

DOI:

<http://dx.doi.org/10.3926/oms.45>

REFERENCIAR ESTE CAPÍTULO:

Hyppolito, M.A. (2014). Ototoxicidad, otoprotección, autodefensa y regeneración del oído interno. En García Rodríguez, J.C. (Ed.). Neuroprotección en enfermedades Neuro y Heredo degenerativas. Barcelona, España: OmniaScience; 2014. pp.191-208.

Ototoxicidad, otoprotección, autodefensa y regeneración del oído interno

MIGUEL ANGELO HYPPOLITO

Profesor Doctor de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo. Departamento de Oftalmología, *Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto. Universidad de São Paulo (FMRP-USP).

Correspondencia a:

Miguel Angelo Hyppolito.

*División de Otorrinolaringología del Departamento de Oftalmología,
Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello de la Facultad de Medicina
de Ribeirão Preto. Universidad de São Paulo. Avenida Monte Alegre, 3900.*

Ribeirão Preto – SP – Brasil.

CEP: 14049-900

mhyppolito@uol.com.br

mahyppo@fmrp.usp.br

RESUMEN

Ototoxicoses son enfermedades que comprometen la oreja interna, provocadas por drogas medicamentosas de forma iatrogênica, llevando la alteraciones en la función auditiva y/o en el sistema vestibular periférico. Hay una pérdida auditiva neurosensorial de más de 25 dB, con o sin comprometimiento del labirinto posterior. Aminoglicosídeos y Cisplatina son los mas comunes causadores de lesión a estructuras del órgano de Córti. El mecanismo que lleva a la lesión celular está relacionado con alteraciones del sistema antioxidante, llevando la peroxidación lipídica, lo que desencadena la toxicidad celular. Hace una discusión sobre drogas otoprotectoras y sobre los mecanismos de autodefensa, habituación y regeneración celular de la oreja interna y neuronas auditivos.

1. Introducción

Ototoxicoses son enfermedades que comprometen al oído interno, más específicamente, estructuras del órgano de Córti y son provocadas por drogas medicamentosas de forma iatrogênica, llevando la alteraciones en la función auditiva y/o en el sistema vestibular periférico. Son caracterizadas cuando ocurre una pérdida auditiva neurosensorial de más de 25 dB. en una o más frecuencias en el rango de 250 a 8000 Hz, con o sin comprometimiento del laberinto posterior [1, 2, 3].

La incidencia de Ototoxicidad es variable, siendo común en los aminoglicosídeos. Para la gentamicina, varía del 6% a 16%; Tobramicina, 6,1%; Amicacina 13,9%; Netilmicina 2,5%; existiendo relato de hasta 80% para la Kanamicina [2, 4].

Otro aspecto importante es la reversibilidad de la ototoxicidad que según estudio de Matz en 1993, hubo una reversibilidad de la ototoxicidad de la gentamicina en 50%, con tiempo de recuperación variando de 1 semana a 6 meses, después de cesar su uso [2].

Diferentes sustancias pueden causar pérdida auditiva por lesión coclear, pudiéndose destacar: antineoplásicos (cisplatina), antibióticos (aminoglicosídeos, eritromicina, cefalexinas), diuréticos (ácido etacrínico, furosemida), antiinflamatorios no esteroideos (salicilato, quinino, ibuprofeno), antihipertensivos (propranolol, practolol), desinfectantes (clorexedina, iodo, alcohol). De entre estas, dos grupos tienen destaque, por su utilización difundida en la práctica clínica

que son los antibióticos aminoglicosideos (gentamicina) y los antineoplásicos (cisplatina) [3].

La cisplatina es una potente droga antineoplásica utilizada en la terapia del cáncer avanzado en adultos y en niños. La mayoría de sus efectos colaterales son irreversibles pueden ser prevenidos se monitoreados, pero no pueden ser evitados. Su toxicidad ocurre en el rim, en el sistema nervioso céntrico o periférico, en el trato gastrointestinal, en la médula ósea y lesiones cocleares en el nivel del órgano de Corti [5, 6, 7].

La cisplatina provoca daños en dosis agudas elevadas o cumulativas, teniendo como blanco las células ciliadas externas, inicialmente las de la espira basal de la cóclea, progresando para las células apicais. Las lesiones ocurren en grados variados desde el bloqueo en la transducción de los canales de calcio de las células ciliadas externas, lesiones a las células ciliadas externas e internas, a las células soportes y "stria vascularis", así como lesión a las neuronas del ganglio espiral [8, 9, 10].

La presentación clínica en humanos es de una pérdida de la audición bilateral e irreversible asociada a acúfeno unilateral o bilateral y comprometiendo las altas frecuencias (4.000 Hz a 8.000 Hz). Los exámenes clínicos para diagnosticar y prevenir los efectos ototóxicos de estas drogas han sido a audiometría tonal liminar, Potencial Auditivo Evocado de Tronco Cerebral (PAETC), Potencial Endococlear y a las emisiones otoacústicas [11, 12, 13, 14].

El mecanismo que lleva a la lesión celular está relacionado la alteraciones del sistema antioxidante celular tanto para la ototoxicidad cuanto para la nefrotoxicidad generadas por la cisplatina y gentamicina y otras drogas ototóxicas. Los niveles de glutatión y la actividad de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase, catalase, GSH peroxidase y GSH reductase están reducidas en el rim y en la coclea, llevando la peroxidación lipídica, lo que desencadena la toxicidad celular [5, 15, 16, 17, 18].

Agudamente la droga ototóxica se combinaría a receptores de la membrana de las células ciliadas cocleares o de las máculas del sáculo, utrículo o crestas ampulares de los canales semicirculares. Esos receptores compuestos de polifosfoinositideos, tienen papel importante en los mecanismos bioeléctricos y en la permeabilidad de la membrana celular, por interacción con iones calcio. En el caso de aminoglicosideos, por ejemplo, hay un bloqueo de los canales de calcio

y consecuentemente a los canales de potasio (calcio dependientes) y pérdida de iones magnesio en las mitocondrias de las células ciliadas. Crónicamente, ocurrirán alteraciones en el nivel de RNA, DNA, afectando la síntesis proteica, comprometiendo la formación de proteínas antioxidantes y generando proteínas apoptóticas para la célula [6, 18, 19, 20].

No es el hecho de solamente el individuo estar utilizando una medicación ototóxica es que ocurrirá la pérdida de la audición, pero factores relacionados a su genotipo son importantes además de otros factores externos que llevan a un riesgo más elevado y que deben ser evitados, como exposición a ruidos intensos; asociación a otras drogas ototóxicas (diuréticos); pérdidas de la audición previas; problemas hepáticos o renales; embarazo y cuidados especiales cuando de su administración en niños y recién-nacidos y pacientes en edad avanzada [21, 22, 23, 24].

Algunas medidas pueden ser tomadas por el médico, como preventivas a los efectos ototoxicos, cuando su utilización es necesaria, como administrar la droga ototóxica en dosis y por vías de aplicación adecuadas; escoger la droga menos tóxica y administrar la dosis más baja por un periodo más corto, si posible [9, 25, 26, 27].

Las investigaciones del final de la década de 80 hasta el presente se ha dedicado a comprender de los mecanismos de ototoxicidad y de la utilización de drogas que tutearían como agentes otoprotectores a las células ciliadas cocleares.

Los estudios sobre los mecanismos de ototoxicidad de la cisplatina tuvieron inicio con Harder & Rosenberg (1970), que verificaron que el ion cloreto en el medio intracelular favorecía la reacción de la platina con el DNA celular. Ravi, et al (1995), propusieron un mecanismo que explica la ototoxicidad por la cisplatina, demostrando conexión directa de la cisplatina a los grupos sulfidril de la GSH-peroxidase a no activar; aumento de peróxidos orgánicos; aumento en la actividad de la superóxidodismutase (SOD) y de la catalase, disminución en los niveles de la GSH-peroxidase, por el aumento en la degradación de la misma cuando quedada con la platina y, por fin, la depleción del glutation. Los iones superóxido causan alteraciones en la transducción del sonido, aumentando el calcio (Ca^{++}) intracelular lo que interfiere con la motilidad de las células ciliadas externas de la cóclea [5, 18, 28].

Considerando este el mecanismo más importante de ototoxicidad por la cisplatina y otros agentes que provocan lesión en la cóclea diferentes drogas antioxidantes han sido probadas como agentes otoprotectores al largo de las dos últimas décadas. Los agentes otoprotectores pueden tutear por interacción directa con la cisplatina (tiois); por desplazamiento del platin de su localización toxica; previniendo que la platin interaja con la enzima superóxidodismutase y por impedir la fomación de radicales libres intracelulares [5, 17, 19].

Cuando las células ciliadas externas son sometidas a un "stress oxidativo", ocurre la peroxidación aldeído lipídica con generación de 4-hdróxinonal que es un mediador de la apoptosis celular para neuronas de la audición y células ciliadas. Así, los mecanismos de otoprotección deberían prevenir la formación de oxígeno reactivo, neutralizar productos tóxicos de la peroxidación aldeído lipídica o bloquear los daños en las células sensoriales que las llevarían la apoptosis [5].

De entre todas las drogas probadas hasta el momento, demostraron evidencias de otoprocción substancias como los tióles, compuestos sulfurados que son quelantes de metales tutear como carreadores de radicales libres intracelulares. Se mostraron efectivos en estudios en plantillas animáis el tiosulfato del sodio y a d-metionina. Estudios clínicos aún son restrictos, por no saberse exactamente como tales agentes hay entergido con drogas como la cisplatina [27, 28, 29, 30, 31, 32].

Los radicales libres y especies reactivas de oxígeno son producidos continuamente en el organismo tanto en situaciones de salud como de enfermedad, son importantes "sinalizadores" para otras reacciones intracelulares o tutéan como agentes bactericidas. Su producción depende de un equilibrio entre producción y la remoción del oxígeno reactivo y de nitrogênio, con sus niveles controlados por las enzimas superóxido dismutase y glutatión peroxidase y compuestos de bajo peso molecular como la vitamina E y el ácido ascórbico. Los radicales libres intracelulares comprometen los mecanismos de reparación del DNA y la producción de proteínas y de los fosfolipides de membrana [33, 34, 35, 36].

Estudios de la década de 80 proponen la utilización de substancias que puedan tutear como otoprotector. A continuación son descritas algunas drogas que presentaron potencial efecto otoprotector en investigaciones realizadas en animales y que podrían ser promissoras en pruebas clínicos:

1.1. Fosfomicina

La fosfomicina es un antibiótico derivado del ácido fosfónico, que resulta en efectiva otoprotección a antibióticos aminoglicosídeos, protección esta que es dosis dependiente o dosis limitante a los efectos ototoxicos y nefrotóxicos de la cisplatina. Estudios apuntan para su utilización en humanos para prevenir la ototoxicidad y nefrotoxicidad a la cisplatina, estos estudios que la fosfomicina no altera el potencial antitumoral de la cisplatina [36, 37].

1.2. Tiosulfato de sodio

El tiosulfato de sodio se conecta irreversiblemente con la cisplatina formando el complejo $Pt(S_2O_3)_4$. Debe ser administrado inmediatamente después de la infusión de la cisplatina para su neutralización. Los estudios electrofisiológicos y histopatológicos en animales muestran que el tiosulfato protege significativamente contra los daños cocleares tóxicos de la cisplatina, principalmente cuando administrado hasta 1 hora después de la cisplatina, interagiendo-si con ella lo que impide el contacto de la cisplatina con las células ciliadas externas y las células marginales de la stria vascularis, impidiendo la conexión de la cisplatina a macromoléculas intracelulares [30, 36].

Una comparación del tiosulfato de sodio con el dietilditiocarbamato, fosfomicina y amifostina, en cuanto a la tasa de otoprotección a los daños causados por la cisplatina, mostró que hubo 91% de protección para el tiosulfato de sodio, 68% de protección para el dietilditiocarbamato y 45 % para la fosfomicina y amifostina, sugiriendo la posible utilización del tiosulfato como promisor para la otoprotección [36].

1.3. Dietilditiocarbamato

El dietilditiocarbamato es un agente quelante de metales pesados con acción otoprotector a los efectos de la cisplatina en ratones. Utilizado en pacientes que recibían tratamiento antitumoral con cisplatina se mostró efectivo parcialmente y con efecto dosis dependiente, además de elevado índice de efectos colaterales, sin indicios clínicos de que el mismo podría interactuar y bloquear los efectos antineoplásicos de la cisplatina [36, 38].

1.4. *Derivados de las melanocortinas*

Son agentes utilizados como neuroprotectores, como las melanocortinas y la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), en particular su péptido análogo ORG2766. 40% de los animales que recibieron elevadas dosis ototóxicas de cisplatina fueron protegidos, presentando resultados satisfactorios en cuanto a evaluación electrofisiológica de la audición y en estudios por microscopía óptica, no siendo evidenciado lesión celular significativa [39, 40, 41, 42, 43].

1.5. *D-metionina y l-metionina*

La D-metionina, un compuesto sulfurado, con afinidad de conexión a la cisplatina, fue utilizado en ratones tratados con elevadas dosis de cisplatina (16 mg/Kg DU), evaluados por potenciales evocados auditivos del tronco cerebral y por microscopía electrónica de varrido y administrada 30 minutos después de la cisplatina en la dosis de 300 mg/Kg protegió significativamente las células ciliadas externas, con reducción de la mortalidad de los animales, protegiéndolos cuánto de la pérdida de peso.

Estudios posteriores con la D-Metionina y L-Metionina mostraron excelente acción otoprotector por la cisplatina, pero con reducción significativa de la potencia en la actividad antineoplásica de la cisplatina [28].

La aplicación en el oído medio de D-metionina tópica, junto de la ventana redonda fue significativa a los efectos ototoxicos de la cisplatina a las células ciliadas cocleares y posibilita evitar los efectos sistémicos de estas drogas así como interferir con el potencial antineoplásico de la cisplatina.

1.6. *L-N-acetil cisteína*

La L-N-acetilcisteína en neuronas de la audición y células ciliadas externas sensoriales, mostró protección efectiva a ambos. Es una droga del grupo de los tioles, con potencial efecto antioxidante y que promueve aumento en los niveles del glutathione intracelular [44, 45].

1.7. *Dexametasona*

La utilización de dexametasona intratimpanica se mostró eficiente agente otoprotector a los efectos ototoxicos de la cisplatina en estudios en cobayas y

de fácil aplicación fue efectiva cuando administrada 1 hora antes de la aplicación sistémica de cisplatina, con protección anatómica y funcional. La posibilidad de aplicación intratimpanica minimiza los efectos ototoxicos de la cisplatina sin interferir con sus efectos quimioterápicos. Algunos estudios muestran la efectiva otoprotección de la dexametasona asociada a la vitamina E, dos sustancias que tutearían como antioxidantes y anti radicales libres intracelular que también tutéan mejorando los efectos nefrotóxicos y el daño a las células del endotelio en animales tratados con cisplatina [46, 47].

1.8. Salicilato de sodio

El salicilato de sodio es una droga sabidamente ototóxica dependiendo de la dosis utilizada. La dosis de 100 mg/Kg subcutanea atenuó en 80% la ototoxicidad de la gentamicin en cuanto a la pérdida de células ciliadas externas cocleares. El salicilato tutéa como quelante de hierro, eliminando radicales libres tóxicos, alem de eso, el salicilato poder ser oxidado por el quelante de hierro 2,3-dihidroxibenzoato, que es una sustancia envuelta con el "stress oxidativo" celular.

La protección a los efectos ototoxicos de la cisplatina fue demostrada por medidas electrofisiologicas de los potenciales auditivos evocados del tronco cerebral, con reducción significativa de la pérdida de células ciliadas externas [48, 49].

El ion hierro está envuelto en la nefrotoxicidad de la cisplatina, así estudios demuestran la ocurrencia de otoprotección parcial cuando se administra un quelante de hierro como lo 2,2'- dipiridil. La ototoxicidad por la cisplatina es mediada por una vía hierro dependiente, asociada a un aumento en la formación de anions superoxidos en el interior de las células ciliadas externas de la cóclea.

1.9. Extracto de Ginkgo Biloba

El extracto seco de ginkgo biloba mostró efecto otoprotector a los daños causados en las células ciliadas externas por la cisplatina en estudios de inmunohistoquímica, medidas del potencial de acción de la audición, PEATE y de microscopia electrónica de varrido. Este efecto protector ocurriría porque la ginkgo biloba reduce la peroxidación lipidica y tutéa removiendo del medio intracelular anions superoxidos y radicales libres [50, 51].

1.10. *Amifostina*

La amifostina (WR - 2721) es una droga del grupo de los tiofosfatos inorganicos, utilizada como protector a las radiaciones electromagneticas, siendo demostrada a nefroprotección la cisplatina sin alterar su función antitumoral. Estudios en humanos relatan discreta reducción de la ototoxicidad de la cisplatina en pacientes tratados con amifostina, con mantenimiento de sus importantes efectos colaterales, lo que podría ser un factor de limitación de su aplicación clínica. La amifostina tutearía por conexión en las derivaciones activas de los antineoplasicos, no estando completamente esclarecida suya influéncia en la eficacia de la quimioterapia, así, ella ha sido utilizada como protector a los efectos de la radioterapia [52, 53].

1.11. *Lactato*

La solución de Ringer-Lactato se mostró protector a la ototoxicidad causada por la cisplatina en animales cuando administrada por la vía transtimpanica. El isótopo de la enzima lactato deshidrogenase (LDH-H) ha sido descrita como un marcador de resistencia a la cisplatina en múltiples tipos de tumores. Encontrada en las células ciliadas externas cocleares y en la perilinfa la LDH convierte el lactato en piruvato, generando nicotinamida adenina dinucleotideo (NADH), que es un potente antioxidante endogeno. La solución de Ringer-Lactato con 28 mEq/L de lactato generalmente es utilizada en la hidratación del paciente que será sometido a la quimioterapia con cisplatina [36].

1.12. *Otros agentes*

Diversas sustancias han sido probadas como agentes otoprotectores, el acido 4-metiltiobenzóico y el acido pantotenico han demostrada protección la ototoxicidad por la cisplatina por tutear en el sistema antioxidante coclear [54].

Otras sustancias como Lazaróides (U-743899), que son los 21-aminoesteróides, sin acción glicocorticoide y presentan potencial efecto otoprotector a cisplatina, tutéan inibindo la peroxidación lipidica, carreando radicales libres tóxicos intracocleares [55].

El acido lipoico y el Ebselen son sustancias antioxidantes que también fueron demostradas con agentes potencialmente otoprotectores, dosis dependientes, a los efectos ototoxicos por la cisplatina [27].

Drogas como el Acuval 400, un integrador alimenticio de la coenzima Q10 que tutéa como antioxidante, mostró potencial efecto otoprotector en animales sometidos a ruido lesivo.

La oxigenoterapia hiperbárica consiste en proveer un suprimiento adecuado de oxígeno, evitándose, así, el stress oxidativo secundario al cuadro de hipoxia coclear, con eventual muerte celular de células inicialmente no lesionadas, pudiendo ser utilizada como agente otoprotector a la ototoxicidad de la cisplatina y al ruido [56, 57].

2. Implicaciones futuras del desarrollo de Otoprotectores

Muchos agentes con potencial otoprotector han sido probados en plantillas animales, necesitando la transposición de tales estudios para la fase clínica. La utilización sistémica de drogas otoprotectoras depende de la alta concentración de la droga otoprotectora para transponer la barrera sangre – oído interno (stria vascularis), resultando en otoprotección. La droga otoprotectora sistémica puede interferir con la acción de la droga a que se pretende protección a punto de inhibir su actividad primaria, inutilizándola, como en el caso de antineoplásicos,

Substancias como la amifostina, WR-1065, N-acetilcisteína, d-metionina, tiossulfato de sodio y erdoesteina que sabidamente forman un complejo con la cisplatina por la presencia de tioles en su estructura molecular, así como drogas que contienen selênio, como el ebselen y alopurinol, podrían interferir en su actividad antitumoral. La estrategia para minimizar los efectos sistémicos es la perfusión intratimpanica, la via de aplicación transtimpánica, del agente otoprotector, basada en el principio de permeabilidad de la membrana de la ventana redonda, con la ventaja de permitir la infusión de altas concentraciones de los compuestos para el oído interno, sin acción sistémica interfiriendo en otros órganos, evitando, así, los efectos colaterales sistémicos e interacción con otras drogas. La difusión de la droga por la membrana de la ventana redonda y para los líquidos cocleares, depende de características específicas del fármaco como su liposolubilidad, peso molecular bajo y carga eléctrica, además de la ausencia de potenciales bloqueos a la ventana redonda, como fibrosis y cicatrices. Para la administración intratimpânica se deben considerar substancias con bajo peso molecular como, por ejemplo, el lactato [27, 58].

Otro aspecto importante de la administración sistémica del otoprotector a ser considerado es la correlación entre la dosis administrada en animales y la necesaria en humanos para obtenerse el mismo efecto otoprotector, como en el caso del salicilato de sodio, n-acetilcisteína y vitamina E. Altas dosis del salicilato pueden interferir con la función renal aumentando la nefrotoxicidad de drogas como la cisplatina.

Drogas antineoplásicas son anchamente utilizadas para el tratamiento del cáncer en adultos y en niños, aumentando su sobrevida, favoreciendo una mayor incidencia de sus efectos colaterales de entre los cuales la ototoxicidad, que lleva a la pérdida de la audición irreversible, bilateral, para las altas frecuencias (4KHz -8KHz). Muchos estudios han identificado drogas potencialmente otoprotectors, necesitando, en el momento, de estudios clínicos que permitan su utilización en humanos.

3. Autodefesa celular; habituación y regeneración celular

Después de 8 semanas de una lesión ototóxica por la cisplatina ocurre una mejora en los potenciales auditivos con la formación de nuevas células ciliadas externas o reparación de las células ciliadas externas lesionadas, lo que sinaliza para la capacidad de recuperación espontanea de las células ciliadas externas lesadas, sugiriendo un mecanismo de autodefesa. Neuropeptidos, por presentar un potencial de otoprotección y estimulen la recuperación espontanea de las células ciliadas externas podrían ser agentes con perspectivas de aplicación. Dosis bajas no cocleotóxicas de un agente ototóxico (amicacina o Cisplatina) utilizadas previamente a la dosis elevadas sabidamente ototóxicas protegen las células ciliadas externas, lo que sugiere la posibilidad de un mecanismo de autodefesa o adaptación de las mismas a las agresiones inducidas por agentes ototóxicos. Los mecanismos antioxidantes de las células ciliadas externas “activados” por dosis bajas no lesivas llevarían a uno preparo de la célula para recibir una carga mayor del agente ototóxico lesivo. Estos estudios muestran evidencias de un mecanismo de autodefesa de las células ciliadas cocleares contra las alteraciones anatómicas y estructurales de las mismas [59, 60, 61, 62, 63, 64, 65].

Hace más de veinte años fue demostrado que las aves pueden regenerar sus células ciliadas cocleares después de daños de ruido o tratamiento con agentes ototóxicos. A pesar de la complejidad estructural del órgano de Córti, entender

como la regeneración estructural y funcional ocurre puede llevar al desarrollo de terapias para el tratamiento de pérdida de la audición neurosensorial en humanos. La regeneración de las estructuras celulares del oído interno puede permitir el restablecimiento de la función auditiva y dos estrategias son descritas en la literatura que buscan un tratamiento para las pérdidas de la audición sensorineurales, la utilización de agentes otoprotectores y la regeneración, que es definida como la sustitución de las células ciliadas cocleares lesadas restableciendo su conexión con el sistema nervioso céntrico a través de las neuronas auditivos primarios [66, 67].

En las aves, la muerte celular programada induce a las células soportes adyacentes la regeneración para sustituir las células ciliadas perdidas. Aunque las células ciliadas de la cóclea de mamíferos sufran apoptosis en respuesta a daños causados por el ruido o por drogas ototóxicas, las células soportes no poseen la capacidad de regenerarse [67, 68].

En los mamíferos, la producción de células ciliadas y células soporte ocurre solamente en el periodo embrionario. Recientemente fue demostrado la presencia de células progenitoras en el órgano de Corti maduro, además del desarrollo de herramientas moleculares que permitieron la comprensión de las vías de señalización intracelulares que llevan a la supervivencia o muerte de neuronas auditivos así como la identificación de nuevos agentes *farmacológicos, de administración local, que promueven la sobrevivencia de las neuronas auditivos en enfermedades de la oreja interna [68, 69, 70].

Estudios con factores de crecimiento durante el desarrollo del órgano de Corti tienen señalizado para la posibilidad de mantenimiento o regeneración de neuronas auditivos. Factores neurotróficos permitieron la regeneración de neuronas auditivos maduros *in vitro* y *in vivo*, siendo posible aplicar tales factores a las células ciliadas del órgano de Corti en cultura a través de la utilización de ácido retinóico y factor transformador alfa de crecimiento, abriendo perspectivas clínicas para la regeneración de la oreja interna. Experimentos actuales sobre terapia genética con la manipulación de genes y trasplante de células-tronco sugieren que la regeneración de la cóclea de mamíferos puede ser posible, suministrando una herramienta terapéutica para pérdida auditiva en humanos [9, 71, 72, 73].

4. Referencias

1. Laurell, G.; Engström, B.; Bagger-Sjöback, D. Oto-toxicity of Cisplatin. *Int. J. Androl.* 10: 359-362: 1987.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.1987.tb00203.x>
• PMID:3583423
2. Matz, G.J. Aminoglicosyde cochlear ototoxicity. *Oto. Clin. NA* 1993; 26: 705-712.
3. Powis, G.D.; Hacker, M.P. The Toxicity of anticancer drugs. Peragamon Press, New York, Pp 82 - 105, 1991.
4. Sha, S.H.; Schacht, J. Salicylate attenuates Gentamicin induced ototoxicity. *Lab. Invest;* 79(7):807-813; 1999.
• PMID:10418821
5. Ravi, R.; Somani S.M.; Rybak, L.P. Mechanism of cisplatin ototoxicity: antioxidant system. *Pharmacology & Toxicology.* 76: 386 - 394. 1995.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0773.1995.tb00167.x>
• PMID:7479581
6. Rosenberg, B. Clinical aspects of platinum anticancer drugs. In: *Metal Ions in Biological Systems*, New York. Basel Marcel Dekker, Inc, Vol 12: 127-196, 1980.
7. Rosenberg, B. Fundamental studies with cisplatin. *Cancer;* 55:2303-2346, 1985.
• [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19850515\)55:10<2303::AID-CNCR2820551002>3.0.CO;2-L](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19850515)55:10<2303::AID-CNCR2820551002>3.0.CO;2-L)
8. Stengs, C.H.; Klis, S.F.; Huizing, E.H.; Smoorenburg, G.F. Cisplatin ototoxicity. An electrophysiological dose-effect study in albino guinea pigs. *Hear Res;* 124(1-2):99-107, 1998.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955\(98\)00129-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955(98)00129-4)
9. Van Den Berg, J.H.; Beijnen, J.H.; Balm, A.J.M. et al. Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treatment Reviews.* 32:390- 397, 2006.
• <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.04.011>
• PMID:16781082
10. Yung, M.W.; Dorman, E.B. Electrocochleography during intravenous infusion of cisplatin. *Arc. Otolaryngol. Head neck Surg.* 112(8):823-6, 1986.
• <http://dx.doi.org/10.1001/archotol.1986.03780080023004>
• Simpson, T.H.; Schwan, S. A.; Rintelmann, W.F. Audio-metric Test Criteria in the detection of Cisplatin Oto-toxicity. *J Am Acad Audiol;* 3(3): 176 - 85, 1992.
• PMID:1581592
12. Kemp, D.T.; Siobhan, R.; Bray, P. A guide to effective use of otoacoustic emissions. *Ear Hear;* 11(2):93-105. 1990.
• <http://dx.doi.org/10.1097/00003446-199004000-00004>
• PMID:2340969
13. Jero, J.; Coling, D.E.; Lalwani, A.K. The use of Preyer's reflex in evaluation of hearing in mice. *Acta Otolaryngol.* Jul;121(5):585-9, 2001.
14. Allen, G.C.; Tiu, C.; Koike, K.; Ritchey, A.K.; Kurs-Lasky, M.; Wax, M.K. Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg;*118(5):584-8, 1998.
• PMID:9591854
15. Barron, S.E.; Daihneault, E. A. Effect of cisplatin on hair cell Morphology and lateral wall Na-K-ATP ase activity. *Hear Res.* 26: 131-137, 1987.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955\(87\)90104-3](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955(87)90104-3)
16. Dehne, N.; Lautermann, J.; Petrat, F.; Rauen, U.; de Groot, H. Cisplatin ototoxicity: involvement of iron and enhanced formation of superoxide anion radicals. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1;174(1):27-34, 2001.
17. Evans, P.; Halliwell, B. Free radicals and hearing. Cause, consequence, and criteria. *Ann N Y Acad Sci.* 28;884:19-40, 1999.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08633.x>
18. Harder, H.C.; Rosenberg, B. Inhibitory effects of anti-tumo platinum compounds on DNA, RNA and protein syntheses in mammalian cells in vitro. *Int. J. Cancer;* 6: 207-216, 1970
• <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.2910060207>
• PMID:5479434
19. Huang, T.; Cheng, A.G.; Tupak, H.; Liu, W.; Kim, A.; Staecker, H.; Lefebvre, P.P.; Malgrange, B.; Kopke, R.; Moonen, G.; Van De Water, T.R. Oxidative stress-induced apoptosis of cochlear sensory cells: otoprotective strategies. *Int J Dev Neurosci;*18(2-3):259-70, 2000.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0736-5748\(99\)00094-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0736-5748(99)00094-5)
20. McAlpine, D.; Johnstone, B.M. The ototoxic mechanism of cisplatin. *Hear Res.* 47:191 - 203: 1990.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955\(90\)90151-E](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955(90)90151-E)

21. De Laurents, A.; De Capua, B.; Barbieri, M.T.; Bellussi, L.; Passali, D. ABR Evaluation of ototoxicity in cancer patients receiving cisplatin or carboplatin. *Scand Audiol*; 28(3):139-143, 1999.
• <http://dx.doi.org/10.1080/010503999424707>
22. Fausti, S. A.; Frey, R.H.; Henry, J.A.; Olson, D.J.; Schaffer, H.I. Early detection of ototoxicity using high-frequency, tone burst evoked auditory brainstem responses. *J Am Acad Audiol*; 3(6):37-40, 1992.
23. Laurell, G.; Bagger-Sjöbäck. Dose Dependent inner ear changes after I.V. administration of cisplatin. *J. Otolaryngol*. 20:158-167. 1991.
• PMID:1870163
24. Lautermann, J.; Song, B.; McLaren, J.; Schacht, J. Diet is a risk factor in cisplatin ototoxicity. *Hear Res*. 88:47-53. 1995.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955\(95\)00097-N](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955(95)00097-N)
25. Nagy, J.L.; Adelstein, D.J.; Newman, C.W.; Rybicki, L.A.; Rice, T.W.; Lavertu, P. Cisplatin ototoxicity: the importance of baseline audiometry. *Am J Clin Oncol*; 22(3):305 - 8, 1999.
• <http://dx.doi.org/10.1097/00000421-199906000-00020>
• PMID:10362343
26. Neubert, D. Significance of pharmacokinetic variables in reproductive and developmental toxicity. *Xenobiotica*; 18(suppl. 1):45 - 58. 1998.
27. Rybak, L.P.; Somani, S. Ototoxicity. Amelioration by protective agents. *Ann N Y Acad Sci*. 28;884:143-51, 1999.(a)
28. Ravi, R.; Rybak, L.P.; Somani, S.M. Relationship of pharmacodynamic effects of cisplatin to the glutathione levels in the cochlea, inferior colliculus and kidney. *Pharmacologist*; 33:402. 1991.
27. Cascella V, Giordano P, Hatzopoulos S, Petruccioli J, Prosser S, Simoni E, Astolfi L, Fetoni AR, Skarżyński H, Martini A. A new oral otoprotective agent. Part 1: Electrophysiology data from protection against noise-induced hearing loss. *Med Sci Monit*. 2012;18(1):1-8.
• <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.882180> PMID:PMc3560681
28. Campbell, K. C.; Rybak, L.P.; Meech, R.P.; Hughes, L. D-Methionine provides excellent protection from cisplatin ototoxicity in the rat; *Hear Res*; 102(1-2):90, 1996.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955\(96\)00152-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955(96)00152-9)
29. Elferink, F.; Van der Vijgh, W.J.; Klein, I.; Pinedo, H.M. Interaction of cisplatin and carboplatin with sodium thiosulfate: reaction rates and protein binding. *Clin. Chem*; 32:641-645, 1986.
• PMID:3513991
30. Muldoon, L.L.; Pagel, M.A.; Kroll, R.A.; Brummett, R.E.; Doolittle, N.D.; Zuhowski, E.G.; Egorin, M.J.; Newwelt, E.A. Delayed administration of sodium thiosulfate in animal models reduces platinum ototoxicity without reduction of antitumor activity. *Clin Cancer Res*; 6(1): 309-315, 2000.
• PMID:10656463
31. Reser, D.; Rho, M.; Dewan, D.; Herbst, L.; Li, G.; Stupak, H.; Zur, K.; Romaine, J.; Frenz, D.; Goldbloom, L.; Kopke, R.; Arezzo, J.; Van De Water, T. L.- and D- Methionine provide equivalent long term protection against CDDP- induced ototoxicity in vivo, with partial in vitro and in vivo retention of antineoplastic activity. *Neurotoxicology*; 20(5):731-48, 1999.
• PMID:10591510
32. Saito, T.; Zhang, Z.J.; Manabe, Y.; Ohtsubo, T.; Saito, H. The Effect of Sodium Thiosulfate on Ototoxicity and Pharmacokinetics After Cisplatin Treatment in Guinea Pigs. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 254(6):281-6, 1997.
• <http://dx.doi.org/10.1007/BF02905989>
• PMID:9248736
33. Rybak, L.P.; Whitworth, M.A.; Somani, S. Application of Antioxidants and Other Agents to Prevent Cisplatin Ototoxicity. *The Laryngoscope* 109: 1740 - 1744. Nov. 1999.
34. Song, B.B.; Schacht, J. Variable efficacy of radical scavengers and iron chelators to attenuate gentamicin ototoxicity in guinea pig in vivo; *Hearing Res*; 94:87-93; 1996.
• [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955\(96\)00003-2](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955(96)00003-2)
35. Paksoy M, Ayduran E, Sanlı A, Eken M, Aydın S, Oktay ZA. The protective effects of intratympanic dexamethasone and vitamin E on cisplatin-induced ototoxicity are demonstrated in rats. *Med Oncol*. 2011;28(2):615-21.
36. Kaltenbach, J.A.; Church, M.W.; Blakley, B.W.; Mc Caslin, D.L.; Burgio, D.L. Comparison of five agents in protecting the cochlea against the ototoxic effects of cisplatin in the hamster. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 117(5):493-500, 1997.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0194-5998\(97\)70020-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0194-5998(97)70020-2)

37. Jordan, J.A.; Schwade, N.D.; Truelson, J.M. Fosfomycin does not inhibit the tumoricidal efficacy of cisplatin. *The Laryngoscope*; 109(8):1259-62, 1999.
• <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-199908000-00014>
• PMID:10443830
38. Berry, J.M.; Jacobs, C.; Sikic, B.; Halsey, J.; Borch, R.F. Modification of cisplatin toxicity with diethyldithiocarbamate. *J Clin Oncol*; 8(9):1585-m 90, 1990.
39. Stengs, C.H.M.; Klis, S.F.L.; Huizing, E.H.; Smoorenburg, G.F. Protective Effects of a Neurotrophic ACTH (4-9) Analog on Cisplatin Ototoxicity in Relation to the Cisplatin Dose: An Electrocochleographic Study in Albino Guinea Pigs. *Hearing Res.* 124: 108-117. 1998.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955\(98\)00130-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955(98)00130-0)
40. Lopez-Gonzalez MA, Guerrero JM, Rojas F, Delgado F. Ototoxicity caused by cisplatin is ameliorated by melatonin and other antioxidants. *J Pineal Res*; 28(2):73-80, 2000.
• <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-079X.2001.280202.x>
• PMID:10709968
41. Heijmen, P.S.; Klis, S.F.; De Groot, J.C.; Smoorenburg, G.F. Cisplatin ototoxicity and the possibly protective effect of alpha-melanocyte stimulating hormone. *Hear Res*;128(1-2):27-39, 1999.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955\(98\)00194-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955(98)00194-4)
42. Cardinaal, R.M.; Groot, J.C.M.J.; Huizing, E.H.; Veldman, J.E.; Smoorenburg, G.F. Histological effects of Co-administration of an ACTH(4-9) analog, ORG 2766, on cisplatin ototoxicity in the albino guinea pig. *Hearing Res.*144: 157-167, 2000 b.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955\(00\)00061-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955(00)00061-7)
43. Hamers, F.P.; Klis, S.F.; Gispen, W.H.; Smoorenburg, G.F. Application of a neuroprotective ACTH (4-9) analog to affect cisplatin ototoxicity: an electrocochleographic study in guinea pigs. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 251(1):23-9, 1994.
• <http://dx.doi.org/10.1007/BF00175953>
• PMID:8179863
44. Feghali, J.G.; Liu, W.; Van De Water, T.R. L-n-acetyl-cysteine protection against cisplatin-induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *The Laryngoscope*; 111(7):1147- 50, 2001.
• <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200107000-00005>
• PMID:11568534
45. Choe, W.T.; Chinosornvatana, N.; Chang, K.W. Prevention of cisplatin ototoxicity using transtympanic N-acetylcysteine and lactate. *Otol. Neurotol.* 25(6):910-5. 2004.
• <http://dx.doi.org/10.1097/00129492-200411000-00009>
• PMID:15547419
46. Shafik AG, Elkabarity RH, Thabet MT, Soliman NB, Kalleny NK. Effect of intratympanic dexamethasone administration on cisplatin-induced ototoxicity in adult guinea pigs. *Auris Nasus Larynx.* 2012 Aug 9. [Epub ahead of print]
• <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-010-9477-4>
47. Murphy D, Daniel SJ. Intratympanic dexamethasone to prevent cisplatin ototoxicity: a guinea pig model. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(3):452-7.
• <http://dx.doi.org/10.1177/0194599811406673>
• PMID:21521888
48. de Almeida-Silva I, de Oliveira JA, Rossato M, Salata FF, Hyppolito MA. Spontaneous reversibility of damage to outer hair cells after sodium salicylate induced ototoxicity. *J Laryngol Otol.* 2011;125(8):786-94.
• <http://dx.doi.org/10.1017/S002221511000612>
• PMID:21781353
49. Hyppolito MA, de Oliveira JA, Rossato M. Cisplatin ototoxicity and otoprotection with sodium salicylate. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(9):798-803.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-006-0070-6>
• PMID:16758221
50. Hyppolito MA, de Oliveira AA, Rossato M, Holanda, F. Ototoxicidade da cisplatina e otoproteção pelo extrato de ginkgo biloba às células ciliadas externas: estudo anatômico e eletrofisiológico. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2003, 69(4):504-11.
51. Fukaya, H.; Kanno, H. Experimental studies of the protective effect of ginkgo biloba extract (GBE) on cisplatin-induced toxicity in rats. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*; 102(7):907-17, 1999.
• <http://dx.doi.org/10.3950/jibiinkoka.102.907>
• PMID:10459293
52. Foster Nora, J.A.; Siden, R. Amifostin for protection from antineoplastic drug toxicity. *Am J Health Syst Pharm*; 54:787-800; 1997.
• PMID:9099346

53. Hyppolito MA, de Oliveira AA, Lessa RM, Rossato M. Amifostine otoprotection to cisplatin ototoxicity: a guinea pig study using otoacoustic emission distortion products (DPOEA) and scanning electron microscopy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005; 71(3):268-73.
• PMID:16446928
54. Kamimura, T.; Whitworth, C.A.; Rybak, L.P. Effect of 4-methylthiobenzoic acid on cisplatin-induced ototoxicity in the rat. *Hear Res*; 131(1-2):117-27, 1999.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955\(99\)00017-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955(99)00017-9)
55. Hori, H.; Kanno, H. Na Experimental Study of the Protective Effect of Lazaroid (U-74389G) on Cisplatin Induced Toxicity. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*; 102(1):8-18, 1999.
• <http://dx.doi.org/10.3950/jibiinkoka.102.8>
• PMID:10067316
56. Yassuda CC, Righetti AE, Cury MC, Hyppolito MA, Oliveira JA, Féres O. The role of hyperbaric oxygen therapy (hot) as an otoprotection agent against cisplatin ototoxicity. *Acta Cir Bras*. 2008;23 Suppl 1:72-6
• <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502008000700013>
• PMID:18516452
57. Colombari GC, Rossato M, Feres O, Hyppolito MA. Effects of hyperbaric oxygen treatment on auditory hair cells after acute noise damage. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(1):49-56.
• <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-010-1338-4>
• PMID:20652293
58. Kohn, S.M.; Fradis, J.; Zidan, L. Podoshin, E. Robinson & I. Nir. Cisplatin ototoxicity in guinea pigs with special reference to toxic effects in the stria vascularis. *Laryngoscope*. 8; 885 - 871. 1988.
59. Körbes D, Silveira AF, Hyppolito MA, Munaro G. Organophosphate-related ototoxicity: Description of the vestibulocochlear system ultrastructural aspects of guinea pigs. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010 Mar-Apr;76(2):238-44.
• <http://dx.doi.org/10.1590/S1808-86942010000200015>
• PMID:20549086
60. Gao, W.Q. Role of neurotrophins and lectins in prevention of ototoxicity. *Ann N Y Acad Sci*. 28;884:312-27, 1999.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08651.x>
61. Cardinaal, R.M.; Groot, J.C.M.J.; Huizing, E.H.; Veldman, J.E.; Smoorenburg, G.F. Cisplatin-induced ototoxicity: morphological evidence of spontaneous outer hair cell recovery in albino guinea pigs? *Hearing Res*. 144:147-156. 2000 c.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955\(00\)00060-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955(00)00060-5)
62. Maudonnet EN, de Oliveira JA, Rossato M, Hyppolito MA. Gentamicin attenuates gentamicin-induced ototoxicity - self-protection. *Drug Chem Toxicol*. 2008;31(1):11-25.
• <http://dx.doi.org/10.1080/01480540701688287>
• PMID:18161505
63. Oliveira JA, Canedo DM, Rossato M, Andrade MH. Self-protection against aminoglycoside ototoxicity in guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Sep;131(3):271-9, 2004.
64. Smoorenburg, G.F.; De Groot, J.C.; Hamers, F.P.; Klis, S.F. Protection and spontaneous recovery from cisplatin-induced hearing loss. *Ann N Y Acad Sci*. 28;884:192-210, 1999.
• <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08642.x>
• PMID:20300971
65. Stengs, C.H.M.; Klis, S.F.L.; Huizing, E.H.; Smoorenburg, G.F. Cisplatin-induced Ototoxicity. Electrophysiological Evidence of Spontaneous Recovery in the Albino Guinea Pig. *Hear Res*; 11(1-2): 103 - 13, 1997.
• [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955\(97\)00095-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955(97)00095-6)
66. Lefèbvre P, Malgrange B, Van de Water T, Moonen G, Jean Marquet Award. Regeneration of the neurosensory structures in the mammalian inner ear. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1997;51(1):1-10.
• PMID:9105475
67. Lefèbvre P, Malgrange MB, Moonen MG. Regeneration of hair cells and auditory neurons in the ear. *Bull Mem Acad R Med Belg*. 2008;163(7-9):391-6; discussion 397.
• PMID:19445109
69. Ciges, M.; Fernandez, F.C.; Crespo, P.V.; Campos A. Pantothenic acid and coenzyme A in experimental cisplatin induced ototoxia. *Acta Otolaryngol*; 116(2): 263-268; 1996.
• <http://dx.doi.org/10.3109/00016489609137837>
• PMID:8725528
70. Demarco RC, Rossato M, de Oliveira JA, Hyppolito MA. Histological effects of intratympanic gentamicin on the vestibular organ of guinea pigs. *J Laryngol Otol*. 2011;125(4):357-62.
• <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215110002306>

• PMID:21054910

71. Zenner, H.P.; Keiner, S.; Zimmermann, U. Specific glutathione-SH inhibition of toxic effects of metabolised gentamicin on isolated guinea pig hair cells. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 251:84-90.1994.

72. Blakley, B.W.; Cohen J.I.; Doolittle, N.D.; Muldoon, L.L.; Campbell, K.C.; Dickey, D.T.; Neuwelt, E.A. Strategies for prevention of toxicity caused by platinum - based chemotherapy: review and summary of the annual meeting of the Blood-brain barrier disruption program, Gleneden Beach, Oregon, March 10, 2001. *The Laryngoscope*; 112: 1997-2001, 2002.

73. Canedo, D.J.M. Auto defesa da cóclea contra agentes nocivos. Tese de Mestrado –área de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. 1999.

73. Cotanche DA. *J Commun Disord.* 2008 Sep-Oct;41(5):421-43. Epub 2008 Mar 25. Genetic and pharmacological intervention for treatment/prevention of hearing loss.

• <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcomdis.2008.03.004>

• PMID:18455177 PMCID:PMC2574670