Ototoxicidad y tratamiento tópico con tímpano perforado

Àngela Callejo Castillo
Servicio de Otorrinolaringología.
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Xavier González Compta
Servicio de Otorrinolaringología.
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

El uso de medicamentos óticos tópicos en el tratamiento de la otorrea en pacientes con el antecedente de perforación timpánica, otitis media crónica (OMC) o presencia de tubos de drenaje transtimpánicos plantea el dilema de una eventual ototoxicidad de causa iatrogénica. Según una encuesta de 2006 realizada en Gran Bretaña, ante una perforación timpánica con otorrea, utilizarían gotas óticas el 98% de otorrinolaringólogos, pero sólo el 43% de médicos generales por miedo a la ototoxicidad[1]. En este sentido, los estudios experimentales de ototoxicidad en humanos son escasos y hay diferencias estructurales significativas que dificultan la extrapolación de los resultados obtenidos en animales[2]. Ante esta incertidumbre y por las implicaciones médico-legales que se pueden originar, se han establecido unas recomendaciones basadas en la evidencia que reconocen la idoneidad del tratamiento tópico de la otorrea y establecen los medicamentos de elección[3].

OTORREA: ETIOLOGÍA Y MANEJO

El tratamiento con fármacos tópicos óticos se indica en presencia de otorrea. En esta circunstancia se debe interrogar y explorar al paciente para detectar la presencia de una perforación timpánica que puede condicionar el tratamiento. En ausencia de tímpano perforado, como son la mayoría de otitis externas y otomicosis, no existe riesgo valorable de ototoxicidad mediante un tratamiento tópico. Sin embargo, ante la presencia de una discontinuidad timpánica, existe la posibilidad de un eventual efecto tóxico.

Las causas de tímpano perforado son múltiples (tabla 1) y los agentes etiológicos más frecuentemente implicados en la otorrea varían según su causa (tabla 2)[3].

La administración de antibióticos por vía tópica en el oído es la más indicada en presencia de otorrea, ya que permite alcanzar concentraciones elevadas en el oído medio, reduciendo así la probabilidad de aparición de cepas resistentes y los posibles efectos secundarios sistémicos[2]. El tratamiento de elección de la otorrea no complicada en un paciente con perforación timpánica o drenaje transtimpánico debe consistir en un antibiótico tópico que cubra los gérmenes más frecuentes y que tenga el menor riesgo de ototoxicidad.

Tabla 1

Etiología de las perforaciones timpánicas
• Otitis media aguda • Otitis media crónica supurada • Traumatismo • Miringotomía • Drenaje transtimpánico

Tabla 2

Microbiología de la otorrea con tímpano perforado	
• Otitis media aguda (OMA) perforada • OMA sobre drenaje transtimpánico	• *Streptococcus pneumoniae* • *Haemophilus influenzae* • *Moraxella catarhalis*
• Otitis media crónica supurada	• *Staphylococcus aureus* • *Pseudomonas aeruginosa*

OTOTOXICIDAD CON TRATAMIENTO TÓPICO ÓTICO

La incidencia de hipoacusia iatrogénica secundaria a tratamientos ototópicos es desconocida y difícil de establecer, estimándose en 1:3.000-10.000 pacientes[3,4]. La toxicidad vestibular parece ser más frecuente y más difícil de confirmar, dado que la sintomatología de un déficit vestibular mínimo a menudo es inadvertida o infravalorada.

Una perforación timpánica permite el paso de un fármaco aplicado en el oído externo hasta el oído medio y desde allí, a través de la membrana de la ventana redonda, alcanzar el oído interno, donde se causará la lesión tóxica al llegar a la perilinfa. Según algunos estudios, la permeabilidad de la ventana redonda se ve incrementada en las primeras 48 h tras una otitis media aguda; en cambio, en pacientes con otitis media crónica supurada la membrana de la ventana redonda se encuentra engrosada dificultando el paso al oído interno[3].

Algunos factores locales que pueden interferir en el efecto ototóxico tópico son, por ejemplo, un tamaño de perforación timpánica reducido que dificulte la entrada del agente tóxico, variabilidades en la permeabilidad de la membrana timpánica, la funcionalidad de la trompa de Eustaquio, la presencia de barreras mecánicas en el nicho de la ventana redonda, y susceptibilidades individuales y genéticas[5].

AGENTES OTOTÓXICOS[2-4]

En 1949, con la introducción por Waksman del uso de estreptomicina por vía sistémica se puso de manifiesto su efecto ototóxico y en 1957 quedó demostrada por primera vez la ototoxicidad de los aminoglucósidos por vía tópica ótica en el tratamiento de la enfermedad de Ménière. Desde entonces han sido múltiples los fármacos investigados sobre su potencial ototoxicidad, principalmente en animales, y existen diferencias anatómicas importantes entre las diferentes especies (grosor, morfología y localización de la ventana redonda) que dificultan inferir directamente los resultados para la especie humana.

Aminoglucósidos

Varios estudios experimentales con animales han demostrado la ototoxicidad de aminoglucósidos tópicos (neomicina, gentamicina, tobramicina) que, por motivos éticos, no han podido reproducirse en humanos. No obstante, sí existe evidencia clínica de ototoxicidad en pacientes afectados de enfermedad de Ménière, y de hecho la gentamicina transtimpánica se utiliza como tratamiento para realizar una laberintectomía química en estos pacientes. Sin embargo, durante muchos años éstos eran los únicos antibióticos ototópicos disponibles y el número de casos de ototoxicidad fue mínimo, debido probablemente a que algunos aminoglucósidos causan mayor toxicidad vestibular que coclear.

Otros antibióticos no aminoglucósidos

El *ciprofloxacino* es una fluoroquinolona cuyo espectro antimicrobiano cubre la gran mayoría de los patógenos responsables de la otorrea aguda, crónica y OMC supurada (*Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus epidermidis, Haemophilus influenzae, B. catarrhalis y Neisseria*). Se ha demostrado que en humanos el ciprofloxacino al 0,75% en aplicación tópica no tiene ototoxicidad significativa y que la escasa pérdida auditiva detectada probablemente sea atribuible a cambios de la mucosa del oído medio más que a toxicidad coclear. Las últimas revisiones lo establecen como el medicamento de elección más eficaz y seguro en el tratamiento de la otorrea con tímpano perforado **(grado de recomendación A)[6].**

El *cloranfenicol* fue uno de los primeros fármacos usados por vía ototópica y su ototoxicidad ha sido demostrada en estudios con animales, aunque no existen estudios en humanos.

Las *sulfonamidas* producen cambios inflamatorios en el oído medio, pero no causan daño histológico coclear.

La *ceftazidima* se considera un agente bastante seguro en su aplicación tópica en humanos, dado que estudios en animales demostraron lesiones histológicas casi inapreciables.

OTROS FÁRMACOS

Antifúngicos. El estudio de la aplicación tópica de miconazol, clotrimazol, tolnaftato y nistatina en animales no ha evidenciado ototoxicidad, pero no existen estudios en humanos.

Antisépticos. Entre los antisépticos que han demostrado ototoxicidad en animales se encuentran el violeta de genciana, el etanol, la clorhexidina, el ácido acético y la povidona yodada, aunque la evidencia clínica con povidona yodada al 5% sugiere que es segura en la cirugía de oído y en el tratamiento de la otorrea[7]. No hay estudios que demuestren ototoxicidad para el alcohol boricado en la especie humana.

Solventes. El principal agente solvente es el propilenglicol, del que se ha demostrado en animales que causa lesiones cocleares irreversibles cuando se aplica en soluciones a concentraciones elevadas, por lo que las preparaciones ototópicas no deben contenerlas. También algunos cerumenolíticos han demostrado ototoxicidad en animales[8], por lo que debe evitarse su uso en presencia de perforación timpánica o presencia de drenajes.

Corticoides. Hidrocortisona y dexametasona son fármacos útiles en su aplicación transtimpánica para el manejo de hipoacusias y en el manejo de los síntomas de la enfermedad de Ménière. Para la práctica clínica se consideran fármacos seguros, incluso con efecto cócleo-protector. No obstante, el uso de preparados de ácido acético al 2% e hidrocortisona por vía tópica sí ha demostrado toxicidad en animales.

AGENTES CÓCLEO-PROTECTORES

Si bien numerosos estudios han puesto de manifiesto la ototoxicidad de muchos fármacos, también otros estudios han

demostrado el efecto cócleo-protector de agentes. Entre éstos se encuentran los quelantes del hierro, el glutatión, los corticoesteroides, el ácido alfa-lipoico, el factor neurotrófico de células de la glía, la leupeptina y los receptores de antagonistas de N-metil-D-aspartato[3], la mayoría de uso experimental.

GUÍAS DE USO DE FÁRMACOS CON POTENCIAL OTOTÓXICO

El tratamiento tópico es la vía de administración de elección en casos de otorrea no complicada. No obstante, ante el riesgo que supone el uso de fármacos potencialmente ototóxicos, debemos presentar una actitud prudente:

1. Los antibióticos tópicos son la primera línea de tratamiento en casos de otorrea no complicada.
2. Cuando la membrana timpánica se encuentra íntegra, el riesgo de ototoxicidad es insignificante a pesar del uso de agentes potencialmente tóxicos.
3. En el tratamiento de la otorrea en OMC y tras colocación de drenajes transtimpánicos son de elección los fármacos ototópicos no ototóxicos.
4. Se debe limitar la duración del tratamiento al estrictamente necesario para resolver el proceso del oído medio.
5. La audición debe ser controlada mediante audiometría, especialmente en aquellos pacientes que requieren tratamientos prolongados.
6. Debe evitarse el uso de gotas que contengan propilenglicol si no existe una clara ventaja clínica.

En la tabla 3 se describe la guía de consenso sobre el tratamiento antibiótico tópico para el oído medio aprobada por la Academia Americana de Otorrinolaringología (2004)[9].

CONCLUSIÓN

Ante una otorrea originada en el oído externo con tímpano íntegro se puede aplicar cualquier tipo de gotas en función de la etiología de la infección. Sin embargo, ante la presencia de una discontinuidad de la membrana timpánica, ya sea perforación o drenaje transtimpánico, en la actualidad es preferible el uso de gotas de ciprofloxacino para evitar el efecto ototóxico de los otros antibióticos tópicos disponibles.

Tabla 3

Consenso para el tratamiento antibiótico tópico para el oído medio
Cuando el oído medio y la mastoides se encuentren expuestos, y siempre que sea posible, se preferirá el uso de antibióticos no ototóxicos
El uso de antibióticos potencialmente ototóxicos se limitará a oídos infectados, y su uso se suspenderá tan pronto como se resuelva la infección
Si se usan antibióticos ototóxicos en pacientes con exposición del oído medio y/o mastoides, debe advertirse al paciente sobre el riesgo de ototoxicidad
Si se usan antibióticos ototóxicos, debe advertirse al paciente que consulte de nuevo a su médico en caso de aparición de síndrome vertiginoso, hipoacusia o acúfenos
No existe riesgo de ototoxicidad cuando la membrana timpánica está íntegra y el oído medio y la mastoides no se encuentran expuestos, a pesar del uso de agentes ototóxicos

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho EC, Alann A, Irving R. Topical antibiotic ototoxicity: does it influence our practice? J Laryngol Otol. 2006;30:1-5.
2. Billings, KR. 2006. Antibiotics, Ototopical. Disponible en: http://emedicine.medscape.com/article/873963-overview
3. Haynes D, Rutka J, Hawke M, Roland P. Ototoxicity of otopical drops- An Update. Otolaryngol Clin N Am. 2007;40:669-83.
4. Lanas A. Gotas óticas y su ototoxicidad. Rev Otorrinolaringol Cir Cab-Cue. (Chile) 2002;62:50-8.
5. Rutka J. Update on topical ototoxicity in chronic suppurative otitis media. Ear Nose Throat J. 2002;81(8 Suppl 1):18-9.
6. Macfadyen CA, Acuin JM, Gamble C. Systemic antibiotics versus topical treatments for chronically discharging ears with underlying eardrum perforations. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005608. DOI: 10.1002/14651858.CD005608.
7. Jaya C, Job A, Mathai E, Antonisamy B. Evaluation of topical povidone-iodine in chronic suppurative otitis media. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2003; 29:1098-100.
8. Daniel SJ, Sahmkow SI, Munguia R, Schloss M, Akache FM. Ototoxicity of triethanolamine polypeptide (Cerumenex) in the Chinchilla. Laryngoscope. 2008;118(3):478-82.
9. Roland PS, Stewart MG, Hannley M, Friedman R, Manolidis S, Matz G et al. Consensus panel on the role of potentially ototoxic antibiotics for topical middle ear use: introduction, methodology and recommendations. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(Suppl 3):S51-6.