

## EFFECTOS OTOTÓXICOS DEL CISPLATINO Y SU RELACIÓN CON LA APARICIÓN DE HIPOACUSIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE CUELLO UTERINO

\*Beatriz Dávila \*\*Elida Briceño \*\*\*Yoselin Soler

### RESUMEN

Con el objetivo de determinar los efectos ototóxicos del cisplatino y su relación con la aparición de hipoacusia en pacientes con cáncer de cuello uterino que asistieron al Servicio Autónomo de Oncología del estado Lara durante el lapso octubre 2017-febrero 2018, se realizó un estudio descriptivo transversal en 16 pacientes siendo las más afectadas el grupo de edad entre 36-45 años (43,2%). Los síntomas auditivos antes de iniciar el tratamiento fueron pérdida de la audición (6,2%); después del primero y segundo ciclo de quimioterapia se reportaron acúfenos (62,5% y 68,7%, respectivamente) siendo en la mayoría del tipo agudo (60% y 81,8% respectivamente) y pérdida de la audición (37,5% y 31,2% respectivamente). Los valores audiométricos al inicio fueron hipoacusia superficial para 25db (31,2%) y 30db (25%) en cambio, después del primero y segundo ciclo, fue hipoacusia superficial de tipo neurosensorial a predominio de frecuencias agudas con valores de 35db (31,2%) y de 40db (31,2%), respectivamente. Los hallazgos audiométricos mostraron que 56,2% de las pacientes presentaban hipoacusia superficial al inicio; pero luego se reportó 50% de pacientes con hipoacusia superficial de tipo neurosensorial a predominio de frecuencias agudas, posterior a ambos ciclos. Los resultados obtenidos permiten identificar de forma temprana las pacientes susceptibles de desarrollar hipoacusia posterior al tratamiento adyuvante con cisplatino.

**Palabras clave:** cáncer de cuello uterino, cisplatino, hipoacusia, audiometría tonal

## OTOTOXIC EFFECTS OF CISPLATIN AND IT'S RELATIONSHIP WITH THE APPEARANCE OF HYPOACUSIA IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

### ABSTRACT

With the objective of determining the ototoxic effects of cisplatin and its relationship with the onset of hearing loss in patients with cervical cancer who attended the Autonomous Oncology Service of Lara state, during the period October 2017-February 2018; A cross-sectional descriptive study was conducted, obtaining 16 patients, being the most affected the age group between 36-45 years (43.25%), and the ranges of 25-35 years and 46-55 years (25%, respectively). Hearing symptoms before starting treatment were hearing loss (6.25%); After the first and second cycle, tinnitus was reported (62.5% and 68.75%), being most of the acute type (60% and 81.81%) and hearing loss (37.5% and 31%). 25%). The audiometric values at the beginning were superficial hypoacusis for 25db (31.25%) and 30db (25%); however, after the first and second cycle was hearing loss Surface-type neurosensory with a curve suggestive of grade I acoustic trauma with values of 35db (31.25%) and 40db (31.25%), respectively. The audiometric findings showed that 56.25% had superficial hearing loss at baseline; but, then, 50% were reported with superficial sensorineural hearing loss with a curve suggestive of grade I acoustic trauma, after both cycles. The results obtained allow the early identification of patients susceptible to developing hearing loss after adjuvant treatment with cisplatin.

**Keywords:** cervical cancer, cisplatin, hearing loss, tonal audiometry

\*Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Decanato de Ciencias de la Salud, Barquisimeto, Venezuela. [correo electrónico: beatrizdávila85@gmail.com](mailto:beatrizdávila85@gmail.com).

\*\*Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga, Servicio de Foniatría, Barquisimeto, Venezuela.

\*\*\*Hospital Central Universitario Dr. Antonio María Pineda, Servicio de Otorrinolaringología, Barquisimeto, Venezuela

Recibido: 15/04/2018

Aceptado: 25/06/2018



Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional

## INTRODUCCIÓN

Es conocido que algunos fármacos pueden lesionar el epitelio sensorial del oído interno, produciendo pérdida auditiva y/o alteraciones del equilibrio, que en algunos casos puede ser de tipo severo e irreversible. Como factores relacionados con este efecto nocivo se señalan la permanencia del fármaco en el oído interno que depende del tiempo que permanece en la sangre, la cual a su vez depende de la duración de la administración y dosis administrada y de los mecanismos renales de eliminación. El cisplatino es un fármaco utilizado en oncología que puede secundariamente afectar diferentes órganos y al igual que los aminoglucósidos, actúa negativamente sobre las células sensoriales auditivas produciendo daños irreversibles<sup>(1)</sup>.

El cisplatino sólo o asociado a otras terapias antineoplásicas posee gran efectividad contra el cáncer de cuello uterino sin embargo las reacciones adversas que produce son múltiples y el grado de toxicidad para el paciente es muy elevado. Entre las reacciones adversas atribuidas al cisplatino se encuentran los vómitos y náuseas, nefrotoxicidad, mielosupresión, neurotoxicidad y ototoxicidad, entre otras<sup>(2)</sup>. La neurotoxicidad y ototoxicidad del cisplatino se fundamenta en el daño inducido a las células de Schwann que componen la vaina de mielina que rodea a las fibras nerviosas produciendo una desmielinización de las neuronas y células ciliadas externas del órgano de Corti. Por consiguiente, al ocasionarse un daño estructural a las células ciliadas se genera una pérdida de la capacidad auditiva del individuo a quien se le administra.

La Asociación Americana de Patología del Habla, Lenguaje y Audición (ASHA) define el medicamento ototóxico como cualquier medicamento con el potencial para ocasionar reacciones tóxicas en las estructuras del oído interno, que incluye la cóclea, el vestíbulo, los canales semicirculares y los otolitos. La alteración inducida por medicamentos que afecte los sistemas auditivo y vestibular pueden denominarse, cocleototoxicidad y vestibulotoxicidad, respectivamente<sup>(3)</sup>.

La pérdida de audición en adultos puede causar una serie de cambios psicosociales, porque los

déficits de sensibilidad auditiva y los problemas relacionados con la comprensión del habla afectan el estilo de vida de un individuo. Dado que el desarrollo del lenguaje oral depende de la audición, una discapacidad auditiva se considera severamente discapacitante ya que puede causar retrasos en el desarrollo del habla, dificultades en la educación, trastornos sociales y emocionales<sup>(4)</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para la presente investigación se realizó un estudio descriptivo con una muestra de 16 pacientes en cuyo protocolo de tratamiento se les aplicó cisplatino, registradas en el Servicio Autónomo Oncológico del estado Lara (SAO) durante el lapso octubre 2017-febrero 2018. Los criterios de inclusión fueron paciente con confirmación de cáncer de cuello uterino, mayor de 25 años de edad y que reciba dos ciclos de cisplatino. Los criterios de exclusión fueron patología audiológica preexistente, empleo de cisplatino para terapia no oncológica, uso prolongado de vasodilatadores cerebrales y estudio audiológico previo alterado no evaluado por especialista en audiología.

Se utilizó una ficha de recolección de dato, donde se anotaron datos provenientes del interrogatorio y la audiometría. Se realizó el procesamiento de datos mediante el Programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), para Windows versión 18.0.

## RESULTADOS

En el cuadro 1 se puede apreciar que el grupo de edad más afectado por cáncer de cuello uterino que recibió dosis de cisplatino fue entre 36-45 años con 43,25%, seguido del rango de 25-35 años y 46-55 años con 25%, respectivamente y con menor porcentaje se registró el grupo mayor de 56 años con 6,25%.

Con relación a los síntomas auditivos se pudo observar que antes de iniciar el tratamiento con cisplatino sólo se reportó pérdida de la audición en 6,2% mientras después del primer ciclo, 62,5% de las pacientes registraron acúfenos y 37,5% pérdida de la audición. Posterior al segundo ciclo, 68,7% refirieron acúfenos y 31,2% pérdida de la audición es decir hubo un

aumento tanto de los acúfenos como la pérdida auditiva en el segundo ciclo (cuadro 2).

Grupos de Edad (Años)	Nº	%
25-35	4	25,0
36-45	7	43,75
46-55	4	25,0
≥56	1	6,25
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>

**Cuadro 1.** Distribución de las pacientes con cáncer de cuello uterino que recibieron cisplatino según grupos de edad. Servicio de Foniatría. Servicio Autónomo de Oncología del estado Lara.

Síntomas Auditivos	Basal		1º Ciclo		2º Ciclo	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Acúfenos	0	0,0	10	62,50	11	68,75
Pérdida de la Audición	1	6,25	6	37,50	5	31,25
Sin Síntomas	15	93,75	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>

**Cuadro 2.** Frecuencia de síntomas auditivos de las pacientes con cáncer de cuello uterino que recibieron cisplatino según grupos de edad. Servicio de Foniatría. Servicio Autónomo de Oncología del estado Lara.

En cuanto al tipo de acúfeno se puede evidenciar que después del primer ciclo de cisplatino fue más frecuente el agudo con 80% y grave 20%. A su vez, después del segundo ciclo 81,81% fueron agudo y grave 18,19%.

En relación a los valores audiométricos antes del inicio del cisplatino se pudo observar que 18,75% de las pacientes mostraron una audición normal y 31,25% presentaron hipoacusia superficial para 25 db y 25% para 30db; 18,75% de las pacientes presentaron hipoacusia superficial de tipo neurosensorial a predominio de frecuencias agudas.

Después del primer ciclo de cisplatino todas las pacientes mostraron algún tipo de afectación audiométrica. 18,75% de las pacientes mostraron hipoacusia superficial mientras que el resto de las pacientes presentaron hipoacusia superficial de tipo neurosensorial a predominio de frecuencias agudas; 50% de las pacientes de este último grupo presentaron hipoacusia de tipo neurosensorial para 35 db seguido de 18,75% para 40 db. Después del segundo ciclo de cisplatino, 50% de las pacientes presentaron hipoacusia superficial de tipo neurosensorial a predominio de frecuencias agudas para 40db seguido de 18,75% para 45db y 12,5% para 35db.

Por último, se puede resaltar que antes del tratamiento 56,25% presentaban hipoacusia superficial mientras que después del primero y segundo ciclo, 81,25% reportaron hipoacusia superficial de tipo neurosensorial a predominio de frecuencias agudas.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades neoplásicas en la población son cada vez más frecuentes. Entre ellas se encuentra el cáncer de cuello uterino cuyo manejo incluye al cis-diamino dicloro platino (Cisplatino) que tiene varios efectos colaterales indeseables como la ototoxicidad. Al respecto, se demuestra que el daño se ha identificado en las células ciliadas externas, lo cual compromete seriamente la audición<sup>(6)</sup>.

En este sentido, se realizó un estudio descriptivo transversal con el objetivo de determinar los efectos ototóxicos del cisplatino en pacientes con cáncer de cuello uterino que asisten al Servicio Autónomo de Oncología del estado Lara. Para ello, se seleccionó un total de 16 pacientes durante el lapso octubre 2017-febrero 2018, siendo las más afectadas el grupo de edad de 36-45 años (43,25%). Estos resultados son comparables con los obtenidos por Arenas *et al*<sup>(6)</sup> quienes reportan un promedio de edad general de  $42,3 \pm 11,8$  años; otros reportan que el cáncer de cuello uterino tiende a ocurrir en la mediana edad. La mayoría de los casos se detecta en mujeres de 35 a 44 años de edad y rara vez se desarrolla en mujeres menores de 20 años<sup>(7)</sup>.

Como es conocido, el cisplatino es un fármaco que aún hoy sigue ofreciendo una alternativa en el tratamiento de este tipo de cáncer; sin embargo, se señala que está plenamente demostrado que posee efectos colaterales variados, principalmente insuficiencia renal, neuropatías periféricas y ototoxicidad. Además se indica que la clínica habitual incluye acúfenos y/o hipoacusia inicialmente en la región de frecuencias desde 4000 a 8000 Hz, aunque también puede extenderse a las frecuencias del habla

y en algunos casos se puede presentar síntomas vestibulares acompañando o posterior a los síntomas auditivos<sup>(8)</sup>.

En el presente estudio los síntomas auditivos reportados por las pacientes antes de iniciar el tratamiento con cisplatino fueron pérdida de la audición en 6,25%; pero, después del primer ciclo se registró 62,5% acúfenos y 37,5% pérdida de la audición y posterior al segundo ciclo, 68,75% refrieron acúfenos y 31,25% pérdida de la audición. Por su parte Arora *et al*<sup>(8)</sup> reportan tinnitus por algunos de los sujetos del estudio; sin embargo luego de una revisión sistemática de 13 estudios que incluyeron 2837 participantes otros encontraron que ninguno de los estudios revisados proporcionó datos sobre el tinnitus; cuando se incluyeron solamente los estudios que proporcionaron una definición de pérdida de la audición, la frecuencia de pérdida de la audición todavía varió entre 1,7% y 90,1% y en otro estudio, la frecuencia de pérdida de la audición fue 67,1% en los pacientes tratados con cisplatino<sup>(9)</sup>.

Por otra parte, se demostró que el 80% de los acúfenos presentes después del primer ciclo de cisplatino fueron de tipo agudo y 20% de tipo grave. Igualmente, se encontró que después del segundo ciclo, 81,81% fueron agudo y 18,19% grave. García *et al*<sup>(10)</sup> y Graterol<sup>(11)</sup> refieren que la ototoxicidad inducida por cisplatino se observa hasta en 36% de los pacientes que reciben esta droga, dependiendo de la dosis, duración y circunstancias y es una de las causas más frecuentes de suspensión del tratamiento.

Schmidt *et al* publica que entre 40 a 70 % de los pacientes tratados con esta droga presentan algún grado de pérdida auditiva<sup>(12)</sup>; en otro estudio se determinó que 61,5% de los pacientes tratados con cisplatino presentaron pérdida auditiva en las frecuencias agudas a predominio de frecuencias de 4000 y 8000 Hz y se consideró pérdida auditiva significativa a partir de una disminución en el promedio superior a 10 db<sup>(11)</sup>. De igual manera, se informa (18) que en niños y adolescentes tratados con cisplatino los cambios ototóxicos se observan primero en la audiometría extendida a altas frecuencias, luego en las otoemisiones acústicas de productos de distorsión y, por último, en la audiometría convencional<sup>(13)</sup>. A su vez Toral *et al*<sup>(14)</sup> observaron 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. En relación con la ototoxicidad del cisplatino, hay unanimidad en el hallazgo de pérdida auditiva de tipo neurosensorial bilateral, que aumenta en su magnitud en la medida en que aumentan las frecuencias de evaluación. No obstante, los autores antes

mencionados encontraron variabilidad de tipo intraindividual e interindividual en los resultados. Sin embargo, al ver los porcentajes de los resultados, no se reporta que el 100% de los sujetos evaluados presentara pérdida auditiva ni que todos los sujetos agrupados bajo un mismo diagnóstico o una misma cantidad de dosis acumulada de cisplatino presentara la misma magnitud de pérdida. La mayoría de estudios analizados agrupó diferentes diagnósticos de cáncer, pero los resultados no fueron presentados en función del diagnóstico, sino de la dosis acumulada.

Como hallazgos audiométricos antes del tratamiento, 56,25% presentaban hipoacusia superficial; después del primero y segundo ciclo 81,25% reportaron hipoacusia superficial de tipo neurosensorial a predominio de frecuencias agudas, respectivamente y 18,75 para hipoacusia superficial. Este resultado se puede comparar con el encontrado por otros quienes demuestran que hubo deterioro del grado de audición en todos los pacientes, el cual pudo observarse al menos con 240 mg/m<sup>2</sup> de dosis acumulada<sup>(14)</sup>; además, 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. Otros reportan una frecuencia de pérdida de la audición la cual varió entre 0% y 90,1%<sup>(14)</sup>.

Ahora bien, Rubio y Torrente<sup>(15)</sup> informan que la ototoxicidad se manifiesta como una hipoacusia neurosensorial que puede ser severa a profunda después de la quimioterapia con cisplatino a altas dosis y una elevación en el umbral auditivo puede ocurrir entre 75 y 100% de los pacientes. La pérdida auditiva inducida por el cisplatino usualmente es bilateral e irreversible y puede afectar la calidad de vida al agregarse una hipoacusia al estado general del paciente ya deteriorado por el cáncer. En un estudio más reciente<sup>(16)</sup> se considera que los fármacos ototóxicos inducen toxicidad coclear e hipoacusia bilateralmente simétrica, o asimétrica, en altas frecuencias, secundaria a destrucción irreversible de células ciliadas externas en el órgano de Corti.

Este estudio confirma que el cisplatino afecta la audición. La ausencia de investigación en este aspecto no permite la identificación de las reacciones que tuvieron los sujetos tratados al tratamiento de quimioterapia: se desconoce si hubo pérdida de la capacidad auditiva y su magnitud, tampoco se sabe si finalizado el tratamiento tuvieron alguna recuperación auditiva. En caso de pérdida auditiva, las personas afectadas estarían enfrentando, sin ninguna orientación profesional, limitaciones en sus

relaciones interpersonales que restringen el desempeño educativo, laboral y social con lo que verían disminuida su calidad de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rybak L, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney International* 2007; 72: 931-5.
2. Rybak L. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15: 364-369.
3. Córdoba, L., Cortés, D., Gómez, A. (2011). Ototoxicidad causada por cisplatino en pacientes con osteosarcoma. Trabajo de grado para optar a especialista en Audiología. Corporación Universitaria Iberoamericana. Facultad de Comunicación Humana y Fonoaudiología. Bogotá, Colombia.
4. Bornia L, Pavia F, Aparecida A, Tschoeke S, Bitencourt R. Auditory monitoring in ototoxicity. *Revista Brasileira de Otorrinolaringología* 2006; 72(6): 836-844.
5. Newelt E, Brock P. Critical Need for International Consensus on Ototoxicity Assessment Criteria. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 1630-1632.
6. Arenas R, Henríquez D, González M. Cáncer de cuello uterino en mujeres menores de 35 años y mayores de 60 años. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela* 2011; 71(4): 252-264.
7. Rybak L, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin Ototoxicity and Protection: Clinical and Experimental Studies. *Tohoku J Exp Med* 2009; 219: 177-86.
8. Arora R, Thakur J, Azad R, Mohindroo N, Sharma D, Seam R. Cisplatin-based chemotherapy: add high-frequency audiometry in the regimen. *Indian Journal of Cancer* 2009; 46(4): 311-317.
9. Van As J, Van Den Berg H, Van Dalen E. Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8: CD010181.
10. García J, Nevado J, Ramírez R, Sanz R, *et al.* The anticancer drug cisplatin induces an intrinsic apoptotic pathway inside the inner ear. *British Journal of Pharmacology* 2007; 152: 1012-1020.
11. Graterol D. (2011). Estudio de los factores mitocondriales y ambientales que contribuyen a la sordera por cisplatino. Trabajo de investigación descriptivo y observacional. Convocatoria Junio 2011. España: Universidad autónoma de Barcelona. p. 7-12.
12. Schmidt C, Knief A, Lajosch A, Deuster D, Zehnhoff A. Left-Right Asymmetry in Hearing Loss Following Cisplatin Therapy in Children – The Left Ear is Slightly but Significantly More Affected. *Ear & Hearing* 2008; 29:830-837.
13. Knight K, Kraemer D, Winter C, Neuwelt E. Early Changes in Auditory Function As a Result of Platinum Chemotherapy: Use of Extended High-Frequency Audiometry and Evoked Distortion Product Otoacoustic Emissions. *J Clin Oncol* 2007; 25:1190-1195.
14. Toral R, Collado M, Mora I, Leal C, Gutiérrez P, González S. Evaluación de la ototoxicidad del cisplatino por el área bajo la curva audiométrica en retinoblastoma. *Cirugía y Cirujanos* 2006; 74(2): 79-82.
15. Rubio F, Torrente M. Efecto otoprotector de N-acetilcisteína en pacientes sometidos a quimioterapia con cisplatino. Revisión de la literatura. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2015; 26: 19-23.
16. Quintero J, Hernández M, de León N, Meléndez L. Ototoxicidad factores predisponentes. *Revista Cubana de Pediatría* 2018; 90(1): 111-131.