

eISSN 2444-7986

DOI: <https://doi.org/10.14201/orl.16774>

Artículo original

MONITORIZACIÓN DE LA OTOTOXICIDAD POR CISPLATINO

Monitoring cisplatin-induced ototoxicity

Ana SÁNCHEZ-MARTÍNEZ¹; José Ignacio BENITO-OREJAS¹; Juan José TAVÁREZ-RODRÍGUEZ¹; María Lourdes HERNÁNDEZ-SANTOS¹; Darío MORAIS-PÉREZ¹; Diego SOTO-PRADO²

SACYL. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. ¹Servicio de ORL. ²Servicio Oncología. Valladolid. España.

Correspondencia: jibenito@ono.com

Fecha de recepción: 6 de julio de 2017

Fecha de aceptación: 30 de julio de 2017

Fecha de publicación: 2 de agosto de 2017

Fecha de publicación del fascículo: 1 de marzo de 2018

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

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN

Introducción y objetivo: El daño ototóxico pasa desapercibido hasta alcanzar niveles discapacitantes, estando justificado aplicar procedimientos de control para su detección precoz, lo que hace posible una modificación terapéutica y si fuera necesario, una intervención y rehabilitación auditivas. El objetivo de este trabajo consistirá en presentar el protocolo que realizamos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid para el seguimiento de los pacientes tratados con cisplatino. Método: Monitorizar la ototoxicidad significa recoger seriamente los umbrales auditivos. Se trata de identificar en una visita si la audición ha empeorado en algún oído. La comparación permite detectar el cambio e indicar si es o no significativo en relación a unos criterios. También evaluaremos la aparición de daño vestibular. Como procedimientos de monitorización auditiva utilizaremos la audiometría de alta frecuencia y las otoemisiones acústicas. Resultados: Tras el consentimiento informado y una breve historia clínica comenzamos con la evaluación basal de la audición, previo al tratamiento, siguiendo con revisiones periódicas antes de cada ciclo. Si se detecta algún cambio se informa del mismo al médico responsable y al paciente. Para graduar la ototoxicidad aplicamos los criterios de Brock y Chang. Mantenemos un control postratamiento. Discusión y conclusiones: La incidencia de ototoxicidad por cisplatino es desconocida en nuestro medio y no es posible predecir qué pacientes la experimentarán. El incremento de la tasa de supervivencia por cáncer conlleva mejorar la comorbilidad, que en el caso de la ototoxicidad supone su detección precoz a fin de buscar las mejores soluciones para restablecer la calidad de vida del paciente.

PALABRAS CLAVE

estudios de seguimiento; monitorización auditiva; ototoxicidad; cisplatino; hipoacusia; otoemisiones acústicas.

SUMMARY

Introduction and objective: The ototoxic damage goes unnoticed to disabling levels, being justified to apply control for its early detection procedures, make it possible to a therapeutic change and if necessary, a speech and auditory rehabilitation. The objective of this study will consist

to present Protocol we did at the Hospital Clínico Universitario de Valladolid for the follow-up of the patients treated with cisplatin. Method: Ototoxicity monitoring means serially collect hearing thresholds. It is identified on a visit if hearing has worsened in some ear. The comparison allows to detect the change and indicate if it is significant or not in relation to some criteria. We will also evaluate the occurrence of vestibular damage. As auditory monitoring procedures, we will use high frequency audiometry and acoustic oto-emissions. Results: After giving informed consent and a brief medical history we started with baseline assessment of hearing, prior to treatment, continuing with periodic reviews before each cycle. If any change is detected it is reported to the physician and the patient. To grade the ototoxicity, we apply the Brock and Chang criteria. We maintain post-treatment control. Discussion and conclusion: The incidence of ototoxicity of cisplatin is unknown in our country and it is not possible to predict which patients will experience. The increase in the survival rate for cancer involves improving comorbidity, which in the case of its early ototoxicity supposed to find the best solutions to restore the quality of life of patient's detection.

KEYWORDS follow-up studies; auditory monitoring; ototoxicity; cisplatin; hearing loss; otoacoustic emissions.

INTRODUCCIÓN

El cisplatino es uno de los agentes quimioterápicos más utilizados en oncología por su eficacia, en gran variedad de tumores. Sin embargo, presenta un importante perfil de toxicidad, con muchos efectos secundarios, generalmente dosis-dependientes, destacando la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad y la ototoxicidad [1]. La susceptibilidad individual es desconocida y el potencial ototóxico puede manifestarse desde la primera dosis, generando un riesgo de hipoacusia irreversible, que pasa desapercibido hasta alcanzar niveles discapacitantes, con importantes consecuencias a nivel cognitivo, educativo, psico-afectivo y social. También puede afectar al equilibrio, con inestabilidad postural y mayor riesgo de caídas.

Únicamente la monitorización prospectiva de la ototoxicidad permite su detección precoz, haciendo posible una modificación terapéutica y si fuera necesario, una intervención y rehabilitación auditivas.

El objetivo de este trabajo consiste en presentar el protocolo de seguimiento auditivo que realizamos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid a los pacientes tratados con cisplatino y las medidas adoptadas para su prevención y tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

La monitorización de un tratamiento ototóxico requiere de una serie de elementos, que se estructuran en función de la organización establecida para su realización. Información al paciente y a la familia, según la edad, del posible daño auditivo del cisplatino, del procedimiento a utilizar para su detección y de las actuaciones que se podrían seguir. Se debe establecer, cuándo realizar las diferentes pruebas, cuáles

elegir y cómo llevarlas a cabo. Especificaremos la manera de graduar el daño auditivo y una vez finalizada la terapia, determinaremos el seguimiento. En una base de datos *Microsoft Access* se registran los antecedentes, factores de riesgo, tipo tumoral, forma de administrar el cisplatino, resultados de las evaluaciones y evolución del paciente.

Como equipos de exploración audiovestibular hemos utilizado la impedanciometría (impedanciómetro automático AT235h, con tonos sonda hasta 1000 Hz de Interacoustics A/S, Denmark), la audiometría tonal liminal extendida a altas frecuencias (EAF con Audiómetro Sibelound 400, Sibelmed, Barcelona), las otoemisiones acústicas transitorias (OEAT) y productos de distorsión (PD con OEA ILO-92 de Otodynamics LTD, Hartfield, UK), los Potenciales Evocados Auditivos del Tronco Cerebral (PEATC con Centor C de Racia-Alvar, Le Bouscat Cedex, Francia), Potenciales Evocados de Estado Estable (PEE con 590-MASTER-ASSR de Bio-Logic Systems Corp, Francia), la audiometría verbal y en los niños la audiometría de juego y la audiometría conductual con refuerzo visual (Audiómetro clínico de 2 canales Audiotest 330 AC33 de Interacoustics, Denmark, con conexión a altavoces externos y adaptación de estímulos visuales para audiometría condicionada por refuerzo visual —VRA—, audiómetro infantil PILOT de MAICO y *peep-show* con tren eléctrico y con pantalla de ordenador, con imágenes múltiples). Si se presentan síntomas vestibulares, realizamos una evaluación de la ganancia del reflejo vestibulo-ocular (RVO) mediante vHIT (ICS Head Impulse test. vHIT 4.0. GN Otometrics A/S), que podríamos completar con la vídeo-oculografía (VNG VO425 de Interacoustics, Denmark, con calorímetro incorporado para prueba bitérmica) y posturografía estática (Basic Balance Master, v. 8,2 de NeuroCom, USA).

El proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Área de Salud del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

RESULTADOS

Este protocolo se realiza en colaboración con los servicios de Farmacia, Pediatría, Hematología y Oncología, desde donde proceden el mayor número de pacientes.

A- MONITORIZACIÓN DE LA OTOTOXICIDAD

1. Consejo pretratamiento

Inicialmente informaremos al paciente y a la familia (en caso de niños) del objetivo y de las fases que comprende la evaluación, alertándoles, además, de aquellos síntomas que pudieran presentarse, tanto cocleares (zumbidos, taponamiento, mal entendimiento en ambiente de ruido), como vestibulares (desequilibrio, oscilopsia, náusea, vértigo, movimiento de objetos o mareo con los movimientos de cabeza), con la finalidad de que nos avisen en caso de que aparezcan. Esta información se entregará también por escrito, obteniendo a la vez el consentimiento a nuestra intervención.

Es muy importante la prevención de los ruidos intensos, que durante y hasta 6 meses después del tratamiento podrían potenciar los efectos ototóxicos de la medicación. Por este motivo, aconsejaremos que se eviten y llevaremos un control de los mismos.

2. Evaluación basal

La efectuaremos inmediatamente después de la identificación del paciente y a ser posible, no más allá de las primeras 24 horas del comienzo del tratamiento con cisplatino.

Es la exploración más completa, pues servirá de referencia para el control posterior.

Tras una breve historia clínica se realiza una otoscopia, siendo el profesional de enfermería quien se encarga del estudio audio-vestibular. Como mínimo, la evaluación basal consistirá en una audiometría tonal liminar bilateral, buscando los umbrales por vía aérea de las frecuencias comprendidas entre 0,25 a 8 kHz (incluyendo las medias octavas de 3 y 6 kHz). Si es posible se medirán las frecuencias por encima de 8 kHz (audiometría EAF), que incluyen las de 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18 y 20 kHz. Aunque algunos pacientes no responderán a todas estas frecuencias, quedará reflejado en la evaluación basal.

El resto de las pruebas audiológicas las realizaremos, siempre que sea posible, durante esta valoración inicial: impedanciometría, pruebas de audición

por vía ósea si están indicadas, umbrales de la recepción de la palabra y porcentaje de discriminación máxima.

En el caso de que el paciente muestre una capacidad limitada de respuesta a las pruebas subjetivas, la evaluación será modificada a fin de obtener una información auditiva esencial. Muchos pacientes con hipoacusia en el rango de frecuencias convencionales no tienen respuesta en las frecuencias elevadas, siendo los ancianos los más vulnerables a esta exclusión. Si la audiometría tonal está dentro de los límites normales, completaremos la exploración auditiva con otoemisiones acústicas (OEA), tanto transitorias como fundamentalmente, productos de distorsión (en forma de DP-grama y en algunos casos de curva de crecimiento I/O a 4 kHz de 30 a 70 dB SPL, con incrementos de 10 dB).

En niños pequeños realizaremos si es necesario PEATC, PEE, audiometría condicionada en campo libre por refuerzo visual (VRA) o audiometría de juego, según la edad y circunstancias (Tabla 1), obteniendo de los padres información complementaria respecto al grado de desarrollo motor y del lenguaje adquirido.

Finalmente, si el paciente no pudiera trasladarse, será en su habitación donde se le informe y recojan los datos de la exploración. El profesional de enfermería completará la evaluación con una audiometría tonal y un estudio de OEA.

Tabla 1. Protocolo de evaluación auditiva en niños (modificado de Smits et al, 2006 [33]).

MEDICIONES	EDAD EN MESES		
	0-9	9-36	>36
Timpanometría (1000 Hz)	X		
Timpanometría (226 Hz)	X	X	X
Productos de Distorsión (PD)	X	X	X
Otoemisiones Acústicas Transitorias (OEAT)	X	X	X
PEATC y PEE	X		
Audiometría por refuerzo visual (VRA)		X	
Audiometría de juego			X

3. Pruebas de monitorización

El profesional de enfermería se encargará de citar o acudir a efectuar estas pruebas antes de cada ciclo.

A través de un breve cuestionario, se refleja el estado general del paciente y la aparición de nuevos síntomas cócleo-vestibulares.

Si la exploración auditiva previa es normal, se puede hacer el seguimiento sólo con PD y dejar la audiometría tonal para cuando se detecte alguna alteración o si el enfermo refiriera algún síntoma de afectación coclear. En caso de alteración auditiva, la exploración anómala se debe refrendar antes del siguiente ciclo, complementando la audiometría por vía aérea con la evaluación de la vía ósea y la impedanciometría. La modificación definitiva del umbral de audición será comunicada inmediatamente al paciente y/o su familia y al médico especialista correspondiente.

Si se refieren síntomas vestibulares el médico evaluará mediante vHIT el RVO, pudiéndose añadir estudios de videonistagmografía o posturografía según el estado del paciente.

4. Seguimiento postratamiento

A través de citación en consulta a los 3 meses de finalizado el tratamiento quimioterápico y sucesivamente a los 6 meses y al año, siendo entonces dado de alta si no se produjeron cambios en la audición. En el caso de los niños, el control postratamiento se mantendrá al menos 3 años. El alta irá acompañada de un informe de la evolución audio-vestibular.

B- CRITERIOS AUDIOLÓGICOS DE OTOTOXICIDAD

1. Audiométricos

Como norma de descenso de umbral (afectación auditiva) utilizaremos el dictado por la *American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)* [2]. Para valorar el grado de la afectación, aplicaremos fundamentalmente los criterios de Brock et al [3] y de Chang y Chinosornvatana (Tabla 2) [4].

1.1 Criterios de la *American Speech-Language-Hearing Association (ASHA, 1994)* [2]: Su aplicación pretende detectar la mayoría de casos de ototoxicidad. La disminución de la sensibilidad auditiva siempre se refiere con relación a las pruebas basales. Los criterios que indican este empeoramiento del umbral auditivo durante la monitorización de la ototoxicidad son definidos como:

- descenso de 20 dB en cualquier frecuencia,
- 10 dB de pérdida en 2 frecuencias adyacentes, o
- pérdida de respuesta en 3 frecuencias consecutivas, donde se obtenían previamente (esto se refiere a las frecuencias elevadas, donde el umbral está cerca de los límites

del audiómetro y las respuestas posteriores no permiten la detección de dicha respuesta).

Finalmente, el cambio debe ser corroborado con otra prueba.

Aunque estos principios están ampliamente extendidos y se usan fundamentalmente como el umbral que marca la presencia de ototoxicidad; la principal limitación es la falta de un gradiente que refiera la severidad de la hipoacusia adquirida o el impacto clínico sobre el paciente. Las clasificaciones que a continuación se exponen expresan este grado de afectación.

1.2 Clasificación de Brock et al (1991) [3] (Tabla 2). Dado que la hipoacusia es bilateral, los resultados del mejor oído son los que definen el grado. El grado 2 es *border-line* y a partir del grado 3 se requiere la adaptación de prótesis auditiva (Figura 1).

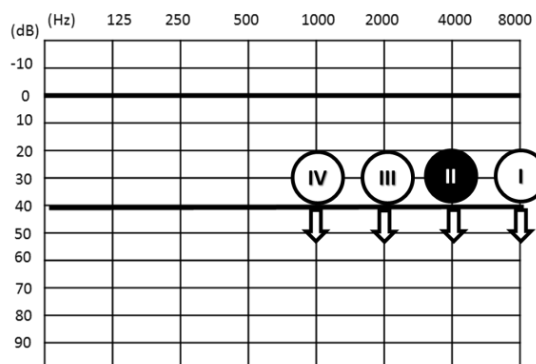


Figura 1. Representación gráfica de los grados de Brock. El grado II (en negro) expresa el peligro de sobrepasarlo.

Los criterios de Brock han sido ampliamente utilizados en estudios clínicos pediátricos realizados en Europa e internacionalmente. Las limitaciones a estos criterios, es que no distinguen entre audición normal (0 a 20 dB HL) e hipoacusia leve (25 a 35 dB HL), porque establecen el paso de corte a 40 dB HL. Y por definición el grado 0 de Brock no indica si un niño ha tenido o no un cambio en sus umbrales auditivos a consecuencia del tratamiento con derivados del platino. Además, los grados de Brock no se pueden aplicar a frecuencias superiores a 8 kHz o a interoctavas de 3 y 6 kHz.

1.3 Clasificación de Chang y Chinosornvatana (2010) [4] (Tabla 2). Todos los pacientes con un grado 2b o mayor, precisan prótesis auditiva. Cuando la ototoxicidad se ha extendido por debajo de la región de 2 kHz, los pacientes comienzan a tener problemas de distorsión sonora que no son totalmente recuperables con la prótesis auditiva.

Para analizar los resultados de la ototoxicidad tanto en niños como en adultos, los autores expresan la conveniencia de que la hipoacusia previa se gradúe también con este procedimiento; de manera que sólo un cambio de grado, a consecuencia del tratamiento, sería de significado clínico.

Tabla 2- Clasificación de Brock et al (1991) [3] y de Chang y Chinosornvatana (2010) [4].

Grado CHANG	Hipoacusia Neurosensorial (dB HL) Registrado por VO o por VA con timpanograma normal	Grado BROCK	Hipoacusia Neurosensorial (dB HL)
0	≤ 20 dB a 1, 2 y 4 kHz	0	< 40 dB en todas las frecuencias
1a 1b	≥ 40 dB a cualquier frecuencia de 6 a 12 kHz > 20 y < 40 dB a 4 kHz	1	≥ 40 dB a 8 kHz
2a 2b	≥ 40 dB a 4 kHz y por encima > 20 y < 40 dB a cualquier frecuencia por debajo de 4 kHz	2	≥ 40 dB a 4 kHz y por encima
3	≥ 40 dB a 2 o 3 kHz y por encima	3	≥ 40 dB a 2 kHz y por encima
4	≥ 40 dB a 1 kHz y por encima	4	≥ 40 dB a 1 kHz y por encima

2. Monitorización con productos de distorsión Siguiendo los criterios de Gorga et al (2007) [5] y de Lonsbury-Martin et al (2005) [6]; utilizaremos como tonos primarios 2 frecuencias, en las que siendo $f_2 > f_1$ (f_2 de frecuencia más elevada o aguda que f_1), guarden una relación $f_2/f_1 = 1,2$, por ser la que ofrece mejor respuesta. Obtendremos el PD correspondiente a $2f_1-f_2$, que es el de mayor amplitud y que por producirse en proximidad a f_2 , vendrá definido

por el valor de esta frecuencia. Analizaremos las frecuencias a partir de 1000 Hz, pues con tonos más graves es difícil diferenciar entre respuesta y ruido; hasta 6000 Hz que es donde se obtiene la mejor respuesta, a partir de la cual comienza a decaer. Como intensidades aplicaremos $L_1 = 65$ dB SPL y $L_2 = 55$ dB SPL, por ser consideradas las más sensibles para valorar la alteración coclear.

Dado que los PD son generados por la función coclear no lineal de las CCE, cuya completa pérdida, con normalidad de las CCI, genera una hipoacusia de 50-60 dB HL; cualquier relación que queramos buscar entre alteración audiométrica y PD, no debe extenderse a pérdidas mayores de 50-60 dB HL.

No hay ninguna condición en los PD, que permita discriminar al 100% y sin error, los oídos normales de los hipoacúsicos.

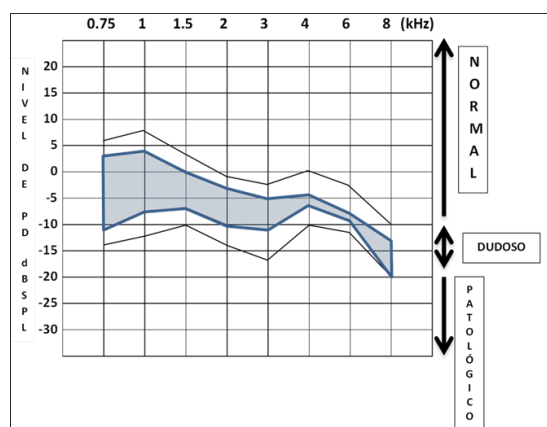


Figura 2: Representación de la respuesta de los productos de distorsión, como una función de f_2 (modificado de Gorga et al (2007) [5].

Aplicaremos para valorar el nivel de respuesta dos criterios:

- La validación vendrá referida por la diferencia entre la respuesta y el ruido (SNR) que debe ser > 6 dB.
- El valor de la respuesta será confrontado con el gráfico de la Figura 2, donde se expresan los niveles de sensibilidad del 90 y 95% y el de los falsos positivos de un 5 y 10%:
 - Cualquier respuesta por encima de la línea continua superior del gráfico es consistente, en un 95%, con audición normal.

- Por otra parte, las respuestas que estén por debajo de la línea continua inferior serán consideradas como hipoacusia (con un error de un 5% de falsos positivos, por tratarse de oídos con audición normal).
- Las respuestas comprendidas en la zona sombreada son de difícil diagnóstico (puede la audición ser normal o tener una pérdida leve, pero en ningún caso de grado severo/profundo).

Finalmente, los datos recogidos de la exploración audiológica son también introducidos en la base de *Microsoft Access*, para su ulterior explotación y análisis estadístico.

DISCUSIÓN

Cualquier droga capaz de causar reacciones tóxicas en la estructura del oído interno, es considerada ototóxica [7]. Según predomine el efecto en los sistemas auditivo o vestibular, se denomina respectivamente, cocleotóxica o vestibulotóxica. Aunque la ototoxicidad puede resultar de la exposición a tóxicos en el ámbito laboral o en el medio ambiente, la mayoría de los casos se produce como consecuencia de un tratamiento medicamentoso. Los beneficios de estos medicamentos tienen que contrapesarse con el potencial de un daño permanente en el oído interno [8].

El cisplatino o cis-diaminodicloroplatino (CDDP), es un compuesto de platino de primera generación. Desde su introducción clínica en 1970 ha sido el antineoplásico más utilizado y el fármaco más ototóxico [9]. Se usa en el cáncer de cabeza y cuello, órganos reproductores (testículo, ovario, endometrio y cérvix), vejiga, pulmón, riñón (tumor de Wilms), hígado (hepatoblastoma), ojos (retinoblastoma), hueso (osteosarcoma), tejido conectivo y músculo (rabdomyosarcoma), tejido linfático (linfomas no Hodgkin), etc.

Su efecto ototóxico va a depender de varios factores: dosis, modalidad y duración de tratamiento, estado general, edad y susceptibilidad genética [10], uso concomitante de otros fármacos ototóxicos, exposición a ruido elevado, productos químicos tóxicos o radioterapia de cabeza [11, 12].

La hipoacusia deriva del daño en las células ciliadas externas (CCE) del órgano de Corti, estría vascular y ganglio espiral. La muerte celular típicamente progresa desde la base hasta el ápex [13], manifestándose por una sordera

neurosensorial con afectación inicial de las frecuencias agudas, que puede pasar inadvertida si no se dañan las frecuencias conversacionales. Es progresiva e irreversible [7, 8].

El desarrollo normal del habla y del lenguaje depende de reconocer claramente el rango completo de sonidos hablados. Las consonantes de frecuencia elevada (/s/, /f/, /th/, /sh/, /h/, /k/, /p/, /t/) tienen una escasa energía acústica y leves hipoacusias en tonos agudos pueden alterar su reconocimiento [14]. Los sonidos de elevada frecuencia también expresan la pluralidad (gato/gatos), el tiempo verbal (caminar/caminado) y la posesión (mis zapatos), cuya comprensión se afecta. En los adultos, el daño ototóxico puede asociar depresión, ansiedad, disminución de participación en las oportunidades comunicativas y/o estrés en las relaciones íntimas [15]. Y a pesar de este posible impacto, la hipoacusia tiende a ser infravalorada, tanto por el enfermo como por los profesionales sanitarios, al coincidir con una enfermedad que amenaza la vida [16].

La clínica vestibular suele aparecer con posterioridad a los síntomas auditivos. Los efectos tóxicos sobre el aparato vestibular son menos conocidos que los cocleares y en general menos drásticos [7, 8].

Predecir qué pacientes experimentarán este daño no es posible sin evaluar directamente la función audiovestibular [17]. Ante las severas consecuencias que puede tener [18], la *American Academy of Audiology* [19] expresó en el año 2009, la necesidad de desarrollar un mandato, que exigiera su control, estableciendo la forma de llevarlo a cabo, que es la que en términos generales hemos seguido nosotros.

La elevada incidencia de cocleotoxicidad se aprecia en aquellos estudios que utilizan la audiometría extendida a altas frecuencias (9-20 kHz) [20], pues en este rango frecuencial es donde se inicia el daño coclear y en ocasiones es el único donde se manifiesta. La evidencia válida indica que la audiometría de elevada frecuencia es el procedimiento de elección en la detección de la hipoacusia por ototóxicos [21-23]. Sin embargo, este procedimiento sólo se puede aplicar a una parte de la población, porque en niños menores de 5 años, pacientes ancianos y/o demasiado enfermos para dar respuestas replicables de comportamiento, son necesarias pruebas objetivas de evaluación [24]. La audiometría de alta frecuencia únicamente se obtiene en un 54% de individuos.

Para simplificar la interpretación de las pruebas audiométricas se han propuesto diferentes

clasificaciones, que por buscar precisión han multiplicado la diversidad, provocando confusión a la hora de comparar los resultados. Nosotros hemos escogido la escala de Brock et al (1991) [3] y en ocasiones la de Chang y Chinosornvatana (2010) [4], porque resultan sencillas de aplicar y de entender, siendo ampliamente utilizadas, aunque sería preferible poder definir y utilizar un único sistema de análisis [25-26].

Durante los últimos años se viene investigando sobre la posibilidad de adaptar las otoemisiones acústicas transitorias (OEAT) y los productos de distorsión (PD), como técnicas de cribado del daño auditivo [27]. Dado que los PD evalúan los mecanismos de amplificación coclear en un espectro de frecuencias más agudo que las OEAT, presentando por tanto un mayor rango dinámico, son capaces de detectar mejor la respuesta a estas frecuencias, que es por donde se va a manifestar inicialmente el daño auditivo [28]. Pero, además, en relación a las OEAT, los PD pueden registrarse con hipoacusias neurosensoriales más profundas, permitiendo monitorizar a un mayor número de pacientes [6].

Los PD tienen una gran sensibilidad y como se ha demostrado en modelos animales, documentan cambios auditivos provocados por ototóxicos antes de que se detecten alteraciones morfológicas en las CCE [29]. Como veremos y con ciertas limitaciones, pueden darnos una idea del grado y localización de la hipoacusia [5].

Al contrario de la audiometría de elevada frecuencia [17], las OEA no tienen establecido un criterio de descenso de umbral con suficiente sensibilidad y especificidad y falta por determinar qué factores influyen en las respuestas de los PD, para que el significado clínico de los cambios observados tras la exposición ototóxica sea más preciso, no obstante, los PD pueden representar una excelente técnica objetiva para monitorizar la ototoxicidad [30, 31]. En aquellos pacientes en los que no podemos realizar el seguimiento con audiometría tonal, utilizamos los PD [5, 6].

En la Tabla 3 expresamos las ventajas y limitaciones de ambos procedimientos (audiometría EAF y PD).

Desde su descripción en 1988 por Halmagyi y Curthoys [32], la maniobra de impulso cefálico ha venido adquiriendo una relevancia cada vez mayor en la exploración rutinaria de los pacientes con trastornos vestibulares. Mediante la

técnica denominada *video head-impulse test* (vHIT), registramos y analizamos la ganancia del RVO y la existencia de sacadas de refijación. La rapidez de la prueba, las escasas molestias que genera en el paciente, su aplicabilidad en la edad infantil y la fiabilidad de los resultados, son los motivos por los que hemos elegido este procedimiento de evaluación de la función vestibular en los pacientes oncológicos tratados con cisplatino, que refieran síntomas vestibulares.

Tabla 3: Ventajas y limitaciones de la audiometría extendida a altas frecuencias y de los productos de distorsión en la detección de la ototoxicidad (modificado de Paken et al, 2016) [34].

VENTAJAS	
AUDIOMETRÍA EXTENDIDA A ALTAS FRECUENCIAS (EAF)	PRODUCTOS DE DISTORSIÓN (PD)
Se considera que la audiometría EAF es la prueba más sensible en la identificación precoz de la ototoxicidad	Los PD ofrecen una medida no invasiva y objetiva de la función de las células ciliadas externas cocleares.
A diferencia de las OEA no se afecta por la patología del oído medio.	Algunos autores consideran que, para la detección temprana de la hipoacusia, los PD constituyen una exploración más sensible que la audiometría tonal convencional.
Los criterios de cambio están perfectamente definidos.	Los PD ofrecen mejor rendimiento temporal.
	Los PD ofrecen también información frecuencial.
LIMITACIONES	
La audiometría EAF no está estandarizada.	La obtención de PD se afecta en caso de existir patología de oído medio.
La audiometría EAF no suele utilizarse, pues precisa de un equipo adicional y auriculares circunaurais.	No hay un criterio universal que indique el nivel al que se produce un cambio que exprese ototoxicidad.
La prueba no siempre es aplicable. Si hay una hipoacusia en el rango de frecuencias convencional, puede no haber audición en otras más agudas.	Los PD están ausentes en hipoacusias de grado moderado.
A diferencia de los PD es una prueba larga.	Los PD tienen un rango limitado de frecuencia, en general hasta los 8 kHz.

CONCLUSIONES

El incremento de la tasa de supervivencia por cáncer conlleva evitar la comorbilidad, que en el caso de la ototoxicidad solo es posible mediante una adecuada monitorización auditiva. A pesar de las dificultades en el seguimiento y en la toma de decisiones terapéuticas, el control auditivo durante el tratamiento con cisplatino representa el mejor estándar de atención. Con este protocolo pretendemos detectar precozmente el daño ototóxico, para evitar su progresión mediante una intervención audiológica y educativa tempranas.

Conocer su prevalencia y el grado de afectación en nuestro medio, permitirá valorar la eficacia de las medidas preventivas.

AGRADECIMIENTOS

La puesta en marcha y el funcionamiento de este proyecto ha sido posible merced a la colaboración de los servicios de Oncología, Hematología y Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Pero sin la voluntariedad y el esfuerzo de las enfermeras Montserrat Catalina, Esther Juárez, Guadalupe Polo, Carmen Vaquero, Guadalupe Hernández, Pilar Sanz y Ana Delgado, este propósito no se hubiera llevado a cabo en las mejores condiciones. Gracias a ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp Med.* 2009;219(3):177-86.
2. American Speech-Language-Hearing Association. Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA* 1994;(suppl 12)36:11-9.
3. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol.* 1991;19(4):295-300.
4. Chang KW, Chinosomvatana N. Practical grading system for evaluating cisplatin ototoxicity in children. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1788-95.
5. Gorga MP, Neelsy ST, Johnson TA, Dierking DM, Garner CA. Distortion-Product Otoacoustic emissions in relation to hearing loss. In: Robinette MS, Glatke TJ, editors. *Otoacoustic Emissions. Clinical Applications.* Third ed. New York, Stuttgart: Thieme; 2007. p. 197-225.
6. Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Distortion-Product Otoacoustic emissions in populations with normal hearing sensitivity. In: Robinette MS, Glatke TJ, editors. *Otoacoustic Emissions. Clinical Applications.* Third ed. New York, Stuttgart: Thieme; 2007. p. 107-30.
7. Dulon D, Mosnier I, Bouccara D. Ototoxicité médicamenteuse. *EMC-Oto-rhinolaryngologie* 2012; 7(4): 20-184-B-10. p.12.
8. Campbell K. *Pharmacology and ototoxicity for audiologists.* 1st ed. New York: Thomson Delmar Learning, 2007; p. 416.
9. Waissbluth S, Daniel SJ. Cisplatin induced ototoxicity: transporters playing a role in cisplatin toxicity. *Hear Res* 2013; 1-9.
10. Mukherjea D, Rybak LP. Pharmacogenomics of cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics* 2011; 12(7): 1039-50.
11. Dille MF, Wilmington D, McMillan GP, Helt W, Fausti SA, Konrad-Martin D. Development and validation of a cisplatin dose-ototoxicity model. *J Am Acad Audiol* 2012; 23(7): 510-21.
12. Warriar R, Chauhan A, Davluri M, Tedesco SL, Nadell J, Craver R. Cisplatin and cranial irradiation-related hearing loss in children. *Ochsner J* 2012; 12(3): 191-6.
13. Wang J, Lloyd R, Chaix B, Puel JL. The biological of drug-induced hearing loss. *ENT audiology news* 2012; 21(1): 62-4.
14. Stelmachowicz PG, Pittman AL, Hoover BM, Lewis DE, Moeller MP. The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130 (5): 556-62.
15. Dalton D, Cruickshanks K, Klein B, Klein R, Wiley T, Nondahl D. The impact of hearing loss on quality of life in older adults. *Gerontologist* 2003; 43: 661-8.

16. Durrant J, Palmer C, Lunner T. Analysis of counted behaviors in a single-subject design: Modeling of hearing-aid intervention in hearing-aid patients with Alzheimer's disease. *Int J Audiol* 2005; 44: 31-8.
17. Konrad-Martin D, James KE, Gordon JS, Reavis KM, Phillips DS, Bratt GW, Fausti SA. Evaluation of audiometric threshold shift criteria for ototoxicity monitoring. *J Am Acad Audiol*. 2010 May; 21(5):301-14.
18. Einarsson EJ, Petersen H, Wiebe T, Fransson PA, Magnusson M, Moëll C. Severe difficulties with word recognition in noise after platinum chemotherapy in childhood, and improvements with open-fitting hearing-aids. *Int J Audiol* 2011; 50(10): 642-51.
19. American Academy of Audiology Position Statement and Clinical Practice Guidelines. Ototoxicity Monitoring. October 2009. Disponible en: <https://www.audiology.org/publications-resources/document-library/ototoxicity-monitoring>. [Citado el 29 de julio de 2017].
20. Fausti SA, Larson VD, Noffsinger D, Wilson RH, Phillips DS, Fowler CG. High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1994; 15(3): 232-9.
21. Arora R, Thakur JS, Azad RK, Mohindroo NK, Sharma DR, Seam RK. Cisplatin-based chemotherapy: Add high-frequency audiometry in the regimen. *Indian J Cancer*. 2009;46(4):311-7.
22. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. 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(10):1190-5.
23. Fausti SA, Wilmington DJ, Helt PV, Helt WJ, Konrad-Martin D. Hearing health and care: the need for improved hearing loss prevention and hearing conservation practices. *J Rehabil Res Dev*. 2005;42(4 Suppl 2):45-62.
24. Jerger J. Early detection of ototoxicity. *J Am Acad Audiol* 2003; 14(5): 230.
25. Landier W. Ototoxicity and cancer therapy. *Cancer*. 2016;122(11):1647-58.
26. Crundwell G, Gomersall P, Baguley DM. Ototoxicity (cochleotoxicity) classifications: A review. *Int J Audiol*. 2016;55(2):65-74.
27. Robinette MS, Glatcke TJ. Otoacoustic emissions. Clinical applications. Third ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2007.
28. Yilmaz S, Oktem F, Karaman E. Detection of cisplatin-induced ototoxicity with transient evoked otoacoustic emission test before pure tone audiometer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(7): 1041-4.
29. Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(6):355-60.
30. Reavis KM, McMillan G, Austin D, Gallun F, Fausti SA, Gordon JS, Helt WJ, Konrad-Martin D. Distortion-Product Otoacoustic Emission Test Performance for Ototoxicity Monitoring. *Ear Hear* 2011; 32 (1): 61-74.
31. Konrad-Martin D, Reavis KM, McMillan GP, Dille MF. Multivariate DPOAE metrics for identifying changes in hearing: perspectives from ototoxicity monitoring. *Int J Audiol* 2012; 51 Suppl 1: S51-62.
32. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988; 45: 737-9.