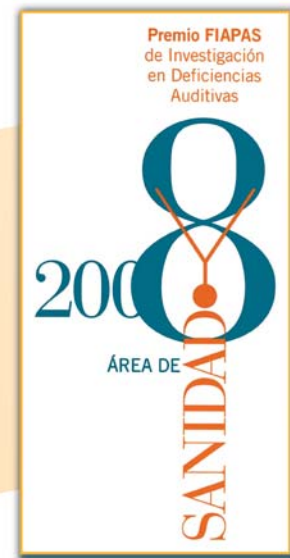


PREMIO DE INVESTIGACIÓN
DE DEFICIENCIAS AUDITIVAS
FIAPAS 2008

Área Sanidad

**Ototoxicidad por Cisplatino.
Bases moleculares para
un futuro tratamiento de
la sordera del oído interno.**



**Dr. Rafael Ramírez Camacho y
Dr. José Ramón García Berrocal.**
Grupo de Investigación Otológica.
Servicio de Otorrinolaringología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro.
Universidad Autónoma de Madrid

INTRODUCCIÓN

Desde mediados de los años 70 es conocido que el uso de algunas drogas destinadas al tratamiento de algunos tumores malignos, como el cisplatino, produce un grado variable de sordera neurosensorial que se estima entre un 9 y 91 por ciento. Una revisión de la bibliografía ha llevado a aceptar un 36 por ciento de sorderas como una cifra media de personas con alteración auditiva secundaria a la aplicación de esta terapia de primera elección en determinadas formas de cáncer de testículo, mama, ovario, etc.

El cisplatino y el resto de las drogas platinadas (carboplatino y oxaliplatino) propuestas más tarde para intentar reducir los efectos secundarios de la formulación inicial, se presentan como un excelente modelo de toxicidad química del órgano de Corti. Hasta el momento, se han descrito las alteraciones que estos fármacos citotóxicos producen sobre la audición y, en menor medida, los daños morfológicos que inducen en las células ciliadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

La realización de investigaciones sobre los cambios que producen los tóxicos en el oído interno obliga a emplear animales de experimentación que son manejados siguiendo las guías del Consejo Nacional para evitarles sufrimientos innecesarios. Los animales incluidos en los diferentes experimentos fueron inyectados con dosis equivalentes a las usadas en terapia antitumoral en humanos.

Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC)

El método para conocer el estado de la audición de los animales fue la realización de potenciales auditivos. Las ratas fueron anestesiadas antes de colocar los electrodos de registro. Los estímulos fueron generados con un sistema de potenciales evocados Medelec Synergy. Los estímulos fueron liberados durante 10 ms en cada oído a una tasa de 20 estímulos por segundo con intensidad creciente desde 10 dB hasta 80 dB en incrementos de 5 dB. Se promediaron 1.500 estímulos. La respuesta más baja que claramente demostraba una onda fue interpretada como el umbral auditivo.

Esta metodología se repitió en todos y cada uno de los animales estudiados en cada fase del experimento.

Líneas de investigación emprendidas en este estudio

1. Estudio analítico del depósito de platino en diversos órganos del animal de experimentación en comparación con el oído, esto es, conocer la cantidad de metal que se deposita en cada órgano estudiado.

2. Localización de lesiones de las diversas estructuras de la cóclea producida por el cisplatino.
3. Propuesta de un mecanismo fisiopatológico de destrucción celular secuencial dentro del órgano de Corti.

El cisplatino, destinado al tratamiento de tumores malignos, produce sordera

1. Estudio analítico

El empleo de sofisticadas tecnologías permite calcular cantidades infinitesimales de metales en una muestra. Una vez determinado el nivel de audición antes de la inyección y tras inyectarle las variedades elegidas de platino, era sacrificado y se le extraían diversos órganos que eran preparados para posteriores estudios. La espectrometría de masas (ICP-MS) se basa en el análisis óptico de un homogeneizado de sustancias que contengan el metal buscado, en nuestro caso, del oído, cerebro, riñón e hígado de las 21 ratas inyectadas con cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. La separación de las biomoléculas de platino fue realizada por inyección del citosol en el tándem LC-ICP-MS (SEC), procediéndose al análisis cromatográfico bidimensional. Los resultados se muestran en la **Tabla I**:

	Oído interno	Riñón
Cisplatino	5.4+/-1.5	33+/-7
Carboplatino	0.26+/-0.05	10+/-3
Oxaliplatino	1.7+/-0.3	57+/-4

Tabla I. Resultados expresados como (mg Pt/kg peso seco)/mg Pt administrado.

Desde el punto de vista farmacológico, se demuestra que el cisplatino produce una mayor concentración en riñón que en oído, lo que corresponde a la toxicidad descrita previamente. La acumulación de Pt tras la administración de carboplatino es la menor en ambos tejidos. El oxaliplatino se acumula mucho más en el riñón que en el oído, aunque no produce los mismos efectos por lo que se deduce que su estructura particular influye más que el Pt contenido en las lesiones producidas. En consecuencia, deben analizarse las interacciones de las biomoléculas de Pt y las diferentes especies formadas para relacionarlas con los efectos adversos.

Los diferentes efectos secundarios (alteración nerviosa, intoxicación renal o trastornos de la sangre...) atribuidos a los fármacos de segunda y tercera generación derivados de la molécula original, desarrollados por la industria farmacéutica para evitarlos, pueden tener origen en la diferente estructura de su fórmula química o por diferente ligazón a proteínas intrínsecas del órgano de Corti o de otros órganos dianas donde se manifiesta su

acción. La posibilidad de cuantificar el depósito de Pt desarrollado en estudios que hemos diseñado, permite comparar las concentraciones en diferentes tejidos ante la inyección de cada una de las drogas. Así, se demuestra que la acumulación de oxaliplatino en oído interno es superior a la del cisplatino y mucho mayor que la del carboplatino, pese a la menor toxicidad secundaria del carboplatino y el oxaliplatino, al menos desde el punto de vista de la ototoxicidad. Estos hechos indican que existen otros factores, además de la concentración en el interior de las células, que son responsables del efecto tóxico, en nuestro caso, la pérdida de audición.

Es conocido que en el tratamiento de los tumores se emplean ciclos de tratamiento, esto es, la dosis total se fracciona en dosis semanales al objeto de alcanzar los mayores efectos anticancerosos con los mínimos efectos secundarios. Con nuestro método es posible cuantificar las cantidades de platino presentes en los tejidos al reproducir unas dosis de tóxico equivalentes a las empleadas en humanos.

Muestra	Oído	Riñón	Hígado
Control (n=4)	Nd	Nd	Nd
Ciclo 1 (n=7)	1.96 +/-0.35	33.3+/-6.9	7.29+/-1.38
Ciclo 2 (n=3)	1.25+/-0.32	21.4+/-4.0	3.68 +/- 0.48
Ciclo 3 (n=3)	1.33+/-0.44	22.8 +/- 5.7	3.84 +/- 1.29
Ciclo 4 (n=3)	1.09 +/- 0.09	20.8 +/- 9.3	3.03 +/- 0.65
Ciclo 5 (n=3)	2.20 +/- 0.05	28.7 +/- 3.1	5.80 +/- 0.63

Tabla II. Concentración relativa de Pt en oído, riñón e hígado en ratas tratadas con multidosis de cisplatino. Los resultados están expresados como mg Pt/kg de muestra seca/mg Pt administrados (media +/- S n-1). Nd.- no detectable.

La **Tabla II** muestra las concentraciones obtenidas en oído, riñón e hígado tras la inyección a la rata de una dosis de cisplatino similar a la utilizada en tratamientos antioncológicos.

La **Tabla II** indica que la concentración después del primer ciclo es la mayor. Entre el 2º y 3º ciclo el descenso de las concentraciones relativas oscila entre un 26 y 50% dependiendo del órgano estudiado. Del 2º al 5º ciclo la concentración permanece constante. Este hecho indica que los mecanismos de eliminación/detoxificación son muy activos, aunque pueden agotarse tras el 5º ciclo, como muestra el aumento de concentración relativa de Pt.

De la comparación entre la pérdida auditiva y la concentración de platino en los tejidos estudiados tras una dosis única de cisplatino se deduce:

- Una ausencia de correlación entre la cantidad de platino depositada en la cóclea y la pérdida auditiva.

- La presencia de 10 veces más platino depositado en cóclea que en tejido cerebral, pese a ser dos órganos con un origen embriológico (ectodermo) y una irrigación común (sistemas carotídeo y vertebro-basilar) y una localización de gran proximidad (tan sólo separados por la meninge). Aunque se puede aceptar la intervención de la barrera hemato-encefálica, para justificar este hallazgo, también se podría invocar la existencia de una barrera hemato-laberíntica, aceptada por muchos investigadores. Así mismo, el estudio citado ha demostrado un aclaramiento más rápido en el cerebro que en el oído.

- Una revisión bibliográfica relativa a la constitución proteínica de ambos tejidos, muestra la existencia de dos proteínas específicas (OCP1 y OCP2) presentes en la cóclea y no en el tejido nervioso, de probable aparición como consecuencia de la adaptación funcional del órgano a lo largo de la evolución. A dichas proteínas puede fijarse el platino. Por este camino deben proseguir nuestras investigaciones.

	Cóclea	Cerebro	Cóclea/cerebro
Grupo control	0(0%)	0(0%)	0(0%)
3 días	1.672 (32%)	0.211 (38%)	8.133(13%)
7 días	3.175 (57%)	0.342 (72%)	11.382 (55%)
30 días	0.686 (12%)	0.052 (17%)	13.613 (22%)
90 días	0.598(17%)	0.027 (112%)	46.526(79%)

Tabla III. Concentración de platino en tejido seco, desviación estándar relativa y relación cóclea/cerebro tras tratamiento con cisplatino.

2. Localización de la destrucción de células en el interior de la cóclea tras la inyección de cisplatino

La destrucción celular (apoptosis) producida por diversas agresiones externas, entre ellas, la administración de cisplatino da lugar a la liberación de caspasas. El empleo de anticuerpos que se unen a las caspasas ligados a sustancias birrefringentes, permiten visualizar la localización de los fenómenos de destrucción celular en el interior del oído mediante técnicas de inmunohistoquímica. La técnica de la luciferasa fue empleada para determinar las diferentes actividades de caspasas y niveles de ATP en proteínas en extractos totales de cóclea.

Tras el cese de la administración de cisplatino, existe recuperación morfológica y funcional del órgano de Corti

Adicionalmente, la expresión de varias proteínas relacionadas con la apoptosis fueron medidas mediante Western blotting. Estos análisis fueron realizados a los 2, 7 y 30 días de la inyección.

Los resultados obtenidos en nuestros animales demostraron que la inyección de cisplatino incrementó de forma considerable los niveles de actividad de caspasa-3/7 y la expresión de proteína caspasa-3 activa y la tinción de inmunofluorescencia de caspasa-3, la actividad de caspasa-9 y la expresión de proteína Bax (pro-apoptótica) pero disminuyó la expresión de proteína Bcl-2 (anti-apoptótica) dentro de la cóclea (**Figura 1**).

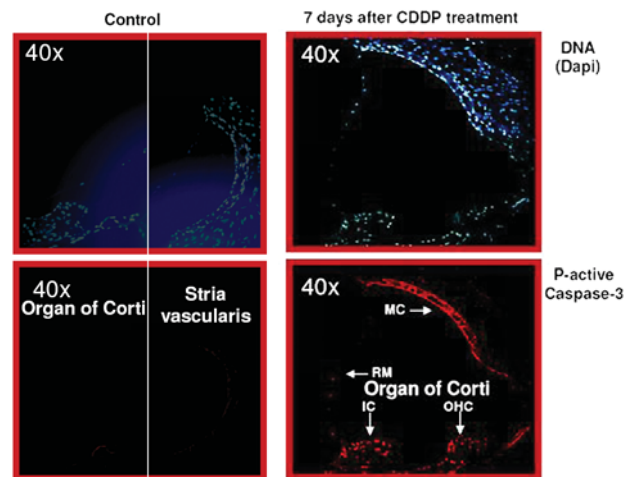


Figura 1: Actividad de caspasas en el limbo espiral y estría vascular, tras la inyección de cisplatino.

Aunque los efectos tóxicos del cisplatino han sido muy estudiados, se continúan describiendo fenómenos intracelulares relacionados con la actuación del tóxico en fases iniciales en las células ciliadas externas y en fases avanzadas en las células ciliadas internas. Los mecanismos por los que se produce el daño de las células del órgano sensorial y la consiguiente degeneración de la cóclea, quedan oscuros. Universalmente se acepta que el cisplatino actúa interfiriendo en la producción de la doble hélice del ADN lo que evita la multiplicación de las células cancerosas, pero también es capaz de unirse al ADN de las células sanas, mecanismo por el que aparecen sus efectos secundarios, como la sordera. Así, una alta acumulación de compuestos ADN-platino se han observado en los núcleos de las células marginales de la estría vascular, pero no en las células ciliadas externas lo que discrepa de los hallazgos morfológicos aceptados hasta el momento. La excesiva platinización del ADN en las células marginales puede representar un acontecimiento precoz en la intoxicación por

cisplatino que produce una alteración en la captación de K⁺ por el espacio intraestrial, así como una alteración de la secreción de K⁺ a la endolinfa, responsable de alteraciones y pérdidas de células ciliadas.

Niveles disminuidos de ATP tras la administración de cisplatino han sido encontrados en células apoptóticas. Nuestros datos también soportan la actuación de una vía de muerte celular iniciada por inicio intrínseco mitocondrial secundario al uso del cisplatino. Así, los extractos cocleares muestran una progresiva mayor expresión de caspasa-9, con un máximo en el séptimo día y una disminución tras el 30° día postratamiento lo que coincide con la acumulación del metal determinado por técnicas analíticas en similares periodos. Animales con una larga supervivencia tras la inyección de cisplatino presentan actividad de caspasas, expresión de proteínas Bcl-2 y Bax y niveles de ATP similares a los del grupo control. Este hecho puede ser debido a que, tras el estímulo tóxico, las células desarrollan mecanismos de reparación, que detienen los procesos de la destrucción celular.

El cisplatino puede inducir la suelta de moléculas reactivas de oxígeno (ROS), normalmente secuestradas en el interior de las mitocondrias, que pueden dirigir varios mecanismos de apoptosis. El daño mediado por ROS puede ocurrir como una consecuencia de la depleción de antioxidantes y un incremento de la peroxidación de lípidos en la cóclea de la rata. Los análisis de inmunofluorescencia aplicados a las secciones cocleares de nuestros animales han mostrado que la expresión de caspasa-3 estaba estimulada en diversas poblaciones celulares. Aunque se había indicado que la principal diana de la acción del cisplatino eran las células ciliadas externas, hemos podido mostrar otros lugares implicados. Así, las células interdentes del limbo

espiral, las células del sulcus externo, las células ciliadas externas, internas y de Hensen presentaban una expresión significativa de caspasa-3 tras la inyección de cisplatino. Diversas teorías pueden intervenir en la recuperación morfológica y funcional del órgano de Corti tras el cese de la exposición al cisplatino. Se ha propuesto un mecanismo regenerativo intrínseco, un sistema de aclaramiento eficiente intracoclear y la posibilidad de daño escalonado de la cóclea. En consecuencia, la reversión o el cese del daño a las células marginales de la estría vascular y a los fibrocitos del ligamento espiral prevendría la lesión del órgano de Corti. Este hecho puede tener implicaciones clínicas dado que la recuperación tras la exposición a cisplatino ha sido descrita en algunos pacientes. En conclusión, la inhibición selectiva de la secuencia de acontecimientos presentes en la vía selectiva de la apoptosis intrínseca puede proporcionar una estrategia para disminuir la ototoxicidad producida por el cisplatino.

Los corticoides para tratamiento de sorderas actúan sobre las células de soporte, pudiendo restituirse la audición

3. Propuesta de una secuenciación en los procesos destructivos de las células ciliadas. El papel de las células de soporte

Aunque clásicamente se ha hablado de la falta de reversibilidad de la sordera neurosensorial, mejorías auditivas espontáneas han sido publicadas ocasionalmente. Brookhouser describe casos de recuperación auditiva parcial en series de niños asistidos en centros para no oyentes. Este hecho está en contradicción con

la incapacidad de regeneración de las células ciliadas en mamíferos. Sin embargo, el clínico tiene la evidencia de ocasionales recuperaciones espontáneas o tras el tratamiento.

El trabajo premiado abre un camino de intervención sobre los mecanismos productores de algunos tipos de sordera, que permiten el diseño de tratamientos eficaces sobre estas pérdidas auditivas

Está aceptado que la lesión de las células ciliadas inducida por cisplatino se produce en las primeras 12 horas, espacio de tiempo en el que suelen realizarse habitualmente los estudios. Nuestro equipo planteó un estudio realizando controles auditivos en periodos de tiempo mucho más dilatados. Curiosamente, pudimos mostrar cómo el animal de experimentación seguía perdiendo audición 120 días tras la inyección de bajas dosis de cisplatino (5 mg/kg), equiparables a las utilizadas en la clínica oncológica humana, pero muy inferiores a las empleadas habitualmente en investigación animal y que alcanzaban 10 a 20 mg por kilogramo de peso. De estos resultados se sugería la posibilidad de que la diana de la acción tóxica fuera la célula de soporte (Deiters y Hensen) que estarían encargadas de mantener el control metabólico de las células ciliadas que sufrirían alteraciones, al principio reversibles, y después definitivas si persiste la alteración inducida por el platino, bien directamente o bien a través de trastornos electrolíticos procedentes de alteraciones en los fibrocitos tipo II del ligamento espiral. Esta secuencia del daño celular ha sido objetivada en un grupo de animales que sometimos a tratamiento con cisplatino en los que observamos unas

lesiones tipo vesículas en la superficie apical de las células ciliadas, de supuesto origen apoptótico, que precedían a la lesión irreversible de dichas células. (Figura 2).

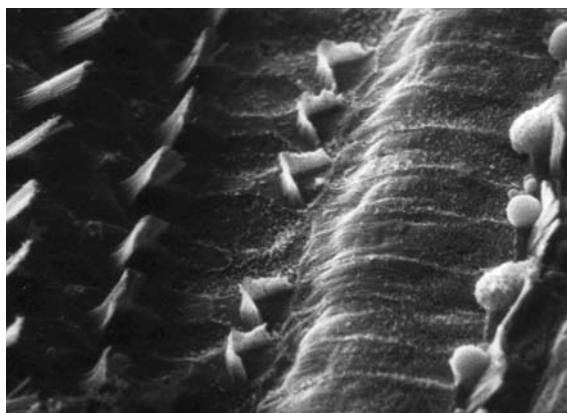


Figura 2. Vesículas en la porción cuticular de células ciliadas internas aparecidas tras la inyección de cisplatino.

Este hecho tiene importancia porque supone la existencia de un periodo de tiempo en el que los daños de las células ciliadas pueden ser evitados actuando sobre la célula de soporte. En la actualidad está aceptado que el mejor tratamiento para la sordera súbita consiste en el uso de corticoides; sin embargo, cuando se determinan receptores de glucocorticoides en el oído del animal de experimentación, éstos se expresan en los fibrocitos tipo III del ligamento espiral y en las células de soporte próximas, pero no en las células ciliadas, lo que apoya nuestra teoría. Este hallazgo sugiere que, cuando el clínico prescribe corticoides para tratar una sordera brusca, realmente está tratando a la célula de soporte, cuya vuelta a la normalidad, restituye la audición perdida en un número apreciable de pacientes. La posibilidad de revertir sorderas de localización primaria en el órgano de Corti, nos ha llevado a revisar las funciones de las células de soporte cuyo resumen se muestra en la **Tabla IV**.

Homeostasia de células ciliadas	Sordera genética	Enfermedad autoinmune del oído interno	Ototoxicidad por cisplatino	Regeneración de células ciliadas
<ul style="list-style-type: none"> Mitocondrias y creatinina kinasa en su porción apical 	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de proteínas específicas del órgano de Corti, OCP1 y OCP2 (dianas para la proteína de la conexina 26) 	<ul style="list-style-type: none"> Péptido de Cogan Antígeno KHRI-3 (diana) Receptores de glucocorticoides 	<ul style="list-style-type: none"> Proteínas del mismo peso molecular que OCP1 y OCP2 Acumulación de cisplatino en células de Deiters 	<ul style="list-style-type: none"> Expresión de gen 27 Kip1
<ul style="list-style-type: none"> Íntima asociación del plasmalema con las células ciliadas externas y nervios 	<ul style="list-style-type: none"> Extracción del exceso de K 			

OCP- Proteínas del órgano de Corti

Tabla IV. Intervención de las células de soporte en diversas circunstancias relativas al órgano de Corti.

Estos hechos indican que, frente al fatalismo heredado de mediados del siglo XX relativo a la irreversibilidad del tratamiento de las sorderas de asiento en el oído interno, nuestras investi-

gaciones y otras abren un camino de intervención sobre los mecanismos productores de algunos tipos de sordera que permitan el diseño de tratamientos eficaces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nagy JL, Adelstein DJ, Newman CW, et al. Cisplatin ototoxicity. *Am J Oncol* 1999; 28: 305-8.
2. Billing P, Keithley E, Harris JP. Evidence linking the 68-kD antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 181-8.
3. Rauch SD, Zurakowski D, Bloch DB, Bloch KJ. Anti-heat shock protein 70 antibodies in Meniere's disease. *Laryngoscope* 1995; 110: 1516-21.
4. García Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Arellano B, Vargas JA. Validity of Western blot immunoassay for heat shock protein-70 in associated and isolated immunorelated inner ear disease. *Laryngoscope* 2002; 112: 304-9.
5. Ramírez-Camacho R, Citores MJ, Trinidad A, Verdaguier JM, García Berrocal JR, Martín Marero A, Puente A, González-García JA, Vargas JA. HSP-70 as a nonspecific early marker in cisplatin ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 564-7.
6. Esteban-Fernández D, Gómez-Gómez MM, Cañas B, Verdaguier JM, Ramírez-Camacho R, Palacios MA. Speciation analysis of platinum antitumoral drugs in impacted tissues. *Talanta* 2007; 72: 768-73.
7. Esteban Fernández D, Verdaguier JM, Ramírez-Camacho R, Palacios MA, Gómez-Gómez MM. Accumulation, fractionation and analysis of platinum in toxicologically affected tissues after cisplatin, oxaliplatin and carboplatin administration. *J Anal Toxicol* 2008; 32:140-6.
8. Pattanaik, Bachowski G, Laib J, Lemkuil D, Shaw F, Petering DH, Hitchcock A, Saryan L. Properties of the reaction of cis-dichlorodiammineplatinum (II) with metallothionein. *J Biol. Chem* 1992; 267: 16121-8.
9. Hagrman D, Goodisman J, Dabroniwiak JC, Souid A. Kinetic study on the reaction of cisplatin with metallothionein. *Metab Dispos* 2003; 31: 916-23.
10. Hagrman D, Goodisman J, Souid A. Kinetic study on the reactions of platinum drugs with glutathione. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 658-66.
11. Ramírez-Camacho R, Verdaguier JM, García Berrocal JR, Esteban Fernández D, Gómez-Gómez MM, Trinidad A, Palacios MA. Cisplatin induced hearing loss does not correlate with intracellular platinum concentration. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:505-9.
12. Thalmann R, Henz MT, Killick R, Ignatova EG, Thalmann I. Toward and understanding of cochlear homeostasis: the impact of location and the role of OCP1 and OCP2. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 203-8.
13. Thalmann I. Inner ear proteomics: a fad or hear to stay. *Brain Res* 2006; 1091: 103-12.
14. García Berrocal JR, Nevado J, Ramírez-Camacho R, Sanz R, González-García JA, Sánchez-Rodríguez C, Cantos B, España P, Verdaguier JM, Trinidad A. The anticancer drug cisplatin induces an intrinsic apoptotic pathway inside the inner ear. *Br J Pharmacol* 2007;:1-9.
15. Marco-Algarra J. Cis-diamminedichloroplatinum ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 1985; 99: 343-7.
16. Anniko M, Sobin A. Cisplatin: evaluation of its ototoxic potential. *Am J Otol* 1986; 7: 276-92.

17. **Ramírez Camacho R, García Berrocal JR, Trinidad A, Martín-Marero A, Buján J.** Actividad citotóxica coclear del cisplatino en animales de experimentación. Un estudio con microscopia electrónica de barrido. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 538-42.

18. **Ramírez-Camacho R, García-Berrocal JR, Trinidad A, Verdaguier JM, Nevado J.** Blebs in inner and outer hair cells: A pathophysiological hypothesis. *J Laryngol Otol* 2008; 10: 1-5.

19. **Thomas JP, Lautermann J, Liederdt B, Seller F, Tomale J.** High accumulation of platinum-DNA adducts in strial marginal cells of the cochlea is an early event in cisplatin but not in carboplatin ototoxicity. *Mol Pharmacol* 2006; 70: 23-9.

20. **Liang F, Schulte BA, Qu C, Hu W, Shen Z.** Inhibition of the calcium and voltage-dependent big conductance potassium channel ameliorates cisplatin-induced apoptosis in spiral ligament fibrocytes of the cochlea. *Neuroscience* 2005; 135: 263-71.

21. **Cheng PW, Liu SH, Hsu CJ, Lin-Shiau SY.** Correlation of in-

creased activities of Na⁺, K⁺, ATPase and Ca²⁺ ATPase with the reversal of cisplatin ototoxicity induced by D-methionine in guinea pig. *Hear Res* 2005; 205: 102-9.

22. **Eguchi Y, Shimizu S, Tsujimoto Y.** Intracellular ATP levels determine cell death fate by apoptosis or necrosis. *Cancer Res* 1997; 57: 1835-40.

23. **Rybak LP, Husain K, Whitworth C, Somani SM.** Dose dependant protection by lipoic acid against cisplatin-induced ototoxicity in rats: antioxidant defense system. *Toxicol Sciences* 1999; 47: 195-202.

24. **Cardinaal RM, De Groot JCMJ, Huizing EH, Veldman JE, Smoorenburg GF.** Cisplatin-induced ototoxicity: morphological evidence of spontaneous outer hair cell recovery in albino guinea pig? *Hear Res* 2000; 44: 147-56.

25. **Ramírez-Camacho R, García Berrocal JR, Buján J, Martín-Marero A, Trinidad A.** Supporting cells as a target of cisplatin-induced inner ear damage: Therapeutic implications. *Laryngoscope* 2004; 114: 1134-9.

26. **Brookhouser PE, Worthington DW, Kelly WJ.** Fluctuating and/or progressive sensorineural hearing loss in children. *Laryngoscope* 1994; 104: 958-64.

27. **Tsue TT, Oesterle EC, Rubel EW.** Hair cells regeneration in the inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 281-301.

28. **Sage C, Huang M, Karimi K, Gutierrez G, Vollrath MA, Zhang DS, García Añoveros J, Hinds PW, Corwin JT, Corey DP, Chen ZI.** Proliferation of functional hair cell in vivo in the absence of the retinoblastoma protein. *Science* 2005; 300:1114-8.

29. **Shimazaki T, Ichimiya I, Suzuki M, Mogi G.** Localization of glucocorticoid receptors in the murine inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 1133-8.

30. **Ramírez-Camacho R, García-Berrocal JR, Trinidad A, González-García JA, Verdaguier JM, Ibáñez A, Rodríguez A, Sanz R.** Central role of the supporting cells in cochlear homeostasis and pathology. *Med Hypotheses*. 2006; 67: 550-5.



FIAPAS

CONFEDERACIÓN
ESPAÑOLA
DE FAMILIAS
DE PERSONAS SORDAS

ESTA PUBLICACIÓN CUENTA CON LA FINANCIACIÓN DE:



Fundación ONCE
para la cooperación e integración social
de personas con discapacidad