



ARTÍCULO ORIGINAL

## Otoemisiones en los niños tratados con gentamicina de un hospital comarcal



Jose Miguel Sequi Canet<sup>a,\*</sup>, Carlos Miguel Angelats Romero<sup>a</sup>,  
Jose Miguel Sequi Sabater<sup>a</sup>, Ana Miralles Torres<sup>a</sup>, Miguel Boronat Garcia<sup>b</sup>  
y Marta Gomez Delgado<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Francesc de Borja, Gandia, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Laboratorio, Hospital Francesc de Borja, Gandia, Valencia, España

Recibido el 8 de septiembre de 2017; aceptado el 15 de septiembre de 2017

Disponible en Internet el 5 de marzo de 2018

### PALABRAS CLAVE

Sordera;  
Gentamicina;  
Ototoxicidad;  
Otoemisiones  
acústicas

### Resumen

**Introducción:** Las recomendaciones de la Comisión Nacional para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) aconsejan re-valorar la audición de aquellos niños que hayan sufrido algún evento potencialmente dañino para la audición como es la utilización de antibióticos ototóxicos como la gentamicina. Las otoemisiones evocadas son un buen método de evaluación de la integridad de la función coclear.

**Material y método:** Se presenta un estudio prospectivo que incluye a 92 niños, sin otros factores de riesgo auditivo, en los que se pautó tratamiento con gentamicina intravenosa por riesgo séptico/sepsis o infección urinaria y en los que se realizaron otoemisiones seriadas: al ingreso, al finalizar el tratamiento y al mes del alta (si estaban alteradas).

**Resultados:** Ningún sujeto presentó otoemisiones alteradas al final del seguimiento.

**Conclusión:** La gentamicina parece un antibiótico seguro en tratamientos con una duración < 10 días y a las dosis descritas. Las otoemisiones son un método barato, rápido, incruento y fiable para comprobar la posible ototoxicidad por gentamicina. Su realización podría ahorrar la determinación de niveles del fármaco.

© 2018 Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sequi\\_jos@gva.es](mailto:sequi_jos@gva.es) (J.M. Sequi Canet).

**KEYWORDS**

Hearing loss;  
Gentamicin;  
Ototoxicity;  
Otoacoustic emissions

**Otoacoustic emissions in children treated with gentamicin in a secondary hospital****Abstract**

**Introduction:** The National Commission for the Early Detection of Hearing Loss (CODEPEH) recommends the re-evaluation of hearing in children who have suffered any potentially harmful event, such as the prescription of ototoxic antibiotics such as gentamicin. The evoked otoacoustic emissions (EOAE) are a good method for assessing the integrity of cochlear functionality. **Material and method:** A prospective study is presented, including 92 children who were treated with intravenous gentamicin for septic risk/sepsis or urinary tract infection. The children underwent serial EOAE: on admission, at the end of treatment and one month later (if altered on discharge).

**Results:** In the end, none of the subjects were affected by the treatment.

**Conclusion:** Gentamicin appears to be a safe antibiotic in treatments lasting < 10 days and at the doses described. EOAE are an inexpensive, fast, non-invasive and reliable method to check for gentamicin ototoxicity. This could save in the determination of drug levels.

© 2018 Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Las recomendaciones del *Joint Committee on Infant Hearing* (JCIH) y de la Comisión Nacional para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH) en 2010<sup>1</sup> aconsejan revalorar la audición de aquellos niños (sobre todo los menores de un mes) que hayan sufrido algún evento potencialmente dañino para la audición como es la utilización de antibióticos ototóxicos, siendo este un factor de riesgo añadido al motivo de ingreso y a otros tratamientos que se requieran por su enfermedad.

La gentamicina es un aminoglucósido empleado con frecuencia como antibiótico de primera línea en sepsis neonatal e infecciones urinarias. A pesar de su incuestionable utilidad es conocido también su potencial ototóxico y nefrotóxico desde hace muchos años. Estudios previos han informado de que la ototoxicidad de los aminoglucósidos oscila entre el 2 y el 25%<sup>2,3</sup>.

**Objetivos**

El objetivo principal es conocer por medio del registro de otoemisiones evocadas (OEA) la incidencia de ototoxicidad asociada al tratamiento con gentamicina en neonatos y lactantes, sin otros factores de riesgo de sordera (tabla 1), diagnosticados de sepsis o riesgo séptico, así como de infección urinaria (ITU).

Los objetivos secundarios son describir las características de los pacientes y del tratamiento antibiótico (dosis, duración y niveles en sangre).

**Material y método****Criterios de inclusión**

Estudio prospectivo que incluye a todos los niños, sin otros factores de riesgo auditivo, ingresados en un hospital comarcal durante los años 2014 a 2017 en los que se pautó tratamiento con gentamicina intravenosa por riesgo

**Tabla 1** Indicadores de riesgo recomendados por la CODEPEH 2012

1. Sospecha de hipoacusia o de un retraso del desarrollo o en la adquisición del habla, del lenguaje
2. Historia familiar de hipoacusia infantil permanente<sup>a</sup>
3. Todos los niños, con o sin indicadores de riesgo, con un ingreso en UCIN mayor de 5 días, incluyendo cualquiera de lo siguiente: oxigenación extracorpórea<sup>a</sup>, ventilación asistida, antibióticos ototóxicos (gentamicina, tobramicina), diuréticos del asa (furosemida). Además, independientemente de la duración del ingreso: hiperbilirrubinemia que requiera exanguinotransfusión
4. Infecciones intraútero tales como el citomegalovirus<sup>a</sup>, herpes, rubéola, sífilis y toxoplasmosis
5. Anomalías craneofaciales, incluidas las que interesan al pabellón auditivo, conducto auditivo y malformaciones del hueso temporal
6. Hallazgos físicos tales como un mechón de cabello blanco frontal, que se asocian con un síndrome que incluye una sordera neurosensorial o transmisiva permanente
7. Síndromes asociados con hipoacusia o sordera progresiva o de aparición tardía, tales como la neurofibromatosis<sup>a</sup>, la osteopetrosis y el síndrome de Usher. Otros síndromes frecuentemente identificados incluyen el Waardenburg, el Alport, el Pendred y el Jervell y Lange-Nielsson
8. Enfermedades neurodegenerativas<sup>a</sup>, tales como el síndrome de Hunter, neuropatías sensoriomotoras, tales como la ataxia de Friederich y el síndrome de Charcot-Marie-Tooth
9. Infecciones posnatales asociadas con hipoacusia neurosensorial incluyendo meningitis bacteriana y vírica confirmadas (especialmente los virus herpes y varicela)<sup>a</sup>
10. Traumatismo craneal, especialmente de base de cráneo o fractura temporal que requiere hospitalización
11. Quimioterapia<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Indicadores de riesgo que están asociados con gran probabilidad de hipoacusia de desarrollo tardío.

Fuente: Núñez-Batalla et al.<sup>25</sup>.

**Tabla 2** Características de los niños incluidos en el estudio

	Días vida al ingreso	Edad gestacional	Peso al nacer
Válidos	92	86	82
Media	179	38,83	3302
Desviación típica	518	1,89	553
Mínimo	0	34	1990
Máximo	3004	41	4610

séptico/sepsis o infección urinaria y en los que se realizaron otoemisiones seriadas según protocolo.

### Criterios de exclusión

No conocimiento o realización de la prueba auditiva previa al ingreso y al alta

### Análisis de datos

En todos los niños incluidos se planteó el registro de otoemisión antes del inicio del tratamiento y una segunda valoración previa al alta hospitalaria. Si al alta el resultado registrado era patológico, se repitió el estudio en la consulta externa un mes después.

Las variables a estudio fueron los resultados de las otoemisiones bilaterales.

En el caso de que por cualquier motivo no se hubiera podido hacer la otoemisión al ingreso, se aceptó como válido el resultado de la prueba al nacer, siempre que esta hubiera sido realizada con menos de un mes de antelación.

Las variables personales recogidas fueron: sexo, edad, edad gestacional, peso al nacimiento y al ingreso, factores de riesgo auditivo, creatinina, diagnóstico, antibióticos, dosis, días de tratamiento y niveles de gentamicina.

Se utilizó la base de datos del Servicio de Pediatría cumpliendo los criterios de confidencialidad del centro y con autorización del Comité de Investigación.

Para el tratamiento de los datos se ha utilizado una base de datos en Access 2003, una hoja de cálculo Excel 2003 (Microsoft®) y el programa estadístico SPSS 20.0 (IBM®).

### Material

Se realizaron las pruebas de OEA bilaterales con un equipo de cribado neonatal automatizado (AccuScreen Madsen, GN Otometrics®) con estas características:

- Método: promedio de ruido ponderado y recuento de picos de señal significativos.
- Estímulo: secuencia de clics no lineal.
- Intensidad: 70-84 dB SPL (45-60 dB HL).
- Frecuencia: 60 Hz.
- Rango: 1,5 a 4,5 kHz.

Las dosis de gentamicina utilizadas en los pacientes neonatales fueron las recomendadas según Neofax<sup>4</sup> y entre 4,5-7,5 mg/kg/día para el resto de pacientes según recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos<sup>5</sup>.

Los niveles de gentamicina en suero se cuantificaron por inmunturbidimetría cinética de micropartículas en un autoanalizador Cobas 8000® (Roche Diagnostics SLU®). El intervalo de medición fue 0,4-10,0 µg/ml. Se realizaron entre el tercer y cuarto día de tratamiento.

### Resultados

El número de pacientes válidos por protocolo incluidos en el estudio son 92 (tabla 2).

Edad: el 53,3% eran menores de 1 mes (n=49) y el 83,7% no tenían más de 5 meses, por lo que la serie es predominante en lactantes pequeños (el 91,3% eran menores de 8 meses).

Sexo: el 54,3% fueron varones.

Edad gestacional: solo 10 pacientes eran menores de 37 semanas (11,6%), el resto eran todos a término. El mínimo fue 34 semanas.

El peso al nacer era menor de 2.500 g en 8 pacientes (8,7%).

Ningún paciente presentaba otros factores de riesgo auditivo (se registró el dato en el 95,7%).

El motivo de tratamiento fue sepsis o riesgo séptico en 42 casos (45,7%) y en 50 por ITU (54,3%).

La antibioterapia inicial fue betalactámico y gentamicina en 62 casos (67,4%), y en 30 solo gentamicina (32,6%).

Los días de tratamiento fueron igual o menores de 7 días en el 97,8% (solo 2 casos superan esta duración, con un máximo de 10 días).

Los niveles valle se determinaron en 43 casos (46,8%). De los realizados, solo 8 casos presentaron niveles superiores a 1 µg/ml.

La creatinina fue inferior a 0,45 mg/dl en el 68,1% de niños y menor de 1,2 mg/dl en todos los casos (tabla 3).

La OEA al ingreso se pudo realizar en el 90,2% de casos (83), de los que el 77,1% resultaron normales. De los 9 pacientes no realizados al ingreso, 6 eran ingresados al nacer o menores de 2 días. Los otros 3 eran mayores.

La OEA al alta se determinó en los 92 casos, con un 93,5% de casos normales (n=86), quedando solo 6 con un resultado alterado.

De los casos alterados al alta, 4 tenían la otoemisión al ingreso ya alterada (de los cuales 3 tenían menos de 24 h de vida) y así permaneció durante su estancia, aunque la comprobación en consultas externas resultó normal.

Otro de los casos alterados al alta ingresó al nacer y no se pudo realizar la otoemisión al ingreso por la urgencia de iniciar tratamiento, pero al final resultó normal en la consulta externa.

**Tabla 3** Características del tratamiento empleado y nivel de creatininemia

	Creatinina sérica	Gentamicina (dosis mg/kg/día)	Gentamicina (días)	Nivel de gentamicina
Válidos	91	89	92	71
Media	0,40	4,71	4,59	0,61
Desviación típica	0,24	1,06	1,83	0,41
Mínimo	0,08	3,7	1	0
Máximo	1,2	8,0	10	2,8

El último caso alterado fue el que se perdió su seguimiento; tenía dos meses de vida con OEA normal al nacimiento y también al ingreso, pero con la determinación al alta el oído izquierdo resultó alterado y no acudió a la consulta externa a repetir el estudio. Actualmente la madre afirma que la audición es normal.

En estos dos últimos casos no podemos saber si la gentamicina produjo una lesión reversible o fue un falso alterado por otros motivos.

## Discusión

El potencial ototóxico de la gentamicina es conocido desde hace muchos años, lo que ha motivado cambios en su dosificación y la generalización de la determinación de niveles para controlar su capacidad lesiva.

Las altas tasas de ototoxicidad por aminoglucósidos y la amplia variación dentro de cada población estudiada (desde el 48% en zonas de China al 5,6% de áreas de África) motivaron que la Organización Mundial de la Salud publicara que esta era una de sus «mayores preocupaciones»<sup>2,6,7</sup>.

El daño sobre el sistema auditivo se inicia en las células ciliadas, primero en las externas y posteriormente en las células ciliadas internas. Aunque en fases tempranas el efecto sobre las células ciliadas puede ser reversible, cuando se produce la muerte de la célula se genera la degeneración retrógrada de las fibras nerviosas asociadas, con sordera permanente<sup>7</sup>.

Esto fundamenta por qué las otoemisiones son una técnica ideal para la determinación de la ototoxicidad por aminoglucósidos, puesto que son muy sensibles a todos aquellos incidentes que lesionen las células ciliadas externas, alterando la respuesta de forma temporal o definitiva como expresión del daño coclear<sup>3,6,8</sup>.

Se ha demostrado que esta técnica es más sensible que los potenciales auditivos automáticos para la detección temprana de la ototoxicidad por gentamicina<sup>2,7,9-11</sup>.

Por ser una técnica simple de realizar, no invasiva y fiable, algunos autores han recomendado que las otoemisiones evocadas transitorias deben ser realizadas en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) como rutina de monitorización de la función coclear, especialmente en los pacientes que están recibiendo aminoglucósidos durante más de 7 días<sup>12</sup>. Además, en muchos países en desarrollo no se dispone de las instalaciones para medir los niveles séricos de gentamicina y podría ser más factible designar políticas de detección de alteraciones en la audición por medio de las OEA<sup>13</sup>.

En nuestro estudio, la gentamicina, a las dosis empleadas habitualmente, no resulta ototóxica a corto plazo. No parece existir tampoco diferencia entre el tratamiento único con gentamicina o su combinación con ampicilina. Concretando, 6 niños tenían OEA alteradas en su último registro, y de ellos, 4 las tenían ya así al ingreso y luego fueron normales al mes en consulta externa, luego no tenían relación con el tratamiento. De los otros dos, uno no tenía OEA al ingreso, por lo que no podemos saber si la alteración fue por el tratamiento o no, pero en consulta externa fue normal; el otro caso alterado al alta, tenía el cribado auditivo al nacer normal y se perdió su seguimiento, aunque tras contacto telefónico sabemos que, hasta la actualidad, no padece hipoacusia. El resto de casos todos fueron normales.

La inocuidad de la gentamicina es un tema discutido, pero hay estudios recientes que apoyan esta afirmación. Así Oviedo<sup>14</sup>, en su tesis doctoral de 2014 sobre 2.179 neonatos tratados con ototóxicos, concluye que no se ha encontrado en ningún caso asociación entre el uso de gentamicina y el riesgo de sufrir hipoacusia secundaria con las dosis, intervalos, vías y días de administración habituales. Parente<sup>15</sup>, en su tesis doctoral de 2015, concluye que el análisis de dos grupos de 46 neonatos con y sin tratamiento con tobramicina no reveló diferencias significativas en las características de las otoemisiones registradas (intensidad de la respuesta, reproducibilidad y respuesta por frecuencias), ni encontró correlación significativa entre los valores de respuesta y la carga de antibiótico (dosis, tiempo de tratamiento y dosis acumulada). Tampoco Zorowka et al.<sup>16</sup> encontraron toxicidad coclear con las dosis habituales en neonatos, recomendando las otoemisiones para monitorizar esta posible toxicidad, e incluso Vella-Brincat et al.<sup>17</sup> constataron inexplicablemente que habían menos otoemisiones alteradas en el grupo tratado.

La exposición a gentamicina es uno de los factores de riesgo auditivo más frecuentemente padecido por los neonatos en UCIN, donde hasta un 44% la recibió al menos 5 días. Aun así, y en línea con lo referido, a pesar de dicha exposición frecuente, los aminoglucósidos no se han identificado fehacientemente como un factor causal directo de la pérdida auditiva permanente en los estudios de cohortes, ni de casos y controles, en esta población. Tampoco hubo una relación clara entre niveles pico o valle y ototoxicidad<sup>8,18</sup>.

Esto sugiere que la pérdida de audición más elevada que se registra en la UCIN puede atribuirse a factores distintos del tratamiento con gentamicina<sup>13,19</sup>.

Así, en los niños de UCIN que más tarde desarrollaron deficiencia auditiva se encontró a menudo una combinación

de más de un factor de riesgo<sup>19</sup>. Lo mismo concluye Oviedo Santos<sup>14</sup>, puesto que en su estudio todos los neonatos que presentaron sordera neurosensorial y mixta bilateral tenían uno o más factores de riesgo de hipoacusia clásicos, además del uso de ototóxicos. En conclusión, cuando el número de factores de riesgo en el neonato aumenta, la probabilidad de sordera es mayor. Cuando se presentan uno o dos factores de riesgo se observa una frecuencia similar de sordera (3,1-3,5%), pero cuando se presentan tres o cuatro factores la frecuencia de sordera neurosensorial aumenta (5,4-5,5%), y con cinco o más factores de riesgo la probabilidad de sordera neurosensorial es aún mayor (9,4-10,5%).

Sin embargo, entre los factores de riesgo de hipoacusia reconocidos hay uno de especial relevancia relacionado con el empleo de aminoglucósidos, puesto que existe una pequeña proporción de niños con varias mutaciones en genes del ARN ribosómico de las mitocondrias que son especialmente sensibles al tratamiento con ellos (a veces con una sola dosis) y podrían presentar sordera secundaria inmediata o posterior a pesar de emplear dosis correctas con niveles adecuados. Este grupo podría representar hasta el 10-20% de los pacientes con ototoxicidad inducida por aminoglucósidos<sup>13</sup>.

Un estudio en Cantabria encontró una prevalencia de la mutación A1555G entre pacientes con antecedentes familiares de hipoacusia del 25,8%<sup>7</sup>, y en un 75% de los pacientes con ototoxicidad coclear y antecedentes familiares de hipoacusia<sup>20</sup>. Para sospecharlo es fundamental hacer una historia familiar materna detallada, que puede revelar un antecedente de pérdida auditiva después de la administración de aminoglucósidos.

Precisamente uno de los puntos fuertes de nuestro estudio es que se trata de niños sin otros factores de riesgo, ni familiares ni neonatales, que puedan enmascarar la interpretación de los resultados.

La explicación de la discordancia entre el empleo de un reconocido ototóxico y la falta de constatación de daño coclear comentada puede residir también en el hecho de que varios estudios en niños han confirmado que la ototoxicidad es mayor en aquellos que reciben los antibióticos durante más tiempo, especialmente a partir de la semana y sobre todo a partir de los 16 días, donde se puede observar en la mayoría una disminución de la intensidad de la otoemisión, habitualmente reversible. Esto podría explicar por qué los tratamientos habituales que duran menos de una semana no resultan tóxicos, como es nuestro caso también<sup>3,12,14,21,22</sup>.

Dado que la relación de ototoxicidad y gentamicina ha resultado nula en todos nuestros pacientes, a las dosis e intervalos indicados, y en periodos de menos de 7-10 días, se podría plantear el prescindir o retrasar la realización de niveles de gentamicina siempre que se puedan realizar controles de la ototoxicidad por medio de OEA con las ventajas de la facilidad de realización, su inocuidad, su bajo coste y su fiabilidad. Esto sería una importante medida de ahorro que podría aplicarse a un gran número de niños, dado que el promedio de días de tratamiento oscila entre 4-5, y de paso permitiría solucionar las implicaciones legales derivadas del tratamiento, que de hecho han motivado demandas en varios países (incluida España), resueltas con indemnizaciones<sup>23,24</sup>.

## Limitaciones

Las limitaciones del estudio están en relación con el reducido tamaño muestral, por lo que se necesitan estudios más amplios de casos-contrales. Sin embargo, nuestros resultados no son discordantes con los de la literatura reciente, y el no haber encontrado alteraciones atribuibles en la población estudiada hace que este hecho no sea tan trascendente.

No conocemos la evolución a largo plazo de estos niños, que podría ser no tan benigna, por lo que se necesitan estudios de cohortes que respondan a esta cuestión, ya que la ototoxicidad por aminoglucósidos puede ocurrir semanas o meses después de finalizado del tratamiento<sup>14</sup>.

Las OEA también tienen sus limitaciones técnicas, dado que el espectro estudiado no pasa de los 4 kHz, por lo que puede existir una afectación de frecuencias más altas que no será detectada, si bien es cierto que las frecuencias estudiadas son las que más relación tienen con la adquisición de un lenguaje adecuado.

## Conclusiones

El tratamiento con gentamicina a las dosis recomendadas habitualmente, con pautas de intervalo amplio y con una duración menor a 10 días, no parece causar ototoxicidad permanente precoz medida por otoemisiones en los pacientes estudiados.

Las otoemisiones son un método barato, rápido, incruento y fiable para detectar la posible ototoxicidad por gentamicina; se pueden realizar en todos los niños tratados para así constatar su normalidad auditiva, y ello podría permitir el prescindir o retrasar la determinación de niveles del fármaco que son responsables de la mayoría del coste adscrito a este tratamiento.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Agradecimientos

A toda la plantilla del Servicio de Pediatría del Hospital Fco. Borja de Gandia.

## Bibliografía

1. Trinidad-Ramos G, de Aguilar VA, Jaudenes-Casaubón C, Núñez-Batalla F, Sequí-Canet JM. Comisión para la Detección Precoz de la Hipoacusia (CODEPEH). Early hearing detection and intervention: 2010 CODEPEH recommendation. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61:69-77.
2. Cross CP, Liao S, Urdang ZD, Srikanth P, Garinis AC, Steyger PS. Effect of sepsis and systemic inflammatory response syndrome on neonatal hearing screening outcomes following gentamicin exposure. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79:1915-9.
3. Kent A, Turner MA, Sharland M, Heath PT. Aminoglycoside toxicity in neonates: Something to worry about? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12:319-31.
4. Young TE, Magnum B. Neofax 2007. 20.ª ed Montvale: Thomson Reuters; 2007. p. 40.

5. AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal [consultado 26 Oct 2016]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do>
6. Constantinescu RM, Georgescu M, Pascu A, Hristea A, Aramă V, Băicuș C, et al. Otoacoustic emissions analysers for monitoring aminoglycosides ototoxicity. *Rom J Intern Med.* 2009;47:273-8.
7. Vital I, Psillas G, Nikolaides N, Kekes G, Hatzopoulos S, Constantinidis J. Distortion-product otoacoustic emissions testing in neonates treated with an aminoglycoside in a neonatal intensive care unit. *Ear Nose Throat J.* 2015;94:156-65.
8. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Dinopoulou D, Vossinakis I, Tsakanikis M, Douniadakis D. Otoacoustic emissions: An approach for monitoring aminoglycoside induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;50:177-84.
9. Shi Y, Martin WH. ABR and DPOAE detection of cochlear damage by gentamicin. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1997;8:141-55.
10. Md Daud MK, Mohamad H, Haron A, Rahman NA. Ototoxicity screening of patients treated with streptomycin using distortion product otoacoustic emissions. *B-ENT.* 2014;10:53-8.
11. Janssen T. A review of the effectiveness of otoacoustic emissions for evaluating hearing status after newborn screening. *Otol Neurotol.* 2013;34:1058-63.
12. Naeimi M, Maamouri G, Boskabadi H, Golparvar S, Taleh M, Esmaeeli H, et al. Assessment of aminoglycoside-induced hearing impairment in hospitalized neonates by TEOAE. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;61:256-61.
13. El-Barbary MN, Ismail RIH, Ibrahim AAA. Gentamicin extended interval regimen and ototoxicity in neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79:8-1294.
14. Oviedo Santos AM. Evaluación de la ototoxicidad como factor de riesgo en el programa de Cribaje Universal de Hipoacusia Infantil del Complejo Hospitalario Materno-Infantil de Gran Canaria entre los años 2007-2009 [Las Palmas de Gran Canaria]: ULPGC; 2014 [consultado 25 Oct 2016]. Disponible en: <http://acceda.ulpgc.es/handle/10553/13008>
15. Parente Arias LP. Estudio de las otoemisiones acústicas provocadas por clic en recién nacidos tratados con tobramicina [La Coruña]: Universidad da Coruña; 2015 [consultado 25 Oct 2016]. Disponible en: <http://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/16104>
16. Zorowka P, Schmitt HJ, Eckel HE, Lippert KL, Schönberger W, Merz E. Serial measurements of transient evoked otoacoustic emissions (TEOAEs) in healthy newborns and in newborns with perinatal infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1993;27:245-54.
17. Vella-Brincat JWA, Begg EJ, Robertshawe BJ, Lynn AM, Borrie TL, Darlow BA. Are gentamicin and/or vancomycin associated with ototoxicity in the neonate? A retrospective audit. *Neonatology.* 2011;100:186-93.
18. Setiabudy R, Suwento R, Rundjan L, Yasin FH, Louisa M, Dwijayanti A, et al. Lack of a relationship between the serum concentration of aminoglycosides and ototoxicity in neonates. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51:401-6.
19. Fjalstad JW, Laukli E, van den Anker JN, Klingenberg C. High-dose gentamicin in newborn infants: Is it safe? *Eur J Pediatr.* 2013;173:489.
20. Gallo-Terán J, Morales-Angulo C, del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, García-Mantilla J, et al. [Incidence of A1555G mutations in the mitochondrial DNA and 35delG in the GJB2 gene (connexin-26) in families with late onset non-syndromic sensorineural hearing loss from Cantabria]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002;53:563-71.
21. Hotz MA, Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions: An approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope.* 1994;104:1130-4.
22. D'yakonova IN, Kamkina OV, Ishanova YS, Rakhmanova IV, Burmistrova DS. Auditory function in immature animals after two consecutive courses of ototoxic antibiotics. *Bull Exp Biol Med.* 2015;159:415-9.
23. Agencia EFE. Condenan a Osakidetza a pagar 30.000 euros por un caso de sordera infantil. *El Correo Vasco.* 05-11-2014. Disponible on line en: <http://www.elcorreo.com/agencias/pais-vasco/201411/05/>
24. Ruhl DS, Cable BB, Martell DW. Medication associated with hearing loss: 25 years of medical malpractice cases in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151:431-7.
25. Núñez-Batalla F, Trinidad-Ramos G, Sequi-Canet JM, Alzina-de Aguilar V, Jáudenes-Casaubón C. Indicadores de riesgo de hipoacusia neurosensorial infantil. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012;63:382-90.