

Gotas óticas y su ototoxicidad

Otic drops and their ototoxicity

Andrés Lanás V. ¹

RESUMEN

A pesar del frecuente uso de medicamentos óticos tópicos en el tratamiento de otitis media crónica activa, otorreas en presencia de tubos de ventilación o profilaxis tras la colocación de tubos, la controversia respecto al potencial rol ototóxico de estos agentes tópicos está lejos de resolverse. Si bien en animales se ha demostrado ototoxicidad coclear para la mayoría de los medicamentos, en humanos esto no parece ser frecuente.

En la presente revisión, me referiré brevemente a la estructura de la membrana de la ventana redonda (MVR) y a los factores que influyen en su permeabilidad. Posteriormente, se comentarán los agentes tópicos más frecuentemente utilizados y su potencial ototoxicidad basado en estudios realizados tanto en animales como en humanos.

Palabras Claves: Ototoxicidad, agentes tópicos.

SUMMARY

Despite the frequent use of topic otic drugs in the treatment of active chronic otitis media, otorrheas in the presence of ventilating tubes or prophylaxis posterior to the placement of tubes, the controversy regarding the ototoxic role of these topic agents is far from being resolved. Although cochlear ototoxicity has been shown in animals with the majority of drugs, in human beings this doesn't seem frequent.

In the present study the author will refer briefly to the structure of the round window membrane (RWM) and the factors that influence its permeability.

Subsequently, the topic agents most frequently used and their potential ototoxicity will be discussed based on the studies carried out in animals as well as in human beings.

Key Words: Ototoxicity, topic agents.

¹ Médico del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Dr. José J. Aguirre.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos óticos son comúnmente usados para tratar la otitis media crónica en presencia de perforación timpánica. También son utilizados para tratar otorreas en presencia de tubos de ventilación, y para profilaxis después de la colocación de tubos de ventilación.

En relación a esto, la controversia en relación al uso de agentes tópicos potencialmente ototóxicos para tratamiento y profilaxis de enfermedad de oído medio está lejos de resolverse. Al hablar de ototoxicidad, la mayoría sino todos los medicamentos ototópicos, son potencialmente dañinos si son aplicados al nicho de la ventana redonda. Si bien en animales se ha demostrado ototoxicidad coclear, en humanos esto no parece ser frecuente.

A pesar del conocimiento de los efectos adversos en el oído interno, los aminoglicósidos en forma de gotas óticas comenzaron a usarse comúnmente en la década de los '50-'60. Los científicos que estudiaron ototoxicidad de aminoglicósidos (AG), centraron su atención en torno a los AG liberados sistémicamente que ganaban acceso a la perilinfa y endolinfa por la circulación laberíntica. La penetración de la membrana de la ventana redonda (MVR) por las gotas óticas fue poco considerada, y la mayoría de los otólogos argumentaban que eran seguras, aun cuando el oído medio estuviese expuesto. A fines de los años '60 y comienzos de los '70, Morizono y Johnstone¹, Stupp et al² y otros autores, presentaron datos sugiriendo que los AG y otros agentes, aplicados tópicamente, tenían efectivamente potencial ototoxicidad.

PERMEABILIDAD DE LA MVR

El camino más probable por el cual las gotas alcanzan el oído interno, es a través de la MVR. Otros puntos de entrada, tal como el ligamento anular del nicho de la ventana oval, fístula ante fenestra, microfisuras, canales vasculares, entre otros, es poco probable que jueguen un rol importante.

Goycoolea et al³ publicó un resumen de 12 años de trabajo, y una revisión bibliográfica de estructura y función de la MVR en modelos animales y humanos. Según este estudio, la MVR, semipermeable, tiene tres capas: 1) capa epitelial del oído medio, con uniones estrechas abundantes; es la principal barrera al paso de sustancias del oído medio al oído interno; 2) capa conjuntiva media; 3) capa epitelial del oído interno, con células escamosas superpuestas que permiten el flujo de elementos en ambos sentidos.

La permeabilidad de una membrana depende del tamaño y configuración molecular, carga eléctrica de las partículas, gradiente de concentración y liposolubilidad. La permeabilidad es alterada drásticamente por la presencia de exotoxinas u otros agentes que desencadenan una respuesta inflamatoria en el oído medio. En animales, la MVR normal es permeable a una variedad de sustancias trazas, así como a drogas antimicrobianas ototóxicas y exotoxinas bacterianas.

Estudios histológicos en hueso temporal normal muestran que el camino desde el oído medio, a través del nicho de la ventana redonda, a la MVR está limitada por pliegues de mucoperiostio en el 70% de los casos⁴. En el 30%, estos pliegues (llamados falsa MVR) ocluyen completamente el nicho. Membranas como éstas pueden estar presentes más frecuentemente en oídos crónicamente infectados. Además la hondura del nicho de la ventana redonda es variable, y en algunos casos, la MVR está profunda, bien protegida de los ototóxicos. Finalmente, el engrosamiento de la mucosa o la producción aumentada de mucus es otra barrera más para agentes potencialmente dañinos. Así, aparte de la integridad estructural de la MVR, hay un número de otras barreras anatómicas que protegen al oído interno de agentes presentes en el oído medio.

HIPOACUSIA SENSORIONEURAL EN OTITIS MEDIA

Cuando evaluamos la probabilidad de hipoacusia sensorioneural en terapia ototópica, es fundamen-

tal considerar el daño coclear secundario a otitis media.

En un estudio de Paparella y Morizono, revisaron 607 pacientes con OMC unilateral (usando el oído sano como control) quienes no recibieron agentes ototóxicos tópicos y/o sistémicos. Se constató la presencia de hipoacusia sensorineural de frecuencias altas, la cual fue significativamente mayor respecto a los oídos sanos⁵. Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias significativas⁶⁻⁸. Pero, en general, la literatura sugiere que la OMC supurada prolongada y la otitis media aguda severa, tienen efectos clínicamente significativos en la función coclear.

OTOTOXICIDAD TÓPICA: ESTUDIOS ANIMALES

Cloranfenicol (CAF)

Se han realizado numerosos experimentos, por lo que sólo haremos referencia a los más destacados.

En un estudio realizado por Patterson y Gulick, se utilizó una esponja de gelatina saturada con Cloromycetin (CAF 40% más alcohol) colocada en el nicho de la ventana redonda de cobayos adultos. Después de 30 minutos, se constató que los microfónicos cocleares se comenzaron a deteriorar y esto progresó durante las 8 horas que se monitorizó⁹.

Por su parte, Morizono y Johnstone, notaron que la respuesta microfónica coclear en cobayos, se perdió o disminuyó en forma importante al exponer el espacio del oído medio a solución de CAF 5% por 3 días¹⁰. En estos dos estudios, la MVR fue expuesta previo al tratamiento.

Proud et al, encontraron una marcada destrucción de las células ciliadas y de soporte, y daño de la estría vascular, exclusivamente de la base coclear en cobayos, tras la aplicación a la ventana redonda de CAF por 30 minutos¹¹.

Sin embargo, no existen reportes de hipoacusia sensorineural en humanos posterior al uso de CAF.

Gentamicina

Cambios histológicos en el oído interno, especialmente a nivel vestibular, fueron observados en cobayos y gatos cuando se administró localmente gentamicina acuosa al 0,3% en el oído medio^{12, 13}. En otro estudio, Morizono y Johnstone identificaron patología funcional al instilar gentamicina 0,3% en oído medio de cobayos, y medir posteriormente los microfónicos cocleares que comenzaron a deteriorarse a las 24 horas post-tratamiento¹. Webster et al, aplicaron 0,4 ml de gentamicina, a diferentes concentraciones, a la bulla del gato, y determinaron ototoxicidad vestibular. Concluyeron que soluciones al 6% eran ototóxicas para el laberinto vestibular¹⁴. Así, datos obtenidos en animales podrían indicar que la gentamicina penetra la MVR y causa daño funcional.

Neomicina

Kohonen y Tarkkanen instilaron neomicina en el oído medio de cobayos, llenándolo con soluciones a diferentes concentraciones (5-100 mg/ml). Se le inyectó el antibiótico por 1 vez en el oído medio mediante una fina cánula, o removiendo la membrana timpánica y tratándolos 1 vez al día, por 8-25 días. Los hallazgos microscópicos fueron similares para ambas técnicas. Se encontró degeneración y destrucción de células ciliadas internas y externas, la cual fue mayor a concentraciones mayores, aunque a 5 mg/ml los cambios fueron mínimos¹⁵.

Al instilar 5-45 mg/ml de neomicina 3 veces/día durante 4 semanas en el área de la MVR, se encontró deterioro de los microfónicos cocleares a cualquier concentración, pero el número de células ciliadas disminuyó con concentraciones ≥ 15 mg/ml¹⁶. A mayor duración de la instilación se observó mayor daño. Un estudio reciente mostró que la lesión coclear se asoció más con el tiempo de aplicación que con la concentración perilinfática coclear¹⁷. Su toxicidad es marcadamente menor que la de polimixina B.

En resumen, la toxicidad de la neomicina está relacionada con la concentración de la droga, duración o frecuencia de exposición, y especie

animal utilizada: chinchillas son más susceptibles que los baboo.

Polimixina B y E

Wright et al, usaron polimixina B (10.000 ui/ml) y neomicina (3,5 mg/ml) separadamente, encontrando que la pérdida de células ciliadas, así como el daño de la estría vascular, fue mucho más severo que el producido por neomicina, tanto en chinchillas como en primates¹⁸.

Brummett et al, encontraron disminución de los potenciales cocleares de corriente alterna y menor cantidad de células ciliadas, en forma dosis-dependiente, al aplicarlo 3 veces al día por 2 semanas en el oído de cobayos¹⁶. Por su parte, Kohonen-Tarkkanen no encontraron daño de las células ciliadas con el uso de concentración de 1 mg/ml; sin embargo, hubo degeneración definitiva de células sensoriales oscilando desde leve a completa destrucción del órgano de Corti, con el empleo de concentraciones de 2 a 25 mg/ml¹⁵.

La toxicidad de preparaciones óticas combinadas en modelos animales es alterada después de la fase aguda de una otitis media. Ikeda y Morizono inocularon *Streptococcus pneumoniae* en el oído de chinchillas. Después de la mejoría de la otitis media supurada, se midió la permeabilidad de la membrana en el oído previamente inoculado y en el contralateral sano. Se encontró una permeabilidad disminuida en el oído post-infección. De acuerdo a esto, la otitis media aguda en animales genera cambios en la MVR, que hacen el oído interno menos susceptible a la ototoxicidad tóxica¹⁹.

Sulfonamidas

Produce cambios inflamatorios del oído medio, pero no causa daño histológico coclear²⁰.

Ceftazidima

Brown et al, reportaron sólo una leve pérdida de células ciliadas externas en la espira basal en 2 de 24 huesos temporales de chinchillas, luego de la

aplicación única intratimpánica de ceftazidima al 10%. Estos hallazgos sugieren que sería bastante segura al ser usada como agente tópico en humanos²¹.

Antimicóticos ototópicos

No hay mayores estudios al respecto. Parker y James usaron anfotericina B y nistatina, encontrando que no producían ototoxicidad coclear. Sin embargo, hallaron que la anfotericina B provoca una severa respuesta inflamatoria de la mucosa del oído medio. También vieron que la griseofulvina genera una severa pérdida de células ciliadas, así como inflamación de la mucosa local, al ser instilada en el oído medio²². Marsh y Tom, por su parte, observaron los umbrales auditivos del tronco cerebral en cerdos tratados con M-cresyl acetato 25%, Vosol (ácido acético 2% en Propilenglicol), Lotrimin (clotrimazol 1% en propilenglicol) y Tinactin (Tolnaftato 1% en propilenglicol). Al medir los umbrales de respuesta auditiva de tronco, se encontraron cambios con el M-cresyl acetato y el Vosol. Al ser tratados con ácido acético acuoso, se detectaron alteraciones más leves, por lo que el propilenglicol podría poseer un rol en el deterioro coclear²³.

Hay otros antisépticos no específicos que tienen alguna actividad antimicótica, como el ácido bórico al 3% en alcohol al 70%; merthiolate²⁴ cuyo uso no se recomienda en presencia de perforación timpánica. La povidona yodada, potencialmente ototóxica, será discutida más adelante.

Corticoesteroides

Los resultados en limitados estudios con animales son conflictivos.

Parker y James investigaron la dexametasona en agua y el fosfato sódico de dexametasona soluble en agua. No encontraron pérdida de células ciliadas ni inflamación de la mucosa del oído medio en relación a su aplicación²². En otro estudio, se inyectó triamcinolona en una solución de 25 mg/ml, dosis única, en el oído medio de chinchillas²⁵. Treinta días después, los potenciales medidos con

electrodos colocados en la ventana redonda no mostraron cambios. En cambio, al instilar hidrocortisona al 2% en el nicho de la ventana redonda 1 vez/día por 5 días, y medir los umbrales de respuesta auditiva de tronco, se encontró una alteración significativa e irreversible de los mismos, sin evidencias de cambios morfológicos. La discrepancia entre estos dos estudios puede deberse a la mayor potencia mineralocorticoidea y menor osmolaridad de la hidrocortisona.

Solventes

Entre los solventes, el fundamental es el propilenglicol (PG). Al exponer la MVR a PG al 10%, la respuesta microfónica coclear se deterioró irreversiblemente¹⁰. Morizono confirmó lo mismo, pero hubo una enorme variabilidad entre los animales estudiados²⁶. Estos resultados fueron refutados por Vernon, quien encontró patología del oído medio e interno insignificante con PG al 10%, mientras que con soluciones al 90% detectó patología del oído medio sin alteraciones de la histología y función coclear. Otros autores han atribuido los cambios inflamatorios a nivel del oído medio, al igual que colesteatomas, al tratamiento con PG. Vassalli reportó cambios inflamatorios de la mucosa del oído medio, incluyendo adherencias, metaplasia escamosa, tejido de granulación, formación de colesteatomas, con PG al 10,5%, pero no con PG al 2%²⁷.

En general, todos los investigadores coinciden que las preparaciones ototópicas no deben contener altas concentraciones de PG.

Antisépticos

Llegan al oído medio por medio de gotas o debido a la preparación preoperatoria.

El alcohol es componente de muchos medicamentos óticos y es útil como solvente y antiséptico.

La instilación de etanol al 50% en la MVR por 10 minutos o al 10% en el oído medio por 24 horas, genera cambios electrofisiológicos irreversibles. Así, Morizono y Sikora concluyeron que

dichas concentraciones eran indudablemente ototóxicas²⁸.

Aurnes, usando cobayos, reportó que la clorhexidina, al ser instilada en el oído medio, era tanto vestibulotóxica como cocleotóxica^{29,30}.

El cresilato no es recomendable para uso tópico en presencia de una perforación timpánica.

La povidona yodada, utilizada en solución al 1% diluida al 1:10 no alteró significativamente los umbrales auditivos, excepto en los 8.000 y 12.000 Hz; sin embargo, un lavado con povidona a igual concentración deprimió severamente los umbrales luego de 30 minutos de su aplicación. Una dilución al 1:4 colocada en la MVR por 10 minutos, produjo una elevación significativa de los potenciales de acción combinados a 2.000 Hz^{31,32}.

Los efectos a largo plazo de los antisépticos en la función coclear no son conocidos, pero los datos existentes hasta la fecha sugieren que, al menos en animales, preparaciones con etanol y povidona yodada son potencialmente ototóxicos.

RESULTADOS CLÍNICOS EN HUMANOS DE OTOTOXICIDAD TÓPICA

Hay relativamente poca información objetiva respecto a la ototoxicidad de las gotas óticas en humanos. La mayoría son publicaciones de casos (de limitado valor) y la experiencia de Schucknecht con estreptomycin intratimpánica, para el tratamiento de la enfermedad de Meniere³³.

De acuerdo a la experiencia clínica, la incidencia de ototoxicidad tópica en humanos es baja. A pesar de lo anterior, los reportes de casos y estudios clínicos con el uso de gotas óticas para el manejo de OMC, enfatizan respecto a su potencial ototoxicidad.

Podoshin et al, analizaron 150 pacientes con OMC e HSN, y encontraron que después de 1-2 años de seguimiento, los pacientes tratados con neomicina, polimixina B y dexametasona en gotas presentaban una mayor pérdida de función coclear, en comparación con pacientes tratados solamente con dexametasona en gotas. En el grupo tratado con antibióticos, la pérdida auditiva fue de

6 dB *versus* una mejoría de 0,9 dB en el grupo de corticoides (aunque este grupo era más pequeño y con OMC cuya severidad no estaba bien definida)³⁴.

Linder reportó dos casos de HSN atribuibles a tratamiento tópico, en una revisión retrospectiva de 134 casos de OMC. Los dos casos habían tenido terapia excesiva y prolongada de polimixina B 10.000 ui/ml, neomicina 3.400 u/ml, hidrocortisona 10 mg/ml y framycetin 5 mg/ml, aún después que la otorrea había mejorado³⁵.

Se estima que la incidencia de hipoacusia post-tratamiento con drogas tópicas es de 1:3000 pacientes.

Otros trabajos no muestran casos de HSN. Gydé, estudió 300 pacientes que recibieron sulfato de gentamicina 0,3% solución oftalmológica, 2 veces al día por 3 semanas o hasta que terminara la otorrea. No detectó ningún caso de HSN, evaluados con audiometría antes, durante y después del tratamiento³⁶.

El ciprofloxacino es una fluoroquinolona cuyo espectro antimicrobiano es excelente contra la gran mayoría de los patógenos responsables de la otorrea tardía y OMC con o sin colesteatoma. No ha mostrado signos de ototoxicidad al ser utilizada vía sistémica.

Brownlee et al realizaron una investigación para determinar si este medicamento era potencialmente ototóxico. Estudiaron 35 cobayos a los cuales se les colocó un tubo de ventilación en cada oído. La instilación de las drogas se inició 24 horas después de la cirugía. Los animales se dividieron en dos grupos: 5 recibieron 0,1 ml de neomicina 50 mg/ml cada 12 horas por 7 días y suero fisiológico al 0,9%, en el otro. Los otros 30 cobayos recibieron ciprofloxacino, solución oftalmológica 0,1 ml al 0,75% cada 12 horas por 7 días, y suero fisiológico al 0,9% en el oído contralateral. En ambos grupos se midieron potenciales evocados de tronco previo al tratamiento y 21 días después de finalizado el mismo. Luego se sacrificaron los animales y los huesos temporales fueron preparados para análisis histológico de las cócleas.

Se observó que en el grupo 1 (n=5), el cual utilizó neomicina, presentó caída de la audición

significativa en los 8.000 Hz (21,56±9,65 dB) y 4.000 Hz (26,95±11,70 dB), así como también a los 16.000 y 20.000 Hz. En el grupo 2, el cual recibió ciprofloxacino tópico, no hubo cambios significativos en los 16 y 20.000 Hz, pero sí en los 8.000 Hz (3,7±6,63 dB) y 4.000 Hz (5,65±8,25 dB). No hubo cambios significativos en oídos controles³⁷.

En la evaluación histológica, no se encontraron diferencias significativas en lo que refiere a la pérdida de células ciliadas, al comparar los oídos que recibieron ciprofloxacino con los oídos controles. Tampoco hubo diferencia significativa al cotejar los oídos que recibieron ciprofloxacino y los que recibieron solución salina. En el grupo 1, tratado con neomicina, hubo pérdida completa del órgano de Corti en toda la cóclea en el lado en que se aplicó el antibiótico.

Como sabemos, el ciprofloxacino tiene actividad significativa contra *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas resistentes a meticilina), *Staphylococcus epidermidis*, enterobacterias, *H Influenzae* (incluyendo cepas positivas a B-lactamasa), *Branhamella catarrhalis* y *Neisseria*. Posee actividad moderada contra *Streptococcus sp* y *Enterococcus*; y actividad pobre contra *Bacteroides fragilis* y otros anaerobios. Por lo tanto, es una excelente elección en OMC supuradas.

La pérdida auditiva se detectó sólo en frecuencias de 4.000 y 8.000 Hz. En otros estudios con uso de ototóxicos tópicos se ha mostrado que el efecto inicial es en las frecuencias altas; esto sería por difusión de la droga a través de la MVR hacia la cóclea. Sin embargo, aquí no se afectaron las frecuencias 16 y 20 KHz; por lo tanto, parece poco probable que sea por difusión a través de MVR; además, no se encontró una pérdida significativa de células ciliadas en las zonas correspondientes de la cóclea. Mejor hipótesis sería una pérdida auditiva secundaria a cambios de la mucosa del oído medio. Diversos autores han demostrado la presencia de inflamación, tejido de granulación, hemorragias y secreción mucoide tras la aplicación de agentes tópicos.

Así, este estudio mostró ototoxicidad no significativa por ciprofloxacino al 0,75% (solución

oftalmológica) cuando repetidas dosis de este fármaco fueron aplicadas al oído medio.

En un estudio realizado con ciprofloxacino en 60 pacientes con OMC supurada, divididos en tres grupos al azar: uno recibió ciprofloxacino oral 250 mg cada 12 horas; otro recibió 3 gotas cada 12 horas de ciprofloxacino 250 mg/ml; y el tercer grupo recibió ambas. No hubo evidencias de secuelas tóxicas después del tratamiento³⁸.

Respecto a la ototoxicidad por solventes y antisépticos en humanos, hay poca información. De hecho, no hay estudios prospectivos que evalúen la ototoxicidad de las preparaciones preoperatorias con soluciones de alcohol y povidona yodada. Bicknell analizó a 97 pacientes sometidos a miringotomía simple y encontró HSN severa en el 14,4%. La única característica común fue la preparación preoperatoria con clorhexidina al 0,5% en 70% alcohol. Esto, más los estudios realizados en animales, sugieren que la ototoxicidad por lavados con antisépticos y solventes es digno de consideración³⁹.

La mayoría de los clínicos que tratan enfermedades del oído colocando tubos de ventilación en ausencia de derrame y sin inflamación de la mucosa de caja, manifiestan inquietud respecto al uso de gotas como profilaxis, tras la colocación de tubos por otitis media recurrente o disfunción tubaria crónica. Sin embargo, sólo hay un caso reportado en la literatura inglesa de cocleotoxicidad en un paciente tratado con gotas en presencia de tubos de ventilación y mucosa no inflamada.

Otros autores recomiendan el uso de gotas óticas profilácticas para disminuir el riesgo de otorrea purulenta post-operatoria. Ellos minimizan el riesgo de ototoxicidad en terapias de corto plazo en pacientes con tubos y mucosa no inflamada.

CONCLUSIONES

Revisando la literatura respecto a datos sobre animales, está claro que las gotas usadas para tratamiento y/o profilaxis tienen potencial ototoxicidad. En vista de esto, y considerando que muchas veces se utilizan en presencia de perforaciones timpánicas, la ototoxicidad debería ser bastante común.

Una encuesta realizada a 2.235 otorrinolaringólogos estadounidenses reveló que el 84% usaba gotas en perforaciones que drenaban, 93,7% prescribía gotas para otorreas a través de tubos de ventilación y 3,4% habían presenciado daño irreversible coclear secundario a agentes ototópicos.

La literatura muestra que la HSN es poco común en humanos, o bien, no es informada como secundaria a agentes ototópicos.

Hay, al menos, dos razones que dan cuenta de esta discrepancia entre los datos de animales y humanos:

- 1) La ototoxicidad tópica puede no ser reconocida porque no se busca. Muchos clínicos no obtienen audiogramas seriados durante la terapia, y cuando aparece hipoacusia sensorioneural después de la terapia es considerada secuela de la OMC. Aunque es de relevancia clínica cuestionable, la ototoxicidad posiblemente no es detectada cuando la HSN ocurre más allá de los 8.000 Hz, lo que no es medido en un audiómetro convencional. Por otra parte, la disfunción vestibular subclínica, especialmente resultante de la cresta posterior o lesión otolítica, es difícil de documentar.
- 2) Existen muchas diferencias anatómicas entre animales y humanos que explicarían la discrepancia en la susceptibilidad a la ototoxicidad tópica. El grosor promedio de la MVR en chinchillas es de 10-14 μm , mientras en humanos es de 40-70 μm . En el ser humano, el nicho está cubierto u obstruido por pliegues mucosos, es más profundo y la MVR tiene una ubicación alta en la superficie superior del nicho. En el cerdo y la chinchilla, la MVR está ampliamente expuesta.

De esto se puede deducir que los hallazgos en animales deben ser aplicados con cautela en humanos.

Lo más importante aportado por la literatura es el reconocimiento de factores que hacen al paciente más susceptible a la ototoxicidad. Así, las siguientes precauciones parecen prudentes para limitar el riesgo del paciente a desarrollar HSN durante el tratamiento:

- 1) Limitar la duración del tratamiento a aquel estrictamente necesario para resolver el proceso del oído medio.
- 2) Comprender claramente los posibles riesgos y beneficios con el uso de gotas en pacientes con tubos de ventilación y mucosa no inflamada.
- 3) Monitorizar con audiometría, especialmente en aquellos pacientes que requieren tratamientos prolongados.
- 4) Utilizar los agentes tópicos menos tóxicos, siempre que sea posible.
- 5) Evitar el uso de gotas conteniendo propilenglicol excepto que exista una clara ventaja clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. MORIZONO T, JOHNSTONE MB. Ototoxicity of topically applied gentamicin using a statistical analysis of electrophysiological measurement. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1975; 80: 389-93.
2. STUPP H, KUPPER K, LAGLER R ET AL. Inner ear concentrations and ototoxicity of different antibiotics in local and systemic application. *Audiology* 1973; 12: 350-63.
3. GOYCOOLEA MV, MUCHOW D, SCHACHERN P. Experimental studies on round window structure: Function and permeability. *Laryngoscope* 1988; 44 (Suppl): 1-20.
4. NOMURA Y. Otological significance of the round window. In: Pfaltz CR, ed. *Advances in otorhino-laryngology*. New York: S Karger, 1984; 1-162.
5. PAPARELLA MM, MORIZONO T, LE CT ET AL. Sensorineural hearing loss in otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 623-9.
6. NOORDZIJ JP, DODSON EE, RUTH RA ET AL. Chronic otitis media and sensorineural hearing loss: is there a clinically significant relation? *Am J Otol* 1995; 16: 420-3.
7. LEVINE BA, SHELTON C, BERLINER KI ET AL. Sensorineural loss in chronic otitis media. Is it clinically significant? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 814-16.
8. DUMICH PS, HARNER SG. Cochlear function in chronic otitis media. *Laryngoscope* 1983; 93: 583-6.
9. PATTERSON WC, GULICK WL. The effects of chloramphenicol upon the electrical activity of the ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1963; 72: 50-5.
10. MORIZONO T, JOHNSTONE BM. Ototoxicity of chloramphenicol ear drops with propylene glycol as solvent. *Med J Aust* 1975; 2: 634-8.
11. PROUD GO, MITTLEBAUM H, SEIDEN GD. Ototoxicity of topically applied chloramphenicol. *Arch Otolaryngol* 1968; 87: 580.
12. WERSALL J, LUNDQUIST PG, BJORKROTH B. Ototoxicity of gentamicin. *J Infect Dis* 1969; 119: 410-5.
13. WEBSTER JC, CARROLL R, BENITEZ JT ET AL. Ototoxicity of topical gentamicin in the cat. *J Infect Dis* 1971; (Suppl): S 138-44.
14. WEBSTER JC, Mc GEE TM, CARROLL R ET AL. Ototoxicity of gentamicin: Histopathologic and functional results in the cat. *Trans Am Acad Ophthalmol Otol* 1970; 74: 1155.
15. KOHONEN A, TARKKANEN J. Cochlear damage from ototoxic antibiotics by intratympanic application. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1969; 68: 90-7.
16. BRUMMETT RE, HARRIS RF, LINDGREN JA. Detection of ototoxicity from drugs applied topically to the middle ear space. *Laryngoscope* 1976; 86: 1177-87.
17. HARADA T, IWAMORI M, NAGI Y ET AL. Ototoxicity of neomicin and its penetration through the round window membrane into the perilymph. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 95: 404-8.

18. WRIGHT CG, MEYERHOFF WL, HALAMA AR. Ototoxicity of neomicin and polymixin B following middle ear application in the chinchilla and baboon. *Am J Otol* 1987; 8: 495-9.
19. IKEDA K, MORIZONO T. Round window membrane permeability during experimental purulent otitis media: altered cortisporin ototoxicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 46-8.
20. BROWN OE, WRIGHT CG, MEYERHOFF WL. Ototoxicity of vasocidin drops applied to the chinchilla middle ear. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 56.
21. BROWN OE, WRIGHT CG, MEYERHOFF WL. Ototoxicity of ceftacidime in the chinchilla middle ear. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 940.
22. PARKER FL, JAMES WG. The effect of various topical antibiotic and antibacterial agents on the middle and inner ear of the guinea-pig. *J Pharm Pharmacol* 1978; 30: 236.
23. MARSH RR, TOM LWC. Ototoxicity of antimycotics. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 100: 134-6.
24. HIGGINS CC, KASTNERS RE. Nebramycin, a new broad spectrum antibiotic complex. *Antimicrob Agents Chemother* 1967; 7: 324-31.
25. IKEDA K, MORIZONO T. Effects of ototopic application of a cortisteroid preparation on cochlear function. *Am J Otolaryngol* 1991; 12: 150-3.
26. MORIZONO T, PAPARELLA MM, JUHN SK. Ototoxicity of propylene glycol in experimental animals. *Am J Otolaryngol* 1980; 1: 393-9.
27. VASSALLI I, HARRIS DM, GRADINI R ET AL. Inflammatory effects of topical antibiotics suspensions containing propylene glycol in chinchillas middle ears. *Am J Otolaryngol* 1988; 9: 1.
28. MORIZONO T, SIKORA MA. Ototoxicity of ethanol in the tympanic cleft in animals. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1981; 92: 33.
29. AURNES J. Cochlear damage from chlorhexidine in guinea pigs. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1981; 92: 259.
30. AURNES J. Vestibular damage from chlorhexidine in guinea pigs. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1981; 92: 89.
31. MORIZONO T, SIKORA MA. Compound action potential input-output derecruitment: effects of topically applied antiseptics. *Arch Otolaryngol* 1983; 109: 677-81.
32. MORIZONO T, SIKORA MA. The ototoxicity of topically applied povidone-iodine preparations. *Arch Otolaryngol* 1982; 108: 210-3.
33. SCHUKNECHT HF. Ablation therapy in the management of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1957; 132 (Suppl): 1-39.
34. PODOSHIN L, FRADIS M, BEN DAVID J. Ototoxicity of ear drops in patients suffering from chronic otitis media. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 46-50.
35. LINDER TE, ZWICKY S, BRÄNDLE P. Ototoxicity of ear drops: a clinical perspective. *Am J Otol* 1995; 16: 653-7.
36. GYDE MC. When the weeping stopped. An otologist views otorrhea and gentamicin. *Arch Otolaryngol* 1976; 102: 542-6.
37. BROWNLEE RE, HULKA GF, PRAZMA J ET AL. Ciprofloxacin. Use as a topical preparation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 392.
38. ESPÓSITO S, D'ERRICO G, MONTANARO C. Topical and oral treatment of chronic otitis media with ciprofloxacin: a preliminary study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 557-9.
39. BICKNELL PG. Sensorineural deafness following myringoplasty operations. *J Laryngol Otol* 1971; 85: 957-61.