

Otología y Neurootología

Perforación timpánica secundaria a otomicosis. Una serie de casos

Tympanic membrane perforation due to otomycosis. A case series
Perfuração timpânica secundária a otomicose. Uma série de casos

Dr. Francisco Javier García Callejo ⁽¹⁾, Dr. Miguel Juantegui Azpilicueta ⁽¹⁾, Dra. Lucía Ortega García ⁽²⁾, Dra. Zaira López Carbonell ⁽²⁾, Dra. Josefina Giménez Castellanos ⁽³⁾, Dr. José María García Aguayo ⁽⁴⁾, Carlos Miñarro Díaz ⁽²⁾

Resumen

Introducción: La perforación timpánica es la complicación más habitual en otomicosis. No existiendo medicamentos específicos en otitis fúngicas, se valoraron las peculiaridades clínico-terapéuticas de una serie de pacientes con perforación secundaria.

Material y Método: Se realizó un estudio retrospectivo de los casos con perforación secundaria entre 2020 y 2022, anotando características médicas, actuación y respuesta. La otomicosis no complicada fue habitualmente tratada mediante aspiración del conducto y alcohol boricado tópico.

Resultados: El 13,5% de los casos con otomicosis presentó perforación secundaria (n=20). Este grupo precisó más revisiones y evidenció más secundarismos del tratamiento que el grupo de otomicosis no complicadas, empleándose menos el alcohol boricado ante perforaciones. El 85% de ellas cerraron espontáneamente (n=17).

Conclusión: La perforación timpánica no resultó infrecuente en pacientes con otomicosis, y supuso un problema añadido al tratamiento local de las mismas al poder generar efectos secundarios.

Palabras clave: Otomicosis, perforación timpánica, fungicidas, alcohol boricado.

Abstract

Introduction: Tympanic membrane perforation is the most frequent complication of otomycosis. With no specific agent for fungal otitis, the clinical-therapeutic peculiarities of a case series with secondary perforation were assessed.

Material and Method: A retrospective study including all patients with perforation due to otomycosis assisted between 2020 and 2022. Their clinical characteristics, therapy and response were noted. Otomycosis was currently treated by cleaning external auditory canal and topical alcohol boric solution.

Results: 13,5% of the cases with otomycosis presented secondary perforation (n=20). This group required more checkups and evidenced more side effects due to treatment than non-complicated otomycosis. Therefore, alcohol boric solution was used less in case of secondary perforation. 85% of them closed spontaneously (n=17).

Conclusions: Tympanic perforation was not an uncommon complication in otomycosis, and it added a problem to their treatment.

Keywords: Otomycosis; tympanic membrane perforation, fungicides, alcohol boric solution.

Resumo

Introdução: A perfuração timpânica é a complicação mais frequente da otomicose. Sem medi-

cações específicas, foram avaliadas as peculiaridades clínico-terapéuticas de uma série de pacientes com perfuração secundária.

Material e Método: Estudo retrospectivo de casos de perfuração secundária entre 2020 e 2022, anotando

⁽¹⁾ Médico especialista en Otorrinolaringología. ⁽²⁾ Médica residente 3er. año Medicina Familiar y Comunitaria. ⁽³⁾ Farmacéutica hospitalaria. ⁽⁴⁾ Médico especialista en Microbiología.

Hospital General de Requena. Valencia.

Mail de contacto: otorrinolaringologo65@gmail.com

Fecha de envío: 17 de Abril de 2023. Fecha de aceptación: 7 de Noviembre de 2023

do as suas características clínicas, tratamento e resposta. A otomicose não complicada foi geralmente controlada por aspiração do conduto e solução alcoólica bórica tópica.

Resultados: Perfuração secundária esteve presente em 13,5% dos casos de otomicose (n=20). Esse grupo necessitou maior número de revisões e apresentou mais efeitos colaterais. Por esse motivo, a solução de álcool bórico foi menos utilizado. 85% das perfurações fecharam espontaneamente (n=17).

Conclusão: O perfuração timpânica não era infrequente em pacientes com otomicose, e representava um problema agregado ao tratamento local, uma vez que pode ser suscetível de gerar efeitos colaterais.

Palavras-chave: Otomicose; perfuração da membrana timpânica, fungicidas, solução alcoólica bórica.

Introducción

La otomicosis u otitis externa fúngica es consulta habitual en Otorrinolaringología y Atención Primaria, constituyendo entre el 10% y el 20% de todas las otitis externas^(1,2). Su incidencia crece favorecida por modificaciones en la humedad, temperatura o pH del conducto auditivo externo, su manipulación o la aplicación tópica de antibióticos. Los hallazgos clínicos, una otoscopia peculiar y su respuesta a fungicidas habitualmente rápida hacen a menudo innecesaria la obtención de cultivos^(3,4).

Aunque su curso clínico acostumbra a ser banal, están descritas complicaciones infrecuentes por invasión loco-regional^(4,5). La perforación timpánica (PT), poco considerada durante décadas, es sin embargo la más habitual de ellas. La infección también puede presentarse con edema y trasudado seroso en el conducto e hiperemia timpánica y no ser pruriginosa. Por ello pueden confundirse con otitis bacterianas, ser tratadas con gotas de antibiótico y prolongar su curso y el daño timpánico^(2,3). Este daño se atribuye a la necrosis avascular de la membrana por microtrombos micóticos en los vasos sanguíneos adyacentes^(6,7).

El tratamiento de las micosis cutáneas ha evolucionado desde el empleo de metales pesados y derivados azufrados hasta los derivados azólicos, sin duda los más prolíficos por su eficacia y rapidez de actuación^(3,8). Pero, aunque muchos agentes han demostrado ser eficaces en otomicosis, no existe ninguno específicamente comercializado para ellas.

El régimen de tratamiento más utilizado en otomicosis es la limpieza y aspiración del conducto junto con medicación antifúngica de administración local^(1,4). Sin embargo, estas presentaciones tópicas aplicadas en caso de PT generan irritación sobre la mucosa del oído medio y dudas sobre su ototoxicidad^(4,8,9).

Se presenta una serie de casos atendidos con el diagnóstico de PT en el transcurso de otomicosis, comentando sus peculiaridades clínicas y terapéuticas, con la intención de obtener conclusiones sobre su actuación en esta circunstancia específica.

Material y Método

Diseño del estudio y recogida de datos

Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo y descriptivo observacional de los casos identificados de PT secundaria a otomicosis entre enero de 2020 y diciembre de 2022, diagnosticados y tratados en el Servicio de Otorrinolaringología (ORL) del Centro, con cobertura asistencial para 48000 habitantes. Se anotó igualmente el número de casos atendidos con diagnóstico de otomicosis, ya que, al tratarse de un hospital comarcal, estos pacientes abocan en su seguimiento mayoritariamente al hospital derivados desde las diferentes unidades de Atención Primaria. La recopilación de datos se ajustó a los criterios predeterminados por el Comité de Ética del Centro respetando el anonimato de los pacientes mediante identificación por código numérico.

Estos registros fueron recogidos mediante filtrado de los datos en la intranet hospitalaria y el sistema informatizado de actividad asistencial que se realiza en los centros de Atención Primaria. Así se calculó la incidencia de la infección en general y la frecuencia de aparición de la PT por otomicosis.

Criterios de inclusión

Fue admitido todo caso diagnosticado en el Servicio de ORL. Este se basó en consideraciones clínicas y hallazgos bajo microscopia. Para establecer una rigurosa causalidad entre la infección y sus complicaciones también fue requisito la obtención de muestra para cultivo e identificación del agente.

Cuando se detectó PT, en todos los casos se descartó que no fuera una condición preexistente, esto es, que aquella se detectara en el debut del cuadro infeccioso o apareciera en el curso de la misma o de su tratamiento y/o pudiera resolverse con la desaparición de la infección, de acuerdo con otros autores^(2,5).

Valoración y tratamiento de los registros

De cada caso se registró edad y sexo, historial de patología ótica previa, incluidos episodios anteriores de otomicosis y enfermedades de base por si existieran factores predisponentes o rasgos de inmunosupresión. También se anotaron las manifestaciones clínicas y si había existido tratamiento médico previo, las características de la perforación detectada y su respuesta a la actitud terapéutica una vez efectuado el diagnóstico en el Servicio de ORL.

Se incluyeron posibles efectos secundarios del tratamiento. Este siempre consistió en la aspiración periódica del conducto junto con la aplicación tópica de uno o varios agentes con actividad fungicida.

El tratamiento estadístico de los datos sobre las poblaciones «otomicosis sin PT» y «PT secundaria a otomicosis» se estableció mediante t-test de Student para variables cuantitativas en una muestra poblacional de distribución normal y chi² para ratios, considerando relación estadísticamente significativa aquella que mostró $p < 0,001$.

Resultados

En los 3 años revisados, el estudio incluyó 148 casos diagnosticados y atendidos por otomicosis, de los que 20 presentaron PT secundaria. Se trató de 11 hombres y 9 mujeres, con rango de edad entre 20 y 74 años (edad media de $51,4 \pm 15,2$ años). La incidencia anual de otomicosis en el área resultó de 102,8/100000 habitantes-año, detectándose PT secundaria a ella en el 13,5% de los casos.

El grupo de casos que desarrollaron PT presentó mayor incidencia de factores predisponentes, un volumen superior de consultas para control de la

infección, menos porcentaje de casos tratados con alcohol boricado y un mayor índice de secundarismos por la terapia tópica – irritación, escozor, otalgia. Otras peculiaridades epidemiológicas o clínicas no difirieron entre ambos grupos. La identificación de *Aspergillus* spp. resultó significativamente mayor en casos que presentaron PT (tablas 1 y 2).

La PT detectada en el contexto de otomicosis fue principalmente central y afectó característicamente a cuadrantes posteriores en 13 sujetos, el 65% del total. La norma fue la regresión espontánea, el 85% de los casos, entre los 20 y los 180 días desde su detección, con una media de 81 ± 38 días. Un caso con persistencia de la misma fue intervenido y los otros dos pacientes desestimaron cualquier procedimiento quirúrgico. En todos los casos la hipoacusia de transmisión se recuperó con el cierre de la perforación.

Además de la aspiración sistemática del conducto, el tratamiento no siguió una pauta específica. Esta se vio condicionada por el hecho de que los pacientes ya hubieran sido sometidos previamente a un agente, o que el prescrito resultara no resolutivo o especialmente irritante. En 13 casos se optó como primera elección derivados del ácido bórico –alcohol boricado a saturación, polvo seco o tinción de Castellani, pero también se emplearon soluciones alcohólicas comercializadas para usos cutáneos con imidazoles. El 84% de los tratados con alcohol boricado presentaron escozor e irritación, condicionando su retirada en la mitad de ellos (tabla 3). Se decidió aplicar una solución acuosa de voriconazol de preparación hospitalaria en concentración de 10 mgr/ml en los dos últimos casos, con respuesta excelente y rápida.

Tabla 1. Casos de otomicosis sin y con perforación (* $p < 0,001$).

	Otomicosis sin PT (n=128)	Otomicosis con PT secundaria (n=20)
Edad (años)	55,6 \pm 16,8 (19-82)	51,4 \pm 15,2 (20-74)
Relación Hombre/Mujer	1,22	1,22
Casos remitidos desde Atención Primaria	71 (55,4%)	13 (65%)
Casos con patología ótica previa	32 (29,3%)	7 (35%)
Casos con antecedentes otomicosis	12 (11%)	4 (20%)
Casos con factor inmunosupresor	16 (14,6%)	8 (40%)*
Sintomatología predominante	1.Prurito-82,5% 2.Taponamiento-66,9% 3.Hipoacusia-63,3% 4.Otalgia-31,1%	1.Prurito-85% 2.Taponamiento 5% 3.Secretión 55% 4.Otalgia-40%
Nº visitas/caso efectuadas hasta resolución	2,3 \pm 1,2 (1-6)	9,5 \pm 4,6 (4-24)*
Agentes identificados	1.Aspergillus spp-54,1% 2.Candida spp-37,2% 3.Otros-8,7%	1.Aspergillus spp-85%* 2.Candida spp-10,7% 3.Otros-7,2%
Casos con antibioterapia previa al diagnóstico	29 (26,6%)	9 (45%)
Tratamiento antifúngico de elección establecido	Alcohol boricado-81,2%	Alcohol boricado-50%*
Molestias asociadas a los tratamientos	15 (13,7%)	13 (65%)*

PT: Perforación timpánica.

Tabla 2. Epidemiología de los casos con perforación.

	Sx	Ed (a)	Patología ótica previa	Otomicosis previas	Antecedentes clínicos	Tratamiento previo al diagnóstico	Cultivo
1	H	52		No			Aspergillus spp.
2	M	73	Timpanoplastia	No		(AP)	Aspergillus niger
3	M	51		No		Antibiótico tópico (AP)	Candida spp.
4	M	48		No		Alcohol boricado	Aspergillus niger
5	H	50	Eccema CAE	No	Pancreatitis crónica, diabetes		Aspergillus spp.
6	H	66	Miringoplastia	No	Hepatopatía crónica, diabetes	Antibiótico tópico (AP)	Candida spp.
7	M	49		No	HTA	(AP)	Aspergillus flavus
8	H	60		No	Inmunosupresión por neoplasia colon	Antibiótico tópico (AP)	Candida spp.
9	H	42	Audífonos	Homolateral		(AP)	Candida albicans
10	M	47		No	Inmunosupresión por artritis reumatoide		Aspergillus spp.
11	H	44	Eccema CAE	No		Antibiótico tópico (AP)	Aspergillus niger
12	H	56		No		Alcohol boricado	Aspergillus flavus
13	M	62	Eccema CAE	No	HTA, diabetes, psoriasis		Aspergillus spp.
14	M	20		Homolateral	Embarazo	(AP)	Aspergillus spp.
15	M	44		No		Antibiótico oral (AP)	Candida albicans
16	H	74	Audífonos Eccema CAE	No	HTA	Alcohol boricado (AP)	Aspergillus spp. Candida parapsilosis
17	H	61		Bilateral	Inmunosupresión por neoplasia gástrica	Antibiótico oral (AP)	Aspergillus niger
18	M	23		Contralateral	Embarazo	(AP)	Aspergillus niger
19	H	74		No	HTA	Alcohol boricado	Aspergillus niger
20	H	32		Homolateral		Antibiótico tópico (AP)	Aspergillus spp.

AP: Atendido en Atención Primaria; CAE: conducto auditivo externo; Ed: edad; H: hombre; HTA: hipertensión arterial; M: mujer; spp: especies; Sx: sexo.

Tabla 3. Modalidad de tratamiento de los casos con perforación.

	Localización de la perforación	Resolución	Visitas hasta resolución	Tiempo hasta resolución	Tratamiento al diagnóstico	Incidencias con tratamiento
1	Cuadrante AI	Espontánea	9	60 días	1. Alcohol boricado	1. Escozor
2	Cuadrante PI	Espontánea	11	65 días	1. Ciclopirex olamina 2. Solución dérmica alcohólica Sertaconazol	1. Escozor, tinnitus 2. No
3	Cuadrante PI	Espontánea	7	60 días	1. Alcohol boricado	1. Escozor
4	Cuadrantes II	Espontánea	24	180 días	1. Tintura Castellani 2. Solución dérmica alcohólica Sertaconazol	1. Escozor 2. En garganta
5	Cuadrantes PP	Espontánea	15	90 días	1. Alcohol boricado 2. Tintura Castellani	1. Escozor 2. No
6	Cuadrante PS	Timpanoplastia	6	-	1. Solución dérmica alcohólica Flutrimazol	1. Escozor
7	Subtotal	Espontánea	9	120 días	1. Solución dérmica alcohólica Flutrimazol	1. En garganta, tinnitus
8	Cuadrante AI	Espontánea	11	60 días	1. Alcohol boricado	1. Escozor
9	Cuadrante AS	Espontánea	7	30 días	1. Acido bórico	1. No
10	Cuadrante AS	Espontánea	4	20 días	1. Alcohol boricado	1. No
11	Cuadrantes PP	Espontánea	7	100 días	1. Alcohol boricado 2. Solución dérmica alcohólica Flutrimazol 3. Solución dérmica alcohólica Sertaconazol	1. Escozor, otalgia 2. Escozor 3. No
12	Cuadrante PS	Espontánea	12	60 días	1. Solución dérmica alcohólica Flutrimazol	1. No
13	Cuadrante PI	Espontánea	5	60 días	1. Alcohol boricado	1. Escozor
14	Subtotal	Persistencia	8	-	1. Alcohol boricado	1. Escozor, en garganta
15	Cuadrante AS	Cierre tras reavivar bordes	14	90 días	1. Alcohol boricado 2. Solución dérmica alcohólica Flutrimazol	1. Escozor, otalgia 2. Otalgia
16	Cuadrante PI	Espontánea	4	30 días	1. Solución dérmica alcohólica Sertaconazol 2. Ciclopirex olamina	1. Escozor 2. No
17	Cuadrantes PP	Persistencia	10	-	1. Alcohol boricado 2. Solución dérmica alcohólica Flutrimazol	1. Escozor, en garganta 2. No
18	Cuadrante PI	Espontánea	5	60 días	1. Alcohol boricado	1. Escozor, otalgia
19	Cuadrantes PP	Espontánea	12	60 días	1. Ciclopirex olamina 2. Solución acuosa Voriconazol	1. Escozor 2. No
20	Subtotal	Espontánea	10	120 días	1. Solución acuosa Voriconazol	1. No

AI: ántero-inferior; AS: ántero-superior; II: inferiores; PI: póstero-inferior; PP: posteriores; PS: póstero-superior.

Discusión

En general, la otomicosis está considerada como una infección con poca repercusión clínica, pero un tratamiento inadecuado o limitado en el tiempo prolonga las manifestaciones y la incomodidad para el paciente. La PT parece la única complicación con relevancia clínica, si no se tienen en cuenta la refractariedad al tratamiento o la reaparición de nuevos episodios^(5,8).

Los microorganismos causales son especies que forman parte de la flora comensal del conducto, *Aspergillus* y en menor medida *Candida*^(3,5,8), ninguno implicado especialmente en la aparición de perforación. El estudio requirió la identificación del agente con la intención de asegurar la causalidad de la infección, pero en general el rendimiento de los cultivos en otomicosis es bajo y no suelen hacerse precisos^(5,6,8).

El cuadro clínico puede no diferir de otras otitis externas, u otitis medias en caso de perforación. Además, en el momento del diagnóstico de las perforaciones durante una otomicosis, el 25% han recibido tratamiento de otitis media aguda⁽⁹⁾. Los pacientes se automedican con frecuencia o se les indican diferentes tratamientos antibióticos antes del diagnóstico correcto⁽¹⁰⁾. La PT parece correlacionarse con un estado transitorio de especial agresividad infecciosa, desequilibrios de la flora local, respuesta lenta a los tratamientos empleados y prolongación del episodio durante semanas o meses.

La PT debida a otomicosis puede ser única o múltiple, pequeña o subtotal holotimpánica, incluso bilateral^(3,6). Su incidencia es variable dentro de las distintas series. Koltsidopoulos et al. revisan en 2019 los diez trabajos publicados en lengua inglesa sobre perforación secundaria a otomicosis en las dos últimas décadas y encuentran que oscila entre 0 y el 16,6%⁽²⁾. En 2022 Javidnia et al. notifican un 36,11% de casos en su serie de 211 pacientes en seguimiento hospitalario⁽¹¹⁾. Afortunadamente, no existe un factor de hipoventilación tubárica asociado y la localización de la perforación no es característicamente anterior, por lo que la posibilidad de cierre espontáneo es mayor^(1,6).

La actitud terapéutica más eficaz en otomicosis es la aspiración sistemática de los detritus. Se asociará un antifúngico tópico por un tiempo que puede superar las 8 semanas^(1,4,12). Esta circunstancia y la necesidad de verificar la restitución de la membrana timpánica condicionan el elevado número de visitas y revisiones.

Los derivados imidazólicos son el grupo de antifúngicos más numeroso y empleado en micosis superficiales. Son fármacos lipofílicos que actúan sobre la pared fúngica inhibiendo la síntesis del ergosterol – principal esteroide constituyente de su membrana celular⁽⁹⁾. Miconazol y clotrimazol fueron los primeros azoles usados con éxito por vía tópica en 1968. Otros derivados imidazólicos de aplicación tópica muestran eficacia variable frente a microorganismos determinados, siendo difícil realizar evaluaciones clínico-terapéuticas comparativas. Se presentan en forma de polvo al 1%, gel o crema al 2%, e incluyen el bifonazol, econazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol y tioconazol. Flutrimazol y sertaconazol se comercializan en solución alcohólica, más estables farmacológicamente, pero generan irritación si acceden a la mucosa del oído medio⁽⁸⁾.

En el siglo XXI han aparecido voriconazol, posaconazol e isavuconazol en forma de tabletas y polvo para dilución en agua destilada⁽⁸⁾. Zhang et al. documentan en 2021 la resolución de 55 casos de otomicosis refractarias con voriconazol en solución acuosa⁽¹³⁾.

El ácido bórico es un ácido débil usado frecuentemente como antiséptico eficaz en el tratamiento de infecciones fúngicas óticas causadas por *Candida albicans* y *Aspergillus* spp⁽⁵⁾. Su empleo en otomicosis por *Aspergillus* viene avalado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas⁽¹²⁾ aunque existen dudas sobre su ototoxicidad cuando accede a oído medio⁽¹⁴⁾. El alcohol boricado obtenido de la solución de este ácido en etanol resulta más manejable, pero produce escozor y otalgia en casos de otomicosis con PT.

La ciclopirox olamina resulta igualmente muy eficaz frente a dermatofitos, *Aspergillus* y *Candida* spp, a los que se une irreversiblemente en la pared y membrana celular y mitocondrial. Se dispone de él como crema y solución alcohólica, igualmente irritante en oído⁽¹⁵⁾. La nistatina no debe usarse dada la mínima actividad frente a *Aspergillus*^(9,10). El tolnaftato puede aplicarse en el oído al 1%, pero se recomienda reservarlo para casos refractarios. El mercurocromo muestra una eficacia altísima frente a tiñas y dermatomicosis, pero la Food and Drug Administration (FDA) lo desaprobó por su contenido de mercurio. Hasta el momento ningún antifúngico tópico ha sido aprobado por la FDA para su empleo en el oído.

Conclusión

La incidencia de PT durante una otomicosis varía según series, pero es sin duda su complicación

más frecuente y en general ofrece buen pronóstico, ya que la mayoría de ellas cicatriza espontáneamente. Si bien no existen estudios prospectivos respecto al uso de fungicidas en este contexto, los casos reportados con derivados del ácido bórico a menudo generan irritación y no existen azoles tópicos con indicación específica para el oído. Por ello el tratamiento, similar a su equivalente sin perforación, obliga a un seguimiento más exhaustivo.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

- 1 Song JE, Haberkamp TJ, Patel R, Redleaf MI. Fungal otitis externa as a cause of tympanic membrane perforation: a case series. *Ear Nose Throat J* 2014; 93: 332-6.
- 2 Koltzidopoulos P, Skoulakis Ch. Otomycosis with tympanic membrane perforation: A review of the literature. *Ear, Nose & Throat Journal* 2020; 99: 518-21.
- 3 Ho T, Vrabec JT, Yoo D, Coker NJ. Otomycosis: Clinical features and treatment implications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 787-91.
- 4 Arndal E, Glad H, Homoe P. Large discrepancies in otomycosis treatment in private ear, nose, and throat clinics in Denmark. *Dan Med J* 2016; 63: A5231.
- 5 Pradhan B, Tuladhar NR, Amatya RM. Prevalence of otomycosis in outpatient department of otolaryngology in Tribhuvan University Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 384-7.
- 6 Hurst WB. Outcome of 22 cases of perforated tympanic membrane caused by otomycosis. *J Laryngol Otol* 2001; 115: 879-80.
- 7 Lou ZC, Lou ZH, Zhang QP. Traumatic tympanic membrane perforations: a study of etiology and factors affecting outcome. *Am J Otolaryngol* 2012; 33: 549-55.
- 8 Nocua-Báez LC, Uribe-Jerez P, Tarazona-Guaranga L, Robles R, Cortés JA. Azoles de antes y ahora: una revisión. *Rev Chilena Infectol* 2020; 37: 219-30.
- 9 Munguia R, Daniel SJ. Otopical antifungals and otomycosis: a review. *Int J Ped Otorhinolaryngology* 2008; 72: 453-9.
- 10 Jackman A, Ward R, April M, Bent J. Topical antibiotic induced otomycosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 857-60.
- 11 Javidnia J, Ghotbi Z, Ghoghji A, Solhjoo K, Mahdi Alshahni M, Ali Jeddi S, et al. Otomycosis in the South of Iran with a high prevalence of tympanic membrane perforation: a hospital-based study. *Mycopathologia* 2022; 187: 225-33.
- 12 Patterson TF, Thompson III, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61-e60.
- 13 Zhang S, Jin M, Hu S, Zhang Y, Zhou G. Administration of 1% topical voriconazole drops was effective and safe in the treatment of refractory otomycosis without tympanic membrane perforation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2021; 130: 273-9.
- 14 Salihoglu M, Dogru S, Cesmeçi E, Caliskan H, Kurt O, Kucukodaci Z, et al. Ototoxicity of boric acid powder in a rat animal model. *Braz J Otorhinolaryngol* 2018; 84: 332-7.
- 15 Baylancicek S, Serin GM, Ciprut A, Sari M, Akdas F, Tutkun A. Ototoxic effect of topical ciclopirox as an antimycotic preparation. *Otol Neurotol* 2008; 29: 910-3.