

Prevención y diagnóstico precoz de la sordera por ototóxicos: recomendaciones CODEPEH 2020

Prevention and early diagnosis of ototoxic hearing loss: 2020 CODEPEH recommendations

Palabras clave

Ototoxicidad, monitorización de la ototoxicidad, cisplatino, aminoglucósidos, tratamiento, prevención.

Keywords

Ototoxicity, ototoxicity monitoring, cisplatin, aminoglycosides, treatment, prevention.

1. Introducción¹

Los medicamentos ototóxicos producen una alteración funcional y/o una degeneración celular de los tejidos del oído interno. La cocleotoxicidad se define como el daño que afecta al sistema auditivo dando como resultado una hipoacusia neurosensorial y/o acúfenos. La vestibulotoxicidad, que se puede asociar, está causada por la afectación del sistema vestibular y se manifiesta como vértigo, mareo y pérdida de equilibrio (Roland y Rutka, 2004). Los síntomas pueden aparecer tras haber finalizado el tratamiento o durante el mismo, y es más frecuente la afectación bilateral o asimétrica.

La hipoacusia permanente por ototoxicidad altera de forma significativa la calidad de vida del paciente y es especialmente perjudicial en el caso de los niños, antes y durante la adquisición del lenguaje, porque afecta a su desarrollo psicosocial y a su educación (Knight, 2005). En ocasiones se acompaña de acúfenos y de trastornos vestibulares, que se relacionan con un estrés considerable, ansiedad, depresión y pérdida de calidad de vida.

1. El presente documento de Recomendaciones CODEPEH 2020 ha sido elaborado en el marco del proyecto sobre Prevención y diagnóstico de la sordera por ototóxicos, que ha sido desarrollado por la Confederación Española de Familias de Personas Sordas-FIAPAS, en colaboración con la Comisión para la Detección Precoz de la Sordera Infantil-CODEPEH, con la coorganización del Real Patronato sobre Discapacidad.

Nota del editor: este artículo ha sido publicado en: Núñez, F. *et al.* (2020). Prevención y diagnóstico precoz de la sordera por ototóxicos. *Revista FIAPAS*, 175, 23 p. (separata).

Faustino Núñez Batalla
<fnunezb@uniovi.es>

Sociedad Española de Otorrinolaringología. España

Carmen Jáudenes Casaubón
<direccion@fiapas.es>

Confederación Española de Familias de Personas Sordas (FIAPAS). España

José Miguel Sequí Canet

Asociación Española de Pediatría. España

Ana Vivanco Allende

Asociación Española de Pediatría. España

José Zubicaray Ugarteche

Sociedad Española de Otorrinolaringología. España



Para citar:

Núñez, F. (2021). Prevención y diagnóstico precoz de la sordera por ototóxicos: recomendaciones CODEPEH 2020. *Revista Española de Discapacidad*, 9(2), pp. 155-178.

Doi: <<https://doi.org/10.5569/2340-5104.09.02.09>>

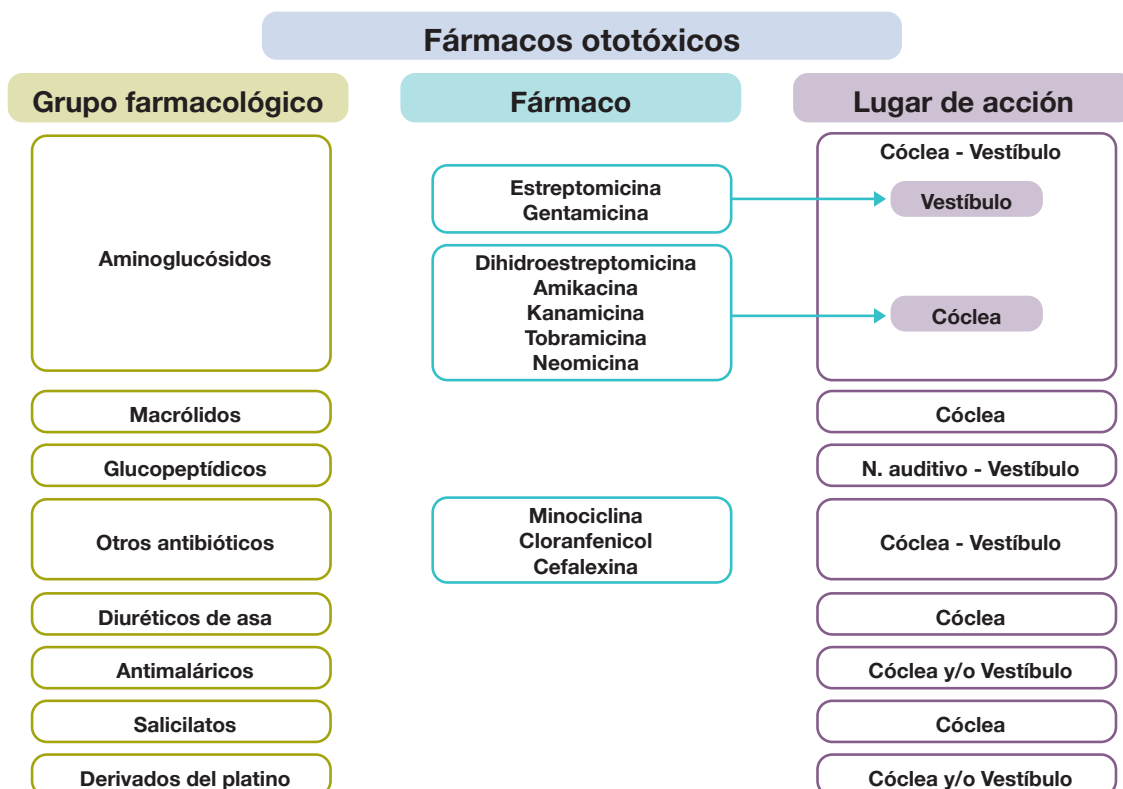


La hipoacusia derivada de los fármacos ototóxicos afecta inicialmente a las altas frecuencias del espectro auditivo, por lo que realizar audiometrías de alta frecuencia puede permitir evidenciar un daño ototóxico en un estadio subclínico. En este estadio, el paciente aún no ha notado ninguna dificultad auditiva. Dado que no se realizan de forma generalizada audiometrías pre y post tratamiento, las cuales son necesarias para evaluar la ototoxicidad, la incidencia real de la misma puede estar siendo subestimada (Abujamra *et al.*, 2013).

Los efectos de la ototoxicidad habitualmente son permanentes. Sin embargo, la ototoxicidad de los diuréticos de asa, de los antibióticos macrólidos y de la quinina normalmente desaparece una vez finalizado el tratamiento. La ototoxicidad de los salicilatos se presenta si existe sobredosificación y remite al cesar la toma del medicamento. En cambio, los derivados del platino, especialmente el cisplatino, y los antibióticos aminoglucósidos dañan de forma irreversible el oído interno (Truong *et al.*, 2007; Lanvers-Kaminsky *et al.*, 2017).

Entre los medicamentos considerados como ototóxicos se incluyen los antibióticos aminoglucósidos, glicopéptidos y macrólidos, quimioterápicos derivados del platino, diuréticos de asa, quinina y salicilatos. En la actualidad existen 600 fármacos que tienen un potencial ototóxico (Cianfrone *et al.*, 2011), si bien en este documento de recomendaciones de la CODEPEH se estudiarán los medicamentos ototóxicos más utilizados en pediatría, como son los antibióticos aminoglucósidos y los agentes quimioterápicos derivados de los platinos (Arslan *et al.*, 1999). En la tabla 1 se recoge una selección de los medicamentos ototóxicos más conocidos.

Tabla 1. Selección de medicamentos ototóxicos



Fuente: Cianfrone *et al.*, 2011.

La ototoxicidad se puede presentar a cualquier edad y, aunque suele estar bien documentada, la magnitud global del problema y su incidencia se desconocen por varios motivos. Entre otros, por la existencia de una variedad de criterios para definirla, por su variabilidad consecuencia de un amplio rango de reacciones a un fármaco en los diferentes grupos étnicos, por la utilización de diferentes protocolos audiológicos para su valoración y, también, debido a la ausencia de derivación a los servicios especializados por ser una complicación que no amenaza a la supervivencia, y que además puede ser reversible (Ganesan *et al.*, 2018).

La ototoxicidad relacionada con el cisplatino se suele presentar entre el 23 y el 50 % en adultos y en el 60 % en los niños (Knight *et al.*, 2005; Coradini *et al.*, 2007), pero con gran variabilidad entre los porcentajes registrados (del 1,7 % al 90,1 %). Sin embargo, ciertos estudios han observado alteraciones en los umbrales audiométricos hasta en el 100 % de los pacientes tratados con cisplatino (Bisht y Bist, 2011); mientras que se estima que esto ocurre en el 63 % de los que reciben antibióticos aminoglucósidos y en el 6-7 % de los tratados con furosemida (Rybak, 1993).

Además, la gravedad de la hipoacusia debida a la ototoxicidad parece ser acumulativa y dependiente de la dosis, estando también influida por otros factores como la edad, sexo, comorbilidades como el fallo cardíaco, renal, hipertensión, susceptibilidad genética, factores geográficos, tipo de fármaco, vía de administración, duración del tratamiento, biodisponibilidad e hipoacusia preexistente. La suma de factores de riesgo auditivo aumenta la posibilidad de ototoxicidad.

Un problema frecuente es el retraso en la detección de la hipoacusia causada por la ototoxicidad, ya que esta puede ser variable e inconsistente. A menudo progresa de forma indolente hasta que se ponen de manifiesto los importantes problemas de comunicación y de calidad de vida que ocasiona. Pero este impacto puede ser minimizado siguiendo un programa de monitorización audiológica de la ototoxicidad que permita la detección precoz y el tratamiento temprano de la misma (Ganesan *et al.*, 2018).

El hecho de que los niños que presentan una hipoacusia neurosensorial moderada o severa debida a la ototoxicidad muestren un deterioro significativo en su desarrollo global, en la adquisición de la lectura y el análisis matemático a los 5 años (Olivier *et al.*, 2019), y que estas secuelas puedan ser evitadas con el oportuno tratamiento audiológico, hace que la atención audiológica cobre gran relevancia desde el inicio del tratamiento ototóxico (Clemens *et al.*, 2019).

Con frecuencia, pérdidas auditivas similares o, incluso, audiogramas normales se relacionan con distintos grados de dificultad para la comunicación. La rehabilitación debe basarse más en las dificultades que se observen en la comunicación, que en los resultados audiométricos (Ganesan *et al.*, 2018).

Si a pesar de todas las medidas preventivas se presentase un daño ototóxico permanente, se ha de considerar la rehabilitación auditiva mediante dispositivos como audífonos, implantes y tecnologías u otros productos de apoyo a la audición, combinados con la intervención logopédica necesaria para atender al desarrollo del lenguaje oral y la comunicación.

El primer aspecto a analizar es que, a pesar de las recomendaciones, la vigilancia de la ototoxicidad infantil es insuficiente. Un 72 % de los pacientes considerados de riesgo han sido sometidos a test audiológicos durante el seguimiento y solamente un 43 % han sido seguidos con una monitorización audiológica completa antes y después del tratamiento (Weiss *et al.*, 2018).

Dado el gran número de medicamentos potencialmente ototóxicos, es poco realista plantearse una monitorización de cada uno de ellos. Sin embargo, la detección precoz de la ototoxicidad, aún antes de que los

pacientes la perciban, puede permitir tratamientos tempranos (por ejemplo, buscar alternativas terapéuticas, modificación de dosis y aplicación de sustancias protectoras) y minimizar, o incluso evitar, la progresión de la misma. Así, la monitorización audiológica debe ser un cuidado estándar de los pacientes que van a ser tratados con cisplatino o antibióticos aminoglucósidos, dado que dichos medicamentos pueden inducir una hipoacusia permanente (Brock *et al.*, 2012).

El presente documento de revisión y recomendaciones de la CODEPEH se enfoca a la detección precoz, profilaxis, otoprotección, seguimiento y tratamiento de la ototoxicidad por antibióticos aminoglucósidos y antineoplásicos derivados del platino en la población pediátrica.

2. Fisiopatología de la ototoxicidad

Hay varias clases terapéuticas implicadas en la ototoxicidad. Las principales son los antibióticos aminoglucósidos, los macrólidos, los salicilatos, los diuréticos de asa, algunos antimitóticos (sales de platino) y la quinina y sus derivados (Dulon *et al.*, 2013). Los fármacos ototóxicos representan una de las principales causas de sordera que pueden prevenirse (Yorgason *et al.*, 2006).

Los ototóxicos alcanzan el oído interno por la *stria vascularis* al ser transportados por la sangre o pueden difundirse a través de la ventana redonda hacia los tejidos cocleares tras una administración tópica o intratimpánica (Juhn *et al.*, 1981; Salt y Plontke, 2005), donde pueden dañar las células ciliadas internas, las células de soporte, las células del ganglio espiral y el nervio auditivo, aunque el daño de las células ciliadas es el efecto primario de la ototoxicidad.

Los de administración tópica puentean la barrera hemato-laberíntica (BHL) y acceden directamente al oído interno. Esto hace que la administración tópica incremente la concentración en el sitio de administración y aumente su absorción y toxicidad (Juhn *et al.*, 1981). La eliminación del fármaco mezclado con los fluidos del oído interno se lleva a cabo por la absorción de las células epiteliales de la *stria vascularis* y de las células oscuras de la cóclea y vestíbulo para después llevarlo al torrente sanguíneo.

Aminoglucósidos (AG)

Son un grupo de fármacos ampliamente usados en infecciones graves. Su acción es bactericida, con diversos puntos de acción, como son la alteración de la membrana plasmática, la absorción de drogas y la unión intracelular a subunidades ribosómicas y otra maquinaria celular (Davis, 1987). Los antibióticos aminoglucósidos actúan uniéndose directamente al ácido ribonucleico (ARN) ribosómico 16S en la subunidad 30S del ribosoma de la bacteria, interrumpiendo o terminando prematuramente la síntesis de proteínas.

Aunque pueden producir toxicidad renal y coclear, parece ser que no existe una relación entre la disfunción renal y el grado de pérdida auditiva que se produce (Dulon *et al.*, 1988; Hirvonen *et al.*, 2005). Existe una base genética para la pérdida auditiva inducida por aminoglucósidos, debida a mutaciones en el ARNr 12S humano (Jing *et al.*, 2015). Asimismo, hay que tener en cuenta que el aclaramiento de los aminoglucósidos

es más lento en el oído interno que en el suero y, por ello, existe una latencia en los efectos ototóxicos de los antibióticos aminoglucósidos, pudiendo observarse un inicio más tardío de la hipoacusia que se prolonga después de la interrupción del tratamiento. De esta forma, se recomienda monitorizar sus efectos ototóxicos en el paciente hasta al menos 6 meses después.

La toxicidad de los antibióticos aminoglucósidos varía en su predilección por la cóclea o por el vestíbulo. La gentamicina y la estreptomina son más vestíbulo-tóxicas y la dihidroestreptomina, la amikacina y la neomicina son fundamentalmente cocleotóxicas. Por potencia ototóxica, en orden decreciente, habría que mencionar: la neomicina, la gentamicina, la kanamicina, la tobramicina, la dihidroestreptomina, la amikacina y la netilmicina (Kotecha y Richardson, 1994).

La toxicidad coclear produce una pérdida de audición que generalmente comienza en las frecuencias agudas y se explica por la destrucción irreversible de las células ciliadas en el órgano de Corti, predominantemente en el giro basal de la cóclea. En el sistema vestibular, las células ciliadas de tipo I son más sensibles a la toxicidad de los antibióticos aminoglucósidos que las células ciliadas de tipo II (Hirvonen *et al.*, 2005).

Aunque los mecanismos exactos de la ototoxicidad no se conocen totalmente, se piensa que puede ser multifactorial, induciendo el daño a las células ciliadas sensoriales y no sensoriales por alterar funciones homeostáticas en el oído interno que modulan directamente la función de las mismas. También pueden producirse lesiones en la vía neural, desde la periferia del oído interno a la corteza cerebral, interrumpiendo percepción auditiva y vestibular. Los antibióticos aminoglucósidos se unen dentro de las células a numerosas proteínas, pudiendo implicar múltiples mecanismos, mediante los cuales estos fármacos pueden inducir la muerte de las células ciliadas (Kros y Steyger, 2019).

Numerosos estudios han demostrado que los antibióticos aminoglucósidos producen apoptosis activando las caspasas. Estudios en animales e in vitro han demostrado que, inhibiendo estas enzimas, se puede prevenir las lesiones ototóxicas de los antibióticos aminoglucósidos (Rizzi y Hirose, 2007).

Los antibióticos aminoglucósidos también pueden producir ototoxicidad si son administrados por vía local, aunque solo se observa si se emplean gotas en pacientes con perforación timpánica (Dulon *et al.*, 2013). Un estudio sobre ototoxicidad tópica con gentamicina y neomicina en la otitis media supurativa crónica demostró una alta tasa de afectación coclear y vestibular. Por ello, no se recomienda su utilización en estos procesos (Yorgason *et al.*, 2006). Solo se recomendaría el uso de antibióticos aminoglucósidos tópicos ante el fracaso de un tratamiento previo con agentes no ototóxicos, aunque su aplicación no debe prolongarse más de 10 días (Dulon *et al.*, 2013).

Platinos

La ototoxicidad del cisplatino aumenta con el nivel de cada dosis individual, la dosis acumulada de cisplatino, la irradiación craneal simultánea, la exposición al ruido, la administración conjunta de otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos, la discapacidad auditiva preexistente o la insuficiencia renal. A diferencia de los aminoglucósidos, los niños menores de 4 años de edad son los más susceptibles a la pérdida auditiva inducida por cisplatino en comparación con los más mayores.

Como numerosos pacientes con cáncer toleraron su terapia de cisplatino programada sin ningún signo de discapacidad auditiva y otros pacientes experimentaron ototoxicidad después de su primera dosis de cis-

platino, se fomentó la búsqueda de un marcador genético individual que predijera el riesgo de los pacientes (Lanvers-Kaminsky y Ciarimboli, 2017).

El transporte de cisplatino a través de la membrana celular se realiza por medio de transportadores de membrana CTR1. En condiciones fisiológicas el sustrato del CTR1 es el cobre monovalente (Cu^+), que es esencial para distintas reacciones enzimáticas (Holzer *et al.*, 2004). El cisplatino se liga con los mismos receptores ricos en metionina extracelulares que el Cu^+ , permitiendo de este modo su entrada en la célula. Además, se ha comprobado que la administración de sulfato de cobre de forma intratimpánica, un inhibidor del CTR1, puede prevenir la hipoacusia causada por el cisplatino (More *et al.*, 2010).

La ototoxicidad se produce en el núcleo de la célula, y se relaciona con el desencadenamiento por parte del fármaco de una cascada apoptótica (Forge y Li, 2000). Los moduladores claves de la apoptosis son una familia de quinasas conocidas como proteínquinas activadas por mitógenos (MAPK). Los productos de la vía apoptótica se translocan a las mitocondrias dando lugar a la liberación del citocromo C, que dispara la apoptosis dependiente de la caspasa (Lee *et al.*, 2004). El cisplatino causa el aumento de los niveles de ROS (especies reactivas de oxígeno), que también activan la vía apoptótica antes descrita (Watanabe *et al.*, 2003).

El daño de las células ciliadas de la cóclea es el responsable de la hipoacusia que causa esta ototoxicidad. Las células ciliadas externas de la espira basal de la cóclea son las inicialmente afectadas, lo que es consistente con la observación clínica de que las frecuencias agudas del espectro auditivo son las primeras en alterarse. Si continúa la exposición al cisplatino, el daño progresa a las espiras media y apical y a las células ciliadas internas, con lo que las frecuencias medias, que incluyen las frecuencias conversacionales, se alteran.

3. Estrategias de monitorización audiológica y seguimiento

Las técnicas de monitorización deben ser eficaces, sensibles y específicas para permitir: la comparación de los resultados audiológicos durante el curso del tratamiento ototóxico; la detección precoz de cambios en los umbrales auditivos, que posibilite la toma de decisiones sobre cambios en el tratamiento dirigidos a prevenir el deterioro auditivo; y la indicación de la rehabilitación auditiva más apropiada con el fin de minimizar los efectos negativos de la ototoxicidad. Deben, además, contemplar los principios de detección precoz y tratamiento temprano que rigen en todas las actuaciones en audiolología infantil.

La técnica considerada como patrón de referencia para la monitorización audiológica durante un tratamiento con ototóxicos es la audiometría tonal, aunque el uso de pruebas objetivas es imprescindible en aquellos pacientes muy jóvenes o con gran afectación del estado general (Bass y Bhagat, 2014).

Los métodos audiológicos recomendados para evaluar la audición de los niños sometidos a tratamientos oncológicos no difieren sustancialmente de los empleados en otras situaciones clínicas. Sin embargo, existen desafíos que hay que conocer y manejar en este contexto.

Algunas de estas dificultades se solventan con facilidad modificando las técnicas audiométricas, como puede ser la introducción de actividades creativas que eviten el tedio a un niño que va a ser sometido a pruebas

seriadas. Si es posible, se recomienda obtener una audiometría lo más detallada posible (audiometría basal) antes de iniciar el tratamiento para que las futuras audiometrías seriadas puedan focalizarse en las altas frecuencias del espectro, ya que son críticas para determinar la aparición de una hipoacusia. También es importante tener en cuenta que los fármacos quimioterápicos y la radioterapia craneal predisponen a los niños a presentar otitis media serosa de forma crónica, por lo que hay que someterlos con frecuencia a una audiometría por vía ósea.

Todas estas dificultades hacen necesaria la realización en muchos casos de pruebas complementarias objetivas como las otoemisiones acústicas (OEA), los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) y los potenciales evocados de estado estable (PEAEE) (Bass y Bhagat, 2014).

Dentro de las otoemisiones acústicas, los productos de distorsión (DPOAE) pueden estudiar frecuencias altas y proporcionan información útil del estatus coclear de los niños tratados con quimioterapia. Experimentan una reducción de su amplitud antes de que se puedan registrar cambios en los umbrales auditivos en la audiometría convencional, con lo que se logra una muy precoz detección de la hipoacusia.

Los potenciales evocados mediante *burst* o los de estado estable son muy recomendables para conocer la respuesta en el rango de 2 a 4 kHz, aunque de manera aislada se considere inadecuada para la monitorización de la ototoxicidad y se recomiende siempre, para una valoración fiable, un abordaje combinado de audiometría conductual, con potenciales evocados y/o productos de distorsión.

La forma más efectiva para la detección precoz de los signos de ototoxicidad es la monitorización prospectiva de la sensibilidad auditiva. Aunque no se pueda alterar el tratamiento ototóxico en muchas ocasiones (modificación de las dosis o cambio de fármaco), la monitorización ofrece una oportunidad para atender de forma temprana la hipoacusia y evitar las secuelas que conlleva.

Un protocolo de monitorización audiológico completo de la ototoxicidad en la población pediátrica ha de contar con una evaluación basal, previa a recibir el tratamiento, seguida de pruebas audiológicas en el curso del tratamiento (platinos) y de pruebas audiológicas al finalizar el mismo.

Evaluación basal. Historia clínica incluyendo información sobre exposición previa a agentes ototóxicos, ruido u otros factores de riesgo. Otoscopia. Timpanometría. Audiometría tonal (aérea y ósea). Productos de distorsión (DPOAE). Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) y potenciales evocados de estado estable (PEAEE) solamente en pacientes que no pueden colaborar en la audiometría tonal.

Evaluación durante el tratamiento. Se recomienda realizar otoscopia, timpanometría y audiometría tonal. Si es posible se obtendrán productos de distorsión (DPOAE). En el caso de tratamiento con cisplatino, esta monitorización se programará tras cada ciclo, especialmente cuando se administren 200 mg/m², o si se alcanza una dosis acumulada de 400 mg/m².

Evaluación al finalizar el tratamiento. Se recomienda realizar la evaluación completa como la basal. Los pacientes que recibieron cisplatino serán evaluados tan pronto como sea posible al finalizar los ciclos con visitas de revisión a los 3, 6, 9 y 12 meses tras completar el tratamiento y después anualmente hasta los 10 años.

Asimismo, los pacientes que se sometan de forma añadida a radioterapia craneal deben ser evaluados antes de la misma y después de finalizarla, no considerándose necesario durante el tratamiento.

Una vez que se obtengan los resultados de la evaluación es importante transformarlos en información interpretable por los demás profesionales implicados, de forma que se facilite una comunicación ágil. Para ello, se debe contar con un sistema de clasificación de la gravedad de la hipoacusia causada por un efecto ototóxico estandarizado y ampliamente aceptado.

Recientemente, un grupo de expertos recomendó el uso de una escala basada en los trabajos de Lewis *et al.* (2009), conocida como la Escala de la International Society of Paediatric Oncology Boston Ototoxicity (SIOP). En la actualidad se encuentra en proceso de validación. Utiliza solamente 4 categorías, con grados que se corresponden con el resultado funcional, basado en pérdidas significativas de la audibilidad del espectro del habla. Los autores combinaron las cualidades de las Escalas del Children`s Hospital Boston, Brock y Chang, creando una escala que se basa en la medida de los umbrales audiológicos absolutos, que es sensible a las pérdidas en las altas frecuencias, a las pérdidas leves, y puede ser fácilmente implementada en la clínica (Brock *et al.*, 2012).

Otros ensayos clínicos oncológicos apoyan el uso internacional de la Escala SIOP-Boston para la clasificación de la ototoxicidad infantil. Es, por tanto, recomendable el uso de la misma para la monitorización de la ototoxicidad en los niños ya que permitirá notificar unos resultados consistentes y estandarizados entre las distintas instituciones y representa una oportunidad para la actualización y validación de las clasificaciones de la cocleotoxicidad (Crundwell *et al.*, 2016). Los recientes avances en el tratamiento del cáncer, la otoprotección y los factores genéticos relacionados con la ototoxicidad apoyan más si cabe esta necesidad (Bass y Bhagat, 2014).

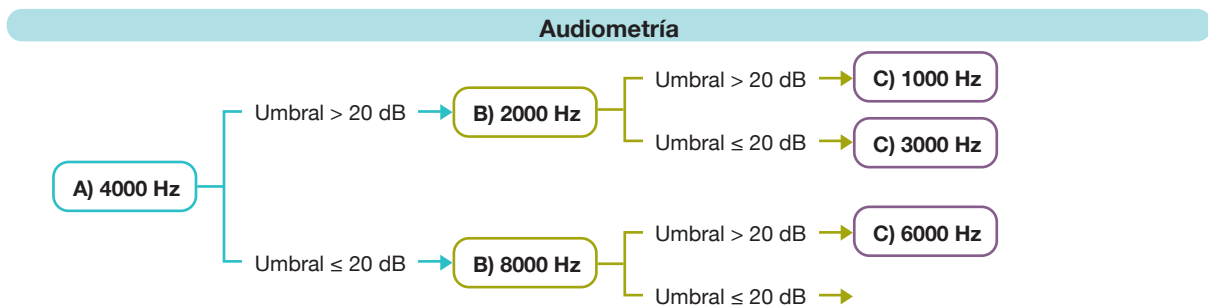
Aunque muchas escalas previamente desarrolladas prevén la realización de una evaluación basal, en muchas ocasiones es imposible llevarla a cabo. La escala de gradación de la ototoxicidad SIOP-Boston no precisa esta evaluación basal ya que los criterios de clasificación se basan en umbrales auditivos absolutos. Además, es sensible a pequeños cambios de los mismos en las altas frecuencias, con lo que su valoración es relevante para documentar la reducción en la audibilidad de importantes fonemas del habla. Asimismo, este sistema necesita conocer los umbrales de muy pocas frecuencias para asignar con éxito el grado de afectación de la audición. La escala se muestra en la tabla 2 y en la figura 1 se ilustra el procedimiento de obtención de los umbrales necesarios.

Tabla 2. Escala de gradación de la ototoxicidad SIOP-Boston

Grado	Umbral audiometría
0	≤ 20 dB HL en todas las frecuencias
1	> 20 dB HL en 6 kHz u 8 kHz
2	> 20 dB HL en 4 kHz y en adelante
3	> 20 dB HL en 2 kHz o 3 kHz y en adelante
4	> 40 dB HL en 2 kHz y en adelante

Fuente: Brock *et al.*, 2012.

Figura 1. Esquema de la Batería Mínima SIOP Boston



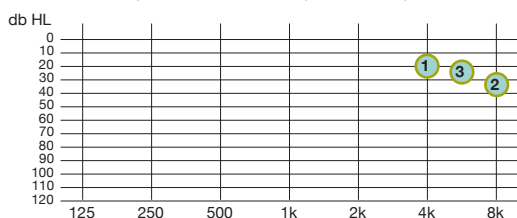
(Esta prueba necesita solo dos o tres frecuencias para aplicar la escala de gradación de la gravedad de la ototoxicidad SIOP-Boston).

Fuente: Fligor, 2019.

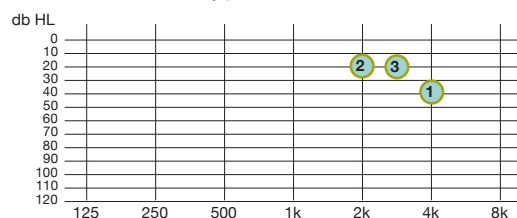
El panel de expertos que desarrolló la Escala SIOP-Boston recomendó una batería audiométrica mínima para ayudar al clínico a priorizar el orden de las frecuencias a explorar (Brock *et al.*, 2012). Esta batería mínima no pretende reemplazar a la audiometría diagnóstica completa, sino que reconoce el desafío que supone llevar a cabo una exploración exhaustiva en un niño enfermo. En la figura 2 se resumen los posibles resultados que pueden hallarse en los niños tratados con cisplatino. Los grados 0 a 4 se pueden asignar en función de la gravedad de la hipoacusia y ninguno requiere evaluar más de tres frecuencias (Fligor, 2019).

Figura 2. Gráficas audiométricas SIOP-Boston

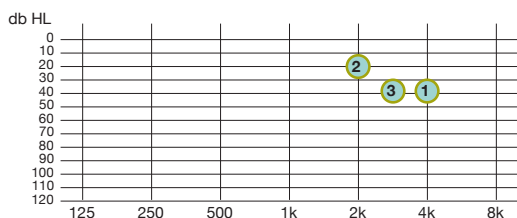
Grado 1 SIOP - Boston:
Más de 20 dB HL por encima de 4 kHz (6kHz u 8kHz)



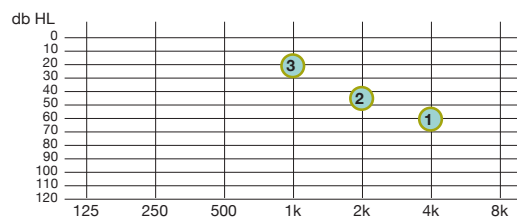
Grado 2 SIOP - Boston:
Más de 20 dB HL en 4 kHz y por encima



Grado 3 SIOP - Boston:
Más de 20 dB HL en 2 kHz o 3 kHz y por encima



Grado 4 SIOP - Boston:
Más de 40 dB HL en 2 kHz y por encima



Grado 1 (A). De acuerdo con la batería audiométrica mínima, se determina en primer lugar el umbral a 4 kHz (señalado con 1) y con un umbral de 20 dB, se determina a continuación el umbral de la frecuencia 8 kHz (señalado con 2). Si el umbral en 8 kHz es superior a 20 dB, se determina el umbral a 6 kHz (señalado con 3).

Grado 2 (B). Se determina el umbral en 4 kHz (señalado con 1), si el umbral es superior a 20 dB se determina el umbral a 2 kHz (señalado con 2). Si el umbral es de 20 dB, se determina en tercer lugar 3 kHz (señalado con 3).

Grado 3 (C). Se determina el umbral en 4 kHz (señalado con 1), si es superior a 20 dB, se determina en segundo lugar 2 kHz (señalado con 2). Si el umbral en 2 kHz es de 20 dB se determina en tercer lugar el umbral en 3 kHz (señalado con 3).

Grado 4 (D). Se determina el umbral en 4 kHz (señalado con 1), si es superior a 20 dB se determina el umbral en 2 kHz en segundo lugar (señalado con 2). Si es superior a 20 dB se determina el umbral en 1 kHz en tercer lugar (señalado con 3).

Fuente: Fligor, 2019.

Este planteamiento de vigilancia de la hipoacusia causada por la ototoxicidad también ha de ser aplicado en los casos que reciban cualquier otro fármaco ototóxico, como los antibióticos aminoglucósidos.

En el caso de los neonatos tratados con ototóxicos la valoración dentro del programa de cribado descartará la existencia de una hipoacusia, y el seguimiento recomendado en el futuro detectará la hipoacusia de desarrollo tardío si acontece (Núñez *et al.*, 2015).

En otros contextos, como puede ser el de una enfermedad infecciosa grave en niños fuera del programa de cribado (sepsis, pielonefritis...), en el que haya que emplear antibióticos aminoglucósidos, ha de realizarse la batería mínima del sistema SIOP-Boston para detectar o clasificar una hipoacusia con el posterior seguimiento o, en su defecto, utilizar técnicas objetivas complementarias, como los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC), las otoemisiones acústicas (OEA) y la audiometría de alta frecuencia.

En casos concretos, cuando no se logre la necesaria colaboración para la audiometría, se pueden emplear los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) para documentar la hipoacusia por ototoxicidad. Aunque no validada aún, existe una escala de clasificación de la gravedad de la misma (Knight *et al.*, 2017), que pretende diferenciar los casos leves de los que presentan afectaciones con un impacto funcional significativo y requieren monitorización (tabla 3) (King y Brewer, 2018).

Tabla 3. Escala de clasificación de la gravedad de la hipoacusia por ototoxicidad

Grado	Umbral PEA (0,5 - 4KHz)
1	Cambio de umbral > 10 a ≤ 20 dB en 4 kHz en al menos un oído
2	Cambio de umbral > 20 dB en 4 kHz en al menos un oído
3	Cambio de umbral > 20 dB en 2 kHz en al menos un oído
4	Umbrales absolutos > 80 dB en 1 a 4 kHz en ambos oídos (no presente en la valoración basal)

(Se utilizan estímulos *tone burst* de 0,5 a 4 kHz, asumiendo una función de oído medio normal).

Fuente: King y Brewer, 2018.

Los productos de distorsión (DPOAE) tienen el potencial de identificar cambios en la función coclear antes de que sea posible observar un deterioro en los umbrales audiométricos, por lo que son eficaces para detectar la ototoxicidad. Sin embargo, tal como sucede con los potenciales evocados, los protocolos de clasificación de la ototoxicidad aún no han validado su uso con el fin de clasificar la hipoacusia, por lo que asignar un grado de gravedad con estos métodos representa en la actualidad un desafío para cualquier protocolo.

La audiometría de alta frecuencia es más sensible que la audiometría convencional para detectar precozmente la ototoxicidad porque el medicamento lesiona la cóclea desde la base hacia el ápex. Sin embargo, los resultados de la audiometría de alta frecuencia precisan tener una basal para comparar con los resultados de las pruebas seriadas. Además, existe un obstáculo pragmático al no poderse contar con este tipo de audiometría en todas las unidades de audiología pediátrica.

4. Pruebas complementarias para el diagnóstico precoz

4.1 Marcadores serológicos de daño otológico

Actualmente existen líneas de estudio orientadas a descubrir marcadores sanguíneos de daño coclear que anticipen la existencia de lesiones secundarias a la utilización de ototóxicos. Entre ellos destaca la determinación de proteínas, como la prestina, y de microARN.

Prestina

La prestina es una proteína específica del oído interno. Se encuentra en la membrana basolateral de las células ciliadas externas, donde juega un papel importante en la electromotilidad dependiente de voltaje y la sensibilidad coclear. Se ha demostrado que el daño inducido experimentalmente sobre la prestina conduce a una reducción de la electromotilidad de dichas células y a una disminución de aproximadamente 40-60 dB en la sensibilidad coclear. Tras el daño celular, las proteínas estructurales, como la prestina, se transmiten a la circulación sistémica.

Dosis elevadas de cisplatino y amikacina se asociaron con aumentos en el nivel de prestina sérica y en la puntuación de daño coclear. Estos resultados sugieren que la prestina es un prometedor indicador precoz de daño coclear (Dogan *et al.*, 2018).

Existen hasta ocho proteínas exclusivas del oído interno (otolin-1, otoconina 90/95, prestina, otoancorina, otogelina, α -tectorina, β -tectorina y cocolina). Otras, inicialmente encontradas en el oído interno, se identificaron posteriormente fuera del mismo (oncomodulina, otospiralina y otoraplina). Todas estas proteínas podrían servir para futuras investigaciones sobre biomarcadores potenciales de enfermedades del oído interno. E incluso cada una de ellas podría expresar un tipo de daño determinado, como demostró un estudio en cuyos hallazgos la prestina aumenta en un intento de compensar la falta de células ciliadas externas y, sin embargo, otolin-1 podría ser un biomarcador circulatorio para daño de otoconias (Hana y Bawi, 2018; Mulry y Parham, 2020).

MicroARN

Los microARN (miARN) son potentes moduladores de la expresión génica y están involucrados en casi todos los procesos biológicos primarios, que incluyen proliferación, apoptosis, diferenciación y organogénesis. Los perfiles de miARN parecen ser específicos de la célula. La identificación de un perfil de aumento de miARN en sangre circulante puede ayudar a determinar el diagnóstico, el tipo de lesión y tejido afectado.

Tras el daño ototóxico, la circulación de miR-205 desde la cóclea migra a través de los vasos sanguíneos hacia los órganos y, finalmente, se encuentra en la sangre. En condiciones de pérdida auditiva por medicamentos ototóxicos, se puede usar la detección de miR-205 circulante en la sangre para determinar el alcance de la misma. En un futuro, la lesión del oído interno provocado por ototoxicidad se podría identificar simplemente realizando un análisis de sangre.

Se han publicado varios estudios acerca de otros miARNs en diferentes modelos de ototoxicidad. Por ejemplo, miR-183 se expresa activamente en la ototoxicidad inducida por kanamicina; aunque se expresa sólo alrededor de tejidos lesionados y no en sangre. La vía de señalización de la enfermedad causada por los

antibióticos aminoglucósidos está asociada a radicales reactivas de oxígeno (ROS), y miR-183 puede estar involucrado en este proceso. Se necesitan más estudios acerca de los diferentes miARN (Lee *et al.*, 2018).

4.2. Factores de riesgo genético

Entre los factores de riesgo de hipoacusia bien conocidos, existe uno de especial relevancia relacionado con el empleo de antibióticos aminoglucósidos. Una pequeña proporción de la población infantil con mutaciones en genes del ARNr de las mitocondrias es especialmente sensible al tratamiento con dichos antibióticos (a veces, incluso, tras una sola dosis) y podría presentar hipoacusia secundaria inmediata o posterior a pesar del empleo de dosis correctas y/o del mantenimiento de niveles adecuados. Este grupo podría representar hasta el 10-20 % de los pacientes con ototoxicidad inducida por antibióticos aminoglucósidos (El-Barbary *et al.*, 2015).

El gen MT-RNR1 que codifica la subunidad ribosómica mitocondrial 12S es el responsable de las mutaciones en la pérdida auditiva inducida por aminoglucósidos. Existen varias mutaciones responsables de este efecto. En general, la mutación mitocondrial más frecuente es A1555G, seguida de C1494T (Igumnova *et al.*, 2019; Nguyen y Jeyakumar, 2019), pero la incidencia varía entre las diversas etnias.

La prevalencia de la mutación m.1555A→G en la población infantil en Europa es de 1 cada 520, es decir un 0,19 % (Bitner-Glindzicz *et al.*, 2009).

En España, un estudio en Cantabria encontró una prevalencia de la mutación A1555G entre pacientes con antecedentes familiares de hipoacusia de un 25,8 % y en un 75 % de los pacientes con ototoxicidad coclear y antecedentes familiares de hipoacusia (Gallo-Terán *et al.*, 2002). Para establecer la sospecha inicial es fundamental una historia familiar materna detallada que puede revelar un antecedente de pérdida auditiva después de la administración de antibióticos aminoglucósidos (Vital *et al.*, 2015).

Con respecto al cisplatino, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) ofrecen la oportunidad para la investigación a gran escala del papel que juega la variación genética en el desarrollo de ototoxicidad.

Drögemöller evidencia el papel de la variante ACYP2rs1872328 en la ototoxicidad por cisplatino en diferentes tipos de cáncer, por lo que podría ser de utilidad (Drögemöller *et al.*, 2018). El estudio Clemens (Clemens *et al.*, 2020) resalta la necesidad de identificar biomarcadores genéticos para el tratamiento individualizado del paciente que está recibiendo cisplatino y confirma dos potenciales marcadores genéticos: rs1872328 en acilfosfatasa 2 (ACYP2) y rs316019 en el transportador de catión orgánico 2 (SLC22A2), aunque aún no hay suficiente evidencia. Futuros estudios de asociación, incluyendo todo el genoma, pueden ayudar a identificar marcadores genéticos adecuados (Trendowski *et al.*, 2019).

También ciertos estudios han concluido que la aparición del efecto ototóxico de los fármacos que contienen platino está influenciada por la presencia o ausencia de ciertos tipos de enzimas de glutatión-S-transferasa (GST), que son en parte responsables del metabolismo del mismo. Tras analizar los polimorfismos GSTT1, GSTM1 y GSTP1, concluyen que los genotipos GSTM1null y GSTT1null demostraron ser marcadores independientes de ototoxicidad aguda uni y bilateral, respectivamente. La identificación a priori de este grupo de alto riesgo puede servir como base para una mejor definición de un tratamiento individualizado y el uso dirigido de nuevos fármacos otoprotectores (Budai *et al.*, 2020).

5. Estrategias y tratamientos preventivos

5.1. Estrategias preventivas

Minimizar la ototoxicidad de los fármacos sin inhibir su eficacia es un campo de investigación muy activo en la actualidad. Hasta el momento no se ha encontrado una terapia ideal para tratar la ototoxicidad, por lo que la prevención puede ser una estrategia más efectiva que tratar de encontrar un tratamiento (Guo *et al.*, 2019a).

La principal medida preventiva es observar estrictamente las indicaciones de los medicamentos ototóxicos, evitando su uso cuando no es absolutamente necesario. Además, es recomendable la implantación de protocolos de manejo de la ototoxicidad en el medio hospitalario, dado que actualmente su existencia es minoritaria (algunos estudios amplios muestran que faltan en el 72 % de los hospitales de países desarrollados) (Maru y Malky, 2018). Una medida otoprotectora simple y útil para evitar una mayor lesión por el fármaco sería reducir la dosis del mismo, puesto que dosis menores se asocian con menor efecto ototóxico, aunque esto no siempre es posible.

También se puede intentar variar la pauta de administración, lo cual podría llevar a una farmacodinámica más segura, con una concentración reducida e, incluso, un período libre de fármaco durante el tratamiento, con la consiguiente disminución de la acumulación del mismo en el oído interno. De ahí los cambios en los intervalos de administración de los antibióticos aminoglucósidos según la edad (Laurell, 2019). Es recomendable la medición rutinaria de los niveles en plasma para realizar ajustes de dosis. Se ha demostrado en la población pediátrica que el impacto de la gentamicina sobre la audición se puede minimizar programando tratamientos de corta duración, monitorizando los niveles de fármaco y ajustando la dosis (El-Barbary *et al.*, 2015). Los niveles de cisplatino en plasma no se utilizan habitualmente en la práctica clínica, por lo que estas recomendaciones no serían útiles en dicho caso.

Una opción sería el desarrollo y la utilización de variantes de fármacos con menor toxicidad. Por ejemplo, la etimicina es un antibiótico aminoglucósido de cuarta generación, que se emplea actualmente en la práctica clínica en China debido a su alta eficacia y que ha demostrado una oto-nefrotoxicidad mínima, resultado de su menor acumulación en las mitocondrias de las células diana (Yao *et al.*, 2020). Otros antibióticos aminoglucósidos con menor toxicidad en estudio son la apramicina y la gentamicina C1 (Ishikawa *et al.*, 2019).

Por otro lado, se investiga acerca de la modificación de los ya existentes para intentar disminuir la incidencia de hipoacusia. Por ejemplo, ciertas modificaciones químicas de la apramicina y la gentamicina, consideradas entre los antibióticos aminoglucósidos menos y más tóxicos respectivamente, reducen el daño celular auditivo (Zada *et al.*, 2020).

En el caso de los platinos se conoce la escala de ototoxicidad de varios compuestos, que pueden llevar a cambiar el tratamiento en situaciones de riesgo otológico (por ejemplo, con carboxiplatino).

5.2. Fármacos otoprotectores

Tal como ya se ha mencionado, los mecanismos moleculares de la lesión ototóxica son complejos e involucran múltiples procesos que incluyen la inducción del estrés oxidativo, caracterizado por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la peroxidación lipídica, la inflamación mediante la activación de factores proinflamatorios y la inducción de vías de señalización dependientes de la p53 (O'Reilly *et al.*, 2019).

La introducción de agentes otoprotectores es una opción terapéutica muy interesante, con algunos resultados prometedores, que deriva de la posibilidad de utilizar fármacos con potencial antioxidante u otros mecanismos para prevenir la ototoxicidad de varios compuestos (Le Prell, 2019). Funcionan como un escudo para el oído interno y regulan al alza la maquinaria antioxidante de las mitocondrias.

Aunque escasean los estudios de calidad relativos a otoprotección, existen algunas publicaciones que demuestran que es posible utilizar fármacos para prevenir o disminuir la ototoxicidad. Entre estos los más estudiados son:

La **N-acetilcisteína (NAC)**, que tiene varios mecanismos de acción con resultados positivos en tratamientos con antibióticos aminoglucósidos. En pacientes tratados con cisplatino y en lo relativo a la N-acetilcisteína, existen resultados controvertidos. Por un lado, se ha publicado que con ella se puede prevenir la pérdida de audición de frecuencias altas (8 kHz y superior) en varios estudios con tratamiento intratimpánico u oral. Por otro lado, otros estudios no han detectado dicho efecto preventivo ante la hipoacusia inducida por cisplatino. Se necesitan más datos acerca de la dosis óptima de N-acetilcisteína y la vía de administración para proteger contra la ototoxicidad relacionada con el ruido, el cisplatino y los aminoglucósidos. Un enfoque combinado con inhibición de NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) junto con un antioxidante, como la N-acetilcisteína o la L-carnitina, también podría ser útil para el tratamiento y/o prevención de la pérdida auditiva en diversos casos (Sekulic-Jablanovic *et al.*, 2019).

El **tiosulfato de sodio (STS)**, cuyo efecto protector en la pérdida auditiva producida por el cisplatino ha quedado demostrado en diversos ensayos clínicos en niños. De manera similar a la N-acetilcisteína, inactiva y elimina la toxicidad del cisplatino, reduciendo la acción antitumoral. Por ello, se recomienda retrasar su administración (unas 6 horas tras el cisplatino) para minimizar la interferencia con la acción antitumoral de dicho fármaco (Dos Santos *et al.*, 2020).

La **amifostina** es otra sustancia que actúa de manera similar al tiosulfato. En la actualidad, este compuesto se usa como nefroprotector en tratamientos con cisplatino, pero no hay estudios que hayan confirmado su eficacia en la protección del oído y, por lo tanto, no se utiliza en la práctica clínica (Romano *et al.*, 2020; Dos Santos *et al.*, 2020).

La **D-metionina** es un aminoácido que juega un papel importante en la resíntesis del glutatión en respuesta a su agotamiento y actúa como antioxidante. En base a los prometedores resultados de reducción de la pérdida auditiva inducida por cisplatino en modelos animales, también se realizó un ensayo clínico en humanos que demostró reducciones en el cambio de umbral para las altas frecuencias (Laurell, 2019).

Existe una variedad de suplementos nutricionales e, incluso, ingredientes cosméticos para reducir el estrés oxidativo en el oído interno que han demostrado algún efecto otoprotector en animales de experimentación o en humanos. Asimismo, se ha demostrado que varios bloqueantes de los canales del calcio de tipo L y de tipo T reducen tanto la pérdida de células ciliadas externas, como la hipoacusia inducida por el ruido (Laurell, 2019).

Antiinflamatorios

La inflamación es crucial para la patogenia de la pérdida auditiva neurosensorial adquirida, pero el mecanismo preciso involucrado sigue siendo desconocido.

Los esteroides son otoprotectores, pero también pueden disminuir la efectividad antitumoral de medica-

mentos a base de platino cuando se administran por vía sistémica, y además plantean problemas de seguridad con las dosis prolongadas o crónicas, sobre todo en los niños, por lo que su utilidad es muy limitada (Ramaswamy *et al.*, 2017).

Un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego con 195 pacientes, demostró un efecto protector del ácido acetilsalicílico (AAS) sobre la ototoxicidad producida por la gentamicina (Sha *et al.*, 2006), aunque se conoce que el ácido acetilsalicílico en dosis altas es ototóxico. El ácido acetilsalicílico no ha demostrado ser útil para la otoprotección frente al cisplatino (Crabb *et al.*, 2017).

Sin embargo, entre una serie de mediadores inflamatorios, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) desempeña un papel fundamental en la ototoxicidad del cisplatino. La combinación de (interferón) IFN- γ y TNF- α parece aumentar la citotoxicidad del cisplatino a las células sensoriales cocleares *ex vivo*, lo que abre todo un camino para utilizar fármacos anti-TNF y anti-IFN en la prevención del daño coclear.

También las estatinas podrían ser agentes otoprotectores basándose en su efecto antioxidante, así como en sus propiedades antiinflamatorias (Prayuenyong *et al.*, 2020).

En la tabla 4 se exponen algunos de los principales agentes otoprotectores comentados con su correspondiente diana de actuación.

Los agentes otoprotectores pueden ser administrados por varias vías. La administración sistémica tiene la ventaja de ser una forma común y sencilla, con una farmacocinética fácil de determinar ya que no requiere equipo especializado. Sin embargo, la principal desventaja es el potencial que tiene el medicamento para inhibir la función antitumoral de otros tratamientos.

Además, la cantidad de fármaco que llega al oído interno es cuestionable y difícil de determinar ya que no es posible en este momento obtener perilinfa o endolinfa de un paciente sin dañar las estructuras del oído interno. Una administración transtimpánica, por otro lado, puede evitar los efectos secundarios sistémicos y potencialmente puede llegar mejor al oído interno; sin embargo, las concentraciones en la perilinfa o la endolinfa pueden ser impredecibles.

Otros factores que también pueden afectar la permeabilidad del fármaco en el oído interno son la viscosidad, el pH, el peso molecular, el uso de agentes facilitadores y el grosor de la ventana redonda.

Aspectos importantes a considerar son también el tiempo y el equipo necesario, puesto que requiere de la administración por parte de un otorrinolaringólogo, así como un microscopio de examen, y puede ser difícil de realizar en un paciente pediátrico.

Por último, se pueden producir efectos adversos como resultado del medicamento en sí, como inflamación de la mucosa del oído medio o vértigo, y de la perforación de la membrana timpánica. La principal ventaja de esta vía es evitar grandes concentraciones del producto en sangre (Waissbluth, 2020).

También se podría utilizar la vía inhalatoria. El hidrógeno acuoso y gaseoso (H₂) inhalado tiene efectos en la prevención de isquemia en varios modelos de ototoxicidad y nefrotoxicidad, presuntamente reduciendo el estrés oxidativo (Fransson *et al.*, 2017; Kros y Steyger, 2019).

Tabla 4. Algunos agentes otoprotectores reconocidos

Agente	Diana	
Ácido alfa-lipoico	Aminoglucósidos Carboplatino Cisplatino	(Hussain <i>et al.</i> , 2005)
Amifostina	Cisplatino	(Duval y Daniel, 2012)
Coenzima Q 10	Gentamicina Cisplatino	(Astolfi <i>et al.</i> , 2016)
D-metionina	Aminoglucósidos Carboplatino Cisplatino	(Hamstra <i>et al.</i> , 2010) (Fox <i>et al.</i> , 2016)
Ebselen	Gentamicina Tobramicina Carboplatino Cisplatino	(Kil <i>et al.</i> , 2017)
Gingko Biloba	Aminoglucósidos	(Ma <i>et al.</i> , 2015)
N-acetil-cisteína	Aminoglucósidos Cisplatino	(Kranzer <i>et al.</i> , 2015)
Pantoprazol	Cisplatino	(Huang <i>et al.</i> , 2013)
Ácido acetilsalicílico	Gentamicina	(Crabb <i>et al.</i> , 2017)
Tiosulfato de sodio	Gentamicina Cisplatino	(Freyer <i>et al.</i> , 2017)
Esteroides	Gentamicina Cisplatino	(Özel <i>et al.</i> , 2016)
Vitaminas con Magnesio	Aminoglucósidos Cisplatino	(Villani <i>et al.</i> , 2016)
Aceite de aguacate	Aminoglucósidos Cisplatino	(Pham <i>et al.</i> , 2020)
Astaxantina	Aminoglucósidos Cisplatino	(Gu <i>et al.</i> , 2020)
Pentoxifilina	Amikacina	(El-Anwar <i>et al.</i> , 2018)
Paeoniflorin	Neomicina	(Yu <i>et al.</i> , 2018)
Misoprostol	Aminoglucósidos Cisplatino	(Dogan <i>et al.</i> , 2017)
Curcumina Ácido ferúlico	Cisplatino	(Paciello <i>et al.</i> , 2020)
Rapamicina Pasireotida	Gentamicina	(Guo <i>et al.</i> , 2019b) (Kucharava <i>et al.</i> , 2019)

Fuente: adaptado de varios autores.

Es importante señalar una serie de cuestiones médicas y éticas sobre la otoprotección en la práctica clínica (Laurell, 2019). Entre otras:

- Las medidas de otoprotección no deben causar ninguna disminución de la efectividad del fármaco ototóxico en el contexto del tratamiento para el cual se indica.
- El riesgo de pérdida auditiva inducida por fármacos de un tratamiento farmacológico debe ser lo suficientemente importante como para motivar la administración de otoprotectores.
- La medida otoprotectora debe ocasionar los mínimos efectos secundarios.
- La otoprotección debe tener coste-beneficio razonable.

En conclusión, la búsqueda de agentes que pueden reducir el daño auditivo derivado de los compuestos ototóxicos representa un desafío aún abierto, y su resolución permitiría lograr mejoras significativas en la calidad de vida de los pacientes.

Existen varios desafíos en relación con la prevención de la ototoxicidad, como el desconocimiento de los mecanismos de ototoxicidad para cada individuo, saber qué estrategia de otoprotección es mejor para cada ototóxico y traducir este conocimiento en una intervención terapéutica eficaz.

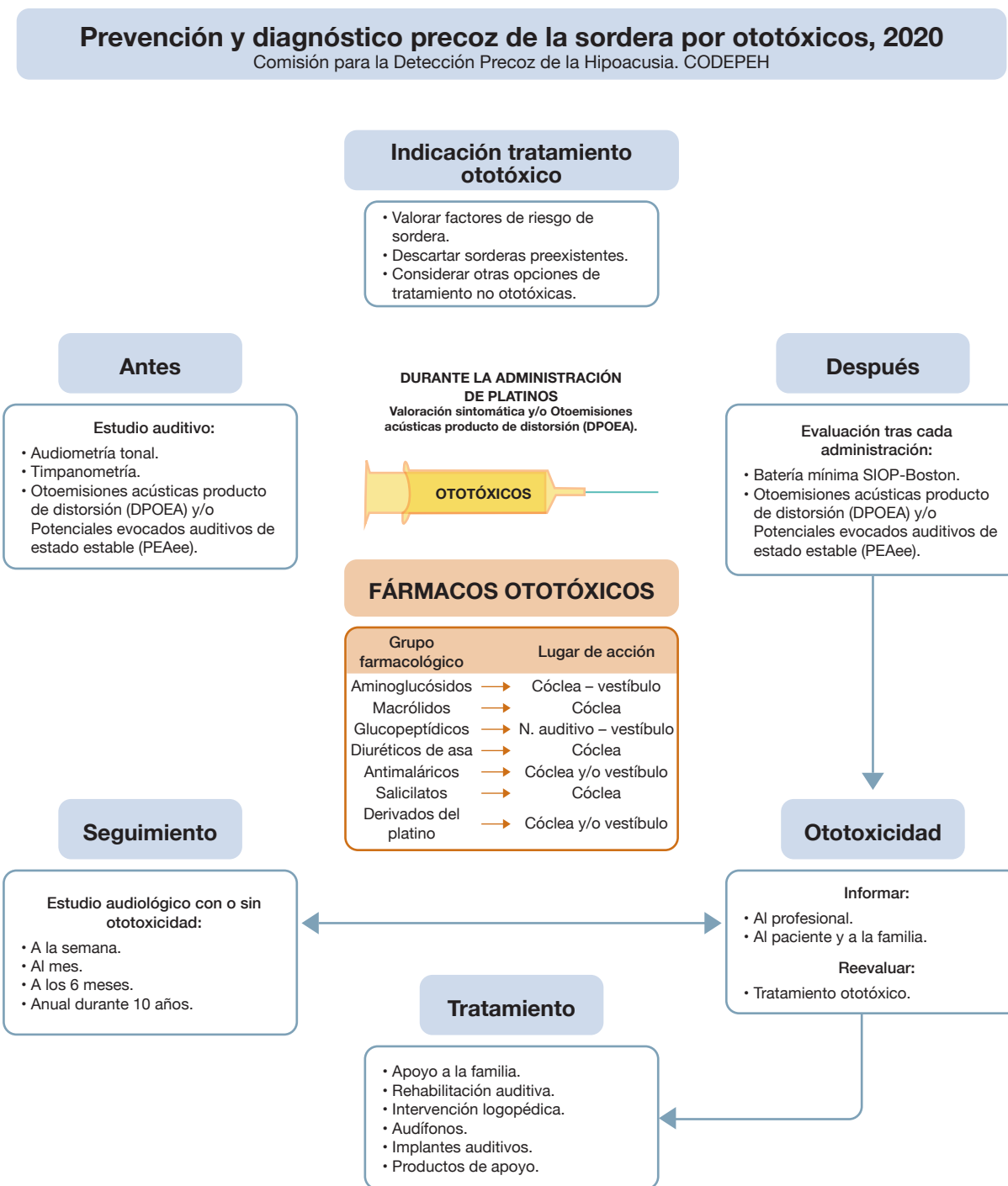
Actualmente no se pueden sacar conclusiones definitivas sobre los beneficios y los riesgos de la otoprotección, no obstante, debe tenerse presente que el hecho de que no existan evidencias sobre su efecto no significa que este no exista (“ninguna evidencia de efecto”, no es lo mismo que “evidencia de ningún efecto”). Por ello, se hace necesaria más investigación de alta calidad (van As *et al.*, 2019).

6. Recomendaciones CODEPEH 2020

Es recomendable la implantación de protocolos de manejo de la ototoxicidad en el medio hospitalario, dado que actualmente su existencia es minoritaria (algunos estudios amplios muestran que faltan en el 72 % de hospitales de países desarrollados) (Maru y Malky, 2018).

A continuación, se presentan las recomendaciones de la CODEPEH relativas a la detección precoz, profilaxis, otoprotección, seguimiento y tratamiento de la ototoxicidad por antibióticos aminoglucósidos y anti-neoplásicos derivados del platino en la población pediátrica, que se resumen gráficamente en la figura 3.

Figura 3. Propuesta de protocolo para la detección precoz, profilaxis, otoprotección, seguimiento y tratamiento de la ototoxicidad por antibióticos aminoglucósidos y antineoplásicos derivados del platino en población pediátrica



Fuente: CODEPEH, 2020.

1. El protocolo de monitorización audiológica completo de la ototoxicidad en la población pediátrica ha de contar con una evaluación basal, previa a recibir el tratamiento, seguida de pruebas audiológicas en el curso del tratamiento (platinos) y de pruebas audiológicas al finalizar el mismo.
2. La técnica de referencia para la monitorización audiológica durante un tratamiento con ototóxicos es la audiometría total, aunque el uso de pruebas objetivas es imprescindible en los pacientes que no son capaces de colaborar en su realización.
3. Los criterios estandarizados para la gradación de la hipoacusia por ototoxicidad se recogen en la escala SIOP-Boston, por lo que se recomienda su uso para la monitorización de la ototoxicidad.
4. La determinación de marcadores sanguíneos de daño coclear, como las proteínas del oído interno o el miARN, podrían anticipar la existencia de lesiones secundarias a la utilización de ototóxicos.
5. El estudio genético puede ayudar a detectar pacientes de riesgo, como ocurre con las mutaciones del gen MT-RNR1, que son responsables de pérdida auditiva inducida por aminoglucósidos.
6. La principal medida preventiva es cumplir estrictamente las indicaciones de los medicamentos ototóxicos, evitando su uso cuando no es absolutamente necesario.
7. Otras medidas simples y útiles para evitar una mayor lesión por el fármaco son reducir la dosis del mismo, cambiar su posología y/o controlar sus niveles, así como el desarrollo y la utilización de variantes de fármacos con menor toxicidad.
8. Las sustancias otoprotectoras son una opción terapéutica muy interesante que se basa en utilizar fármacos con potencial antioxidante u otros mecanismos que pueden prevenir la ototoxicidad de varios compuestos.
9. Es recomendable informar y orientar al paciente y a su familia sobre la posibilidad de desarrollo de dificultades auditivas tempranas y a largo plazo, que pueden presentarse como consecuencia de haber recibido un tratamiento con ototóxicos, con objeto de que soliciten una evaluación especializada.
10. El seguimiento de todo niño/a que ha recibido tratamiento ototóxico, independientemente de su estado auditivo, ha de prolongarse durante diez años. Si se detectara una pérdida auditiva, esta ha de ser abordada de forma temprana con tratamiento audiológico e intervención logopédica.

Referencias bibliográficas

- Abujamra, A. L. *et al.* (2013). The use of high-frequency audiometry increases the diagnosis of asymptomatic hearing loss in pediatric patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*, 60, pp. 474-478.
- Arslan, E. *et al.* (1999). Global problem of drug-induced hearing loss. *Ann N Y Acad Sci*, 884, pp. 1-14.
- Astolfi, L. *et al.* (2016). Coenzyme Q10 plus multivitamin treatment prevents cisplatin ototoxicity in rats. *PLoS One*, 11(9), p. e0162106.
- Bass, J. K. y Bhagat, S. P. (2014). Challenges in ototoxicity monitoring in the pediatric oncology population. *J Am Acad Audiol*, 25, pp. 760-774.
- Bisht, M. y Bist, S. S. (2011). Ototoxicity: the hidden menace. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 63, pp. 255-259.
- Bitner-Glindzicz, M. *et al.* (2009). Prevalence of mitochondrial 1555A-->G mutation in European children. *N Engl J Med*, 360(6), pp. 640-642.
- Brock, P. R. *et al.* (2012). Platinum-induced ototoxicity in children: A consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol*, 30, pp. 2408-2417.
- Budai, B. *et al.* (2020). Géczi GSTM1 null and GSTT1 null: Predictors of cisplatin-caused acute ototoxicity measured by DPOAEs. *J Mol Med (Berl)*, 98(7), pp. 963-971.
- Cianfrone, G. *et al.* (2011). Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: A reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 15(6), pp. 601-636.
- Clemens, E. *et al.* (2019). Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCare Consortium. *Lancet Oncol*, 20, pp. E29-E41.
- Clemens, E. *et al.* (2020). Genetic variation of cisplatin-induced ototoxicity in non-cranial-irradiated pediatric patients using a candidate gene approach: The International PanCare LIFE Study. *Pharmacogenomics J*, 20(2), pp. 294-305.
- Coradini, P. P. *et al.* (2007). Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*, 29, pp. 355-360.
- Crabb, S. J. *et al.* (2017). COAST (Cisplatin ototoxicity attenuated by aspirin trial): A phase II double-blind, randomised controlled trial to establish if aspirin reduces cisplatin induced hearing-loss. *Eur J Cancer*, 87, pp. 75-83.
- Crundwell, G. *et al.* (2016). Ototoxicity (cochleotoxicity) classifications: A review. *Int J Audiol*, 55(2), pp. 65-74.
- Davis, B. D. (1987). Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. *Microbiol Rev*, 51, pp. 341-350.
- Dogan, M. *et al.* (2017). Protective role of misoprostol in prevention of gentamicin ototoxicity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 96, pp. 140-144.
- Dogan, M. *et al.* (2018). Utilizing prestin as a predictive marker for the early detection of outer hair cell damage. *Am J Otolaryngol*, 39(5), pp. 594-598.

- Dos Santos, N. A. G. *et al.* (2020). Overview of cisplatin-induced neurotoxicity and ototoxicity, and the protective agents. *Food Chem Toxicol*, 136, p. 111079.
- Drögemöller, B. I. *et al.* (2018). Further Investigation of the Role of ACYP2 and WFS1 Pharmacogenomic Variants in the Development of Cisplatin-Induced Ototoxicity in Testicular Cancer Patients. *Clin Cancer Res*, 24(8), pp. 1866-1871.
- Dulon, D. *et al.* (1988). Relationship between the nephrotoxicity and ototoxicity induced by gentamicin in the Guinea pig. *Acta Oto-Laryngologica*, 106, pp. 219-225.
- Dulon, D. *et al.* (2013). Ototoxicidad farmacológica. *EMC-Otorrinolaringología*, 42, pp. 1-13.
- Duval, M. y Daniel, S.-J. (2012). Meta-analysis of the efficacy of amifostine in the prevention of cisplatin ototoxicity. *Journal of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 41(5), pp. 309-315.
- El-Anwar, M. W. *et al.* (2018). Protective effect of pentoxifylline on amikacin-induced ototoxicity. *Ear Nose Throat J*, 97(8), pp. E8-E12.
- El-Barbary, M. N. *et al.* (2015). Gentamicin extended interval regimen and ototoxicity in neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 79, pp. 1294-1298.
- Fligor, B. J. (2019). Pediatric ototoxicity: current trends and management. *Seminars in Hearing*, 40, pp. 154-161.
- Forge, A. y Li, L. (2000). Apoptotic death of hair cells in mammalian vestibular sensory epithelia. *Hear Res*, 139, pp. 97-115.
- Fox, D. J. *et al.* (2016). D-Methionine reduces tobramycin-induced ototoxicity without antimicrobial interference in animal models. *Journal of Cystic Fibrosis*, 15(4), pp. 518-530.
- Fransson, A. E. *et al.* (2017). Hydrogen inhalation protects against ototoxicity induced by intravenous cisplatin in the Guinea pig. *Front Cell Neurosci*, 11, p. 280.
- Freyer, D. R. *et al.* (2017). Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): A multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 18(1), pp. 63-74.
- Ganesan, P. *et al.* (2018). Ototoxicity: A challenge in diagnosis and treatment. *J Audiol Otol*, 22, pp. 59-68.
- Gallo-Terán, J. *et al.* (2002). Incidence of A1555G mutations in the mitochondrial DNA and 35delG in the GJB2 gene (connexin-26) in families with late onset non-syndromic sensorineural hearing loss from Cantabria. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 53(8), pp. 563-571.
- Gu, J. *et al.* (2020). Astaxanthin-loaded polymer-lipid hybrid nanoparticles (ATX-LPN): Assessment of potential otoprotective effects. *J Nanobiotechnology*, 18(1), p. 53.
- Guo, J. *et al.* (2019a). Protection of hair cells from ototoxic drug-induced hearing loss. En H. Li y R. Chai (Eds.), *Hearing loss: Mechanisms, prevention and cure* (pp. 17-36). Springer Nature Singapore.
- Guo, S. *et al.* (2019b). Rapamycin protects spiral ganglion neurons from gentamicin-induced degeneration in vitro. *J Assoc Res Otolaryngol*, 20(5), pp. 475-487.
- Hamstra, D. A. *et al.* (2010). Pharmacokinetic analysis and phase 1 study of MRX-1024 in patients treated with radiation therapy with or without cisplatin for head and neck cancer. *Clin Cancer Res*, 16, pp. 2666-2676.
- Hana, R. S. y Bawi B. L. (2018). Prestin, otolin-1 regulation, and human 8-oxoG DNA glycosylase 1 gene polymorphisms in noise-induced hearing loss. *Ibnosina J Med Biomed Sci*, 10, pp. 60-64.

- Hirvonen, T. P. *et al.* (2005). Effects of intratympanic gentamicin on vestibular afferents and hair cells in the chinchilla. *J Neurophysiol*, 93(2), pp. 643-655.
- Holzer, A. K. *et al.* (2004). The copper influx transporter human copper transport protein 1 regulates the uptake of cisplatin in human ovarian carcinoma cells. *Mol Pharmacol*, 66, pp. 817-823.
- Huang, S. *et al.* (2013). Proton pump inhibitor selectively suppresses proliferation and restores the chemosensitivity of gastric cancer cells by inhibiting STAT3 signaling pathway. *International Immunopharmacology*, 17(3), pp. 585-592.
- Husain, K. *et al.* (2005). Partial protection by lipoic acid against carboplatin-induced ototoxicity in rats. *Biomedical and Environmental Sciences*, 18(3), pp. 198-206.
- Igumnova, V. *et al.* (2019). The prevalence of mitochondrial mutations associated with aminoglycoside-induced deafness in ethnic Latvian population: The appraisal of the evidence. *J Hum Genet*, 64(3), pp. 199-206.
- Ishikawa, M. *et al.* (2019). Lower ototoxicity and absence of hidden hearing loss point to gentamicin C1a and apramycin as promising antibiotics for clinical use. *Sci Rep*, 9(1), p. 2410.
- Jing, W. *et al.* (2015). Mitochondrial mutations associated with aminoglycoside ototoxicity and hearing loss susceptibility identified by meta-analysis. *J Med Genet*, 52, pp. 95-103.
- Juhn, S. K. *et al.* (1981). Nature of blood-labyrinth barrier in experimental conditions. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 90, pp. 135-141.
- Kil, J. E. *et al.* (2017). Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 390(10098), pp. 969-979.
- King, K. A. y Brewer, C. C. (2018). Clinical trials, ototoxicity grading scales, and the audiologist's role in therapeutic decision making. *Int J Audiol*, 57, pp. S89-S98.
- Knight, K. R. *et al.* (2005). Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol*, 23(34), pp. 8588-8596.
- Knight, K. R. *et al.* (2017). Group-wide, prospective study of ototoxicity assessment in children receiving cisplatin chemotherapy (ACCL05C1): A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 35(4), pp. 440-445.
- Kotecha, B. y Richardson, G. P. (1994). Ototoxicity in vitro: Effects of neomycin, gentamicin, dihydrostreptomycin, amikacin, spectinomycin, neamine, spermine and poly-L-lysine. *Hear Res*, 73, pp. 173-184.
- Kranzer, K. *et al.* (2015). A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of N-acetylcysteine in preventing aminoglycoside-induced ototoxicity: Implications for the treatment of multidrug-resistant TB. *Thorax*, 70(11), pp. 1070-1077.
- Kros, C. J. y Steyger, P. S. (2019). Aminoglycoside- and cisplatin-induced ototoxicity: Mechanisms and Otoprotective Strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 9, p. a033548.
- Kucharava, K. *et al.* (2019). Pasireotide protects mammalian cochlear hair cells from gentamicin ototoxicity by activating the PI3K-Akt pathway. *Cell Death Dis*, 10(2), p. 110.
- Lanvers-Kaminsky, C. *et al.* (2017). Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, pharmacogenetics and protective strategies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101, pp. 491-500.
- Lanvers-Kaminsky, C. y Ciarimboli, G. (2017). Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin. *Pharmacogenomics*, 18, pp. 1683-1695.

- Laurell, G. (2019). Pharmacological intervention in the field of ototoxicity. *HNO*, 67(6), pp. 434-439.
- Le Prell, C. G. (2019). Otoprotectants: From research to clinical application. *Semin Hear*, 40(2), pp. 162-176.
- Lee, J. E. *et al.* (2004). Signaling pathway for apoptosis of vestibular hair cells of mice due to aminoglycosides. *Acta Otolaryngol*, 124, pp. 69-74.
- Lee, S. H. *et al.* (2018). Circulating serum miRNA-205 as a diagnostic biomarker for ototoxicity in mice treated with aminoglycoside antibiotics. *Int J Mol Sci*, 19(9), p. E2836.
- Lewis, M. *et al.* (2009). Ototoxicity in children treated for osteosarcoma. *Pediatric Blood Cancer*, 52, pp. 387-391.
- Ma, W. *et al.* (2015). Ginkgolide B protects against cisplatin-induced ototoxicity: Enhancement of Akt-Nrf2-HO-1 signaling and reduction of NADPH oxidase. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 75, pp. 949-959.
- Maru, D. y Malky, G. A. (2018). Current practice of ototoxicity management across the United Kingdom (UK). *Int J Audiol*, 57(sup4), pp. S76-S88.
- More, S. S. *et al.* (2010). Role of the copper transporter, CTR1, in platinum-induced ototoxicity. *J Neurosci*, 30, pp. 9500-9509.
- Mulry, E. y Parham, K. (2020). Inner ear proteins as potential biomarkers. *Otol Neurotol*, 41(2), pp. 145-152.
- Nguyen, T. y Jeyakumar, A. (2019). Genetic susceptibility to aminoglycoside ototoxicity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 120, pp. 15-19.
- Núñez, F. *et al.* (2015). Recomendaciones CODEPEH 2014 (sorderas diferidas y sobrevenidas en la infancia). *Revista Española de Discapacidad*, 3(1), pp. 163-186.
- Olivier, T. W. *et al.* (2019). Cognitive implications of ototoxicity in pediatric patients with embryonal brain tumors. *J Clin Oncol*, 37, pp. 1566-1575.
- O'Reilly, M. *et al.* (2019). Gentamicin affects the bioenergetics of isolated mitochondria and collapses the mitochondrial membrane potential in cochlear sensory hair cells. *Front Cell Neurosci*, 13, p. 416.
- Özel, H. E. *et al.* (2016). Comparison of the protective effects of intratympanic dexamethasone and methylprednisolone against cisplatin-induced ototoxicity. *Journal of Laryngology & Otology*, 130(3), pp. 225-234.
- Paciello, F. *et al.* (2020). The dual role of curcumin and ferulic acid in counteracting chemoresistance and cisplatin-induced ototoxicity. *Sci Rep*, 10(1), p. 1063.
- Pham, T. N. M. *et al.* (2020). Protective mechanisms of avocado oil extract against ototoxicity. *Nutrients*, 12(4), p. 947.
- Prayuenyong, P. *et al.* (2020). The efficacy of statins as otoprotective agents: A systematic review. *Clin Otolaryngol*, 45(1), pp. 21-31.
- Ramaswamy, B. *et al.* (2017). Magnetic nanoparticle mediated steroid delivery mitigates cisplatin induced hearing loss. *Front Cell Neurosci*, 11, p. 268.
- Rizzi, M. y Hirose, K. (2007). Aminoglycoside ototoxicity. *Current opinions in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 15(5), pp. 352-357.
- Roland, P. S. y Rutka, J. A. (2004). Ototoxicity. BC Decker.
- Romano, A. *et al.* (2020). Assessment and management of platinum-related ototoxicity in children treated for cancer. *Cancers (Basel)*, 12(5), p. 1266.

- Rybak, L. P. (1993). Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin North Am*, 26, pp. 829-844.
- Salt, A. N. y Plontke, S. K. (2005). Local inner-ear drug delivery and pharmacokinetics. *Drug Discov Today*, 10, pp. 1299-1306.
- Sekulic-Jablanovic, M. *et al.* (2019). Combination of antioxidants and NFAT (nuclear factor of activated T cells) inhibitor protects auditory hair cells from ototoxic insult. *J Neurochem*, 22, p. e14921.
- Sha, S. H. *et al.* (2006). Aspirin to prevent gentamicin-induced hearing loss. *N Engl J Med*, 354, pp. 1856-1857.
- Trendowski, M. R. *et al.* (2019). Genetic and modifiable risk factors contributing to cisplatin-induced toxicities. *Clin Cancer Res*, 25(4), pp. 1147-1155.
- Truong, M. T. *et al.* (2007). Recovery from cisplatin-induced ototoxicity: A case report and review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 71, pp. 1631-1638.
- van As, J. W. *et al.* (2019). Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 5(5), p. CD009219.
- Villani, V. *et al.* (2016). Vitamin E neuroprotection against cisplatin ototoxicity: preliminary results from a randomized, placebo-controlled trial. *Head Neck*, 38(S1), p. E2118.
- Vital, I. *et al.* (2015). Distortion-product otoacoustic emissions testing in neonates treated with an aminoglycoside in a neonatal intensive care unit. *Ear Nose Throat J*, 94, pp. 156-165.
- Waissbluth, S. (2020). Clinical trials evaluating transtympanic otoprotectants for cisplatin-induced ototoxicity: What do we know so far? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 277(9), pp. 2413-2422.
- Watanabe, K. *et al.* (2003). Expression of caspase-activated deoxyribonuclease (CAD) and caspase 3 (CPP32) in the cochlea of cisplatin (CDDP)-treated Guinea pigs. *Auris Nasus Larynx*, 30, pp. 219-225.
- Weiss, A. *et al.* (2018). Audiological monitoring in Swiss childhood cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*, 65, p. e26877.
- Yao, L. *et al.* (2020). Mechanisms and pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles underlying the low nephrotoxicity and ototoxicity of etimicin. *Acta Pharmacol Sin*, 41(6), pp. 866-878.
- Yorgason, J. G. *et al.* (2006). Understanding drug ototoxicity: Molecular insights for prevention and clinical management. *Expert Opinion on Drug Safety*, 5, pp. 383-399.
- Yu, X. *et al.* (2018). Paeoniflorin reduces neomycin-induced ototoxicity in hair cells by suppression of reactive oxygen species generation and extracellularly regulated kinase signalization. *Toxicol Lett*, 285, pp. 9-19.
- Zada, S. L. *et al.* (2020). Chemical modifications reduce auditory cell damage induced by aminoglycoside antibiotics. *J Am Chem Soc*, 12(6), pp. 3077-3087.