

Aminoglucósidos, su efecto ototóxico

Azel de la Rosa-Gálvez,* Kathrine Jáuregui-Renaud,* Marino Hernández-Goribar*

Recepción versión modificada: 17/12/97 aceptación: 28/01/98

Resumen

Los aminoglucósidos son antibióticos de amplio espectro, especialmente útiles contra microorganismos gramnegativos aerobios. Desde que se introdujo la estreptomicina para el tratamiento de la tuberculosis se identificaron sus posibles efectos tóxicos. Todos los antibióticos de este grupo pueden provocar toxicidad renal, coclear y/o vestibular. El daño renal generalmente es reversible, pero el daño al epitelio sensorial que producen en el oído interno es irreversible. Se ha sugerido que la interferencia con la síntesis de proteínas es el mecanismo central de su toxicidad. En los últimos 50 años, se han identificado factores de riesgo para que la ototoxicidad se presente, incluyendo una forma de hipersensibilidad hereditaria. Aunque se han propuesto estrategias para prevenir el daño, aún es común observar pacientes con sordera y desequilibrio secundarios a la administración de aminoglucósidos. En este documento se ofrece una revisión resumida sobre el efecto ototóxico de los aminoglucósidos. Se comentan algunas estrategias para su prevención y la aplicación terapéutica del efecto vestibulotóxico.

Palabras clave: Aminoglucósidos, hipoacusia, vértigo, cóclea

Summary

The aminoglycosides are broad-spectrum antibiotics especially effective against many strains of gramnegative bacteria. Since streptomycin was used for tuberculosis treatment, the toxic side effects of such antibiotics were identified. The kidney and the inner ear are affected. The nephrotoxicity is usually reversible, while the chronic ototoxicity is irreversible. Within the inner ear, it is the cochlear and vestibular sensory epithelium that is damaged. A toxic mechanism in which an interference with mitochondrial protein synthesis is central has been inferred. During the last fifty years, risk factors for aminoglycoside-induced ototoxicity have been identified, including a genetically transmitted hypersensitivity to the ototoxic effect. Although several strategies to prevent the damage have been proposed, today it is not rare that patients suffer permanent loss of hearing and loss of balance due to aminoglycoside toxicity. This review gives a brief background of aminoglycoside ototoxicity, some strategies to prevent it, and the therapeutic use of the vestibulo-toxic effect.

Key words: Aminoglycosides, hearing loss, vertigo, cochlea

* Departamento de Audiología y Otoneurología, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Kathrine Jáuregui-Renaud, Departamento de Audiología y Otoneurología, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS, Tel. 724 5900 ext. 4111, Av Jacarandas y Vallejo, Col. "La Raza" México, D.F. EMAIL: kjauren@data.net.mx

Generalidades

Los antibióticos conocidos como aminoglucósidos son: estreptomycin, neomicina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, sisomicina y netilmicina. Su base estructural está constituida por dos o más aminoazúcares unidos por un enlace glucosídico a un núcleo de hexosa y con tres a cinco grupos amino primarios o secundarios distribuidos en el sistema de anillos.¹

La estreptomycin fue el resultado de la búsqueda de sustancias antibacterianas útiles para el tratamiento de infecciones por microorganismos gramnegativos (1943). El rápido desarrollo de resistencia microbiana al medicamento y la evidencia de efectos tóxicos por su administración impulsó la búsqueda de otras alternativas y se aisló la neomicina en 1949, la kanamicina en 1957, la gentamicina en 1964 y la tobramicina en 1967.¹ La amikacina es un derivado semisintético de la kanamicina² y la sisomicina y la netilmicina lo son de la gentamicina.³

Los aminoglucósidos son cationes fuertemente polares, hidrosolubles, que se absorben muy poco del tracto gastrointestinal, del 1 al 3%⁴ y se excretan casi totalmente por filtración glomerular, su vida media en el plasma varía de 2 a 3 h.¹ Actúan interfiriendo en la síntesis de proteínas de los microorganismos susceptibles. Estos medicamentos se han utilizado por su eficacia antimicrobiana contra bacterias gramnegativas aerobias, principalmente para el tratamiento de infecciones, por *Pseudomonas*, *Proteus* y *Enterobacterias* y en el caso de la estreptomycin para *Mycobacterium tuberculosis*.

Nefrotoxicidad

Se reconoce que del 1 al 26% de los pacientes que recibe un antibiótico aminoglucósido puede presentar disfunción renal, casi siempre reversible.^{5,6} La toxicidad potencial de cada aminoglucósido es variable, se considera que la estreptomycin es la menos nefrotóxica mientras la neomicina es la más nefrotóxica. El daño renal por neomicina se ha observado aun administrada por vía oral, cuando hay disfunción renal previa.⁷ La frecuencia descrita de nefrotoxicidad por gentamicina varía del 2% al 15%.^{5,8}

La nefrotoxicidad de los aminoglucósidos está relacionada a la concentración del medicamento en la corteza renal. El daño que ocasionan es una forma de necrosis tubular aguda, generalmente reversible, que se manifiesta por la incapacidad para concentrar la orina.⁹

Después, se puede observar elevación de la creatinina plasmática, proteinuria, cilindros granulares hialinos y disminución del índice de filtrado glomerular. El efecto tóxico puede potenciarse con otros fármacos como la anfotericina B, la vancomicina, el cisplatino y la ciclosporina.^{1,10}

Bloqueo neuromuscular

Se ha atribuido a la administración de grandes dosis de aminoglucósidos una reacción tóxica aguda caracterizada por parálisis muscular y apnea. Casi todos los episodios han estado vinculados al uso de anestésicos o a la administración de otros agentes bloqueadores neuromusculares. Este efecto se puede contrarrestar por la administración de sales de calcio y actualmente es infrecuente.¹

Ototoxicidad

La ototoxicidad se define como una pérdida progresiva de las células sensoriales cocleares y/o vestibulares por la administración de agentes terapéuticos y otras sustancias químicas.

La ototoxicidad por aminoglucósidos se ha observado en animales y en seres humanos. La incidencia del daño es variable, del 2 al 25%,¹¹ en parte debido a las diferentes características de cada uno de los medicamentos de este grupo, a la presencia variable de factores predisponentes en los diferentes grupos en estudio y a la elevada frecuencia con que el daño no se detecta si no hasta después de terminar la administración del medicamento. Se han descrito alteraciones en la función del oído interno en hasta el 20% de pacientes expuestos a estreptomycin, 13.9% a amikacina, 8.6% a gentamicina, 6.1% a tobramicina y 2.4% a netilmicina.⁴

Algunos individuos son especialmente susceptibles a presentar ototoxicidad severa por aminoglucósidos. En Asia, se ha identificado que esta

susceptibilidad puede ser hereditaria. Estudios realizados a familias chinas, japonesas y mongoles en las que se observó susceptibilidad heredada por línea materna han permitido asociarla a una mutación con sustitución de A por G en la posición 1555 del gen mitocondrial para el RNA ribosomal 12S (1555⁵).¹²⁻¹⁴ También se ha demostrado experimentalmente que mutaciones en esta región alteran la susceptibilidad de los ribosomas a los aminoglucósidos.¹⁵

Existe controversia sobre si la toxicidad coclear es menos común en los neonatos que en otros grupos etarios. Se ha descrito menor incidencia de toxicidad por estreptomycin, kanamicina, gentamicina, amikacin y netilmicina en este sector de la población comparados con los adultos.^{4,16} Sin embargo, los resultados no son definitivos porque los métodos disponibles para el examen de la audición en pacientes menores de un año de edad son menos precisos que los usados en otras etapas de la vida. También existen estudios sobre la presentación de ototoxicidad congénita, particularmente relacionada a la estreptomycin. Se ha identificado que cuando se administra estreptomycin durante la gestación ésta pasa al líquido amniótico en concentraciones de hasta el 50% de los niveles de la madre.¹⁷ La incidencia de hipoacusia en estos casos es variable, pero se ha referido de hasta el 50%.¹⁸ La kanamicina, por otro lado, no aparece en el líquido amniótico después de administrarse por vía parenteral a la madre.¹⁷

Selectividad tóxica

Todos los aminoglucósidos son capaces de afectar la función coclear y/o vestibular, pero tienen selectividad tóxica. La estreptomycin y gentamicina son de predominio vestibulotóxicos, pero también pueden ocasionar daño coclear. La kanamicina, neomicina, tobramicina y amikacin producen principalmente toxicidad coclear (Cuadro I).¹⁷

Factores de riesgo

El grado de toxicidad se ha relacionado a diversos factores, entre los que destacan:^{4,11,19}

- 1) la exposición sostenida al medicamento,
- 2) los tratamientos repetidos,
- 3) afección preexistente de la cóclea,
- 4) tratamiento combinado con otros fármacos potencialmente ototóxicos,
- 5) edad del paciente mayor a 60 años,
- 6) daño renal previo a la administración del medicamento.

Cuadro I. Selectividad ototóxica de los aminoglucósidos**

Agente	Toxicidad	
	coclear	vestibular
Estreptomycin	+	+++
Dihidrostreptomycin	++	+
Neomicina	++++	+
Kanamicina	+++	+
Gentamicina	+	+++
Amikacin	++++	+

El sinergismo de los aminoglucósidos con otros medicamentos para producir efectos tóxicos depende de los mecanismos de acción de cada uno de ellos. Estudios en animales han mostrado que la acción tóxica sinérgica de los aminoglucósidos y diuréticos con acción en el asa de Henle ocurre cuando se administra primero el aminoglucósido y después el diurético, cuando el orden se invierte la toxicidad es similar a la de cada uno de los fármacos solos. Se ha propuesto que el aminoglucósido interactúa con las membranas celulares en el oído interno y aumenta su permeabilidad, facilitando la entrada del diurético a la célula.⁴

Histopatología y fisiopatología

Estudios histopatológicos en animales de experimentación y en seres humanos que en vida fueron expuestos a estos medicamentos han demostrado daño a las células sensoriales de la cóclea y el vestíbulo. El primer cambio patológico que ocurre en el aparato vestibular es la pérdida de las células ciliadas, principalmente de las crestas ampulares más que de las máculas²⁰ y de las células tipo I primero que de las células tipo II.¹¹ En

animales con daño extenso del epitelio vestibular se ha encontrado deterioro de la estructura de la membrana otolítica.²¹

En la cóclea, el daño inicial es a las células ciliadas externas de predominio en la vuelta basal, para seguir hacia el vértice.²⁰ La línea interna de células ciliadas externas se afecta primero y después las líneas externas. Sólo cuando la toxicidad es severa se ven afectadas las células ciliadas internas. La estría vascular, el ligamento espiral, y la membrana de Reissner también pueden encontrarse dañadas. En etapas tardías se puede presentar pérdida de células ganglionares, en relación al daño de células sensoriales y estructuras de sostén.²²

Los aminoglucósidos tienen afinidad por los polifosfoinositídeos y alteran la permeabilidad de la membrana celular. Se ha señalado que estos antibióticos tienen diversos efectos intracelulares: en la síntesis de DNA, RNA, proteínas, metabolismo energético, transporte iónico, síntesis o degradación de prostaglandinas, gangliósidos, mucopolisacáridos y lípidos.²³

Una vez que los aminoglucósidos penetran en las células sensoriales su eliminación es lenta y se acumulan dentro de la misma, lo que podría explicar su efecto tardío aun después de que el tratamiento antibiótico se haya terminado.²⁴ Además, existe evidencia de que probablemente no sea el compuesto original sino un metabolito del mismo el que ocasione la toxicidad.²⁵ Estudios recientes sugieren que el efecto ototóxico podría estar estrechamente relacionado a la interferencia de la síntesis de proteínas mitocondrial. Se ha sugerido que en individuos portadores de la mutación 1 555⁶ los aminoglucósidos podrían ocasionar deficiencia del complejo mitocondrial I con la consecuencia de daño oxidativo.¹⁵

Manifestaciones clínicas

Después de la administración parenteral de un aminoglucósido, las manifestaciones de ototoxicidad pueden presentarse con la primera dosis o hasta seis meses después de suspender su aplicación. Frecuentemente el síntoma inicial de toxicidad coclear es un acúfeno constante e intenso; la pérdida auditiva generalmente es bilateral y simétrica,

con mayor pérdida de la audición para las frecuencias altas y deterioro importante de la discriminación de la palabra hablada. Generalmente la toxicidad afecta ambos oídos, aunque se ha descrito la lesión de predominio unilateral principalmente asociada a la administración de kanamicina y amikacina.²²

La afección vestibular, por ser bilateral, suele manifestarse por inestabilidad corporal que se exagera con los movimientos corporales, en la oscuridad y al deambular sobre superficies dispares; con frecuencia hay oscilopsia con dificultades para la fijación visual durante el movimiento. El vértigo objetivo y nistagmus espontáneo son poco frecuentes.

Estudios para el diagnóstico

Es necesaria la realización de estudios audiológico y neuro-otológico para determinar las características del daño funcional. La audiometría de tonos puros y la logo-audiometría generalmente muestran hipoacusia sensorial, bilateral y simétrica, de predominio para las frecuencias altas y con mala discriminación fonémica. En ocasiones es evidente un daño agudo al órgano de Corti en pruebas para identificar "reclutamiento". En lactantes y en paciente imposibilitados para colaborar, el registro de las respuestas evocadas auditivas del tallo cerebral y/o las emisiones otoacústicas permiten identificar la hipoacusia.

El estudio de los reflejos vestibulo-ocular y vestibulo-espinal, mediante diferentes técnicas estandarizadas, proporcionan información sobre la función vestibular y su integración con las aferencias visual y/o propioceptiva. Con estos estudios se determinan tanto las características del daño como el grado de su compensación, información que es importante para planear la rehabilitación.

Tratamiento y pronóstico

Cuando se detectan efectos tóxicos incipientes es necesario ajustar la dosis del medicamento o de ser posible modificar el tratamiento antibiótico. El efecto tóxico puede ser reversible.

Ante la detección tardía de la ototoxicidad, el tratamiento es principalmente rehabilitatorio y de-

pende de la función residual del paciente. Sí el daño estructural al oído interno se encuentra establecido, el pronóstico funcional es muy desfavorable.

El uso de amplificación auditiva no siempre es totalmente efectiva. Cuando la capacidad de discriminación de los sonidos esta muy deteriorada, además de la amplificación se requiere de rehabilitación con lectura labio-facial para mejorar la calidad de la comunicación del paciente.

La disfunción vestibular moderada, por ser simétrica, puede llegar a compensarse con el apoyo de los demás sentidos. Sin embargo, el daño severo implica limitaciones para la realización de actividades cotidianas y requiere de programas intensos de rehabilitación. Por ejemplo, los pacientes pueden presentar dificultades para conducir un vehículo o deambular en lugares con escasa iluminación, especialmente en situaciones en las que la información visual y propioceptiva disminuyen o son contradictorias.

Prevención

La indicación precisa de los aminoglucósidos, su dosificación apropiada (corregida de acuerdo a la función renal) y el monitoreo de las posibles manifestaciones de ototoxicidad, son medidas que permiten limitar el daño a las estructuras del oído interno.²³ En algunas ocasiones la interrupción del tratamiento puede hacer que mejore la audición.^{4,22}

Aunque por diversos motivos no sea recomendable realizar estudios específicos de la función auditiva y vestibular a todos los pacientes que reciben aminoglucósidos, siempre es importante que se les interroge sobre la presencia de manifestaciones de ototoxicidad durante el tratamiento antibiótico y aún después del mismo. Cuando se identifica que un paciente tiene riesgo moderado o mayor para presentar ototoxicidad por la administración de aminoglucósidos, es recomendable efectuar un monitoreo audiológico durante el tratamiento antibiótico. Durante el mismo, se recomienda realizar estudios audiométricos iniciales y repetirlos junto a la aplicación de un cuestionario para evaluación auditiva con la frecuencia posible (al menos cada semana), durante la administración del medicamento,²⁶ y continuar el seguimiento clínico por varias semanas y hasta seis meses después del tratamiento.

La frecuencia de toxicidad tiene relación directa con la concentración del aminoglucósido. Existe una relación lineal entre la concentración de creatinina en el plasma y la vida media de todos los aminoglucósidos en pacientes con disfunción renal. Por estos motivos, es fundamental reducir la dosis de estos antibióticos en los pacientes con deterioro de la función renal. Diversos autores han descrito recomendaciones para modificar las pautas terapéuticas para estos pacientes,^{27,28} considerando la función renal y los niveles séricos máximo y mínimo del antibiótico (Cuadro II).

Cuadro II. Pautas de modificación de la administración de aminoglucósidos de acuerdo a la función renal²⁴

Antibiótico	Dosis de mantenimiento según depuración de creatinina (ml/min)			
	100	80-50	50-10	<10
Gentamicina y Tobramicina	100% c/ 8hrs*	75-50% c/ 8-12 hrs	50-25% c/ 12-24hrs	25% c/ 48 o >48 has
Amikacina y Kanamicina	100% c/ 12hrs	75-50% c/ 12-18 hrs	50-25% c/ 24-36 hrs	25% c/ 48 o >48 hrs

*c/. Intervalo en horas: cada ... horas

La evidencia de que la toxicidad coclear puede estar relacionada con susceptibilidad genética y el desarrollo de las técnicas de biología molecular, han hecho posible procurar la identificación de individuos susceptibles a presentar hipoacusia, antes de administrarles antibióticos aminoglucósidos. Particularmente antes de efectuar tratamiento local en el oído con este tipo de medicamentos.²⁹

Actualmente se está investigando si la capacidad que tienen los aminoglucósidos para actuar como agentes quelantes podría ser útil para prevenir la ototoxicidad. Estudios en animales han sugerido que agentes quelantes de hierro a dosis bajas pueden atenuar el daño por gentamicina, no obstante sean tóxicas a dosis altas.¹⁹ En otros estudios se ha mostrado que la administración de glutatión junto con amikacina puede atenuar el daño a las células ciliadas del órgano de Corti, probablemente por acción sobre un metabolito tóxico que se deriva del antibiótico.²⁵

También se continúan efectuando esfuerzos para desarrollar nuevos derivados de los aminoglucósidos con menor efecto tóxico, como el complejo de estreptomina con hidrócloruro de calcio que en animales ha mostrado similar actividad antibiótica que el sulfato de estreptomina pero con menor toxicidad vestibular.³⁰ Otra estrategia propuesta para disminuir la incidencia de ototoxicidad es la aplicación de la terapia antibiótica con dosis diaria única en lugar de la múltiple, que tradicionalmente se utiliza.³¹

Aplicaciones terapéuticas del efecto vestibulotóxico de los aminoglucósidos

El efecto vestibulotóxico de los aminoglucósidos se ha utilizado con fines terapéuticos desde que Fowler (1948) informó los beneficios de la administración intramuscular de estreptomina a pacientes con vértigo, para ocasionar lesión vestibular bilateral. Más tarde, Schuknecht (1957) introdujo su aplicación a través del oído medio para efectuar un tratamiento unilateral; una laberintectomía química con mejor pronóstico rehabilitatorio para el paciente.³² Sin embargo, el principal efecto colateral de este procedimiento era la hipoacusia. Lange (1977), disminuyó la frecuencia de sordera al sus-

tituir la estreptomina por gentamicina en sus protocolos de tratamiento.³³

Actualmente, la administración intratimpánica de gentamicina a pacientes con enfermedad de Meniere incapacitante, es un método que se utiliza en diversos países. Estudios realizados durante los últimos quince años muestran que la remisión completa del vértigo puede lograrse en el 25 al 100 % de los pacientes que reciben el tratamiento acompañado por rehabilitación vestibular. Los resultados varían de acuerdo a la concentración del medicamento, la frecuencia de su administración y el número de dosis.³⁴

Este método constituye una valiosa opción no quirúrgica para el tratamiento de pacientes con vértigo incapacitante. Su elección debe efectuarse de acuerdo a las características específicas de cada paciente, la habilidad del médico tratante para realizarlo, la disponibilidad de recursos para un adecuado control paraclínico y la aplicación simultánea de rehabilitación vestibular.

Referencias

1. Sande MA, Mandell GL. Agentes antimicrobianos. Los aminoglucósidos. in: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman A, Goodman L, Gilman A, editores. Buenos Aires: Editorial Panamericana. 1989. pp. 1097-1111.
2. Kawaguchi H, Naito T, Nakagawa S, Fujigawa K. BBK8 a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. J Antibiot (Tokyo) 1972;25:695.
3. Miller GH, Arcieri G, Weinstein MJ. Biological activity of netilmicin, a broad-spectrum semisynthetic aminoglycoside antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 1976;10:827-836.
4. Matz GJ. Ototoxicidad coclear y vestibular de los aminoglucósidos. Otolaryngol Clin North Am 1993;102:304-317.
5. Gary NE, Buzzee L, Solaki J, Eisinger RP. Gentamicin associated acute renal failure. Arch Int Med 1976;126:1101-1104.
6. Smith CR, Baughman KL, Edwards CQ, Rogers JF, Lietman PS. Controlled comparison of amikacin and gentamicin. N Engl J Med 1977;296:349-53.
7. Appel G, Neu H. The nephrotoxicity of antimicrobial agents (second of three parts). N Engl J Med 1977;296:722-728.
8. Lerner SA, Seligsohn R, Matz G. Comparative clinical studies of Ototoxicity and Nephrotoxicity of Amikacin and Gentamicin. Am J Med 1977;62:919-923.
9. Luft FC, Yum MN, Walker PD, Kleit SA. Gentamicin gradient patterns and morphological changes in human kidneys. Nephron 1977;18:167-174.

10. **Churchill DN**, Seey J. Nephrotoxicity Associated with Combined Gentamicin-Amphoterecin B Therapy. *Nephron* 1977;19:176-181.
11. Fee WE. Aminoglycoside ototoxicity in the human. *Laryngoscope* 1980;90(Suppl 24):1-19.
12. Higashi K. Unique inheritance of streptomycin induced deafness. *Clin Genet* 1989;35:433-436.
13. Hu DN, Qiu WQ, Wu BT, Fang LZ, Zhou F, Gu YP, Zhang QH, Yan JH, Ding YQ, Wong H. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet* 1991;28:79-83.
14. Pandya A, Xia X, Radnaabazar J, Batsuuri J, Dangaansuren B, Fischel-Ghodsian N, Nance WE. Mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in two families from Mongolia with matrilineal aminoglycoside ototoxicity. *J Med Genet* 1997;34:169-172.
15. Hutchin T, Cortopassi G. Proposed molecular and cellular mechanism for aminoglycoside ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2517-2520.
16. McCracken GH. Aminoglycoside toxicity in infants and children. *Am J Med* 1986; 80 (6b):172-178.
17. **Shulman JB**. Ototoxicidad. In: El oído: enfermedades, sordera y vértigo. Goodhill V, editor. Barcelona: Saivat Editores. 1976. pp 703-716.
18. Conway N, Birt BD. Streptomycin in pregnancy: effect on the foetal ear. *Br Med J* 1965;2:260-263.
19. Priuska EM, Schacht J. Mechanism and Prevention of Aminoglycoside Ototoxicity: outer hair cells as target and tools. *ENT- Ear Nose Throat J* 1997;76:164-170.
20. Schuknecht H. Pathology of the Ear. Cambridge: Harvard University Press; 1974. pp 274-286.
21. Campos A, **López JA**, **Escamez PV**, Crespo PJ, Cañizares EJ, Baeyens JM. Gentamicin ototoxicity in otoconia, a quantitative electron probe X ray microanalysis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1994;114:18-23.
22. **Hughes GB**, **Koegel L**. Ototoxicity. In: Hughes G, editors. Textbook of Clinical Otolaryngology. New York: Thieme-Stratton Inc. 1985. pp. 347-356.
23. **Schacht J**. Bases bioquímicas de la ototoxicidad de los aminoglucósidos. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;5:843-851.
24. Hiel H, Bennani H, Erre JP, Auroseau C, Aran JM. Kinetics of gentamicin and cochlear hair cells after chronic treatment. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992;112:272-277.
25. Nishida I, Takumida M. Attenuation of aminoglycoside ototoxicity by glutathione. *ORL J Otolaryngol Reiat Spec* 1996;58:68-73.
26. Campbell K, Durrant J. Monitoreo audiológico en búsqueda de efectos de ototoxicidad. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;5:901-911.
27. Campbell JW, Krostad DJ. Antibióticos y enfermedades infecciosas. In: Campbell JW, Frisse M, Manual de Terapéutica Médica. editors. Barcelona: Saivat Editores. 1984. pp. 185-234.
28. Benet LZ, Sheiner LB. Diseño y optimización de los regímenes de dosificación; datos farmacocinéticos. In: Goodman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman L, Gilman A. editors. Buenos Aires: Editorial Panamericana. 1989. pp. 162S1687.
29. Chen J, **Williamson P**, Hutchin T, **Nedzelski J**, Cortopasi G. Topical gentamicin-induced hearing loss: a mitochondrial ribosomal RNA study of genetic susceptibility. *Am J Otol* 1996;17:850-852.
30. Doretto MC, Marseillan RF, Pinto-Goncalves R, Oliveira JA, **Corrado A**. Reduction of streptomycin-induced acute and chronic toxicities. *Laryngoscope* 1994;104:631-637.
31. Singer C, **Smith C**, Krieff D. Once-daily aminoglycoside therapy: potential ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2209-2211.
32. **Monsell EM**, **Cass SP**, Ryback LP. Uso terapéutico de los aminoglucósidos en la enfermedad de Meniere. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;5:733-742.
33. Lange G. Gentamicin and other ototoxic antibiotics for the transtympanic treatment of Meniere's disease. *Arch Otolaryngol* 1989;246:269-270.
34. Bergenius J, **Ökvist L**. Transtympanic aminoglycoside treatment of Meniere disease. In: Baioh RW, Haimagyi GM, editors. Disorders of the vestibular system. New York: Oxford University Press; 1996. pp. 575-597.