


	<b>MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS</b> Versión ISO 9001:2015		<b>Código:</b> MG-SAF-50
	<b>DIRECCIÓN MÉDICA</b>		<b>Fecha:</b> DIC 20
	<b>SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA,          FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE</b>		<b>Rev. 03</b>
			<b>Hoja:</b> 1 de 13

# MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS DE OTOTOXICIDAD

	Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Puesto	Jefe de Servicio de Audiología y Otoneurología	Jefe de Servicio de Audiología y Otoneurología	Subdirectora de Audiología, Foniatría y Patología de Lenguaje
Firma			

	<b>MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS</b>		<b>Código:</b> MG-SAF-50
	<b>DIRECCIÓN MÉDICA</b>		<b>Fecha:</b> DIC 20
	<b>SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE.</b>		<b>Rev. 03</b>
			<b>Hoja:</b> 2 de 13

## 1. Propósito

Establecer los lineamientos que permitan realizar correctamente el diagnóstico así como los tratamientos adecuados y oportunos, que correspondan con los estándares de calidad del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

## 2. Alcance

A todos los médicos adscritos a la División de Audiología y Otoneurología, para establecer criterios homogéneos y otorgar servicios de calidad, que repercutan en el adecuado abordaje de los pacientes que acuden al Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

## 3. Responsabilidades

### Subdirector:

- Implementar y verificar el cumplimiento de éste procedimiento
- Brindar los recursos necesarios.

### Jefe de Servicio:



- Elaborar la guía del padecimiento
- Supervisar el cumplimiento de la misma
- Procurar el cumplimiento de la misma

### Medico Adscrito:

- Ejecutar la guía
- Participar en la revisión

## 4. Políticas de operación y normas.

Revisión será cada dos años o antes si fuera necesario.

	<b>MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS</b>		<b>Código:</b> MG-SAF-50
	<b>DIRECCIÓN MÉDICA</b>		<b>Fecha:</b> DIC 20
	<b>SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE.</b>		<b>Rev. 03</b>
			<b>Hoja:</b> 3 de 13

## OTOTOXICIDAD

### 5. Definición

#### 5.1 Definición del padecimiento

Ototoxicidad: tendencia de ciertos agentes terapéuticos y otras sustancias químicas a causar deterioro funcional y degeneración celular de los tejidos del oído interno, puede afectar el laberinto anterior (sistema auditivo) y/o laberinto posterior (sistema vestibular), las manifestaciones clínicas dependerán de la parte del sistema afectado.

### 6. Diagnóstico

#### 6.1 Cuadro Clínico



Los síntomas pueden aparecer durante o después del tratamiento. En muchas ocasiones el acúfeno es el síntoma inicial de ototoxicidad, es de tonalidad aguda, entre 4 y 6 kHz, típicamente es bilateral simétrico o asimétrico, cuando es bilateral el daño no siempre aparece en el mismo lapso de tiempo, pero no hay que descartar su posible aparición unilateral; se instaura de modo brusco con gran intensidad y de manera continua. Posteriormente la intensidad va remitiendo, pero rara vez desaparecen mientras se mantiene el tratamiento ototóxico.

La hipoacusia que aparece es progresiva y se hace evidente hasta que aparecen los problemas de comunicación, lo cual significa que la pérdida auditiva ya afectó frecuencias del habla. El daño ototóxico comienza en la base de la cóclea y progresa hacia el ápice, por lo tanto los perfiles audiométricos serán descendentes con mayor afectación en frecuencias altas.

La pérdida auditiva en las frecuencias del habla hasta 4 KHz, puede ocasionar deterioro de la inteligibilidad del lenguaje en un entorno ruidoso. La pérdida auditiva en frecuencias más altas >4 KHz, puede generar un deterioro en el reconocimiento y apreciación de los sonidos percibidos por la naturaleza y música.

Debido al fenómeno de reclutamiento que con lleva la afectación coclear, los pacientes presentan algiacusia, no toleran los sonidos intensos por lo tanto la dificultad de comprensión del lenguaje se acentúa en ambientes ruidosos.

La ototoxicidad del laberinto posterior puede resultar en la destrucción parcial o completa de las células ciliadas o en la desaferencia del utrículo y sáculo. El impacto funcional de una pérdida bilateral del sistema vestibular, es la oscilopsia durante los movimientos de la cabeza y la inestabilidad postural cuando la información de los otros dos sentidos de

	<b>MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS</b>		<b>Código:</b> MG-SAF-50
	<b>DIRECCIÓN MÉDICA</b>		<b>Fecha:</b> DIC 20
	<b>SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE.</b>		<b>Rev. 03</b>
			<b>Hoja:</b> 4 de 13

soporte, visión y somestesia, están ausentes o distorsionadas por la enfermedad. La oscilopsia que se produce durante la deambulaci3n es peor, desorienta y desestabiliza. La oscilopsia refleja una inadecuada ganancia del reflejo v3stibulo ocular (RVO), puede ser desencadenada por el movimiento excesivo de las im3genes sobre la retina, la visi3n se torna borrosa y es imposible leer cuando el paciente va caminando. Suele aparecer tambi3n una sensaci3n de disequilibrio, marcha at3xica, con problemas para la deambulaci3n en la oscuridad y al caminar sobre pisos rugosos o resbaladizos, que indica la alteraci3n del reflejo v3stibulo espinal. Los cuadros vertiginosos son infrecuentes, si se presentan son de tipo posicional.

El cisplatino y los aminogluc3sidos daa3an irreversiblemente el o3do interno. La ototoxicidad de los diur3ticos de asa, macr3lidos y quinina desaparece cuando el tratamiento se detiene. La ototoxicidad de los salicilatos se produce en caso de una sobre dosis y desaparece al interrumpir el medicamento.

Factores que intervienen en la toxicidad del f3rmaco son la dosis del f3rmaco, duraci3n del tratamiento, edad del paciente, niveles s3ricos m3ximos, funci3n renal del paciente, sinergias con otros f3rmacos, existencia de lesiones 3ticas previas, lo que hace dif3cil predecir cuando se presentar3n los s3ntomas.

## 6.2 Laboratorio y Gabinete



Se deben hacer pruebas de monitorizaci3n seriadas, para identificar un da3o auditivo incipiente.

La base de la monitorizaci3n es el registro seriado de los umbrales por audiometr3a de tonos puros, logaudiometr3a y timpanometr3a.

La audiometr3a de altas frecuencias y las emisiones otoac3sticas por productos de distorsi3n o transientes, son t3cnicas de medici3n que identifican el da3o auditivo antes de la audiometr3a convencional, por lo tanto son complemento importante en la evaluaci3n. Se han reportado diferencias hasta de 10 dB para las frecuencias entre 9 y 14 KHz comparado con pacientes que no recib3an otot3xicos.

Ya que el da3o otot3xico inicial se limita t3picamente a las c3lulas pilosas externas, las emisiones otoac3sticas evocadas son un indicador sensible de da3o otot3xico. Particularmente las emisiones otoac3sticas por productos de distorsi3n (EOAPD) son eficaces para la detecci3n temprana de la ototoxicidad.

Los potenciales evocados auditivos de alta frecuencia (8-14 KHz) usando banda estrecha tambi3n pueden proporcionar una detecci3n temprana de cambios otot3xicos, sobre todo

	<b>MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS</b>		<b>Código:</b> MG-SAF-50
	<b>DIRECCIÓN MÉDICA</b>		<b>Fecha:</b> DIC 20
	<b>SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE.</b>		<b>Rev. 03</b>
			<b>Hoja:</b> 5 de 13

en pacientes que no cooperan adecuadamente para la audiometría, niños pequeños o personas con discapacidad intelectual.

Clínicamente, si el propósito de las pruebas es la detección oportuna de cambios ototóxicos, la American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) desarrolló criterios audiológicos para este fin. Los criterios funcionan tanto para la audiometría convencional como para la audiometría de altas frecuencias. No existe consenso acerca de los criterios de cambio para las EOA, PEATC o pruebas vestibulares.



De acuerdo a la ASHA los grados de ototoxicidad son los siguientes, que aplican tanto para niños como adultos:

- Grado 1: cambio de umbral o pérdida de 15-25 dB respecto al umbral base, promediado en dos o más frecuencias contiguas en al menos un oído.
- Grado 2: cambio de umbral o pérdida de 25-90 dB respecto al umbral base, promediado en dos frecuencias contiguas en al menos un oído.
- Grado 3: grado de pérdida auditiva suficiente para indicar intervención terapéutica, incluyendo auxiliares auditivos (por ejemplo, pérdida > 20 dB en las frecuencias del habla bilateral, en adultos pérdida de 25-90 dB promediado en tres frecuencias contiguas en al menos un oído).
- Grado 4: pérdidas con indicación de implante coclear, que requieren servicios adicionales relacionados al lenguaje (por ejemplo hipoacusia profunda bilateral >90 dB).

Sin embargo el cambio ototóxico significativo debe cumplir uno de los tres criterios siguientes: a) disminución de  $\geq 20$  dB en cualquier frecuencia de prueba, b) disminución de  $\geq 10$  dB en dos frecuencias adyacentes, o c) pérdida de respuesta en tres frecuencias consecutivas donde se hayan obtenido respuestas previas.

En la medida de lo posible, es absolutamente crítico obtener una evaluación basal antes de que el paciente se someta a una terapia farmacológica monitorizada, esto es muy importante para los pacientes con quimioterapia a base de cisplatino, ya que puede causar una pérdida auditiva marcada después de una sola administración.

Para el tratamiento de pacientes con enfermedades infecciosas, la administración de aminoglucósidos puede ocurrir de forma urgente, por lo que la evaluación audiológica previa no es factible. Afortunadamente los aminoglucósidos no causan cocleotoxicidad demostrable por lo menos 72 horas después de la administración. Por lo tanto la referencia debe hacerse dentro de los primeros 2 días para tener una identificación oportuna.

	<b>MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS</b>		<b>Código:</b> MG-SAF-50
	<b>DIRECCIÓN MÉDICA</b>		<b>Fecha:</b> DIC 20
	<b>SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE.</b>		<b>Rev. 03</b>
			<b>Hoja:</b> 6 de 13

Si se identifican cambios en la audición, el médico puede sugerir modificaciones en dosis o la interrupción del tratamiento, cambiar por algún medicamento menos ototóxico o continuar con el tratamiento y preparar al paciente y a la familia para hacer frente a la pérdida de audición.

Aunque la lesión del laberinto posterior que causan algunos fármacos en particular los aminoglucósidos, está bien esclarecida, no existen guías ampliamente aceptadas para la monitorización de la vestíbulo-ototoxicidad. Además, algunas pruebas vestibulares clínicas serían poco prácticas y desaconsejadas, para la monitorización rutinaria de esta población de pacientes. Los pacientes típicamente sufren malestar y tienen baja tolerancia a cualquier molestia que pueda ser causada por tales pruebas. Sin embargo existen instrumentos no invasivos para ayudar a detectar los trastornos de equilibrio, estos incluyen pruebas calóricas, pruebas rotatorias, potenciales miogénicos evocados vestibulares (VEMPs) y posturografía dinámica computarizada. Las características de rendimiento de estas evaluaciones varían, por ejemplo, las pruebas calóricas proporcionan una evaluación de la sensibilidad del sistema vestibular para bajas frecuencias. Las frecuencias fisiológicas, es decir, frecuencias que se encuentran durante los movimientos normales de la cabeza que ocurren en la vida cotidiana, están en la región de 1-6 Hz. Como la sensibilidad de baja frecuencia se ve afectada primero por la vestíbulo-ototoxicidad, la prueba calórica es altamente sensible a la presencia de deterioro del sistema vestibular periférico.

La prueba de impuso cefálico (Head Impulse test: HIT) es una prueba eficiente para la detección de pérdida vestibular incluso moderada mediante la valoración del reflejo vestíbulo ocular.

También hay pruebas que se pueden utilizar como Head-thrust y pruebas de agudeza visual dinámica. Sin embargo, estas pruebas son sensibles a las deficiencias de la función de alta frecuencia, por lo tanto, no son útiles para la identificación de los primeros signos de deterioro bilateral del sistema vestibular periférico.

Existe el Dizziness Hándicap Inventory, cuestionario que se puede aplicar en el momento de la evaluación audiológica. Sin embargo algunos autores han demostrado una pobre relación entre las puntuaciones del cuestionario y los resultados cuantitativos del sistema vestibular. Por lo tanto los cuestionarios reflejan solamente un vector de función, (emocional, física y funcional).



	<b>MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS</b>		<b>Código:</b> MG-SAF-50
	<b>DIRECCIÓN MÉDICA</b>		<b>Fecha:</b> DIC 20
	<b>SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE.</b>		<b>Rev. 03</b>
			<b>Hoja: 7 de 13</b>

### 6.3 Estudios Especiales

No aplica

### 6.4 Clasificación

Familia de compuestos	Agente	Afección:
Antibióticos aminoglucósidos	Estreptomina Dihidroestreptomina Capreomicina Framicetina Neomicina Gentamicina Tobramicina Amikacina Netilmicina Espectinomicina Kanamicina Paromomicina	Coclear y vestibular En algunos nervio auditivo
Antibióticos macrólidos y afines	Eritromicina Azitromicina Claritromicina Clindamicina Lincomicina	Coclear
Antibióticos glucopeptídicos	Vancomicina Teicoplanina	Nervio auditivo y vestibular
Otros antibióticos	Minociclina Clorafenicol Cefalexina Teicoplanina...	Coclear y vestibular
Diuréticos	Furosemida Bumetanida Piretanida Torasemida	Coclear
Salicilatos	Ácido acetil salicílico Otros salicilatos	Coclear
Antimaláricos	Quinina Cloroquina Hidroxicloroquina Primaquina Pirimetamina	Coclear y/o vestibular
Citostáticos	Bleomicina Cisplatino Vincristina Misonidazol Carboplatino Ciclofosfamida Ifosfamida Metotrexato Dactinomicina	Coclear y/o vestibular

	<b>MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS</b>		<b>Código:</b> MG-SAF-50
	<b>DIRECCIÓN MÉDICA</b>		<b>Fecha:</b> DIC 20
	<b>SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE.</b>		<b>Rev. 03</b>
			<b>Hoja:</b> 8 de 13

Otros	Droloxifeno Desferroxiamina Dextropropoxifeno Nortriptilina Imipramina Qunidina	Coclear y/o vestibular
-------	------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------

### **Agentes ototóxicos con posible presencia en agentes industriales.**

Familia de compuestos	Agente	Afección sobre:
Disolventes orgánicos	Tolueno Xileno Estireno Tricloroetileno	Córtex Coclear Nervio auditivo
Metales	Mercurio Manganeso Plomo Arsénico	Nervio auditivo
Gases	Monóxido de carbono Cianuro de hidrógeno	Nervio auditivo
Sales	Cianuros	Córtex

## **7. Tratamiento**

### **7.1.1 Médico**



En lo que respecta a la pérdida de la función vestibular, muchos pacientes experimentan una mejoría espontánea de los síntomas, explicada por la contribución del sistema propioceptivo y visual para mantener el equilibrio, potenciación del reflejo cérico ocular y reprogramación de los movimientos oculares compensatorios; por lo tanto el tratamiento farmacológico tiene poco que ofrecer.

La hipoacusia de carácter irreversible se trata por medio de la adaptación con auxiliares auditivos cada vez que la discriminación fonémica se ve afectada. Su utilización no sólo mejorará la audición del paciente si no que éste verá reducida la percepción del acufeno. En los casos de que sean candidatos a implante coclear se plantea dicho procedimiento.

### **7.1.3 Rehabilitación**

En los casos en que no se logre la compensación vestibular, se aplicarán estrategias de rehabilitación vestibular para estimular y aumentar esta compensación, el estímulo del paciente para reanudar la marcha es la clave. Y ejercicios de rehabilitación vestibular con ganancia de reflejo son la elección.



	<b>MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS</b>		<b>Código:</b> MG-SAF-50
	<b>DIRECCIÓN MÉDICA</b>		<b>Fecha:</b> DIC 20
	<b>SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE.</b>		<b>Rev. 03</b>
			<b>Hoja:</b> 9 de 13

La rehabilitación vestibular es particularmente útil en los ancianos porque en estos pacientes los mecanismos de compensación se debilitan y son menos efectivos. Los pacientes con deterioro permanente del sistema vestibular bilateral requieren dispositivos de ayuda para la deambulaci3n.



#### 7.1.4 Otros

**Prevenci3n:** Hay antioxidantes que se han estudiado y parecen ser prometedores, como la N-acetilcisteína. Los efectos de la N-acetilcisteína se basan en las siguientes características: depurador de radicales libres, sustrato de producci3n de glutati3n, protector mitocondrial, inhibidor de la excitotoxicidad del glutamato, inhibidor de peroxidaci3n de lípidos e inhibidor de necrosis; sus efectos protectores contra el daño acústico ya se han documentado. El bajo peso molecular de N-Acetilcisteína hace que sea un excelente candidato para la administraci3n a trav3s de la membrana de ventana redonda.

La vitamina A actúa como agente antiapopt3tico a trav3s de su metabolito activo retinoico; se ha demostrado que todos los ácidos transretinoicos inhiben la apoptosis de células T y células hematopoyéticas, atenúan la apoptosis inducida por peróxido de hidrógeno en células mesangiales y fibroblastos. A trav3s de su metabolito beta caroteno previene la peroxidaci3n lipídica. Datos de estudios en animales sugieren que la ototoxicidad es causada por la formaci3n de especies de oxígeno y puede ser atenuada por antioxidantes. Sin embargo los estudios sobre estos medicamentos han sido únicamente sobre animales y no se tienen mediciones sobre la concentraci3n de la administraci3n intratimpánica dentro del oído interno.

Se ha demostrado que la cúrcuma puede contrarrestar los efectos neuro, oto y nefrotóxicos de la terapia con cisplatino, principalmente a trav3s de mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios, los efectos protectores de la cúrcuma son a trav3s de la modulaci3n de factores de transcripci3n Nrf2 y NF-kB reguladores del estrés oxidativo y la inflamaci3n. Además la cúrcuma sensibiliza a las células cancerosas resistentes a la terapia con cisplatino mediante la modulaci3n de proteínas de resistencia a múltiples fármacos en la membrana celular.

La administraci3n intratimpánica de eliminadores de radicales libres promete una protecci3n selectiva del oído interno y una interacci3n mínima con la actividad tumoral del cisplatino. Es crítico que cantidades suficientes penetren a trav3s de la barrera sangre – oído interno o a trav3s de la ventana redonda. Sin embargo hasta el momento no se cuentan con medicamentos con suficiente evidencia para su uso en la práctica clínica.

	<b>MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS</b>		<b>Código:</b> MG-SAF-50
	<b>DIRECCIÓN MÉDICA</b>		<b>Fecha:</b> DIC 20
	<b>SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE.</b>		<b>Rev. 03</b>
			<b>Hoja:</b> 10 de 13

## 7.2 Quirúrgico: No aplica

## 8. Evaluación del resultado

### 8.1 Cuantitativo

El control cuantitativo puede realizarse mediante estudios vestibulares, valorando la respuesta térmica y mediante la Posturografía dinámica computarizada. De esta manera se evalúa la compensación obtenida con la rehabilitación.

El seguimiento y control audiométrico deben ocurrir justo antes de cada ciclo de quimioterapia basada en cisplatino, después de que cualquier cambio de umbral temporal haya tenido tiempo de recuperarse y antes de que el paciente esté conectado a líneas intravenosas o equipo de monitoreo. Debido a que la quimioterapia basada en platino puede causar pérdida auditiva tardía o progresiva, también debe realizarse una prueba de seguimiento unos meses después de que se haya completado el tratamiento. Si el paciente también recibió radiación de cabeza y cuello, es aconsejable monitorear cada año, los próximos dos años, porque la pérdida auditiva continua progresando en tales casos.

Para los aminoglucósidos, se recomienda monitorización semanal o quincenal. Debido a que también pueden causar pérdida de audición retrasada, también se recomienda monitorear meses después de la interrupción del fármaco. Sugerimos cada 3 meses por 1 año.

Para algunos fármacos la incidencia de ototoxicidad es tan baja que el seguimiento es improbable y, sin embargo, es muy importante. Es probable que el paciente no sea referido para pruebas audiológicas hasta que se sospecha de hipoacusia. Tal vez la cobertura más eficaz contra la pérdida auditiva ototóxica sea una campaña nacional que aliente a la gente a que realicen controles auditivos de rutina y mantengan registros de los mismos.

### 8.2 Cualitativo

La evolución clínica del paciente, indicadores de la progresión o la mejoría del cuadro.

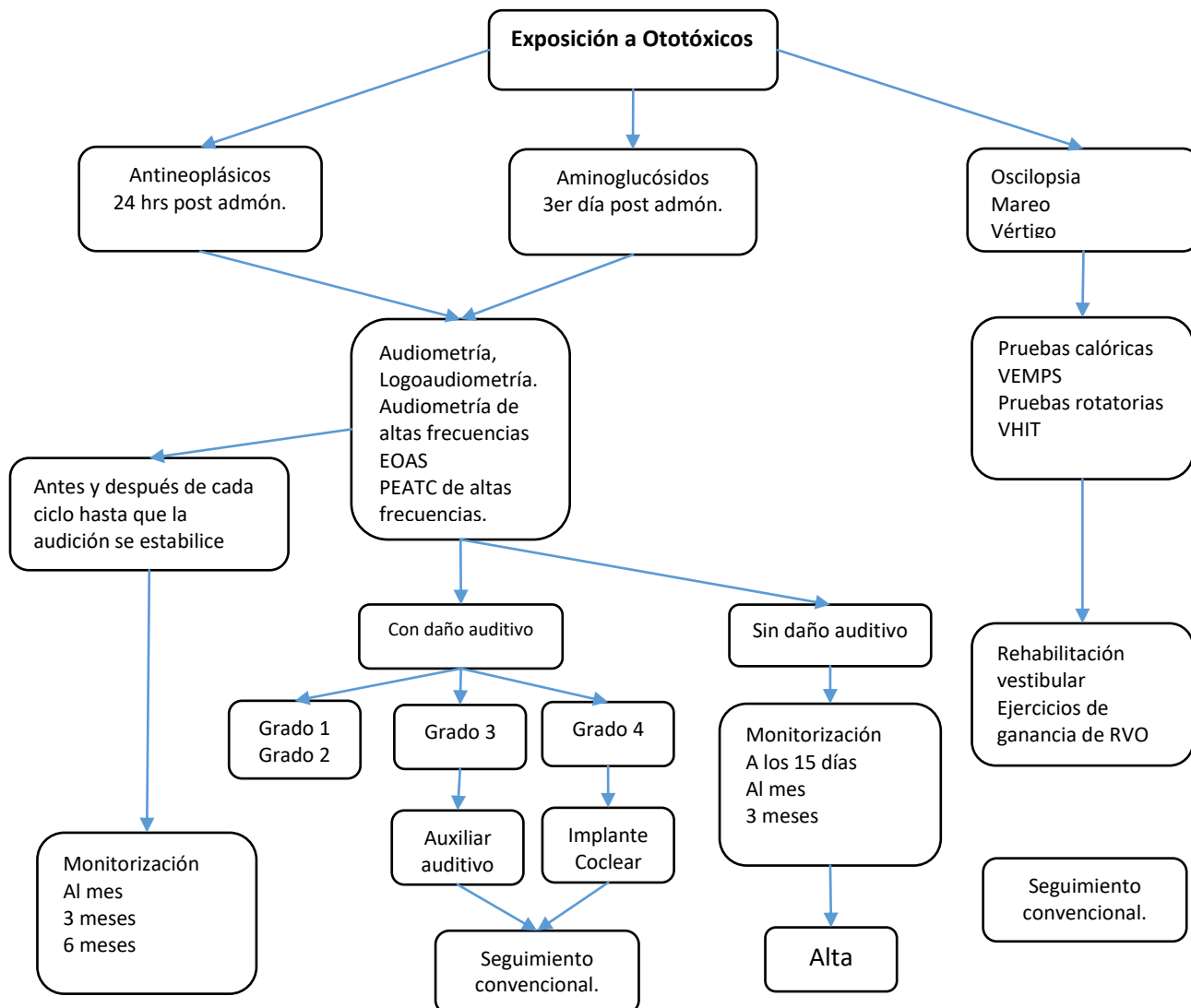
## 9. Criterios de alta



Todo paciente que después de la monitorización establecida, no presente algún daño auditivo confirmado por estudios audiométricos y/o no refiere problemas con la discriminación de lenguaje se dará de alta.

La evolución posterior a la rehabilitación vestibular indicará el momento adecuado para ser dado de alta del servicio, pero el paciente continuará con valoraciones anuales audiológicas y vestibulares periódicas.

## 10. Anexos



### 10.1 Flujoograma



	<b>MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS</b>		<b>Código:</b> MG-SAF-50
	<b>DIRECCIÓN MÉDICA</b>		<b>Fecha:</b> DIC 20
	<b>SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE.</b>		<b>Rev. 03</b>
			<b>Hoja:</b> 12 de 13

## 10.2 Referencias bibliográficas y Guías clínicas específicas

1. American Academy of Audiology Position Statement and Clinical Practice Guidelines. Ototoxicity Monitoring. 2009.
2. American Speech-Language-Hearing Association. Audiological Monitoring of Patients Receiving Ototoxic Drugs. 2005.
3. Knight, K., Chen, L., Freyer, D., Aplenc, R., Bancroft, M., Bliss, B., Dang, H. Group-Wide, Prospective Study of Ototoxicity Assessment in Children Receiving Cisplatin Chemotherapy (ACCL05C1): A Report From the Children's Oncology Group. Journal of clinical oncology. 2017.
4. Lanvers, C., Zehnhoff, A., Parfitt, R., Ciarimboli, G. Drug-induced Ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and Protective Strategies. Clinical pharmacology and therapeutics. 2017
5. Sanchez, I., Soto, A. Instability Due to Drug-Induced Vestibulotoxicity. The journal of international Advanced otology. 2016.
6. Van As JW, Van den Berg H, Van Dalen EC. Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016.
7. Crundwell, G., Gomersall, P., Baguley, D. Ototoxicity (cochleotoxicity) classifications: A review. International Journal of Audiology. 2016; 55: 65–74.
8. Dawn, K., Reavis, K., McMillan, G., Helt, W., Dille, M. Proposed comprehensive ototoxicity monitoring program for VA healthcare (COMP-VA). Journal Rehabilitation Reserch Development. 2014.
9. Theunissen, E., Dreschler, W., Rasch, C., Balm, A. A new grading system for ototoxicity in adults. The annals of otology, rhinology and laryngology. 2014.
10. Weber, K., Todd, M. Horizontal head impulse test detects gentamicin vestibulotoxicity. Journal of the American Academy of Neurology. 2009.
11. Waissbluth, S., Peleva, E., Daniel, S. Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016
12. Aladag, I., Guven, M., Songu, M. Prevention of gentamicin ototoxicity with N-acetylcysteine and vitamin A. The journal of laryngology and otology. 2016. 130: 440–446.
13. Guía técnica para la evaluación y prevención de los riesgos relacionados con la exposición al ruido. Instituto Nacional de seguridad e higiene en el trabajo.
14. Rezaee, R., Momtazi, A., Monemi, A., Sahebkar, A. Curcumin: a potentially powerful tool to reverse cisplatin-induced toxicity. Pharmacological Research. 2016.
15. Susan J. Herdman. Vestibular Rehabilitation. Contemporary perspectives in rehabilitation. Third edition.

	<b>MANUAL DE GUÍAS CLÍNICAS</b>		<b>Código:</b> MG-SAF-50
	<b>DIRECCIÓN MÉDICA</b>		<b>Fecha:</b> DIC 20
	<b>SUBDIRECCIÓN DE AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y PATOLOGÍA DE LENGUAJE.</b>		<b>Rev. 03</b>
			<b>Hoja:</b> 13 de 13

## 11. Control de cambios

Revisión	Descripción del cambio	Fecha
01	Actualización de la imagen institucional, actualización del contenido, actualización del nombre de la guía actualización del nombre del instituto.	JUN 15
02	Transición del SGC de la Norma ISO 9001:2008 a la Norma ISO 9001:2015	MAY 18
03	Actualización de Imagen Institucional	DIC 20