad, pérdidas auditivas.

## Summary

**Background:** To evaluate hearing loss severity according to Brock's gradient and to compare it with the audiometric curve during cisplatin treatment in children with retinoblastoma.

**Methods:** This was an observational retrospective and retrolective study. Twenty children with the diagnosis of retinoblastoma under cisplatin treatment were included. Audiometric testing was performed before treatment, after the second and fourth doses, and after the final dose.

**Results:** Decreased audition was observed in 100 % of the cases. Ototoxicity can be observed with cumulative doses of 240 mg/m<sup>2</sup> and higher. No improvement in audition was observed, and the audition loss progressed from high to medium frequencies; 15 % of the patients showed a grade II loss of high frequencies at the end of the second dose. This level was observed in 95 % of the cases at the end of treatment. Two years after completion of therapy, no patient showed auditory recovery. Area below the curve showed higher sensitivity to identify initial auditory loss.

**Conclusions:** Evaluation of audition with Brock's gradient can be performed. The area under the curve is a useful method to identify minor changes in serial conventional audiometry.

**Key words:** Retinoblastoma, cisplatin, toxicity, auditory loss.

\* Investigador "B" en Ciencias Médicas, Instituto Nacional de Rehabilitación, Secretaría de Salud. The American British Cowdry Medical Center I.A.P. Neurofisiología Clínica-Audiología.

\*\* Subdirector de Enseñanza, Instituto Nacional de Rehabilitación, Secretaría de Salud. The American British Cowdry Medical Center I.A.P. Neurofisiología Clínica. Miembro de la Academia Mexicana de Cirugía.

\*\*\* Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

& Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

§ Director de investigación, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

○ Universidad Anáhuac.

Solicitud de sobretiros:

Ignacio Mora-Magaña, Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, Insurgentes Sur 3700-c, Deleg. Coyoacán, 045330 México, D.F.  
E-mail: ignaciomora@salud.gob.mx

Recibido para publicación: 05-08-2005

Aceptado para publicación: 26-08-2005

## Introducción

Las enfermedades neoplásicas en la población pediátrica son cada vez más frecuentes, entre ellas se encuentra el retinoblastoma, cuyo manejo incluye al cis-diamino dicloro platino (CddP), que tiene varios efectos colaterales indeseables como la ototoxicidad.<sup>1-8</sup>

La medición de la audición y la hipoacusia ocasionada por el CddP se ha hecho tradicionalmente por audiometría tonal<sup>9-11</sup> y recientemente con las emisiones otoacústicas,<sup>12-14</sup> lo que permite clasificarla en diferentes categorías, aunque ello implique una apreciación subjetiva, pues esta categorización se limita a considerar únicamente las frecuencias del lenguaje que al inicio de la quimioterapia no son afectadas. Si bien Brock implementó un “gradiente” que también es una escala en categorías, incluye las frecuencias altas que inicialmente sufren los efectos del citotóxico de manera temprana,<sup>4</sup> y de tal forma se requiere un mínimo de daño de 40 dB-HL en cada frecuencia considerada afectada para iniciar su clasificación. Por esta razón, proponemos una nueva forma de apreciar los cambios tempranos en la audiometría, independientemente de su magnitud, a través de la medición del área bajo la curva audiométrica realizada a los pacientes.

## Material y métodos

Los pacientes recibieron la quimioterapia según el protocolo indicado por el médico oncólogo, cada 21 días a dosis terapéuticas. En cámara sonoamortiguada con equipo MA 32 y audífono TDH 39, se realizó audiometría tonal lúdica o por respuestas condicionadas, cuando por la corta edad del paciente no fue posible llevar a cabo el método habitual. Previamente se efectuó otoscopia para descartar obstrucción de conducto auditivo externo y compromiso de la membrana o

caja timpánica. Antes de iniciar el protocolo de quimioterapia, se tomó la primera audiometría, la siguiente fue posterior a la segunda sesión de quimioterapia, la tercera se realizó posterior al cuarto ciclo y la cuarta audiometría tonal, posterior al último ciclo del fármaco. La audiometría se resumió con el área bajo la curva, la cual se obtiene de la audiometría por el método trapezoidal. A cada frecuencia se le determina el área de su trapezoide y posteriormente se suman todas las áreas para obtenerla.

La fórmula que permite obtener los valores del área bajo la curva para su comparación y manejo posterior es la siguiente:

$$AUC = \sum_{f=0.125}^{f=8} Fa / 2(Ua+Up)$$

Donde:

AUC = área bajo la curva

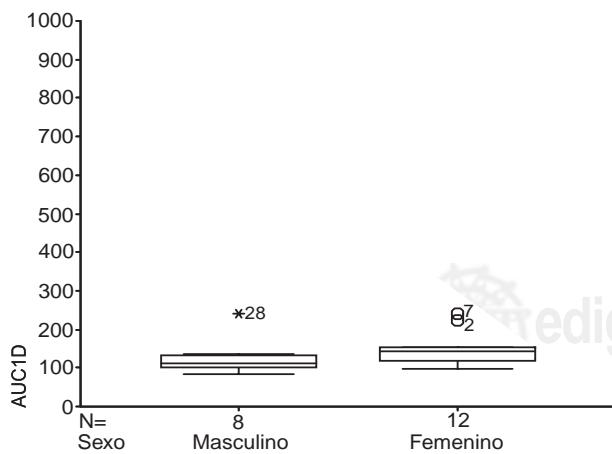
Fa = frecuencia actual

Ua = umbral actual (decibeles)

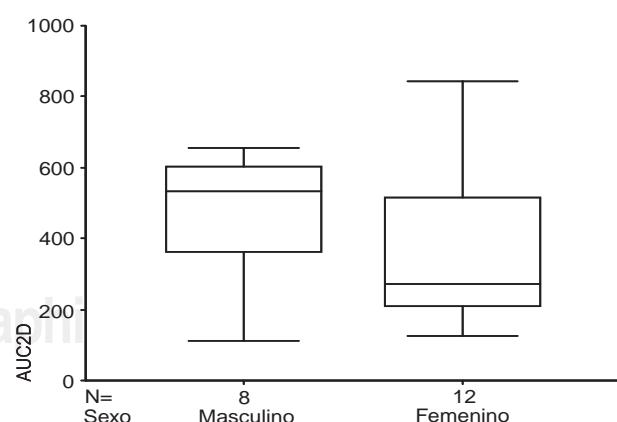
Up = umbral previo (decibeles)

## Resultados

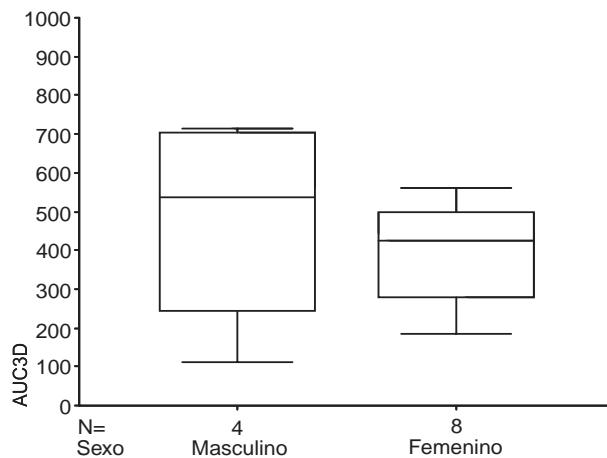
Se estudiaron 20 niños con diagnóstico de retinoblastoma: siete en ojo derecho, nueve en izquierdo y cuatro bilaterales. La edad en que se inició el manejo de los pacientes fue de  $34 \pm 24.2$  meses (mínimo 5, máximo 93). El peso fue de  $13.314 \pm 4.690$  kg (mínimo 6.600, máximo 24 kg), la talla de  $87.6 \pm 12.9$  cm (mínima 66, máxima 118). Se estudiaron ocho niños y 12 niñas. La dosis acumulada máxima de CddP fue de  $240.8 \pm 191$  mg/m<sup>2</sup> (mínimo 50, máxima 771). Se observó pérdida auditiva a partir de la segunda audiometría con inicio en frecuencias agudas y ésta progresó hacia las frecuencias centrales conforme se aumentaba la dosis acumulada del agente citotóxico. La seve-



**Figura 1.** Área bajo la curva audiométrica. Línea basal.



**Figura 2.** Área bajo la curva audiométrica. Segunda audiometría.



**Figura 3.** Área bajo la curva audiométrica. Tercera audiometría.

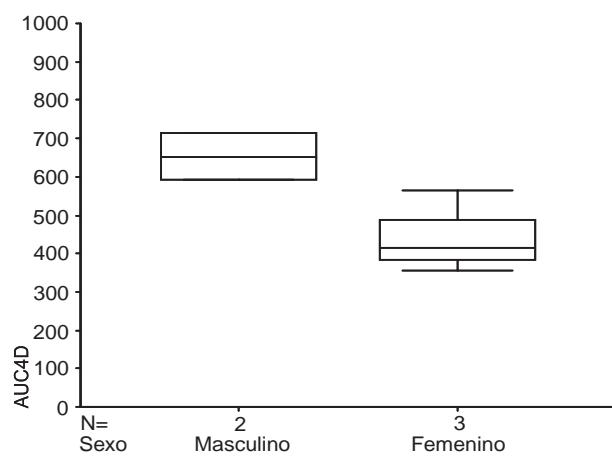
ridad fue siempre más intensa en las frecuencias agudas (8 kHz) que en las centrales e incluso que en las graves. Se observó diferencia por sexo, sin embargo, ésta no fue estadísticamente significativa.

Se aprecia deterioro de la audición con la administración consecutiva del CddP, con una significancia estocástica menor a 0.000, que demuestra diferencia en las medias de la hipoacusia entre la primera y segunda medición, después del segundo ciclo de quimioterapia. Entre la segunda y tercera medición, la diferencia persiste ( $p < 0.011$ ), sin embargo, a partir de las siguientes ocasiones, incluyendo la cuarta, no se observa mayor diferencia. Es importante señalar que esta medida de audición tiene relación únicamente con las frecuencias de 0.5, 1 y 2 kHz, en tanto que la lesión más importante sucede en la región de las frecuencias altas.

El gradiente de Brock indica lo que sucede en la audición, pues señala la ubicación de la lesión en el audiograma; identifica con  $p = 0.000$  la diferencia en la audición entre la primera y la segunda audiometría, entre la segunda y tercera, no así entre la tercera y la cuarta. El área bajo la curva audiométrica es una medición sensible de la variación de una medición a otra, aun cuando los cambios sean mínimos. Se puede observar de manera muy clara y con significancia menor a 0.000, los cambios entre la primera y segunda, y segunda y tercera audiometría ( $p < 0.001$ ). La figura 1 muestra la línea basal del área bajo la curva; las 2, 3 y 4 muestran claramente los cambios que se produjeron en ocasión de cada administración consecutiva del fármaco.

## Discusión

El CddP es un fármaco que aún hoy sigue ofreciendo una alternativa en el tratamiento del retinoblastoma, sin embargo,



**Figura 4.** Área bajo la curva audiométrica. Cuarta audiometría.

está plenamente demostrado que posee efectos colaterales variados, de los cuales es de nuestro interés el efecto ototóxico. Reportes previos demuestran que el daño se ha identificado en las células ciliadas externas, lo cual compromete seriamente la audición.<sup>14</sup> En este grupo de pacientes, el compromiso de la audición reviste mayor importancia en el desarrollo del niño, pues además ha perdido la visión de uno o ambos ojos. La consideración habitual de la pérdida auditiva a través de la media aritmética de las frecuencias del lenguaje, es útil, pero limitada al inicio de la afectación de las células ciliadas, toda vez que esto sucede en las frecuencias altas del espectro auditivo que no considera esta media.

El gradiente de Brock muestra una importante utilidad en cuanto a la identificación por intensidad del daño auditivo y por su extensión en las frecuencias agudas y medias, sin embargo, constituye a la vez su limitación, pues mientras la pérdida no alcance el punto de corte señalado, no es identificada como lesión, tal como lo vemos en los cambios ocurridos entre la tercera y cuarta audiometría, los cuales no parecen ser identificados plenamente. El área bajo la curva audiométrica permite identificar cambios mínimos en la audiometría cuando se compara con estudios previos, aunque el cambio no parezca ser suficientemente relevante, lo que es comprobado posteriormente con estudios de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral y audiometría completa.

## Conclusión

El cis-diamino dicloro platino ocasiona lesión en la cóclea en la región de las frecuencias agudas. La medición audiométrica categorizada por la forma tradicional es útil aunque tiene limitaciones por no incluir dichas frecuencias agudas. La clasificación de Brock permite identificar lesiones mínimas por cada

frecuencia. El área bajo la curva audiométrica permite considerar cualquier pérdida en la apreciación de la lesión auditiva, por mínima que sea. Este estudio confirma que el cisplatino afecta la audición.

## Referencias

1. Weatherly RA, Owens JJ, Catlin F, Mahoney DH. Cis platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope* 1991;101:917-924.
2. McHaney VA, Thibadoux G, Hayes FA, Green AA. Hearing loss in children receiving cisplatin therapy. *J Pediatr* 1983;102(2):314-317.
3. Skinner R, Pearson ADJ, Amineddine HA, Mathias DB, Craft AW. Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *Br J Cancer* 1990;61:927-931.
4. Brock PR, Yeomans EC, Bellman SC, Pritchard J. Cisplatin therapy in infants: short and long-term morbidity. *Br J Cancer Suppl* 1992;18:S36-S40.
5. Vermorken JB, Kapteijn TS, Hart AA, Pinedo HM. Ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum (II): influence of dose, schedule and mode of administration. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19(1):53-58.
6. Freeman AI, Ettinger LJ, Brecher ML. cis-Dichlorodiamineplatinum (II) in childhood cancer. *Cancer Treat Rep* 1979;63(9-10):1615-1620.
7. Pasic TR, Dobie RA. Cis-platinum ototoxicity in children. *Laryngoscope* 1991;101:985-991.
8. Stura M. Effects of high-dose cisplatin on the auditory function in children. *Minerva Pediatr* 1986;38(22):1069-1074.
9. Boheim K, Bichler E. Cisplatin-induced ototoxicity: audiometric findings and experimental cochlear pathology. *Arch Otorhinolaryngol* 1985;242(1):1-6.
10. Kujansuu E, Rahko T, Punnonen R, Karma P. Evaluation of the hearing loss associated with cis-platinum treatment by high frequency audiometry. *Gynecol Oncol* 1989;33:321-322.
11. Toral R, Sánchez A, Collado MA, Sosa de Martínez MC. Ototoxicidad del cisplatino en niños. *An ORL Mexicana* 1994;39:199-202.
12. 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):584-588.
13. Probst R, Harris FP, Hausser R. Clinical monitoring using otoacoustic emissions. *Br J Audiol* 1993;27:85-90.
14. Toral RM, Skurovitch-Bialik P, Collado-Corona MA, Mora-Magaña, I, Goldgrub S, Skurovitch-Zaslavsky M. Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoing cisplatin treatment. *Arch Med Res* 2003;34:205-208.

