

Listado exhaustivo de agentes ototóxicos (actualizado 2025)

Fármacos antibióticos ototóxicos

Aminoglucósidos

- **Gentamicina:** Antibiótico aminoglucósido bactericida usado desde 1944. Produce toxicidad **cocleovestibular**, con tendencia a afectar más al sistema vestibular. Puede causar **pérdida auditiva neurosensorial bilateral de alta frecuencia** y tinnitus, además de **vértigo y desequilibrio** por daño vestibular. La ototoxicidad suele ser **irreversible** (muerte de células ciliadas internas y externas) y puede manifestarse incluso tras una sola dosis o aparecer días a semanas después de terminar el tratamiento. Factores de riesgo: dosis acumulada elevada, niveles séricos altos, duración prolongada, edad avanzada, insuficiencia renal, predisposición genética (mutación mitocondrial m.1555A>G) y uso concomitante de otros ototóxicos. Se recomienda monitorizar con audiometría (incluso altas frecuencias) u otoemisiones durante el tratamiento.
- **Amikacina:** Aminoglucósido semisintético (derivado de kanamicina) con amplio uso frente a bacilos gramnegativos. Predominantemente **cocleotóxico**: provoca hipoacusia neurosensorial bilateral en rangos altos de frecuencia y tinnitus. La vestibulotoxicidad es menos frecuente. El daño suele ser **irreversible**. Riesgo mayor con dosis altas o acumuladas, y en pacientes vulnerables (insuficiencia renal, recién nacidos). Se han observado sinergias dañinas cuando se combina con diuréticos de asa o cisplatino. Se aconseja vigilancia audiológica periódica y ajustar dosis según niveles.
- **Tobramicina:** Aminoglucósido utilizado sobre todo en infecciones por *Pseudomonas* (p.ej., en fibrosis quística). Tiene perfil ototóxico similar a la amikacina, principalmente **cocleotóxico** (pérdida auditiva en altas frecuencias, tinnitus) y con menor incidencia de alteraciones vestibulares. La hipoacusia suele ser **irreversible**. Los factores predisponentes son similares al resto de aminoglucósidos (dosis, edad, función renal). La tobramicina se emplea también en formulaciones inhaladas u oftálmicas, con mucho menor riesgo ototóxico sistémico. Monitorización audiológica recomendada en tratamientos sistémicos prolongados.
- **Kanamicina:** Aminoglucósido de espectro similar, hoy poco usado (anteriormente para tuberculosis). Es marcadamente **cocleotóxico**, produciendo pérdida auditiva neurosensorial irreversible que inicia en frecuencias altas y puede progresar a sordera; el daño vestibular es menos

común. Dosis acumuladas elevadas conllevan alto riesgo. Actualmente su uso clínico es limitado por su toxicidad, estando **en desuso** en muchos países.

- **Neomicina:** Aminoglucósido con uso restringido (tópico cutáneo/óptico y oral no absorbible). Es **cocleotóxico potente**: cuando alcanza el oído interno (p.ej., por aplicación ótica con membrana timpánica perforada o absorción sistémica inadvertida) puede causar **sordera neurosensorial irreversible**. También se han descrito vértigo y ataxia, pero predomina el daño coclear. Por su elevada toxicidad, no se administra por vía parenteral sistémica. En aplicaciones óticas se debe evitar si existe perforación timpánica; se prefiere usar alternativas no ototóxicas.
- **Estreptomina:** Primer aminoglucósido usado (en tuberculosis). Tiene preferencia por la **toxicidad vestibular**: suele causar lesión del aparato vestibular (vértigo rotatorio, nistagmo, inestabilidad) con menos afectación auditiva. Puede provocar **vestibulopatía bilateral severa** (oscilopsia) en usos prolongados o altas dosis, a menudo irreparable. La pérdida auditiva neurosensorial con estreptomina es menos frecuente, pero puede ocurrir y generalmente es irreversible. Su uso actual es muy limitado (algunas infecciones específicas), dadas las opciones más seguras disponibles.
- **Netilmicina:** Aminoglucósido de semisíntesis, similar a gentamicina. Es principalmente **vestibulotóxico** (provoca alteraciones del equilibrio) aunque también puede dañar la cóclea. Su perfil de seguridad no difiere sustancialmente de otros aminoglucósidos: riesgo de hipoacusia permanente y/o disfunción vestibular, especialmente con niveles elevados o en combinación con otros nefro/ototóxicos. Actualmente poco utilizado en práctica clínica.
- **Plazomicina:** Aminoglucósido de última generación, diseñado para resistir enzimas inactivantes. Indicado en infecciones urinarias complicadas. Aunque los datos clínicos aún son limitados, por pertenecer a esta clase se considera **potencialmente ototóxico** de manera similar a amikacina. Se han reportado casos de **pérdida auditiva** (generalmente en altas frecuencias) y tinnitus, por lo que se vigila estrechamente la función auditiva durante terapias con plazomicina. El riesgo puede ser menor que con gentamicina tradicional, pero se asume **posible ototoxicidad irreversible** hasta demostrar lo contrario.
- **Paromomicina:** Aminoglucósido principalmente usado vía oral (no absorbible) para infecciones intestinales parasitarias, y en algunas formulaciones tópicas. En administración sistémica (como inyecciones para leishmaniasis visceral) se ha observado **ototoxicidad coclear** con hipoacusia neurosensorial que puede ser permanente, especialmente con dosis

acumuladas altas. Su uso parenteral requiere control audiológico; en cambio, la vía oral (pobremente absorbida) tiene mínimo riesgo ototóxico en humanos.

(Nota: Otros aminoglucósidos como dihidroestreptomicina – ya fuera de uso – y espectinomicina – usado ocasionalmente para gonorrea – presentan escasa o nula ototoxicidad a dosis terapéuticas habituales. La espectinomicina no suele causar daño auditivo clínicamente significativo en humanos a las dosis recomendadas.)

Otros antibióticos con riesgo ototóxico

- **Vancomicina:** Antibiótico glicopéptido usado frente a bacterias gram positivas resistentes (p.ej., MRSA). Históricamente se sospechó de ototoxicidad, pero **la evidencia en monoterapia a dosis terapéuticas es débil**. Se han descrito casos de **tinnitus y pérdida auditiva** en pacientes con niveles séricos muy elevados por sobredosis o insuficiencia renal, o cuando se combina con aminoglucósidos u otros ototóxicos. En esos contextos podría presentarse hipoacusia neurosensorial reversible en algunos pacientes. En general, **no produce ototoxicidad significativa por sí sola** a dosis estándar, pero se recomienda precaución y monitorización de niveles cuando se administra junto con aminoglucósidos u otros fármacos lesivos para el oído.
- **Eritromicina:** Antibiótico macrólido clásico. A dosis orales habituales en pacientes jóvenes es segura, pero en **dosis altas por vía intravenosa** (p.ej., >4 g/día) puede causar **hipoacusia neurosensorial transitoria** y tinnitus. La ototoxicidad por eritromicina es típicamente **reversible** al suspender el fármaco, con recuperación en días. Ocurre principalmente en pacientes con factores predisponentes: edad avanzada, insuficiencia renal o hepática, o trasplante renal. Suele manifestar pérdida auditiva en rangos de habla (no solo frecuencias altas) a los pocos días de iniciar la terapia. Dado que existen alternativas macrólidas más seguras, hoy se usa con cautela en poblaciones de riesgo.
- **Claritromicina y Azitromicina:** Macrólidos más modernos, de amplio uso por su tolerancia. **Pueden producir ototoxicidad reversible** en casos poco comunes. Se han documentado decenas de casos de **pérdida auditiva neurosensorial bilateral** asociada a claritromicina o azitromicina incluso a dosis orales estándar, generalmente tras tratamientos prolongados. En >90% de esos casos, la audición se recuperó total o parcialmente días o semanas después de suspender el antibiótico. También se ha vinculado el uso repetido de macrólidos con mayor riesgo de **tinnitus persistente**. Por tanto, ante un paciente en tratamiento macrólido que refiera acúfenos o hipoacusia, se aconseja discontinuar el fármaco y realizar evaluación audiológica.
- **Minociclina:** Antibiótico del grupo tetraciclinas. Es conocido por provocar con cierta frecuencia **trastornos vestibulares** durante el tratamiento, especialmente mareo, vértigo leve y desequilibrio. Dichos síntomas

vestibulares suelen aparecer a los pocos días de iniciado el fármaco y se atribuyen a un efecto tóxico reversible de la minociclina en el sistema vestibular (posiblemente a nivel central o del oído interno). Por lo general, estos efectos **remiten tras suspender** el medicamento. La minociclina rara vez produce hipoacusia o tinnitus significativos; su ototoxicidad se manifiesta principalmente como vértigo transitorio dosis-dependiente. Se recomienda precaución si el paciente desarrolla inestabilidad o vértigo importante, considerando bajar dosis o cambiar de fármaco.

- **Polimixina B y Colistina (Polimixina E):** Antibióticos polipeptídicos usados para infecciones graves por gramnegativos multirresistentes. Tienen toxicidad neurológica notable. En el oído interno, las polimixinas pueden causar **neurotoxicidad coclear y vestibular**: se han reportado casos de **tinnitus, vértigo e hipoacusia** en pacientes tratados con colistina intravenosa a altas dosis. Estos efectos suelen asociarse a toxicidad sistémica (parestias, debilidad muscular) y pueden ser parcialmente reversibles tras finalizar el tratamiento, aunque existe riesgo de daño permanente. La incidencia exacta de ototoxicidad con polimixinas no está bien establecida, pero se considera **posible** en tratamientos prolongados. Se recomienda vigilar la función renal (para ajustar dosis) y estar alerta a síntomas auditivos/vestibulares, especialmente si se coadministra con otros ototóxicos.
- **Capreomicina:** Antibiótico inyectable antituberculoso de segunda línea (cíclico peptídico). Tiene efectos adversos similares a aminoglucósidos. Puede provocar **ototoxicidad** tanto coclear (pérdida auditiva) como vestibular (vértigo), generalmente irreversible, sobre todo con tratamientos prolongados en tuberculosis resistente. Su uso ha disminuido en favor de nuevos fármacos orales, pero cuando se emplea requiere monitoreo audiológico periódico.

(Nota: Viomicina – otro péptido antituberculoso – se usó históricamente y presentaba toxicidad auditiva marcada; hoy prácticamente no se emplea.)

Fármacos antineoplásicos ototóxicos

- **Cisplatino:** Quimioterápico citotóxico de la familia de los compuestos de platino. Es **altamente cocleotóxico**: produce **pérdida auditiva neurosensorial bilateral** permanente en un porcentaje elevado de pacientes. Suele comenzar en frecuencias agudas y puede progresar afectando el rango de la voz, con tinnitus frecuente; el daño auditivo normalmente es **irreversible**. La incidencia y severidad dependen de la **dosis acumulada** de cisplatino, el número de ciclos y la susceptibilidad individual. Niños y adultos jóvenes son particularmente vulnerables (hasta ~50-60% desarrollan hipoacusia clínicamente significativa). Factores de riesgo clave: dosis totales altas (p.ej., >400 mg/m²), edad extrema (muy jóvenes o ancianos), radioterapia concurrente en cabeza/cuello, insuficiencia renal, y

coadministración de otros ototóxicos (aminoglucósidos, diuréticos, etc.). Mecanismo: daño de células ciliadas externas por radicales libres (vía NADPH oxidasa NOX3) y apoptosis celular en la cóclea. **No es reversible**; la prevención se centra en monitoreo audiológico frecuente (audiometrías antes y durante la terapia) y en limitar la dosis o emplear protectores auditivos experimentales (e.j., amifostina, tiosulfato de sodio) cuando sea posible.

- **Carboplatino:** Derivado de platino con menor nefrotoxicidad, pero también **cocleotóxico**. El riesgo de hipoacusia neurosensorial es menor que con cisplatino en adultos, pero **los niños tratados con carboplatino** pueden desarrollarla con relativa frecuencia, especialmente a dosis altas o en combinación con cisplatino. La pérdida auditiva por carboplatino suele ser bilateral, en altas frecuencias, y **irreversible**. En protocolos oncológicos pediátricos (p.ej., tumores cerebrales), el carboplatino ha causado daño auditivo significativo en un porcentaje apreciable. Factores de riesgo: dosis acumulada elevada, edad <5 años, irradiación craneal simultánea, y tratamientos combinados. Se recomienda monitorear la audición de igual forma que con cisplatino, realizando audiometrías seriadas para detectar cambios tempranos.
- **Oxaliplatino:** Quimioterápico de platino principalmente usado en cáncer colorrectal. **Raramente produce ototoxicidad** clínicamente notable; su toxicidad neurológica se manifiesta más en neuropatía periférica. Se han reportado casos aislados de hipoacusia neurosensorial y tinnitus en pacientes tratados con oxaliplatino, pero no es un efecto común ni tan pronunciado como con cisplatino. La mayoría de pacientes no experimenta pérdida auditiva significativa. Sin embargo, es prudente considerar la posibilidad de ototoxicidad acumulativa en esquemas prolongados u en individuos con susceptibilidad particular, aunque en general el **riesgo ototóxico de oxaliplatino se considera bajo**.

(Nota: Otros agentes oncológicos tradicionales no suelen producir ototoxicidad significativa. Algunas terapias biológicas o dirigidas raramente han ocasionado hipoacusia súbita de probable mecanismo inmunológico, pero no se consideran ototóxicos directos. No obstante, la combinación de radioterapia craneal con quimioterapia (especialmente platinos) potencia el daño auditivo, y debe tenerse en cuenta en sobrevivientes de cáncer.)

Diuréticos de asa ototóxicos

- **Furosemida:** Diurético de asa usado para edema, insuficiencia cardíaca, etc. Administrado a altas dosis, especialmente por vía intravenosa rápida, puede causar **ototoxicidad transitoria**. Suele manifestarse como **hipoacusia neurosensorial bilateral de inicio súbito**, a veces con tinnitus y rara vez vértigo leve. El mecanismo involucra alteración de la **estría vascular** coclear y

desequilibrio electrolítico en endolinfa. En la mayoría de los casos la pérdida auditiva es **reversible** al cabo de horas o días tras suspender o reducir la dosis, una vez se restablece el equilibrio iónico en la cóclea. Sin embargo, se han documentado casos de daño permanente en pacientes vulnerables (por ejemplo, neonatos prematuros tratados con furosemida en la UCI). Factores que aumentan el riesgo: dosis muy altas, infusión intravenosa rápida, insuficiencia renal, y uso simultáneo de otros ototóxicos (ej. aminoglucósidos). Para prevenir, se recomienda usar la **menor dosis efectiva**, evitar bolos rápidos IV y vigilar la función auditiva en terapias repetidas.

- **Bumetanida:** Diurético de asa potente, con perfil similar a furosemida. Puede inducir **pérdida auditiva transitoria** y tinnitus poco después de la administración, especialmente a dosis altas o en bolos IV rápidos. La ototoxicidad de bumetanida tiende a ser **reversible** y de corta duración, resolviéndose en horas/días. Comparte los mismos factores de riesgo que furosemida (velocidad de infusión, dosis, combinación con otros ototóxicos). Se considera que su potencial ototóxico es equiparable, aunque por usar dosis más bajas (es más potente por mg) podría minimizarse el riesgo si se dosifica cuidadosamente.
- **Ácido etacrínico:** Diurético de asa hoy poco utilizado (salvo en alergia a sulfas, ya que este no es sulfonamida). Es reconocido por ser el más ototóxico de su clase. Causa **pérdida auditiva neurosensorial** con mayor frecuencia, pudiendo aparecer de forma gradual durante el tratamiento y tardando más en revertir que con furosemida. En adultos suele ser reversible al suspenderlo, pero hay reportes de casos prolongados. En recién nacidos, el ácido etacrínico se asoció a hipoacusias irreversibles, especialmente cuando se combinó con aminoglucósidos (por ello esta combinación está prácticamente contraindicada). Dado su mayor riesgo, prácticamente ha caído en **desuso** en favor de furosemida.
- **Torasemida (torsemida):** Diurético de asa de duración más prolongada. Menor experiencia sobre ototoxicidad, pero se han descrito casos aislados de **disminución de la audición** asociados a su uso. Se cree que comparte el mecanismo de la clase (afectación de la estría vascular) y que, a dosis terapéuticas habituales, la incidencia de ototoxicidad es baja. Aun así, en su ficha técnica se advierte posibilidad de **hipoacusia**. Es prudente evitar uso conjunto con aminoglucósidos y vigilar síntomas auditivos. En general, cualquier bucle diurético se debe usar con precaución por este efecto de clase, aunque la torasemida parece segura en la mayoría de pacientes a dosis estándar.

Características generales de la ototoxicidad por diuréticos de asa: suele presentarse poco después de la administración (minutos a horas), con pérdida

auditiva bilateral en rangos altos que puede progresar a frecuencias de habla si es intensa. Puede acompañarse de tinnitus; el vértigo es raro. **La mayoría de los casos se resuelven espontáneamente** al cabo de horas o días (ototoxicidad reversible), porque el daño funcional en células ciliadas es transitorio. Sin embargo, en presencia de factores agravantes (insuficiencia renal, coadministración de aminoglucósidos u otros) el daño puede ser permanente. La incidencia estimada de ototoxicidad clínica con diuréticos de asa es baja (aprox 1–7%). Para minimizar riesgos, se recomienda evitar la combinación **aminoglucósido + diurético** salvo necesidad imperiosa, ya que está bien documentado que esta interacción **potencia** el efecto tóxico en el oído.

Salicilatos y AINEs ototóxicos

- **Ácido acetilsalicílico (AAS, aspirina):** A dosis analgésicas/antiinflamatorias altas (p.ej., >2–3 g al día en adulto) el AAS produce con frecuencia **tinnitus** y a veces **hipoacusia neurosensorial bilateral leve-moderada**. Estos síntomas aparecen gradualmente con la acumulación del salicilato en sangre. La característica clave es que son **efectos reversibles**: típicamente la audición se normaliza y el tinnitus desaparece dentro de 1 a 3 días tras suspender el fármaco. El mecanismo involucra alteración de la función de las células ciliadas externas (el salicilato cambia su electromotilidad) y posiblemente reducción del flujo sanguíneo coclear. El tinnitus se considera un signo temprano de intoxicación salicílica. Riesgo aumenta con dosis altas, edad avanzada o deshidratación. Dosis bajas (100 mg/día) usadas como antiagregante no generan estos efectos.
- **Otros AINEs (ibuprofeno, naproxeno, indometacina, etc.):** El uso crónico o a dosis elevadas de antiinflamatorios no esteroideos se ha asociado a **tinnitus** y, con menor frecuencia, a **disminución de la agudeza auditiva**. Por ejemplo, estudios epidemiológicos en grandes poblaciones han encontrado mayor incidencia de pérdida auditiva en usuarios habituales (varios días por semana) de ibuprofeno o naproxeno. Los mecanismos propuestos incluyen reducción del flujo sanguíneo coclear o afectación funcional reversible de las células ciliadas. En general, la **ototoxicidad de los AINEs es transitoria** y de riesgo bajo; suele revertir al suspender el medicamento. No obstante, se recomienda usar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo necesario. La combinación de AINEs + otros ototóxicos (p.ej., ruido, aminoglucósidos) podría elevar ligeramente el riesgo de daño auditivo permanente, por lo que debe evitarse en lo posible.

(Nota: Acetaminofén – analgésico no AINE – también se ha vinculado a mayor riesgo de tinnitus y pérdida auditiva en uso crónico alto, probablemente por depleción de glutatión y vulnerabilidad oxidativa en la cóclea. Al igual que los AINE, este efecto es sutil y reversible, pero refuerza la importancia de moderar el uso prolongado de analgésicos.)

Antipalúdicos (antimaláricos) ototóxicos

- **Quinina:** Alcaloide antimalárico clásico (sulfato de quinina). Causa el conocido síndrome de **cinchonismo**, cuyos síntomas incluyen **tinnitus, hipoacusia neurosensorial, vértigo, cefalea y visión borrosa**. La **pérdida auditiva** suele ser bilateral y a menudo reversible tras suspender el fármaco, aunque en algunos casos puede persistir cierta hipoacusia residual. Un rasgo típico es una depresión en la audiometría alrededor de 4000 Hz (similar a la huella del trauma acústico). Mecanismo: la quinina reduce el aporte sanguíneo a la cóclea y puede alterar la transducción en células ciliadas. Dosis altas para malaria grave o su uso prolongado (p.ej., para calambres nocturnos, ahora desaconsejado) aumentan la toxicidad. Hoy día la quinina se emplea poco; si se usa, se debe vigilar la aparición de tinnitus como señal de alerta y ajustar la dosis.
- **Cloroquina:** Antipalúdico sintético (también usado en enfermedades autoinmunes). Se han reportado **casos de hipoacusia neurosensorial y tinnitus** asociados a cloroquina, tanto en profilaxis/tratamiento de malaria como en uso crónico por lupus o artritis. Por lo general, estos efectos son **poco comunes**. En muchos pacientes los síntomas auditivos son reversibles tras suspender la cloroquina, aunque existen informes de pérdidas auditivas duraderas en algunos individuos tras exposición prolongada. La cloroquina puede dañar células ciliadas y la estría vascular por mecanismos no del todo claros (posible acumulación lisosomal u isquemia). Se recomienda evaluar la audición basal en terapias prolongadas y tener precaución en pacientes con hipoacusia preexistente.
- **Hidroxicloroquina:** Derivado de cloroquina, ampliamente utilizado en lupus, artritis reumatoide y durante la pandemia COVID-19. Presenta **posible ototoxicidad** similar a cloroquina. Se han documentado alteraciones audiovestibulares en algunos pacientes: **pérdida de audición, tinnitus y vértigo periférico** durante el tratamiento con hidroxicloroquina. En la mayoría de casos reportados, las pruebas audiológicas mejoraron al **interrumpir el fármaco**, sugiriendo reversibilidad. Sin embargo, persisten dudas sobre la incidencia real y causalidad, dado que muchos pacientes tenían comorbilidades. En vista de estos hallazgos, se recomienda estar alerta a síntomas otológicos en pacientes con hidroxicloroquina a largo plazo, especialmente si también reciben otros fármacos ototóxicos, y considerar suspensión si aparecen.
- **Mefloquina:** Antimalárico de uso en profilaxis y tratamiento, conocido por efectos neuropsiquiátricos. La mefloquina también puede ocasionar **toxicidad vestibular y auditiva** en ciertos individuos. Se ha reconocido que puede desencadenar **vértigo, inestabilidad, tinnitus** e incluso trastornos del equilibrio persistentes tras su uso (en 2012 se añadió advertencia de posibles

trastornos vestibulares duraderos). Los casos de **pérdida auditiva** neurosensorial asociada a mefloquina son raros pero han sido descritos. Algunos pacientes presentan síndrome vestibular crónico pos-mefloquina. Por ello, agencias sanitarias han advertido que la mefloquina puede causar **vértigo y tinnitus persistentes** en una minoría de usuarios. Si durante la profilaxis antimalárica con mefloquina el paciente experimenta acúfenos o mareos intensos, se debe suspender y sustituir por otro antipalúdico.

Otros fármacos con efecto ototóxico reportado

- **Inhibidores de la PDE-5 (Sildenafil, Tadalafilo, Vardenafilo, Avanafilo):** Fármacos para la disfunción eréctil y algunas patologías vasculares. Son asociados a la rara pero grave aparición de **sordera súbita neurosensorial**. Desde 2007, se han publicado casos de pérdida auditiva repentina unilateral o bilateral, a veces acompañada de tinnitus y vértigo, ocurrida horas después de la ingesta de sildenafil u otros PDE-5i. En algunos pacientes la audición se recuperó total o parcialmente con tratamiento precoz (corticoides), pero en otros la pérdida fue permanente. La FDA incluyó una advertencia en estos medicamentos sobre **riesgo de hipoacusia súbita**. Mecanismo propuesto: posible alteración hemodinámica del flujo coclear o susceptibilidad vascular, aunque no está claro. La incidencia es muy baja en relación al gran uso de estos fármacos, sugiriendo una predisposición individual. Aun así, se instruye a los pacientes a suspender el fármaco y buscar atención médica urgente si notan una pérdida brusca de audición.
- **Isotretinoína (Accutane):** Retinoide sistémico para acné severo. Se ha vinculado con **tinnitus** y, en menor proporción, **hipoacusia** durante el tratamiento. Algunos estudios y casos clínicos sugieren que hasta un tercio de pacientes pueden experimentar acúfenos transitorios leves, y se han reportado casos aislados de pérdida auditiva reversible. Estos síntomas suelen presentarse en las primeras semanas de terapia. El mecanismo podría relacionarse con efectos neurotóxicos o aumento de la presión intracraneal inducida (pseudotumor cerebri), lo cual puede afectar el oído interno. Afortunadamente, los reportes indican que en la mayoría de los pacientes los síntomas **remiten al suspender** la isotretinoína, sin secuelas auditivas. La ototoxicidad se considera **rara** pero posible; se recomienda indagar por tinnitus en controles y descartar hipertensión intracraneal benigna si hay síntomas auditivos persistentes.
- **Interferones (alfa pegilado, beta):** Ciertos tratamientos con interferones se han asociado a **pérdida auditiva súbita** en casos raros. Por ejemplo, en pacientes con hepatitis C tratados con **peginterferón alfa-2a más ribavirina** se han descrito episodios de **hipoacusia neurosensorial súbita unilateral o bilateral**, a veces con recuperación parcial tras terminar la terapia. Se postula un mecanismo inmunomediado o vascular inducido por interferón. También

se han observado tinnitus o vértigo en algunos pacientes recibiendo interferón beta (esclerosis múltiple) o alfa (condiciones hematológicas). Aunque la mayoría de pacientes no sufre estos eventos, se consideran **efectos infrecuentes** a tener en cuenta. En general, la pérdida auditiva inducida por interferón tiende a ocurrir durante los primeros meses de tratamiento y puede ser reversible en cierto grado tras la discontinuación, pero hay casos con secuelas auditivas. Se aconseja monitorizar cualquier cambio súbito en la audición durante terapias con interferones para actuar de inmediato (suspensión del fármaco y tratamiento otológico oportuno).

- **Tacrolimus (FK506):** Inmunosupresor usado en trasplantes. No está clasificado clásicamente como ototóxico, pero se han comunicado casos aislados de **sordera neurosensorial** en pacientes post-trasplante que recibían tacrolimus, especialmente con niveles sanguíneos supraterapéuticos. En algunos estudios de seguimiento a transplantados renales, se observó mayor incidencia de problemas auditivos en quienes usaban tacrolimus frente a ciclosporina, sugiriendo una posible contribución. Mecanismo hipotético: vasoconstricción o neurotoxicidad auditiva inducida. La evidencia aún es limitada y confusa debido a múltiples factores concurrentes (nefrotoxicidad, otros fármacos, infecciones). Por prudencia, en pacientes con factores de riesgo auditivo preexistentes se puede realizar audiometría basal tras el trasplante y vigilar síntomas, aunque **la ototoxicidad por tacrolimus se considera poco frecuente**.

(Nota: Diversos fármacos adicionales han sido ocasionalmente implicados en ototoxicidad, aunque con evidencia limitada o controvertida. Por ejemplo, altas dosis intravenosas de ciertos antibióticos glicopéptidos poco comunes, algunos antidepresivos tricíclicos y benzodiazepinas durante su retirada, ciertos quimioterápicos experimentales, e incluso vacunas en casos aislados de reacción autoinmune, se han relacionado con síntomas auditivos. Estas asociaciones no están bien establecidas. Siempre que un paciente presente síntomas cocleares o vestibulares de nueva aparición, es recomendable revisar la lista de medicamentos recientes como posible causa contribuida.)

Fármacos y sustancias de uso tópico ótico ototóxicas

(Incluye gotas óticas y antisépticos que, al entrar al oído medio o interno – por perforación timpánica, cirugía, etc. – pueden lesionar estructuras cocleares o vestibulares.)

- **Aminoglucósidos óticos (neomicina, gentamicina, frameticina):** Muchos preparados de gotas óticas para otitis externas contienen aminoglucósidos (p.ej., neomicina sola o combinada). **Si la membrana timpánica está intacta**, su uso tópico es generalmente seguro y la absorción hacia el oído interno es mínima. Sin embargo, en presencia de **perforación timpánica** o de una cirugía

del oído medio, estas gotas pueden pasar al oído interno y producir **ototoxicidad grave**. La neomicina tópica en el oído medio ha causado hipoacusia profunda irreversible. La gentamicina en gotas, a pesar de usarse intencionadamente en el oído medio para tratar vértigo en enfermedad de Ménière (laberintectomía química), conlleva riesgo de dañar la cóclea y provocar sordera. Por ello, **no se recomienda el uso de gotas óticas con aminoglucósidos cuando exista perforación**; en tales casos se prefieren antibióticos tópicos no ototóxicos (como quinolonas óticas: ciprofloxacino/ofloxacino). En otitis externas con tímpano intacto, las gotas con neomicina o framisetina son efectivas y el riesgo es bajo, pero aun así algunos especialistas las evitan por disponibilidad de alternativas más seguras.

- **Polimixina B (ótica):** Frecuentemente combinada con neomicina en gotas para infecciones del oído externo. Similarmente, mientras permanezca en el conducto auditivo externo no causa daño al oído interno. No obstante, si **alcanza el oído medio** (por perforación), la polimixina B podría contribuir a toxicidad coclear o vestibular. El riesgo principal proviene de la combinación con neomicina (que potencia la ototoxicidad). En conjunto, las soluciones ototópicas con polimixina/neomicina/hidrocortisona han ocasionado pérdidas auditivas permanentes en casos de uso prolongado con membrana perforada. Se debe actuar con las mismas precauciones mencionadas: evitar su instilación en oídos con perforaciones crónicas o tubos de ventilación, donde son preferibles las fluoroquinolonas tópicas.
- **Antisépticos óticos (alcohol bórico, ácido acético, violeta de genciana):** Diversas preparaciones tópicas usadas para desinfección del conducto o tratamiento de otitis externas fúngicas/bacterianas pueden ser **ototóxicas para el oído interno**. Por ejemplo, soluciones con **alcohol al 70% o alcohol bórico** son populares para secar el conducto en otitis del nadador, pero si atraviesan el oído medio (p.ej., vía perforación inadvertida) pueden dañar la cóclea causando hipoacusia permanente. El **ácido acético** (vinagre diluido, presente en gotas como *Vosol*) ha sido implicado en casos de pérdida auditiva al penetrar al oído medio, aunque su efecto suele ser menor que el de los aminoglucósidos. La **violeta de genciana** (antiséptico antifúngico tópico) es conocida por ser **tóxica para las células ciliadas**: instilaciones en oído medio han provocado sordera neurosensorial severa irreversible. Por tanto, su uso debe restringirse y evitarse dentro del oído cuando hay defecto timpánico.
- **Clorhexidina (solución antiséptica):** Muy utilizada para desinfección de piel y campo quirúrgico. **No debe entrar en el oído medio o interno**, ya que es sumamente ototóxica para el oído interno. Hay reportes bien documentados de pacientes que sufrieron **sordera profunda permanente** tras la instilación accidental de clorhexidina en el oído medio durante cirugías o curaciones (incluso con pequeñas cantidades al 0,05–0,5%). La clorhexidina destruye

células sensoriales cocleares en pocas horas. Por el contrario, la **povidona yodada** (otro antiséptico común) se considera **segura en cirugía de oído medio**: estudios indican que el yodo-povidona no produce daño significativo a la cóclea en instilaciones controladas y por ello se emplea para preparar el conducto auditivo en operaciones. En resumen, **povidona yodada es preferible** para antisepsia ótica, mientras que clorhexidina está **contraindicada** en procedimientos que involucren el oído medio interno.

- **Otros químicos tópicos: Peróxido de hidrógeno** (agua oxigenada) al 3% usado para remover cerumen puede causar irritación severa y potencial daño si penetra al oído interno, aunque los casos de ototoxicidad permanente son raros. **Fenol** y compuestos fenólicos, usados antiguamente para cauterizar tejido de granulaciones en oído medio, son altamente tóxicos para el laberinto si alcanzan la ventana oval/redonda. **Cetrimida** (detergente antiséptico que a veces se combina con clorhexidina) comparte la ototoxicidad cuando ingresa al oído interno. La recomendación general es que **cualquier solución tópica ototóxica se utilice solo en conductos auditivos con membrana intacta**, y en cirugía de oído se eviten los antisépticos cuyo contacto con el oído interno pueda ocurrir, usando alternativas seguras.

Sustancias químicas ocupacionales y ambientales ototóxicas

Numerosos químicos presentes en entornos industriales o ambientales pueden dañar la audición o el equilibrio al ser inhalados, ingeridos o absorbidos. Muchos de ellos **potencian el efecto lesivo del ruido**, constituyendo un riesgo combinado en trabajadores expuestos. A continuación, se listan las principales sustancias ototóxicas no farmacológicas:

- **Solventes aromáticos (Tolueno, Estireno, Xileno, Etilbenceno)**: Disolventes orgánicos usados en pinturas, barnices, industria del plástico y caucho, entre otros. La exposición crónica a altos niveles de solventes aromáticos puede provocar **daño coclear** progresivo. Clínicamente se observa **pérdida auditiva neurosensorial bilateral** predominantemente en frecuencias medias y altas, a menudo insidiosa. El **tolueno** es uno de los mejor estudiados: trabajadores en imprentas o fábricas de pegamentos con exposición a tolueno muestran déficits auditivos mayores que los no expuestos, incluso tras ajustar por ruido. El **estireno** (industria plásticos/resinas) también se asocia a hipoacusia de altas frecuencias. Estos solventes generan radicales libres que lesionan las células ciliadas y neuronas auditivas. Importante: tienen un efecto **sinérgico con el ruido** – es decir, el ruido moderado causa más daño si la persona también inhala solventes, comparado con el ruido solo[1]. Por ello, incluso niveles de ruido por debajo del límite legal pueden producir pérdidas auditivas en presencia de ciertos solventes[2]. La mayoría de alteraciones son **irreversibles** con exposición crónica. Se recomienda control ambiental

estricto, protección auditiva reforzada en ambientes con ruido + solventes, y audiometrías periódicas a los trabajadores.

- **Solventes halogenados (Tricloroetileno, Tetracloroetileno):** Utilizados como desengrasantes industriales (tricloroetileno, “trike”) o en limpieza en seco (percloroetileno). Experimentos en animales y algunos estudios en humanos sugieren que el **tricloroetileno** puede lesionar la cóclea y potenciar la pérdida auditiva inducida por ruido. Trabajadores expuestos a combinaciones de solventes halogenados y ruido han mostrado umbrales auditivos peor de lo esperado. El **tetracloroetileno** (perc) tiene menos datos, pero como neurotóxico central podría afectar la vía auditiva central en exposiciones crónicas intensas. En general, los halogenados son **neurotóxicos** y se sospecha ototoxicidad, aunque la evidencia epidemiológica es más limitada que para los aromáticos. Prevención: minimizar la inhalación (ventilación, equipos de protección) y vigilar la audición de trabajadores de limpieza en seco, metalurgia, etc. que los manejen.
- **Solventes neuropáticos (n-Hexano y Metil-n-butil-cetona):** El **n-hexano** (solvente en pegamentos, barnices) y su metabolito 2,5-hexanodiona, al igual que la **metil-n-butil cetona (MNBK)**, causan neuropatía periférica conocida (degeneración axonal). Además de adormecimiento y debilidad en extremidades, la neuropatía puede involucrar el **nervio auditivo**, produciendo dificultades auditivas centrales. Estudios toxicológicos indican que ratas expuestas a n-hexano presentan daños en fibras del nervio coclear y pérdida auditiva. En humanos, trabajadores con neuropatía por n-hexano a veces refieren **hipoacusia o tinnitus**, aunque es difícil distinguir si es por ruido concurrente. En todo caso, estos solventes se consideran **posiblemente ototóxicos** a nivel neurosensorial. Evitar exposición prolongada y reforzar la vigilancia médica en industrias de calzado, electrónica o imprentas donde se usen estas cetonas y hexanos.
- **Disulfuro de carbono (CS₂):** Solvente usado en síntesis química (ej. fabricación de rayón viscoso). Es un **neurotóxico sistémico** que puede causar polineuropatía, y además se ha asociado a alteraciones auditivas. Trabajadores expuestos a CS₂ junto con ruido industrial mostraron mayor incidencia de **pérdida auditiva** que los expuestos solo a ruido. Mecanismo: el CS₂ puede provocar lesiones isquémicas y estrés oxidativo en el sistema nervioso, afectando quizá la irrigación coclear. Su efecto auditivo raramente ocurre en ausencia de ruido; suele considerarse **factor sinérgico** que agrava la lesión por ruido. Prevención mediante controles ambientales y protección auditiva es esencial en fábricas de celofán, neumáticos u otras que usen CS₂.
- **Plomo:** Metal pesado cuyos efectos primarios son neurológicos (saturnismo). La exposición ocupacional crónica (fundiciones, baterías, pintura antigua) o

ambiental en la niñez se ha vinculado a **pérdida auditiva**. Estudios han encontrado que niveles elevados de plomo en sangre (incluso modestos, ~2 µg/dL) correlacionan con umbrales auditivos peor (especialmente en frecuencias bajas)[3][4]. El plomo puede dañar la vía auditiva central y el desarrollo neurológico, provocando déficits en discriminación de sonidos y aumento del umbral auditivo. Niños con intoxicación crónica por plomo presentan mayor incidencia de hipoacusia que niños no expuestos. En adultos, el plomo también contribuye a la pérdida auditiva relacionada a la edad si hubo exposición prolongada. Este daño suele ser **irreversible**, ya que implica neuropatía sensorial central. Se recomienda vigilancia audiométrica en trabajadores expuestos al plomo y continuar reduciendo los límites de exposición.

- **Mercurio:** Metal tóxico (exposición industrial al mercurio elemental en minería, industria del cloro, o orgánico como metilmercurio en contaminación alimentaria). El mercurio daña el sistema nervioso central y periférico. La **ototoxicidad por mercurio** puede manifestarse como **déficits auditivos neurosensoriales** y trastornos del equilibrio. En envenenamiento severo (como en el síndrome de Minamata por metilmercurio) se observaron hipoacusia, ataxia vestibular y constricción de campo visual. El mercurio puede acumularse en núcleos auditivos del tronco cerebral y en la cóclea, afectando la neurotransmisión. Estudios recientes sugieren que incluso niveles moderados de mercurio en sangre/orina pueden asociarse a pequeñas alzas en umbrales auditivos en adolescentes. El daño suele ser permanente por la afinidad del mercurio a los lípidos del sistema nervioso. Prevención: controles ambientales estrictos, equipos de protección y vigilancia médica de poblaciones en riesgo (mineros, trabajadores con mercurio).
- **Arsénico:** Metalloid presente en ciertos ambientes industriales y en aguas subterráneas contaminadas (intoxicación crónica por agua arsenical). Evidencias crecientes indican que la exposición prolongada a **arsénico** se asocia a **alteraciones auditivas**. Estudios en poblaciones expuestas a arsénico en agua potable han encontrado mayores tasas de pérdida auditiva, incluso en jóvenes[5][6]. El arsénico puede producir daño en los vasos sanguíneos cocleares y neuropatía del nervio auditivo. Casos clínicos de intoxicación aguda también han mostrado **hipoacusia, tinnitus y vértigo** junto con neuropatía periférica. Algunas investigaciones en adultos relacionan niveles urinarios de arsénico con shift auditivos en altas frecuencias. El efecto puede ser sutil, pero se considera el arsénico como **ototóxico probable** a nivel tanto periférico como central. La eliminación de arsénico del agua y la protección de trabajadores (fundiciones de cobre, pesticidas, etc.) son medidas esenciales.
- **Manganeso:** Metal presente en soldaduras, minería y fabricación de acero. La intoxicación crónica por manganeso causa un síndrome neurológico tipo

Parkinson. En cuanto a la audición, se ha visto que niveles elevados de manganeso pueden acelerar la **presbiacusia** y dañar elementos neurales auditivos. Estudios experimentales in vitro muestran que el manganeso es tóxico para las neuronas del ganglio espiral y células ciliadas[7]. En animales y posiblemente en mineros expuestos, el manganeso puede provocar **pérdida auditiva neurosensorial** leve y déficits en la vía auditiva central. Aún más, se está investigando si el ruido combinado con manganeso produce mayor daño (por ahora no claramente demostrado). Si bien manganeso por sí solo en humanos podría tener **poco efecto auditivo clínico** (los estudios en trabajadores no son concluyentes sin ruido concomitante[8]), es prudente considerarlo un cofactor potencial. Minimizar la inhalación de sus humos y polvos, y realizar audiometrías en trabajadores de soldadura y minería de manganeso, forman parte de la prevención.

- **Talio:** Metal pesado extremadamente tóxico (usos industriales muy limitados hoy). El talio produce neuropatía periférica severa, caída del cabello y otros síntomas sistémicos. No se ha estudiado ampliamente su impacto auditivo, pero análisis recientes sugieren que **niveles elevados de talio** en personas correlacionan con mayor prevalencia de hipoacusia, junto con otros metales[9]. Dado que la intoxicación por talio lesiona nervios periféricos, es plausible que incluya el nervio coclear, causando **déficit auditivo neurosensorial**. Casos de intoxicación aguda han mostrado tinnitus y vértigo entre los síntomas neurológicos. En general, por su rareza, se considera **posible ototóxico** pero la evidencia directa es limitada. A nivel preventivo, evitar cualquier exposición laboral al talio (industria electrónica, manejo de residuos donde esté presente) es lo principal.
- **Compuestos organoestánicos:** Sustancias como el tributilestaño (antes usado en pinturas anti-incrustantes de barcos) y otros derivados de estaño orgánico. Son potentes neurotóxicos que pueden dañar nervios craneales. Estudios en animales revelaron que ciertos organoestaños causan **degeneración de las células ciliadas internas y externas**, con pérdidas auditivas profundas. En humanos no hay muchos datos debido a las restricciones actuales en su uso, pero por analogía se los incluye entre los **ototóxicos confirmados en animales** y potenciales en personas expuestas.
- **Asfixiantes químicos (Monóxido de carbono, Cianuro de hidrógeno, derivados nitrilos):**
- El **monóxido de carbono (CO)**, producto de combustiones incompletas, causa hipoxia tisular generalizada. La hipoxia coclear resultante de intoxicación por CO puede conducir a **pérdida auditiva neurosensorial** y dificultades en la discriminación de sonidos. Sobrevivientes de intoxicaciones graves por CO han presentado secuelas auditivas centrales sutiles. Además, el CO potencia la lesión por ruido: estudios indican que exposición simultánea

a CO y ruido agrava el daño auditivo más que ruido solo. Bomberos y trabajadores en ambientes con CO deben ser conscientes de este riesgo sinérgico.

- **Cianuros (ej. ácido cianhídrico) y nitrilos orgánicos (Acrilonitrilo, etc.):** Son venenos que impiden la utilización celular del oxígeno. La exposición ocupacional al **acrilonitrilo** (fabricación de plásticos) incluye inhalación de trazas de cianuro. Se cree que pueden causar **daño coclear isquémico** y neuropatía auditiva. Aunque la evidencia epidemiológica directa es escasa, se han observado en animales degeneración de células ciliadas con nitrilos como el 3,3'-iminodipropionitrilo (usado en laboratorio como modelo vestibulotóxico). En humanos expuestos a acrilonitrilo, algunos estudios sugieren mayor prevalencia de hipoacusia que en no expuestos, especialmente si también hay ruido. Por precaución, los **nitrilos** están listados como sustancias ototóxicas confirmadas en animales y sospechosas en personas[10][11].

(Nota: Además de los mencionados, otros químicos en el ambiente con indicios de ototoxicidad incluyen ciertos pesticidas organofosforados (pueden causar daño central auditivo), el estireno divinilbenceno, algunos compuestos de estaño y mercurio orgánico en desechos industriales, entre otros. Aunque la investigación continúa, las agencias de salud laboral han clasificado formalmente a los solventes orgánicos, metales pesados y asfixiantes arriba listados como los grupos con evidencia más sólida de ototoxicidad en humanos[12][13].)

Interacciones sinérgicas y factores predisponentes de ototoxicidad

La lesión del oído por agentes ototóxicos puede verse agravada por la presencia simultánea de otros factores. Destacan las siguientes **sinergias e interacciones** conocidas:

- **Ruido + Solventes químicos:** La combinación de exposición a ruido elevado con solventes ototóxicos produce un efecto **más que aditivo** en la pérdida auditiva[1]. Por ejemplo, trabajadores expuestos a ruido industrial moderado y a tolueno o estireno presentan hipoacusias mayores que las esperadas por el ruido solo. Incluso ruidos por debajo del límite permisible pueden causar daño si coexisten ciertos químicos. Esta sinergia se ha documentado con solventes aromáticos (tolueno, xilenos, estireno, etc.), con algunos solventes halogenados y con monóxido de carbono. En la práctica, esto implica reforzar la protección auditiva y reducir exposición química concurrente: las normas sugieren aplicar un límite de ruido más estricto (p.ej., 80 dB en vez de 85 dB) cuando haya presencia de ototóxicos en el ambiente[14][15].
- **Aminoglucósidos + Diuréticos de asa:** Es una interacción farmacológica clásica que potencia la ototoxicidad. Los pacientes que recibieron gentamicina o estreptomycinina junto con furosemida (especialmente vía IV

rápida) mostraron incidencia mucho mayor de daño coclear y vestibular. El diurético facilita la entrada del aminoglucósido al oído interno (por alteración de barreras en estría vascular) y ambos causan estrés oxidativo acumulativo. **Está bien documentado que esta combinación puede precipitar sordera irreversible**[16], por lo que debe evitarse siempre que sea posible. Si por necesidad vital se coadministran (p.ej., en sepsis grave con edema pulmonar), se debe monitorear muy de cerca la función auditiva y utilizar la dosis mínima eficaz de cada uno.

- **Cisplatino/Carboplatino + Radioterapia craneal:** En oncología, se sabe que la radiación en región temporal (ej., tumores de cabeza y cuello, cerebro) sumada a quimioterapia con platinos conlleva mayor **riesgo de hipoacusia**. La radioterapia por sí misma puede dañar la cóclea (fibrosis vascular, afectación del órgano de Corti) causando pérdida auditiva retardada meses/años después; si a esto se añade cisplatino, el efecto tóxico en las células ciliadas se magnifica. Estudios en niños reportan que casi todos aquellos que recibieron cisplatino más irradiación craneal desarrollaron hipoacusia significativa, vs. una proporción menor sin radiación[17][18]. La recomendación es considerar tratamientos alternativos si es factible (carboplatino en vez de cisplatino con radiación, por ejemplo, aunque este también tiene riesgo) y realizar audiometrías frecuentes tras la terapia combinada durante largo plazo, ya que la pérdida auditiva puede seguir progresando tiempo después.
- **Ruido + Metales pesados:** La exposición ocupacional a ruido junto con plomo, cadmio u otros metales puede aumentar la probabilidad de déficit auditivo. Cada factor daña por vías diferentes (ruido: trauma mecánico a ciliadas; plomo/cadmio: neurotoxicidad), dando como resultado mayor afectación conjunta. Aunque menos estudiado que con solventes, existe evidencia de que **plomo + ruido** produce más hipoacusia (en rangos de frecuencias medias) que ruido solo. Asimismo, en explotaciones mineras con manganeso y ruido continuo se sospecha efecto acumulativo. Por tanto, en industrias de fundición, soldadura, baterías, etc., se deben **controlar ambas exposiciones**; los programas de conservación auditiva deben incluir control de metales en sangre/orina y no solo mediciones de ruido.
- **Edad y predisposición genética:** La **edad avanzada** incrementa la susceptibilidad a muchos ototóxicos, posiblemente por menor reserva celular y función renal reducida. Ancianos tratados con aminoglucósidos o cisplatino tienen tasas más altas de hipoacusia que adultos jóvenes a igual dosis. En el polo opuesto, la **edad pediátrica** también es un factor de riesgo para ototoxicidad por platinos, ya que la cóclea en desarrollo es muy vulnerable y además la pérdida auditiva en niños impacta más funciones del lenguaje. A nivel genético, ciertas variantes confieren hipersusceptibilidad: la mutación mitocondrial **MT-RNR1 A1555G** es la más conocida, predisponiendo a sordera

profunda ante incluso dosis bajas de aminoglucósidos[19]. Por ello, en poblaciones de riesgo (ej. comunidades con esa mutación prevalente) se recomienda evitar aminoglucósidos sistémicos cuando haya antibióticos alternativos. En quimioterapia, se han identificado polimorfismos (p.ej., en gen **ACYP2** y **TPMT**) que se asocian a mayor ototoxicidad por cisplatino[20], especialmente en niños; en algunos centros se consideran estos marcadores para ajustar tratamientos. En suma, la **medicina personalizada** puede ayudar a anticipar quién tiene más riesgo y modificar la terapia en consecuencia.

- **Insuficiencia renal o hepática:** Las condiciones que disminuyen el aclaramiento de un fármaco aumentan su toxicidad en tejidos sensibles. Así, un paciente con insuficiencia renal aguda que recibe vancomicina o gentamicina puede acumular niveles muy altos en plasma y perilinfa, incrementando drásticamente la probabilidad de daño coclear. Lo mismo sucede con salicilatos en insuficiencia renal (tinnitus a menores dosis) o eritromicina IV en insuficiencia hepática (riesgo de hipoacusia). Por tanto, **la presencia de disfunción renal/hepática es un factor predisponente importante** a considerar: se deben ajustar las dosis de fármacos ototóxicos según la función orgánica y monitorizar niveles terapéuticos para evitar sobredosificación.
- **Infecciones sistémicas e inflamación:** Estados graves como la **sepsis**, meningitis o inflamación sistémica podrían facilitar la ototoxicidad de ciertos fármacos al comprometer la barrera hemato-labérintica. Por ejemplo, se teoriza que en sepsis la mayor penetración de aminoglucósidos en perilinfa (por disrupción de barreras) sumada a hipotensión/hipoxia puede agravar la lesión auditiva. Asimismo, la **hipoxia** (por insuficiencia respiratoria, anemias severas, etc.) sensibiliza la cóclea al daño por casi cualquier agente. Estos factores no son sinérgicos específicos en el sentido farmacológico, pero sí **aggravantes** del daño. Un paciente crítico en UCI con múltiple fallo orgánico que reciba ototóxicos tiene muchas más probabilidades de perder audición que un paciente estable con el mismo fármaco. Esto subraya la necesidad de prudencia extrema en el uso de medicamentos ototóxicos en contextos críticos y de realizar seguimiento audiológico después de la recuperación del paciente.
- **Exposición secuencial o múltiple a ototóxicos:** Un paciente que ha sufrido pérdida auditiva por un agente puede quedar con **reserva auditiva reducida**, de modo que otro agente distinto, incluso tiempo después, cause más daño del esperado. Por ejemplo, un sobreviviente de cáncer tratado con cisplatino en la infancia puede tener audición limítrofe; si de adulto requiere aminoglucósidos, su margen antes de quedar con discapacidad auditiva es menor. O un trabajador con ligera hipoacusia por ruido que además es diabético e hipertenso (ambos contribuyen a presbiacusia vascular) puede ver empeorar más rápidamente su audición si toma AINEs crónicamente. En

resumen, las exposiciones ototóxicas **se acumulan a lo largo de la vida**. Por ello, es importante documentar los antecedentes auditivos y de exposición de cada paciente, e intentar **mitigar factores adicionales** si ya cuenta con algún daño.

En conclusión, la prevención de la ototoxicidad requiere un enfoque integral: identificar individuos de alto riesgo (por genética, comorbilidades o exposiciones previas), evitar combinaciones sinérgicas conocidas, ajustar dosis según función renal, implementar monitoreo audiológico temprano durante tratamientos críticos, y educar a pacientes y trabajadores sobre la importancia de reportar síntomas como tinnitus o mareo precozmente. Muchas lesiones auditivas por tóxicos son irreversibles, de allí la necesidad de anticiparse y minimizar los daños en la medida de lo posible.

Anexo: Referencias principales por agente/clase (numeradas)

1. Mudd PA, et al. *Ototoxicity (Medscape Overview)* – Revisão de fármacos ototóxicos clásicos: aminoglucósidos (cochleotoxicidad vs vestibulotoxicidad de distintos agentes), platinos, salicilatos, quinina, etc.[21][22]
2. Mudd PA, et al. *Medscape – Aminoglycoside Ototoxicity* – Factores de riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos: dosis, edad, IR, antecedentes familiares (mutación 1555A>G) y co-uso de diuréticos[23][19]. Incluye predisposición genética y recomendación de monitorización.
3. Mudd PA, et al. *Medscape – Vancomycin* – Discusión sobre informes de tinnitus e hipoacusia con vancomicina en niveles tóxicos; falta de evidencia concluyente de ototoxicidad a dosis normales; precaución con coadministración de otros ototóxicos[24].
4. Mudd PA, et al. *Medscape – Macrolides* – Ototoxicidad por eritromicina IV alta dosis (reversible, asociada a >4g/d y disfunción renal/hepática)[22]. Casos documentados de hipoacusia con azitromicina/claritromicina (78 casos en revisión sistemática; 92% reversibles)[25].
5. Mudd PA, et al. *Medscape – Macrolides/Tinnitus* – Estudio que vincula uso de macrólidos con mayor riesgo de tinnitus crónico (+25% riesgo con dosis acumuladas altas)[26].
6. Mudd PA, et al. *Medscape – Loop Diuretics* – Características de la ototoxicidad por diuréticos de asa: reversible en adultos, casos irreversibles en neonatos, ~6-7% incidencia; factores de riesgo (dosis, infusión rápida, IR, co-ototóxicos)[27][28].
7. Mudd PA, et al. *Medscape – Loop Diuretics Prevention* – Sinergia bien documentada de aminoglucósidos + furosemida; recomendación de evitar co-prescripción debido a potenciación de ototoxicidad[16].

8. Mudd PA, et al. *Medscape – Platinum agents – Ototoxicidad de cisplatino*: incidencia alta dependiente de dosis, agravada en pediátricos y con radioterapia; ~61% de niños con platinos sufren hipoacusia[17]. Riesgos: dosis >400 mg/m², <5 años de edad, irradiación craneal concurrente[18].
9. Mudd PA, et al. *Medscape – Cisplatin Ototoxicity – Características clínicas*: hipoacusia neurosensorial bilateral irreversible, suele iniciar en altas frecuencias, tinnitus común; puede presentarse tardíamente meses pos-quimio o incluso tras una sola dosis en casos severos[29].
10. Jung TT, et al. *Ototoxicity of salicylate, NSAIDs, and quinine (1993) – Revisión clásica*: salicilatos causan tinnitus y pérdida auditiva leve bilateral; reversión en 24-72 h tras cesar exposición[30].
11. Lin BM, et al. *Estudios epidemiológicos de AINEs y audición – Uso frecuente de ibuprofeno o acetaminofén asociado a mayor riesgo de hipoacusia*; riesgo bajo pero presente, probablemente reversible al suspender[31].
12. Mudd PA, et al. *Medscape – Quinine – Quininismo*: tinnitus, pérdida auditiva, vértigo; hipoacusia sensorineural generalmente reversible, con escasos reportes de secuelas permanentes. Notch audiométrico típico en 4 kHz[32].
13. Sciello BR (Ramb et al. 2021) – *Revisión sistemática de hidroxiclороquina* – Concluye que la hidroxiclороquina tiene **posible ototoxicidad**: documentados casos de hipoacusia, síndrome vestibular y tinnitus en pacientes; mejoría al suspender la HCQ, apoyando causalidad. Aún con divergencias, sugiere precaución y vigilancia audiovestibular en uso prolongado[33].
14. Medsafe NZ / Balance & Dizziness Canada – *Mefloquine y vestibulotoxicidad* – Advertencia oficial: mefloquina puede causar **vértigo, desequilibrio y tinnitus persistentes** en algunos usuarios; se añadieron a la lista de efectos adversos permanentes en 2012[34].
15. Chen Y, et al. *Sci Rep 2024 – PDE5 inhibitors and hearing* – FDA en 2008 exigió advertencia en sildenafil/tadalafil por riesgo de **sordera súbita neurosensorial**; múltiples reportes de casos desde el primero en 2007 confirman esta asociación infrecuente pero grave[35].
16. GoodRx Health – *Accutane (isotretinoína) y tinnitus* – Informa que isotretinoína oral puede causar tinnitus en algunos pacientes (efecto poco común) y que típicamente los síntomas remitieron tras suspender el tratamiento[36].
17. Frontiers Neurology 2021 (S. Steyger et al.) – *Interferon-induced hearing loss* – Cita casos clínicos donde la combinación peg-IFN alfa + ribavirina provocó **sordera súbita unilateral/bilateral**, generalmente reversible tras finalizar tratamiento[37]. También referencia informes previos de pérdida auditiva con IFN- α y IFN- β en terapia (mecanismo posiblemente inmunitario).

18. Mudd PA, et al. *Medscape – Topical otic preparations* – Consenso otológico: **evitar gotas con potencial ototóxico** (aminoglucósidos) si oído medio está expuesto; preferir fluoroquinolonas cuando haya perforación[38][39]. Menciona que antisépticos tópicos como Vosol (ácido acético) y violeta de genciana han sido implicados en ototoxicidad, mientras que povidona yodada es **segura** en oído medio pero clorhexidina es altamente tóxica para el oído interno[40].
19. NIOSH/OSHA SHIB 03-08-2018 – *Preventing Hearing Loss from Chemicals and Noise* – Boletín que lista sustancias ototóxicas ocupacionales confirmadas: solventes (tolueno, estireno, etc.), asfixiantes (CO, cianuro), nitrilos (acrilonitrilo, etc.), metales (mercurio, plomo, compuestos de estaño, germanio)[12][13]. Advierte que muchas causan efectos sinérgicos con ruido; el daño puede ocurrir a exposiciones combinadas por debajo de los límites permisibles de ruido[1].
20. Hemmativaghef E. *JOEH 2020 – Lead, styrene, toluene dose-response* – Revisión de 86 estudios: ~75% muestran aumento significativo de riesgo de hipoacusia con exposición crónica a **plomo, estireno y tolueno**, confirmando su ototoxicidad en humanos[41][14]. Identifica niveles sanguíneos de plomo tan bajos como ~2 µg/dL asociados a efecto auditivo (propuesto como BEI para prevenir daño)[4].
21. Fuente A, et al. *Frontiers 2019 – Heavy metals and hearing* – Estudios poblacionales recientes sugieren que la exposición acumulativa a **arsénico y mercurio** se asocia con déficits auditivos en niños y adultos jóvenes. Hallan correlación entre metabolitos de arsénico en orina y umbrales auditivos elevados en frecuencias altas[6]. Apoyan que el arsénico tiene efecto ototóxico periférico y central.
22. Liu Y, et al. *Frontiers 2022 – Metales pesados múltiples* – Análisis NHANES: participantes con hipoacusia presentaron niveles significativamente más altos de plomo, cadmio, estaño, **talio** y tungsteno en sangre que normoyentes[9]. Sugiere que incluso exposiciones ambientales bajas a mezcla de metales pueden contribuir a pérdida auditiva en la población.
23. Fechter LD, et al. *Noise & Health 2005 – Solvent noise interaction* – Estudios en ratas demostraron que la exposición combinada a ruido + solventes (tolueno, estireno, etc.) produce **daño coclear sinérgico**: las células ciliadas sufren mayor pérdida que con cada agente por separado[42][43]. Respalda controles más estrictos de ruido en presencia de solventes en el trabajo.
24. Campo P, et al. *Occupational exposure – Ototoxicants* – La Agencia Europea EU-OSHA clasificó en 2009 diversos químicos en 5 grupos “ototóxicos confirmados” basándose en evidencia consistente: solventes, asfixiantes,

nitrilos, metales y algunos fármacos[44][45]. Esto asentó las bases para reconocer legalmente riesgos químicos para la audición más allá del ruido.

25. Knight KR, et al. *JCO 2005 – Ototoxicidad en oncología pediátrica* – Estudio en niños tratados con cisplatino: incidencia acumulada de hipoacusia clínica significativa ~60%. Propone criterios de gradación de ototoxicidad (Brock y CTCAE) específicos para monitorizar y reportar pérdidas auditivas en ensayos clínicos oncológicos[46][32]. Recomienda seguimiento audiológico a largo plazo tras quimioterapia.

[1] [2] [12] [13] Preventing Hearing Loss Caused by Chemical (Ototoxicity) and Noise Exposure | Occupational Safety and Health Administration

<http://www.osha.gov/publications/shib030818>

[3] [4] [14] [15] [41] [44] [45] Exposure to lead, mercury, styrene, and toluene and hearing impairment: Evaluation of dose-response

<https://ncrar.research.va.gov/NCRAR/Documents/Hemmativaghef2020.pdf>

[5] Hearing loss in humans drinking tube well water with high levels of ...

<https://www.nature.com/articles/s41598-019-45524-1>

[6] Association between urinary arsenic and hearing threshold shifts in ...

<https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2024.1431122/full>

[7] Manganese is Toxic to Spiral Ganglion Neurons and Hair Cells in Vitro

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3049848/>

[8] Effect of manganese and manganese plus noise on auditory ...

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X16300924>

[9] [PDF] Association between trace metals exposure and hearing loss

<https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2022.973832/pdf>

[10] [11] publichealth.jhu.edu

https://publichealth.jhu.edu/sites/default/files/2025-02/Wartinger-Ototoxicity-JHU-2_15_25.pdf

[16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30] [32] [38] [39] [40] [46] Ototoxicity: Overview, Aminoglycosides, Other Antibiotics

<https://emedicine.medscape.com/article/857679-overview>

[31] [36] Medications That Can Cause Ear Ringing (Tinnitus) - GoodRx

<https://www.goodrx.com/health-topic/ear/these-prescriptions-may-cause-ringing-in-the-ears?srsId=AfmBOopPz5kJV3SWmlqUyeyK3MZTsLcTXcfUU5Ci5NZNGs8utnVceuGJ>

[33] SciELO Brazil - Ototoxic effects of hydroxychloroquine Ototoxic effects of hydroxychloroquine

<https://www.scielo.br/j/ramb/a/Lq7xPVrjbWPWHb7rqpDXMWq/?format=html&lang=en>

[34] [PDF] Auditory and vestibular changes associated with the use of mefloquine

<https://www.scielo.br/j/acr/a/R36CK67qhMq6TMwMPyt3QKj/?lang=en&format=pdf>

[35] Phosphodiesterase type 5 inhibitors related hearing impairment

<https://www.nature.com/articles/s41598-024-60493-w>

[37] Frontiers | Detecting Novel Ototoxins and Potentiation of Ototoxicity by Disease Settings

<https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.725566/full>

[42] [PDF] A claim would meet the presumption for solvent-related hearing loss ...

https://www.dol.gov/sites/dolgov/files/owcp/energy/regs/compliance/advboard/presumption_solvents_hearing_loss061917.pdf

[43] Rats exposed to Toluene and Noise May Develop Loss of Auditory ...

https://journals.lww.com/nohe/fulltext/2000/03090/rats_exposed_to_toluene_and_noise_may_develop_loss.4.aspx