

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**OTOTOXICIDAD DE LOS PRINCIPALES MEDICAMENTOS DISPONIBLES EN
PRESENTACION ÓTICA
REVISIÓN DE LA LITERATURA DISPONIBLE A LA ACTUALIDAD**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Ciencias Médicas para optar por el grado de Especialista en
Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Dr. Jairo Gerardo Cordero Chen

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Julio 2015

DEDICATORIA

Este documento escrito, a manera de símbolo o representación física de todo el esfuerzo requerido en el proceso para ingresar a la residencia y los cuatro años invertidos para concluir ésta, se lo dedico con amor a las tres personas más importantes en mi vida, mi padre José María, mi madre Ligia, y mi hermano Félix.

Ellos tres, a lo largo de mi vida, han sido un gran apoyo, el trípode que me mantiene en pie.

La dedicatoria a mi padre y madre, completamente merecida, quienes desde yo pequeño, siempre creyeron en mí. Nacido en el seno de una familia de clase media, domicilio rural, dedicada a la agricultura y ganadería a pequeña escala, de vida sin lujos, y producto de la educación pública costarricense en escuela, secundaria y universidad. Lo anterior, no evitó que mis padres siempre me motivaran a la excelencia, dar lo mejor en todo lo que hiciera, aspirar a cosas grandes, y en todo momento con su completo apoyo. Me criaron en un acertado marco de principios y valores, que permitieron convertirme en el hombre y profesional que soy hoy.

Por otro lado, mi hermano, es hoy mi mejor amigo, y él ha sido el más cercano a todo este proceso de la residencia, y ha vivido junto a mi todas las buenas experiencias, y aquellas no tan buenas, que al fin y cabo son todas partes del conjunto de experiencias que conforman la vida.

AGRADECIMIENTO

Aclaro, es imposible en una sola página lograr agradecer a todas las personas que me ayudaron a llegar hasta este punto de mi vida académica y laboral. Sin embargo, haré mi mejor esfuerzo.

Un edificio no se construye desde la azotea, sino desde sus bases, las cuales deben ser firmes para asegurar el buen desarrollo de cada nivel. Es por ello que mi agradecimiento va más allá de la residencia.

Agradezco... a toda mi familia que desde niño intervinieron en mi educación.

Agradezco... a mis maestros de la Escuela Balsaville, quienes fueron los primeros en sembrar la semilla del conocimiento, maestro Alexander, maestra Rosibel, maestra Dora, maestro Orlando, maestra Xinia, maestra Elbe, y maestra Reyna.

Agradezco... a mis múltiples profesores del Liceo Experimental Bilingüe de Pococí, quienes mediante su aporte en mi formación académica, me facilitaron ingresar a la universidad.

Agradezco... a todos mis profesores de grado de la Universidad de Costa Rica que me llevaron a convertirme en médico, así como todos mis grandes amigos que gané afortunadamente en el proceso.

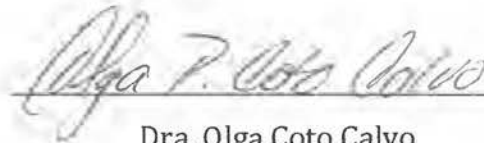
Agradezco... al personal del EBAIS de Llano Bonito, Servicio Social Obligatorio de médico general 2010-2011; Gilda, Reyna, Denia e Ivania, quienes estuvieron pendientes de todo el proceso de selección para ingresar a la residencia.

Agradezco... a todos mis profesores de la residencia de Otorrinolaringología del Hospital R. A. Calderón Guardia, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, quienes siempre, de manera desinteresada, no dudaron en transmitirme su conocimiento médico, quirúrgico y de vida. Doy gracias a estos asistentes, algunos de los cuales se convirtieron en grandes amigos. Y de igual manera, agradezco a mis compañeros de residencia, quienes estuvieron siempre presentes en las buenas y en las malas.

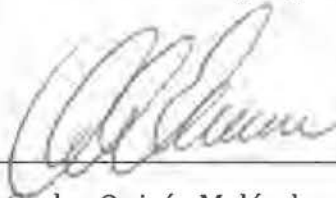
“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Ciencias Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.”



Dr. Edgar Zúñiga Alvarado
Coordinador general del posgrado



Dra. Olga Coto Calvo
Coordinadora local del posgrado



Dr. Carlos Quirós Meléndez
Tutor académico



Programa de posgrado en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Dr. Jairo Gerardo Cordero Chen

TABLA DE CONTENIDOS

Portada	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Hoja de aprobación	iv
Tabla de contenidos	v
Resumen	viii
Lista de tablas	x
Lista de figuras	xi
Capítulo 1	
Introducción	1
1.1 Justificación del tema	2
1.2 Objetivo general	4
1.3 Objetivos específicos	5
1.4 Metodología	7
Capítulo 2	
Desarrollo del tema	8
2.1 Ototoxicidad	9
2.2 Gotas óticas: usos	13
2.3 Membrana timpánica: perforación	17
2.4 Microbiología de las otitis	18
2.5 Ototoxicidad por vía ótica	20
2.6 Aspecto médico-legal	24
2.7 Estudios en ototoxicidad por vía ótica	27
2.8 Gotas óticas ototóxicas	30
2.8.1 Antibiótico	31
2.8.1.1 Aminoglucósidos	31

2.8.1.2 Cloranfenicol	34
2.8.1.3 Polimixina B	34
2.8.1.4 Quinolona – Moxifloxacina	35
2.8.2 Antifúngico	36
2.8.2.1 Ácido acético	36
2.8.2.2 Violeta genciana	37
2.8.3 Antiséptico	38
2.8.3.1 Clorhexidina	38
2.8.3.2 Etanol	38
2.8.3.3 Iodopovidona	39
2.8.4 Ablandadores de cerumen	40
2.8.4.1 Cerumenex®	40
2.8.4.2 Peróxido de hidrogeno	43
2.8.5 Solventes	44
2.9 Gotas óticas no ototóxicas	45
2.9.1 Antibiótico	46
2.9.1.1 Fosfomicina	46
2.9.1.2 Piperacilina – Tazobactam	47
2.9.1.3 Quinolona – Ciprofloxacina	51
2.9.1.4 Quinolona – Ofloxacina	52
2.9.1.5 Sulfacetamida	53
2.9.2 Antibacterial	54
2.9.2.1 Solución de Burow	54
2.9.3 Antifúngico	55
2.9.3.1 Azoles	55
2.9.3.2 Merthiolate	56
2.9.3.3 Nistatina	57
2.9.3.4 Tolnaftate	57
2.9.4 Corticosteroides	58
2.9.5 Ablandadores de cerumen	59

2.9.5.1 Aceite para bebe	59
2.9.5.2 Earigate™	60
Capítulo 3	
Conclusiones y recomendaciones	61
3.1 Conclusiones	62
3.2 Recomendaciones	64
Bibliografía	66

RESUMEN

La ototoxicidad es sólo uno de los múltiples efectos adversos que pueden tener los distintos medicamentos disponibles. Los aminoglucósidos corresponden al grupo de medicamentos ototóxicos más conocido, pero aparte de estos, existen muchos otros medicamentos con riesgo de ototoxicidad que deben ser del conocimiento del clínico para prevenir secuelas.

La ototoxicidad de los aminoglucósidos sistémicos fue conocida a partir de 1949, con la introducción de éstos en los esquemas de tratamiento contra la tuberculosis. Se encontró que podían lesionar las células ciliadas externas de la cóclea generando una hipoacusia neurosensorial; en casos más severos la lesión se podía extender a células ciliadas internas y células de soporte. En otros casos la lesión puede ser principalmente a nivel vestibular.

Aparte de los aminoglucósidos, se pueden señalar otros agentes ototóxicos como los agentes citotóxicos, por ejemplo el cisplatino; el ácido acetil salicílico, los diuréticos de asa, el arsénico, la quinina, y otros.

Con el tiempo, se encontró que no sólo medicamentos sistémicos podrían inducir ototoxicidad, sino que la vía ótica también está implicada.

Los medicamentos en presentación de gotas óticas tienen múltiples aplicaciones terapéuticas, algunas de las cuales corresponden a tratamiento de primera línea. Son útiles en el tratamiento de la otitis externa, la otitis media aguda perforada, la otitis media crónica supurativa, como profilaxis posterior a la colocación de tubos timpánicos de ventilación, la otomicosis, y en el manejo de tapones de cerumen mediante cerumen-líticos.

Para que un medicamento ótico pueda generar ototoxicidad, éste debe alcanzar el oído medio; ello implica una falta de integridad de la membrana timpánica: por ejemplo en el caso de procedimientos quirúrgicos como los tubos timpánicos, causas traumáticas como el barotrauma, y causas infecciosas como la otitis media aguda con perforación de la membrana timpánica.

Una vez que el medicamento alcanza el oído medio, se han descrito varias rutas mediante las cuales se puede alcanzar el oído interno, pero la más importante es a través de la membrana de la ventana redonda, que es selectivamente permeable a moléculas con peso molecular menor de 1000.

Lo anterior, ha llevado a realizar múltiples estudios en animales y estudios clínicos en humanos con los distintos medicamentos disponibles en presentación ótica, para definir su seguridad o por el contrario su riesgo de generar ototoxicidad.

Entre los medicamentos en presentación ótica con estudios que han demostrado riesgo de ototoxicidad se pueden mencionar antibióticos como los aminoglucósidos, el cloranfenicol, la Polimixina B, y la moxifloxacina; antifúngicos como el ácido acético y la violeta genciana; antisépticos como la clorhexidina, el etanol y la iodopovidona; ablandadores de cerumen como el Cerumenex® y el peróxido de hidrogeno; y algunos solventes como el propilenglicol.

Por otro lado, está el grupo de medicamentos disponibles en gotas óticas con estudios que sugieren seguridad, sin riesgo clínico de ototoxicidad. De éste se pueden mencionar antibióticos como la fosfomicina, la piperacilina-tazobactam, la ciprofloxacina y la ofloxacina dentro del grupo de las quinolonas, y la sulfacetamida; antibacteriales como la solución de Burow; antifúngicos como el clotrimazol, el miconazol, el fluconazol, el ketoconazol, el Merthiolate, la nistatina y el tolnaftate; los corticosteroides en general; y algunos ablandadores de cerumen como el aceite para bebe y el Earigate™.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Gotas óticas ototóxicas	30
Tabla 2. Gotas óticas no ototóxicas	45

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Corte transversal de la membrana de la ventana redonda normal de la chinchilla, el babuino, y el humano. 28
- Figura 2.** Microscopia electrónica de barrido de la cóclea en oídos tratados con Cerumenex, evidenciando ototoxicidad. 42
- Figura 3.** Microscopia electrónica de barrido que muestra células ciliadas internas y externas casi normales en un oído expuesto a la piperacilina – tazobactam directamente sobre la ventana redonda. 49
- Figura 4.** Microscopia electrónica de barrido que muestra destrucción de las células ciliadas externas en un oído expuesto a gentamicina directamente sobre la ventana redonda. 50

Capítulo 1

Introducción

Justificación del tema

Durante el período de formación en la residencia de Otorrinolaringología fui testigo en múltiples ocasiones, tanto en la consulta externa de los servicios de ORL, así como en el servicio de urgencias, de pacientes referidos del primer y segundo nivel de atención de salud, por una variedad de diagnósticos, en los cuales se compartía la existencia, sospecha o riesgo de existir una perforación de la membrana timpánica, por diferentes motivos, en general traumáticos o infecciosos, como por el uso de aplicadores o barotrauma, otitis media aguda perforada o otitis media crónica supurativa. De todos los anteriores, en una fracción desconocida pero no despreciable, los pacientes habían sido tratados previamente de manera errónea, al indicárseles gotas oftálmicas con uso ótico de aminoglucósido + esteroide, por ejemplo Neomicina 0.35% + Betametasona 0.1%, disponibles a nivel de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). El error radica en que para los aminoglucósidos se ha comprobado su efecto ototóxico, no solo por vía sistémica, sino vía tópica cuando este alcanza el oído medio y logra atravesar la membrana de la ventana redonda, mezclándose con los líquidos laberínticos, bañando y dañando el epitelio neurosensorial. Por lo tanto, estos pacientes habrían sido expuestos al riesgo de toxicidad coclear y vestibular.

"Primum non nocere" en latín o *"lo primero es no hacer daño"* en castellano.
Hipócrates

Tomando en cuenta que los aminoglucósidos corresponden a la clase de fármacos más conocidos dentro de la esfera de la ototoxicidad, y al ver que una parte del gremio médico desconoce estos detalles, hace suponer que el riesgo ototóxico de otros medicamentos en presentación de gotas óticas, sea desconocido por una mayor proporción de profesionales.

Sin embargo, estas indicaciones terapéuticas inadecuadas no sólo se limitan al primer y segundo nivel de atención en la C.C.S.S.; sino que, con una menor frecuencia, recuerdo ocasiones en que la indicación de aminoglucósidos óticos en pacientes con riesgo o clara existencia de una falta de integridad de la membrana timpánica, provenían de un especialista en Otorrinolaringología. Por ejemplo, un caso de un paciente en el postoperatorio temprano de timpanoplastía que cursaba con otorrea y formación de un pólipo hacia el conducto auditivo externo, en el cual se indicaron gotas de gentamicina.

La existencia de estas fallas terapéuticas para con el paciente es lo que justifica la realización de esta revisión bibliográfica, con el afán de detallar la evidencia científica existente a la actualidad respecto a la seguridad o riesgo de ototoxicidad de los principales medicamentos o soluciones disponibles en presentación de gotas óticas.

Objetivo general

- Realizar una revisión bibliográfica de la literatura disponible a la actualidad sobre el riesgo de ototoxicidad de los principales medicamentos o soluciones disponibles en presentación de gotas óticas.

Objetivos específicos

- Señalar el conocimiento actual sobre los medicamentos con potencial ototóxico en general, así como una breve reseña histórica.
- Describir los principales usos de los medicamentos en presentación ótica, recalcando su importancia en la práctica clínica.
- Definir la falta de integridad de la membrana timpánica como el punto de partida para el riesgo de ototoxicidad de los medicamentos óticos, y mostrar los diferentes panoramas que puedan llevar a una perforación de la membrana timpánica.
- Especificar los principales microorganismos relacionados con los diferentes procesos infecciosos del oído.
- Detallar el mecanismo por el cual los medicamentos con presentación para vía de administración ótica pueden generar ototoxicidad, al lesionar el oído interno.
- Referirse a las implicaciones médico-legales del uso inapropiado de gotas óticas con riesgo de ototoxicidad.
- Mencionar las principales recomendaciones en el uso de medicamentos óticos para evitar el riesgo de ototoxicidad.
- Nombrar los principales medicamentos en presentación ótica que cuentan con estudios en animales o evidencia clínica en humanos que señalan riesgo de ototoxicidad.

- Indicar aquellos medicamentos en presentación ótica que se consideran seguros, sin riesgo de ototoxicidad, a través de distintos estudios en animales o evidencia clínica en humanos.

Metodología

Se realiza una búsqueda en la base de datos de ClinicalKey utilizando como palabras claves “ear drops”, “ototopical”, “ototoxicity”, “quinolonas”, “aminoglycoside”. Se seleccionan los artículos que aportan evidencia de ototoxicidad o seguridad de distintos medicamentos o soluciones disponibles en presentación ótica, ya sean estudios en modelo animal o literatura con evidencia clínica en humanos. Con los artículos seleccionados se realiza un análisis de la evidencia disponible hasta la actualidad de cada uno de los principales medicamentos o soluciones en suspensión ótica.

Capítulo 2

Desarrollo del tema

OTOTOXICIDAD

La ototoxicidad asociada al uso de aminoglucósidos sistémicos fue conocida pronto, luego de la introducción de la estreptomina por el Dr. Selman Waksman en 1949. (David S. Haynes et al, 2007)

Los aminoglucósidos fueron la primer clase de drogas que llamaron la atención por el problema de ototoxicidad, cuando la estreptomina y la dihidroestreptomina fueron utilizadas para el tratamiento de la tuberculosis. (Fatih Oghan et al, 2011)

Nuevos agentes se desarrollaron buscando un sustituto efectivo y menos tóxico, como la neomicina en 1949 y la Gentamicina en 1963; sin embargo, éstos aún demostraron grados variables de toxicidad vestibular y coclear. (David S. Haynes et al, 2007)

Otros sucesores como la kanamicina, tobramicina, y amikacina ampliaron la aplicación de este tipo de drogas, pero sin eliminar el problema de ototoxicidad. (Fatih Oghan et al, 2011)

Los aminoglucósidos pueden lesionar las células ciliadas externas en el giro basal de la cóclea, ocasionando una pérdida auditiva neurosensorial; pero en casos más severos, el daño puede progresar a las células ciliadas internas y a las células de soporte. (Fatih Oghan et al, 2011)

El daño coclear generalmente se observa con la administración parenteral de amikacina, kanamicina y neomicina. (Fatih Oghan et al, 2011)

En el caso de los aminoglucósidos, todo paciente con niveles elevados en plasma de manera prolongada sufrirá daño vestibulococlear. (David S. Haynes et al, 2007)

Los aminoglucósidos entran a la cóclea luego de su administración sistémica, pero la distribución dentro de los tejidos del oído interno no se correlaciona con la toxicidad preferencial de células particulares en el sistema coclear y vestibular. (Fatih Oghan et al, 2011)

En algunos casos de niveles en plasma dentro del rango terapéutico seguro, puede ocurrir ototoxicidad, ya que los aminoglucósidos pueden continuar concentrándose en el oído interno independientemente de su excreción renal y metabolismo hepático. (David S. Haynes et al, 2007)

Se ha sugerido que los aminoglucósidos persisten en los tejidos del oído interno por seis meses o más, luego de la administración parenteral. Se carece de estudios sobre esta persistencia del aminoglucósido en los tejidos del oído interno posterior a su administración local. (Fatih Oghan et al, 2011)

En algunos casos, podría existir una predisposición genética a la ototoxicidad por aminoglucósidos. Por ejemplo, en 17% de los casos que desarrollan ototoxicidad se ha encontrado una mutación específica 1555 A → G en el gen Ácido Ribonucleico Nuclear (ARN) Ribosomal 12S Mitocondrial. (David S. Haynes et al, 2007)

Respecto al uso de uso de aminoglucósidos parenterales, la incidencia de toxicidad coclear se ha reportado en un rango desde poco porcentaje hasta un 33% de los pacientes, mientras el equilibrio puede afectarse en un aproximado del 15%. (Fatih Oghan et al, 2011)

Debido al riesgo asociado con el uso de aminoglucósidos sistémicos, su uso ha ido experimentando un descenso, y se ha sustituido por agentes tanto sistémicos como tópicos igual de efectivos pero sin el riesgo de lesionar el oído interno. (David S. Haynes et al, 2007)

Aunque los agentes ototóxicos mas conocidos son los aminoglucósidos, éstos no son los únicos que se han identificado. Entre los principales grupos de agentes ototóxicos tradicionales en humanos se pueden citar:

- Aminoglucósidos: Amikacina, Dihidroestreptomicina, Gentamicina, Kanamicina, Neomicina, Netilmicina, Estreptomicina, Tobramicina.
- Agentes Citotóxicos: Bleomicina, Carboplatino, Cisplatino, Mostaza Nitrogenada, Vincristina
- Otros: Ácido Acetil Salicílico, Arsénico, Diuréticos de Asa, Quinina

(John Rutka, 2005)

Además de los anteriores, los agentes ototóxicos más recientemente identificados incluyen:

- Antisépticos/Desinfectantes: Alcohol, Clorhexidina
- Antibióticos Macrólidos: Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina
- Antibióticos Tópicos: Todos los Aminoglucósidos, Cloranfenicol, Polimixina
- Otros: Agentes quelantes de hierro, drogas anti-inflamatorias no esteroideas

(John Rutka, 2005)

En el caso de éstos últimos, la ototoxicidad puede depender de la situación clínica. Por ejemplo, en el caso del antibiótico macrólido azitromicina puede ser bastante toxico al oído interno en pacientes que estén recibiendo tratamiento para infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Otro ejemplo es la vancomicina, la cual probablemente no sea tóxica al oído interno por sí sola, pero cuando se combina con un aminoglucósido, su efecto es potenciado y es muy posible que cause ototoxicidad. (John Rutka, 2005)

Con el tiempo se descubrió que no sólo agentes sistémicos estaban implicados en el riesgo de causar ototoxicidad, sino también una variedad de agentes en presentación de gotas óticas, que alcanzan el oído interno a través del oído medio. El hecho que un agente en gotas ingrese al oído medio supone la existencia de una

falta de integridad de la membrana timpánica que permite el paso de éste desde el oído externo.

GOTAS OTICAS: USOS

Antibióticos óticos son de uso frecuente alrededor del mundo en otitis externas y medias, tanto agudas como crónicas. (David S. Haynes et al, 2007; Gediz Murat Serin et al, 2007; T. Yamano et al, 2007)

Las gotas óticas son usadas comúnmente en el tratamiento de la Otitis Media Crónica y como profilaxis luego de la colocación de Tubos Timpánicos de Ventilación. (Hitomi Higuchi et al, 2014)

Otorrea aguda o crónica posterior a la colocación de tubos timpánicos puede resultar por persistencia de enfermedad del oído medio y mastoides. Su frecuencia varía desde 21% hasta un 68%. (David S. Haynes et al, 2007)

Un tercio de los pacientes que reciben tubos timpánicos desarrollan otitis media aguda con otorrea luego de la cirugía, y virtualmente el 100% de aquellos en los que el tubo timpánico se mantenga en su lugar por más de un año experimentarán al menos un episodio de infección. (George A. Gates, 2001)

Este problema otológico común, usualmente es tratado con preparaciones de antibióticos tópicos. (Gediz Murat Serin et al, 2007)

En la practica clínica, no todos los otorrinolaringólogos consideran que este riesgo de otitis media aguda posterior a la colocación de tubos timpánicos justifique la utilización de tratamiento profiláctico en general, y optan por solo tratar los casos en que se presenta dicha complicación.

Las gotas de antibióticos óticos constituyen la terapia de primera línea recomendada para el tratamiento de la otorrea causada por la otitis externa aguda, otitis media crónica supurativa y la otitis media aguda en pacientes con perforación

de la membrana timpánica o con tubos timpánicos. (Sam J. Daniel et al, 2007; George A. Gates, 2001)

En el manejo de la otorrea, los antibióticos tópicos son recomendados como agentes de primera línea en casos no complicados, ya que logran alcanzar altas concentraciones directamente en el oído medio. (David S. Haynes et al, 2007; T. Yamano et al, 2007)

Indudablemente, esta alta concentración del antibiótico excede la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) del organismo, reduciendo la probabilidad de desarrollar resistencia bacteriana. (David S. Haynes et al, 2007; Fatih Oghan et al, 2011)

Otro beneficio de la presentación ótica, es que el riesgo de varios efectos adversos sistémicos, como náuseas, vómito, diarrea y reacciones alérgicas, es despreciable con la terapia tópica. (David S. Haynes et al, 2007; Fatih Oghan et al, 2011)

Pacientes con otitis media crónica supurativa generalmente presentan una inflamación crónica del oído medio y de la mastoides, con una perforación persistente de la membrana timpánica, que se asocia con otorrea recurrente. Si la otorrea purulenta persiste, la membrana mucosa puede ulcerarse, con aparición de pólipos y granulomas. Las infecciones prolongadas pueden asociarse con reabsorción de los osículos y el hueso de la mastoides por el proceso de desmineralización y la actividad osteoclástica. (Chul-Ho Jang, 2008)

En pacientes con otitis media crónica supurativa, estudios randomizados han demostrado que el tratamiento con antibióticos y antisépticos combinado con limpieza aural es mejor que el hecho de no dar tratamiento, pero la limpieza aural por sí sola no es suficiente. Además, los antibióticos tópicos y antisépticos son mejores que los antibióticos sistémicos. Por último, no existe diferencia significativa en la efectividad entre el antibiótico tópico o antiséptico sólo, y una combinación de antibiótico tópico y sistémico. (John Rutka, 2005)

La otomicosis u otitis externa fúngica, describe una infección fúngica del canal auditivo externo y en algunas ocasiones compromete el oído medio. (Raymundo Munguia et al, 2008)

La otitis externa fúngica corresponde a un problema común y difícil de tratar. (David S. Haynes et al, 2007)

La prevalencia de la otomicosis se ha reportado en rangos desde 9% hasta 30.4% de las otitis externas. La prevalencia está en relación con el área geográfica, siendo más común en los climas húmedos tropical y subtropical. (Raymundo Munguia et al, 2008)

Se han utilizado múltiples agentes antifúngicos para tratar la otomicosis, pero con efectividad y seguridad variable. (David S. Haynes et al, 2007)

De los antifúngicos, la clase de los azoles parecen ser los más efectivos, seguidos de la nistatina y el tolnaftate. (Raymundo Munguia et al, 2008)

Otro gran grupo de medicamentos en presentación de gotas óticas corresponde a los ablandadores de cerumen.

La acumulación de cerumen en el conducto auditivo externo es una condición muy común que puede afectar a todos los grupos etarios, pero es más frecuente en los adultos mayores y entre los niños más pequeños. (Olubunmi V. Akinpelu et al, 2014)

Existen varios escenarios en los cuales es necesario remover el cerumen del conducto auditivo externo; por ejemplo, cuando la cantidad de cerumen es lo suficiente para ocasionar impactación, lo cual usualmente lleva al paciente a consultar por síntomas como dolor, acúfeno y sensación de oído bloqueado. Otros

casos serán cuando se requiere realizar una revisión otoscópica del oído, o se requiere que el conducto auditivo externo este libre para realizar exámenes audiológicos como la audiometría e impedanciometría. (Olubunmi V. Akinpelu et al, 2014)

La remoción del cerumen se puede realizar mediante visualización directa con un otoscopio con canal de trabajo y una cureta, o mediante irrigaciones del canal auditivo externo con agua tibia. Los ablandadores de cerumen usualmente se utilizan como remedios en casa, o en ocasiones se indican previo a una aspiración del cerumen. (Olubunmi V. Akinpelu et al, 2014)

En el manejo de cerumen impactado en el conducto auditivo externo, se debe tomar en cuenta que algunos de los agentes removedores de cerumen pueden ser ototóxicos, tanto para el oído medio como para el oído interno, cuando son aplicados por vía ótica y no exista integridad de la membrana timpánica. (A. Al-Jarallah et al, 2012)

Entre los ablandadores de cerumen más comúnmente utilizados están el aceite para bebe, el aceite mineral, el Ceruminex®, y el Earigate™. (Olubunmi V. Akinpelu et al, 2014)

MEMBRANA TIMPÁNICA: PERFORACIÓN

Para que un medicamento o solución en presentación de gotas óticas pueda alcanzar el oído medio, y causar toxicidad en éste o en el oído interno, debe existir una disrupción de la membrana timpánica que permita el paso desde el oído externo.

Las principales causas de perforación de la membrana timpánica se pueden agrupar en tres, los procedimientos quirúrgicos, los traumatismos, y las causas infecciosas. (David S. Haynes et al, 2007)

Entre los procedimientos quirúrgicos existen tanto los diagnósticos como los terapéuticos. Por ejemplo, en la mayoría de los casos de otitis media aguda se desarrolla una otitis media con efusión. Una efusión persistente usualmente requiere de una miringotomía e inserción de un tubo timpánico, lo cual significa una falla en el sello hermético de la membrana. (David S. Haynes et al, 2007)

De las causas traumáticas, existe variedad de escenarios; por ejemplo, los traumas cráneo-encefálicos con trazos de fractura en el hueso temporal que dañan la membrana timpánica, los barotraumas, o causas tan sencillas como la perforación de la membrana timpánica con un aplicador en un intento del paciente por eliminar el cerumen del conducto auditivo externo.

Entre las causas infecciosas están la otitis media aguda o la otitis media crónica supurativa. En casos severos de otitis media aguda puede ocurrir una perforación de la membrana timpánica resultando en otorrea aguda, de los cuales algunos pueden desarrollar una perforación persistente con otorrea crónica. La otitis media crónica supurativa corresponde a una perforación crónica asociada a enfermedad mucosa crónica, con o sin colesteatoma, con otorrea de más de tres meses de evolución. (David S. Haynes et al, 2007)

MICROBIOLOGÍA DE LA OTITIS

La mayor parte de los medicamentos en presentación de gotas óticas están destinados al tratamiento de una infección. Por ello es relevante conocer la microbiología detrás de las otitis.

En el caso de la otitis media aguda con perforación de la membrana timpánica y en la otitis media aguda que aparece posterior a la colocación de tubos timpánicos, las bacterias más frecuentemente cultivadas son el *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae* y la *Moraxella catarrhalis*. (David S. Haynes et al, 2007)

Un estudio de casos de otorrea posterior a la colocación de tubos timpánicos encontró que los principales microorganismos cultivados son el *Streptococcus pneumoniae* en un 17%, *Haemophilus influenzae* 18%, *Staphylococcus aureus* 13%, y *Pseudomonas aeruginosa* 12%. Además, se demostró que los organismos causantes frecuentemente no son sensibles a antibióticos orales. (David S. Haynes et al, 2007)

Visto lo anterior, la otorrea posterior a tubos timpánicos, frecuentemente corresponde a una combinación de los microorganismos encontrados en la otitis media aguda y la otitis media crónica supurativa, y varía con la edad y el número de infecciones. Es así como en niños menores de 3 años han sido cultivados *Haemophilus influenzae* en un 42%, *Streptococcus pneumoniae* 18%, y *Staphylococcus epidermidis* 16%; mientras que en niños mayores de 3 años difieren los cultivos significativamente, obteniendo *Staphylococcus aureus* 39%, *Pseudomonas aeruginosa* 24% y *Staphylococcus epidermidis* 16%. (David S. Haynes et al, 2007)

En el caso de la otitis media crónica supurativa, los microorganismos más frecuentemente cultivados son el *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y

otros organismos aerobios y anaerobios. (David S. Haynes et al, 2007; Chul-Ho Jang, 2008)

Otro grupo importante de infecciones del oído corresponde a la otomicosis o otitis externa fúngica. Existe un incremento en la prevalencia de otomicosis en los últimos años, y esto se ha relacionado con el uso extensivo de gotas óticas de antibióticos. *Candida albicans* y *Aspergillus niger* son los organismos más comúnmente identificados. (Raymundo Munguia et al, 2008)

OTOTOXICIDAD POR VÍA ÓTICA

Muchos reportes en la literatura describen síntomas de ototoxicidad posterior a la administración de agentes óticos en pacientes con perforación de la membrana timpánica o con tubos timpánicos, que lleva a paso de las gotas al oído medio. (David S. Haynes et al, 2007)

Actualmente es bien conocido que la instilación de drogas ototóxicas directamente en el oído medio puede causar una hipoacusia neurosensorial. (Gediz Murat Serin et al, 2007)

El paso de soluciones óticas al oído medio a través de tubos timpánicos se ha demostrado utilizando modelos artificiales del oído. El masaje sobre el trago crea una presión que excede la necesaria para que ocurra el paso de la solución ótica a través de incluso tubos timpánicos pequeños. (David S. Haynes et al, 2007)

Kaplan y colaboradores utilizan gotas óticas de gentamicina más betametasona comercialmente disponibles para la ablación vestibular en pacientes con enfermedad de Ménière. Las gotas fueron administradas a través de tubos timpánicos y de manera consistente se logró un grado significativo de ablación vestibular. Con lo que se logra no sólo demostrar el paso de gotas al oído medio a través de los tubos timpánicos, sino que éstas también pueden causar ototoxicidad significativa. (David S. Haynes et al, 2007)

Cualquier sustancia que entre en el oído medio puede acceder al oído interno por la permeabilidad de la membrana de la ventana redonda, a través del ligamento anular del estribo o por microfracturas de la cápsula ótica. (Olubunmi V. Akinpelu et al, 2014; David S. Haynes et al, 2007; T. Ichibangase et al, 2011; Fatih Oghan et al, 2011)

En caso de ser ototóxicas, podrían causar efectos adversos sobre el aparato tanto coclear como vestibular. (David S. Haynes et al, 2007; Fatih Oghan et al, 2011)

De las anteriores, la ruta más probable de paso de los medicamentos del oído medio al interno es por difusión a través de la membrana de la ventana redonda, llegando a la perilinfa de la escala timpánica. (David S. Haynes et al, 2007; Gediz Murat Serin et al, 2007; Charles G. Wright, 1987)

La membrana de la ventana redonda es una estructura de tres capas, que contiene vesículas de micropinocitosis en cada una de las tres, que permite el paso de muchas sustancias, entre ellas electrolitos, enzimas y proteínas. Dicho paso ocurre por mecanismos de difusión, transporte interepitelial y transporte intraepitelial. (David S. Haynes et al, 2007)

Las otras vías de acceso como el ligamento anular, la fissula ante fenestram, microfracturas, y canales vasculares, son improbable que jueguen un rol significativo. (Gediz Murat Serin et al, 2007)

La permeabilidad de la membrana de la ventana redonda puede variar; por ejemplo, la presencia de infección o inflamación en el oído medio puede alterar la permeabilidad de la membrana. (David S. Haynes et al, 2007; T. Ichibangase et al, 2011; Gediz Murat Serin et al, 2007)

La permeabilidad puede aumentar en casos de otitis media aguda, mientras que en casos de otitis media crónica la membrana se engruesa secundario a la respuesta inmune y al depósito de tejido conectivo, lo que la vuelve menos permeable. (David S. Haynes et al, 2007)

La membrana de la ventana redonda en el oído humano es más gruesa en otitis media, creando una mayor barrera al paso de sustancias al oído interno. (Hitomi

Higuchi et al, 2014)

Los fluidos, como exudados mucopurulentos, que estén cubriendo la membrana de la ventana redonda así como el mismo engrosamiento de ésta por el edema ofrece una barrera mecánica adicional. (T. Yamano et al, 2007)

En humanos, la membrana de la ventana redonda es selectivamente permeable a moléculas con peso molecular menor a mil. (Olubunmi V. Akinpelu et al, 2014; David S. Haynes et al, 2007)

Cada uno de los aminoglucósidos (neomicina, estreptomina, gentamicina, kanamicina y tobramicina) tiene un peso molecular menor a mil, por lo cual, cualquiera podría fácilmente pasar del oído medio al oído interno a través de la membrana de la ventana redonda. (David S. Haynes et al, 2007)

Además de los aminoglucósidos, existe otra variedad de medicamentos en presentación ótica que podrían cruzar esta membrana y causar ototoxicidad.

Pero no solamente agentes farmacológicos podrían cruzar la membrana de la ventana redonda, sino también toxinas y productos celulares secundarios a la misma otitis media. Estudios en humanos han demostrado que una hipoacusia neurosensorial puede ocurrir secundario a una otitis media. (Gediz Murat Serin et al, 2007)

Clínicamente, la historia natural de una otitis media purulenta prolongada puede resultar en una pérdida auditiva neurosensorial. (T. Yamano et al, 2007)

Vale señalar que los constituyentes de las preparaciones óticas no sólo pueden generar toxicidad del oído interno, sino que pueden producir efectos inflamatorios significativos en la cavidad timpánica como hiperplasia mucosa, formación de

tejido de granulación, reabsorción ósea, y osteoneogénesis. (Charles G. Wright, 1987)

ASPECTO MÉDICO-LEGAL

En los últimos años, especialmente en países desarrollados, ha existido un incremento de casos médico-legales por uso inapropiado de gotas óticas con riesgo de ototoxicidad. (David S. Haynes et al, 2007)

Un estudio en el Reino Unido reveló que el 98% de los Otorrinolaringólogos usan gotas óticas en caso de perforación de la membrana timpánica, mientras que sólo lo hace el 43% de los médicos generales, argumentando miedo de ototoxicidad. (David S. Haynes et al, 2007)

El Departamento de Salud del gobierno de Canadá en 1997 publicó una advertencia sobre el uso de gotas óticas de aminoglucósidos en infecciones de oídos medios con defecto de la membrana timpánica. (David S. Haynes et al, 2007)

En Estados Unidos de Norteamérica, por su parte, la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en el 2004, mediante un panel de consenso, sugiere y recomienda un consentimiento informado al paciente sobre el riesgo de posibles efectos secundarios de ototoxicidad con el uso de gotas óticas de aminoglucósidos. (David S. Haynes et al, 2007)

Estas recomendaciones de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello sobre antibióticos óticos se citan a continuación:

- Cuando sea posible, las preparaciones de antibióticos óticos que sean libres de potencial ototóxico son preferibles sobre aquellos que tengan potencial de lesión otológica en pacientes con un oído medio o mastoides abierta.
- Cuando un antibiótico potencialmente ototóxico se escoge, este debe ser utilizado solamente en oídos infectados, y deberá ser discontinuado tan pronto la infección haya resuelto.

- Cuando un antibiótico potencialmente ototóxico en gotas óticas es prescrito para un paciente con un oído medio o mastoides abierta, el paciente o los padres deben ser advertidos sobre el riesgo de ototoxicidad. El paciente o los padres deben ser específicamente instruidos para llamar al médico o regresar al consultorio si el paciente desarrolla: 1. Mareos o vértigo. 2. Hipoacusia o mayor deterioro de la audición, si ya de previo existía una alteración de ésta. 3. Acúfeno. El médico tratante debe considerar la posibilidad de una lesión ototóxica cuando esté evaluando estos síntomas nuevos o exacerbados. (John Rutka, 2005)

Además, la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello aclara que si la membrana timpánica está intacta, y el oído medio y mastoides están cerrados, el uso de preparaciones potencialmente ototóxicas no representa un riesgo para lesión por ototoxicidad. (John Rutka, 2005)

Aunque muchos pacientes se logran adaptar bien a una hipoacusia neurosensorial unilateral y compensar una pérdida vestibular unilateral, éste no es el caso cuando ocurre ototoxicidad bilateral. Cuando ocurre ototoxicidad bilateral como resultado de terapia ótica, las consecuencias pueden ser devastadoras en términos de hipoacusia total y un desorden del equilibrio debilitante. (John Rutka, 2005)

Actualmente la pérdida auditiva por aminoglucósidos es mas prevalente en países en desarrollo, donde estas drogas frecuentemente son los únicos antibióticos económicamente asequibles. Además, en países subdesarrollados los niveles séricos de la droga en el paciente no son examinados de rutina para ajustar las dosis y así evitar niveles pico excesivos que pueden estar asociados con un mayor riesgo de ototoxicidad. (Fatih Oghan et al, 2011)

Sin embargo, la ototoxicidad también es un factor de preocupación en países industrializados, donde los aminoglucósidos óticos son mal utilizados como

agentes antibacterianos en el tratamiento de la otitis media crónica. (Fatih Oghan et al, 2011)

ESTUDIOS EN OTOTOXICIDAD POR VÍA ÓTICA

En el caso de los estudios por ototoxicidad de medicamentos en presentación ótica, la mayoría de estos se realizan en modelos animales.

Los dos animales de laboratorio más comúnmente utilizados para estudios de ototoxicidad son los cerdos de guinea y las chinchillas. Ambas especies tienen una ventana redonda vulnerablemente expuesta en la cavidad del oído medio, a diferencia de los humanos, en los que la ventana redonda se encuentra profundamente empotrada en un nicho estrecho. (T. Yamano et al, 2007)

Tal vez, más importante es la diferencia de grosor de la membrana de la ventana redonda entre humanos y animales. La membrana humana es aproximadamente seis veces más gruesa que la membrana de los roedores, y posee una mayor densidad de colágeno (ver figura 1). Además, se ha documentado que con frecuencia una pseudomembrana cubre la ventana redonda humana. (T. Yamano et al, 2007)

Estas diferencias anatómicas significan para el humano una mayor barrera para la difusión pasiva de drogas del oído medio al oído interno, sugiriendo que estos modelos animales son centinelas más sensibles de ototoxicidad. (T. Yamano et al, 2007)

Entonces, las diferencias en posición y estructura de la membrana de la ventana redonda son factores determinantes en definir el riesgo de lesión del oído interno. (Charles G. Wright, 1987)

Parte importante de los primeros estudios en animales se realizaron en modelos con roedores; sin embargo, éstos fueron cuestionados, ya que los roedores son

especialmente susceptibles a los efectos de las toxinas aplicadas tópicamente.
(Charles G. Wright, 1987)

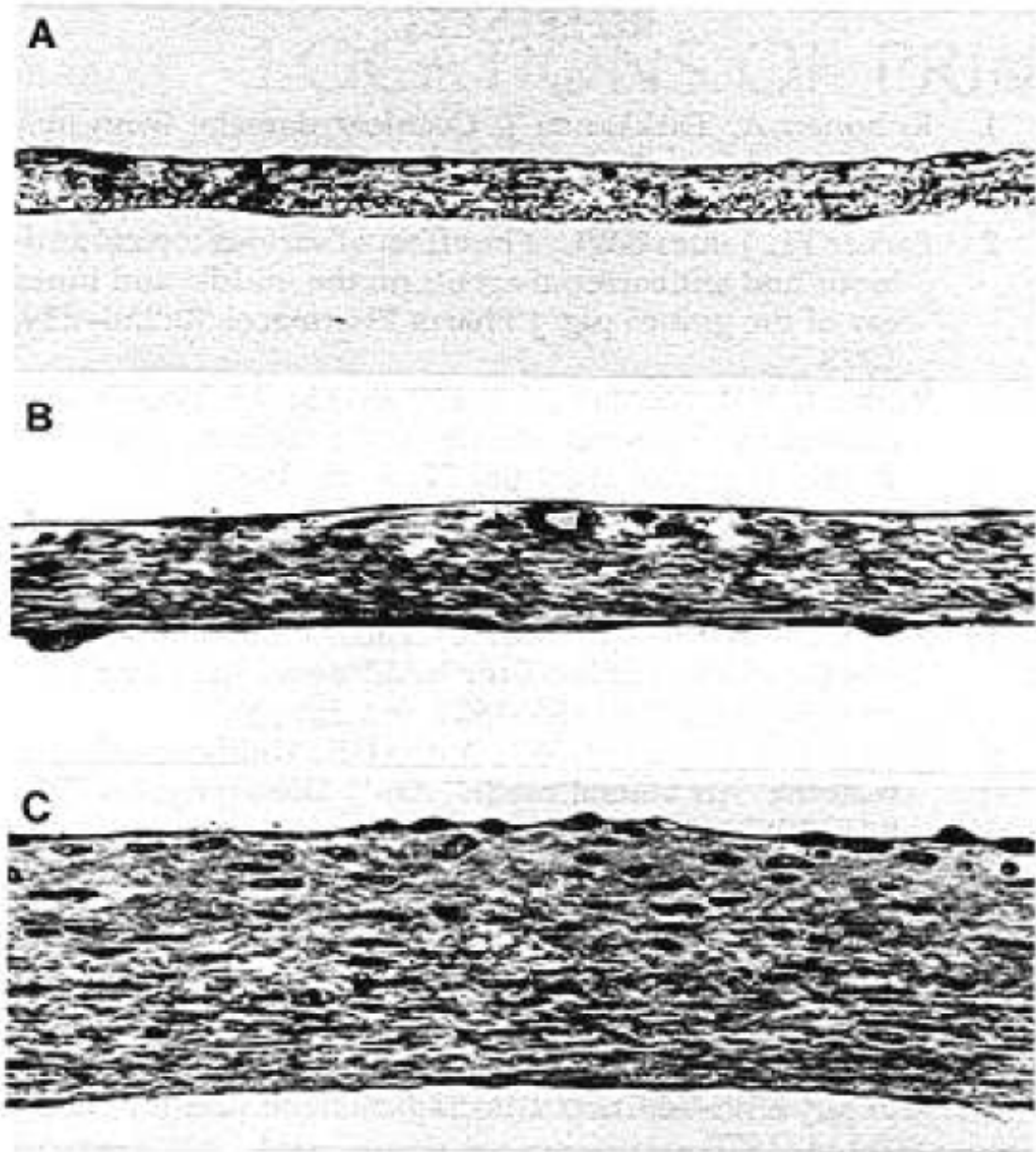


Figura 1. Corte transversal de la membrana de la ventana redonda normal de (A) la chinchilla, (B) el babuino, y (C) el humano. El valor aproximado del grosor de cada espécimen es: (A) 12.5 μm , (B) 22.5 μm , y (C) 49 μm . Imagen tomada de Charles G. Wright et al, *Ototoxicity of an ototopical preparation in a primate*, 1987.

Actualmente, muchos de los estudios de ototoxicidad de varios productos se realizan en chinchillas, ya que éstas presentan similitudes en el audiograma con los humanos y presentan una respuesta a las emisiones otoacústicas robusta. (Sam J. Daniel et al, 2007; Sam J. Daniel et al, 2008)

Entre la variedad de estudios en modelo animal, se utilizan distintas pruebas para determinar los cambios en la audición. Las emisiones otoacústicas producto de distorsión corresponden a una técnica frecuentemente utilizada en estudios de ototoxicidad, particularmente útil en la detección temprana del daño coclear, debido a su especificidad de frecuencia y su habilidad para documentar un amplio rango de frecuencias, incluso a altas frecuencias. (Sam J. Daniel et al, 2008; Fatih Oghan et al, 2011)

Las emisiones otoacústicas producto de distorsión consisten en un estudio objetivo, rápido, no invasivo, y de respuestas generadas cuando la cóclea es estimulada simultáneamente por dos frecuencias de tono puro, que permiten monitorizar la ototoxicidad de las drogas y se ha probado que correlacionan con el grado de daño o pérdida de células ciliadas externas en la cóclea. (Sam J. Daniel et al, 2007; Fatih Oghan et al, 2011)

Además, se utilizan la electrococleografía y las respuestas auditivas del tallo cerebral; éstas son menos sensibles en la detección de cambios en la función coclear que los Potenciales de Acción Compuestos. (T. Yamano et al, 2007)

GOTAS ÓTICAS OTOTOXICAS

A continuación se realiza una revisión de los principales medicamentos disponibles en el mercado en presentación ótica, con estudios que demuestran riesgo de ototoxicidad. Ver lista en tabla 1.

Tabla 1	
Gotas óticas ototóxicas	
Antibiótico	Aminoglucósidos Cloranfenicol Polimixina B Quinolona - Moxifloxacina
Antifúngico	Ácido acético Violeta genciana
Antiséptico	Clorhexidina Etanol Iodopovidona
Ablandadores de cerumen	Cerumenex® Peróxido de hidrogeno
Solventes	Propilenglicol

ANTIBIÓTICO

OTOTÓXICO

AMINOGLUCÓSIDO

En el manejo de las otitis, muchos de los componentes usualmente utilizados en las preparaciones óticas corresponden a antibióticos aminoglucósidos, de los cuales se conoce desde hace muchos años que ejercen un efecto ototóxico potente en animales y humanos. (Gediz Murat Serin et al, 2007; Fatih Oghan et al, 2011)

La ototoxicidad es un efecto adverso severo de la administración de aminoglucósidos, ya que en la mayoría de los casos es permanente. (Fatih Oghan et al, 2011)

El potencial para ototoxicidad por aminoglucósidos tópicos en humanos fue demostrada por Schuknecht en 1957. Utilizaba un esquema de tratamiento para la enfermedad de Ménière incapacitante, en el cual administraba estreptomicina transtimpánica, logrando buenos resultados en el alivio del vértigo, pero usualmente con el inconveniente de una hipoacusia neurosensorial severa en el oído tratado. (David S. Haynes et al, 2007)

Posterior a ello, la posibilidad de ototoxicidad por aminoglucósidos óticos se investigó y comprobó en múltiples estudios con modelos animales. Lo anterior sugiere toxicidad de estas drogas en humanos, sin embargo, predecir la respuesta es difícil dado las diferencias en la anatomía y fisiología entre las especies. Ante ello, extrapolar resultados de estudios en animales a humanos se debe realizar con cautela. (David S. Haynes et al, 2007)

Por ejemplo, un estudio publicado en 1987 investigó el potencial ototóxico del Cortisporin®, el cual corresponde a una suspensión ótica compuesta por neomicina, Polimixina B, hidrocortisona, y propilenglicol como vehículo.

Realizaron un estudio en animales, escogieron al babuino como modelo de primate. El Cortisporin® fue aplicado una única vez a la cavidad del oído medio del animal mediante un catéter insertado a través de la trompa de Eustaquio; posteriormente los animales fueron sacrificados y se realizó un estudio histológico de los huesos temporales. En los resultados del estudio encontraron cambios patológicos en el oído medio e interno; se documentó la pérdida completa de células ciliadas internas y externas a nivel del giro basal del órgano de Corti. Lo anterior confirmando la ototoxicidad de dicha preparación ótica, lo cual probablemente resultaría en una pérdida auditiva significativa en altas frecuencias. De los constituyentes del Cortisporin®, la neomicina, la Polimixina B y el propilenglicol tienen potencial ototóxico, actualmente probado. (Charles G. Wright, 1987)

En el caso de humanos, más evidencia clínica de ototoxicidad de la Gentamicina se demuestra en el tratamiento intratimpánico para pacientes con Enfermedad de Ménière. En estos casos, la mayoría de las veces se utilizan soluciones de Gentamicina para administración intravenosa con concentraciones entre 24 y 40mg/dL, lo cual corresponde a una alta concentración. (David S. Haynes et al, 2007)

Sin embargo, incluso con concentraciones más bajas se puede obtener toxicidad vestibular, aunque se requiere para ello un uso prolongado. Por ejemplo, un estudio demostró que el uso prolongado de Garasone® (Gentamicina 3mg/dL + Betametasona 1%) puede llevar a ablación de la función vestibular, demostrado objetivamente por respuestas calóricas ausentes o disminuidas del lado tratado. Además, en el mismo estudio se encontró evidencia importante de toxicidad coclear, manifestado por un deterioro de la audición en un número significativo de pacientes. (David S. Haynes et al, 2007)

Con el tiempo, se han propuesto múltiples mecanismos que intentan explicar el efecto ototóxico de los aminoglucósidos. Entre ellos, se sugiere que los

aminoglucósidos producen una disrupción de la síntesis de proteína mitocondrial en las células ciliadas debido a la similitud molecular entre las mitocondrias humanas y los ribosomas bacterianos. Además, se ha postulado que podrían revertir la transducción sensorial al bloquear canales de calcio (Ca^{2+}) sensibles a potasio (K^+) en el sistema celular túbulo vesicular. Se ha sugerido que los aminoglucósidos actúan como agonistas del subtipo N-metil-D-aspartato del receptor de glutamato, resultando en excitotoxicidad. (Fatih Oghan et al, 2011)

En el caso de los aminoglucósidos óticos, pareciera que los casos de ototoxicidad son subdiagnosticados. En 1994, la incidencia estimada de ototoxicidad por aminoglucósidos óticos al medir los casos reportados de hipoacusia se estimó en 1 en 10.000 o menos. Sin embargo, un estudio de Rutka y colaboradores en Toronto, que corresponde a una de las series más grandes de casos documentados de ototoxicidad por aminoglucósidos óticos, encontró que la ototoxicidad podría estar subdiagnosticada si se utiliza como parámetro la hipoacusia, ya que en sus series, hubo mayor incidencia de síntomas vestibulares que hipoacusia, especialmente con preparaciones de Gentamicina. (David S. Haynes et al, 2007)

Rutka y colaboradores también hallaron que la Gentamicina es más vestibulotóxica que cocleotóxica, lo cual explica la mayor incidencia de lesión vestibular aguda y desequilibrio crónico. (David S. Haynes et al, 2007)

En fin, el fenómeno ototóxico de los aminoglucósidos está asociado con factores como la duración del tratamiento, el número de ciclos de tratamiento, la cantidad total de droga administrada, y la existencia previa o no de un deterioro de la audición. (Fatih Oghan et al, 2011)

ANTIBIÓTICO

OTOTÓXICO

CLORANFENICOL

El Cloranfenicol fue uno de los primeros antibióticos usado como agente ótico, pero existe evidencia de ototoxicidad en animales. (David S. Haynes et al, 2007)

Ante ello, no se debe utilizar como agente ótico si existe una falta de integridad de la membrana timpánica.

ANTIBIÓTICO

OTOTÓXICO

POLIMIXINA B

Para la Polimixina B existe evidencia en estudios animales de ototoxicidad cuando se administra por vía ótica. (Charles G. Wright, 1987)

Como mencionado anteriormente, en el apartado de aminoglucósidos, desde 1987 que se investigó el potencial ototóxico del Cortisporin®, el cual contiene neomicina, Polimixina B, y propilenglicol como vehículo, se documentó la ototoxicidad de dicha preparación ótica, lo cual probablemente resultaría en una pérdida auditiva significativa en altas frecuencias. De los constituyentes del Cortisporin®, la neomicina, la Polimixina B y el propilenglicol tienen potencial ototóxico ya probado. (Charles G. Wright, 1987)

ANTIBIÓTICO

OTOTÓXICO

QUINOLONA - MOXIFLOXACINA

Moxifloxacin corresponds to a third-generation fluoroquinolone available in ophthalmic solution, which is used as an alternative to ciprofloxacin, given the increase in bacterial resistance of the latter. The mechanisms of bacterial resistance of moxifloxacin are distinct from those of ciprofloxacin, so moxifloxacin can be effective against organisms resistant to ciprofloxacin. (Sam J. Daniel et al, 2007)

Moxifloxacin is much more effective against Gram-positive bacteria. It is ideal for use against the three main microorganisms causing acute otitis media in patients with tympanic tubes, corresponding to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. Although it is not as potent as ciprofloxacin against pseudomonas, the concentration of the antibiotic in the middle ear, when used in otic preparation, has been shown to be several times higher than the concentration obtained with the oral antibiotic; the latter provides a high concentration sufficient to be effective against pseudomonas. (Sam J. Daniel et al, 2007)

A study in chinchillas evaluated the ototoxic effect of moxifloxacin, by applying it to one of the middle ears of the animal through tympanic tubes, and using as control the same animals with the contralateral ear exposed to Ringer's Lactate solution. The evaluation was based on otoacoustic emission products of distortion, before and after the application of moxifloxacin in the experimental ear and Ringer's Lactate in the control ear. The results of the study showed a hearing loss at high frequencies, statistically significant in the ears exposed to moxifloxacin, while no significant changes were observed in the hearing of the control ears. This study demonstrated that the

moxifloxacin causa esta pérdida auditiva en altas frecuencias cuando es utilizada en un oído con membrana timpánica no intacta en un modelo animal de chinchillas. Ésta a su vez es consistente con muchas drogas ototóxicas que afectan ante todo la porción basal de la cóclea, causando hipoacusia en dichas altas frecuencias. (Sam J. Daniel et al, 2007)

En dicho estudio se aclara que aunque las chinchillas han mostrado ser más sensibles que los humanos a los ototóxicos debido al menor grosor y la ubicación de la ventana redonda, la moxifloxacin no debería utilizarse como una alternativa a las preparaciones óticas que contienen ciprofloxacina, hasta que se completen más estudios sobre su seguridad. (Sam J. Daniel et al, 2007)

ANTIFÚNGICO

OTOTÓXICO

ÁCIDO ACÉTICO

El ácido acético, así como las preparaciones que lo contengan, ha demostrado ser tóxico para las células ciliadas externas de la cóclea en la chinchilla. (David S. Haynes et al, 2007)

El Cresylate® y el VōSoL® (ácido acético al 2%), comúnmente utilizado como agente ótico en el tratamiento de la otomicosis, ha demostrado evidencia de ototoxicidad en estudios animales. (David S. Haynes et al, 2007)

Ante ello, la utilización del ácido acético se debe limitar al conducto auditivo externo con membrana timpánica íntegra, exclusivamente.

ANTIFÚNGICO

OTOTÓXICO

VIOLETA GENCIANA

La violeta genciana corresponde a cloruro de metilrosanilina, fórmula química $C_{25}H_{30}ClN_3$, con peso molecular de 408.0, antiséptico color púrpura. Efectivo contra algunas bacterias Gram positivas, en particular especies de estafilococos y algunos patógenos fúngicos como las especies de *Cándida*. Es mucho menos activa contra bacterias Gram negativas, e inefectiva contra micobacterias y esporas bacterianas. (Hitomi Higuchi et al, 2014)

Actúa como un agente antimicrobiano y antifúngico utilizado ampliamente en el manejo de la otorrea intratable y otitis externa crónica. Su actividad es conocida desde hace más de 60 años. (Hitomi Higuchi et al, 2014)

Utilizada por años como un agente antifúngico tópico, ha mostrado evidencia significativa de ototoxicidad en estudios animales. (David S. Haynes et al, 2007)

En estudios con cerdos de guinea, la violeta genciana ejerce un efecto ototóxico en el oído interno al entrar a través de la membrana de la ventana redonda, de manera concentración y tiempo dependiente. (Hitomi Higuchi et al, 2014)

Además, a nivel del oído medio se sabe que causa una marcada inflamación de la mucosa y neoformación ósea severa. Dicha inflamación y daño de la mucosa puede resultar en una inmunosupresión de ésta, y por consiguiente se puede agravar cualquier infección bacteriana presente. (Hitomi Higuchi et al, 2014)

Por consiguiente, la utilización de esta en la cavidad del oído medio no es recomendable. Su uso se debe limitar al conducto auditivo externo con membrana timpánica íntegra. (Hitomi Higuchi et al, 2014)

ANTISÉPTICO

OTOTÓXICO

CLORHEXIDINA

La clorhexidina es un antiséptico ampliamente utilizado para la preparación de la piel en cirugía, el cual ha mostrado causar ototoxicidad si se introduce en el oído medio. (David S. Haynes et al, 2007; T. Ichibangase et al, 2011)

La clorhexidina no debe utilizarse de manera ótica en caso de falta de integridad de la membrana timpánica.

ANTISÉPTICO

OTOTÓXICO

ETANOL

Estudios en animales han reportado potencial de ototoxicidad con el uso del Etanol. (Hitomi Higuchi et al, 2014)

Existen estudios en cerdos de guinea con evidencia de ototoxicidad al aplicar el etanol al oído medio. (David S. Haynes et al, 2007). Ante ello, el etanol no debe ser utilizado de manera ótica si existe una perforación de la membrana timpánica.

ANTISÉPTICO

OTOTÓXICO

IODOPOVIDONA

Iodopovidona es una preparación ampliamente utilizada como desinfectante en la cirugía otológica. Es efectiva eliminando bacterias así como hongos, por lo que también se ha utilizado en forma de irrigaciones en la cavidad del oído medio en caso de otorreas intratables por hongos o bacterias resistentes a antibióticos. Además ha mostrado ser útil para la esterilización por virus. (T. Ichibangase et al, 2011)

Sin embargo, estudios en animales han reportado potencial de ototoxicidad. (Hitomi Higuchi et al, 2014)

Varios estudios realizados en chinchillas, han reportado evidencia de ototoxicidad posterior a la aplicación del iodopovidona en oído medio. (David S. Haynes et al, 2007; T. Ichibangase et al, 2011)

Otros estudios en cerdos de guinea demostraron que el iodopovidona es ototóxico; además, que dicha ototoxicidad es concentración y edad dependiente. A menor concentración menor riesgo de ototoxicidad, ante ello se da la recomendación en cirugía de oído de realizar un enjuague con solución salina de la cavidad del oído medio en caso de utilizar este producto para así minimizar el riesgo. En el caso de la edad, se encontró que los animales más jóvenes tienen una mayor susceptibilidad de ototoxicidad en comparación con los animales adultos, probablemente por cambios en la permeabilidad de la membrana de la ventana redonda según la edad. Ante ello, en la práctica clínica, se hace la recomendación de utilizar el producto con precaución en infantes. (T. Ichibangase et al, 2011)

Sin embargo, otros estudios hechos en cerdos de guinea y ratas no lograron

encontrar evidencia de ototoxicidad, ni por hallazgos patológicos en la cóclea en el caso de los cerdos, ni por alteraciones en los potenciales evocados vestibulares y respuestas auditivas del tallo cerebral en las ratas. (T. Ichibangase et al, 2011)

Desde luego, estos estudios se realizan en animales, y bien es sabido que el grosor de la membrana de la ventana redonda en humanos es mucho más gruesa, lo que hace esperar una mayor protección en la cóclea humana. (T. Ichibangase et al, 2011)

De hecho existe evidencia clínica con la Betadine® (nombre comercial de la iodopovidona en Estados Unidos de América) en cirugía de oído y en el manejo de la otorrea, que sugiere que es segura. (David S. Haynes et al, 2007)

Dado lo anterior, lo recomendable es ser precavido, y en caso de utilizar la iodopovidona como antiséptico para cirugía de oído, seguir la sugerencia previa de realizar una irrigación de solución salina en el oído medio para lavarlo y no dejar rastros del iodopovidona.

ABLANDADORES DE CERUMEN

OTOTÓXICO

CERUMENEX® (POLIPEPTIDO TRIETANOLAMINA)

Existe un incremento en el uso de suavizadores de cerumen o cerumenlíticos para desobstruir el canal auditivo externo. (Sam J. Daniel et al, 2008)

El polipéptido de Trietanolamina es un agente surfactante que lisa, emulsifica, y dispersa el cerumen en exceso o impactado. Con frecuencia utilizado por los médicos, previo a una irrigación de oídos para facilitar la remoción de cerumen impactado, antes de una otoscopia o audiometría. (Sam J. Daniel et al, 2008)

Existe un consenso general de no prescribir cerumenlíticos cuando existe o se sospecha una perforación de la membrana timpánica. Sin embargo, corresponde a un producto de venta libre, al igual que otros ablandadores de cerumen, por lo que pone en riesgo a aquellos pacientes que lo adquieren sin conocer la integridad de su membrana timpánica. Incluso, aunque haya de por medio una prescripción por el médico, muchas veces éste no logra realizar una adecuada visualización de la membrana timpánica por causa del mismo cerumen. (Sam J. Daniel et al, 2008)

En un estudio con chinchillas, aplicaron Cerumenex® al oído medio a través de tubos de timpanostomía, y valoraron la audición mediante emisiones otoacústicas producto de distorsión; posteriormente realizaron una valoración de las células ciliadas cocleares mediante microscopia electrónica de barrido. Encontraron una reducción de la señal de las emisiones otoacústicas producto de distorsión, con afección de casi todas las frecuencias probadas. Además la microscopia evidenció lesión de las células ciliadas externas e internas de la cóclea; pérdida de estas o irregularidades de los estereocilios (ver figura 2). (Sam J. Daniel et al, 2008)

Además de la chinchilla, la trietanolamina ha sido estudiada en modelos animales con perros y cerdos de guinea, pudiendo documentar alteraciones vestibulares como inclinación de la cabeza y nistagmo; además de alteraciones en las respuestas auditivas del tallo cerebral. (Sam J. Daniel et al, 2008)

Ante ello, el Cerumenex® no se recomienda utilizarlo ante la existencia de una perforación de la membrana timpánica, debido a su potencial ototóxico, incluso con una única aplicación. Además, cabe recordar que la efectividad de los cerumenlíticos es controversial. (Sam J. Daniel et al, 2008)

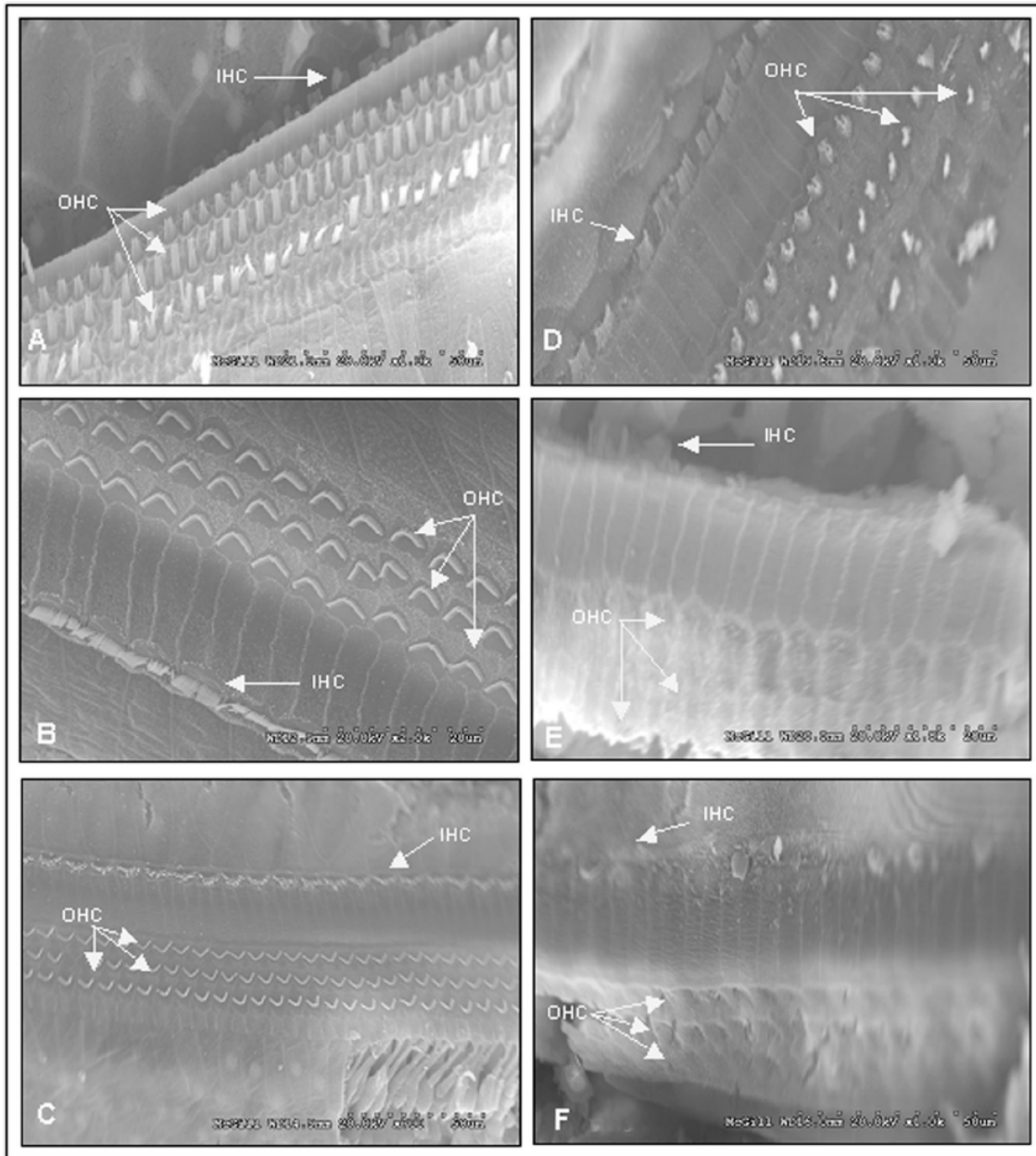


Figura 2. Las imágenes corresponden a microscopía electrónica de barrido de la cóclea en oídos control a la izquierda y oídos tratados con Cerumenex a la derecha, en diferentes niveles de la cóclea, A y D zona apical, B y E zona media, y C y F zona basal. En las imágenes del oído control se logran identificar una fila de células ciliadas internas y tres de células ciliadas externas, las cuales lucen normales. En los oídos experimentales se evidencia estereocilios cortos e irregulares, así como ausencia de células ciliadas externas e internas. Tomado de Sam Joseph Daniel et al, *Ototoxicity of Triethanolamine Polypeptide (Cerumenex) in the Chinchilla*, 2008.

ABLANDADORES DE CERUMEN

OTOTÓXICO

PEROXIDO DE HIDROGENO

Algunos otorrinolaringólogos utilizan el peróxido de hidrogeno (H_2O_2) o mejor conocido como agua oxigenada, para facilitar la remoción de cerumen del conducto auditivo externo.

En otros casos, se utiliza para limpiar el lumen de los tubos timpánicos que se obstruyen en el postoperatorio. (Nader ME et al, 2007)

En el caso del peróxido de hidrogeno, el riesgo de ototoxicidad es controversial.

Según Daniel J. Lee y colaborador, una revisión de la literatura existente, indica que el peróxido de hidrogeno puede ser ototóxico, por lo que debe evitarse en pacientes con perforación de la membrana timpánica. (Cummings Otolaryngology, 6th edition)

Estudios *in vitro* en modelos animales, han realizado inyección de peróxido de hidrogeno a través de la membrana de la escala timpánica, inyecciones directas al oído medio, y aplicación directa a células ciliadas internas y externas. Estos estudios han mostrado algunos efectos deletéreos en la morfología y función de las células ciliadas externas e internas. (Emily L Burke et al, 2009)

Sin embargo, muchos otorrinolaringólogos han utilizado anecdóticamente peróxido de hidrogeno en tubos timpánicos por muchos años sin efectos adversos en la audición. (Emily L Burke et al, 2009)

Además, un estudio en chinchillas en 2007 se diseñó para definir si el peróxido de hidrogeno induce algún daño sobre las células ciliadas de la cóclea. A cada animal

se le colocaron tubos timpánicos bilateral, y se registraron de base respuestas auditivas del tallo cerebral. Posteriormente, en el oído derecho se aplicó peróxido de hidrogeno al 3%, y en el oído izquierdo solución salina como control. Nuevamente se registraron respuestas auditivas del tallo cerebral, uno y cinco días posterior a la instilación. No se logró encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los umbrales de las respuestas auditivas del tallo cerebral de los oídos experimental y los control. El estudio concluye que el peróxido de hidrogeno no impresiona causar ototoxicidad en el oído de la chinchilla. (Nader ME et al, 2007; Emily L Burke et al, 2009)

Dada la controversia sobre la seguridad o riesgo de ototoxicidad del peróxido de hidrogeno, se decide incluir dentro del grupo de agentes ototóxicos, y queda a criterio del medico tratante su utilización con precaución.

SOLVENTES

OTOTÓXICO

Debe recordarse en todo momento, que todos los medicamentos en el gotero no vienen solos, sino junto a vehículos. También los solventes contenidos en las gotas óticas pueden ser ototóxicos. (T. Ichibangase et al, 2011)

Éste es el caso del Cortisporin®, en el cual el propilenglicol actúa como vehículo, y para este solvente existe potencial ototóxico probado. (Charles G. Wright, 1987)

GOTAS OTICAS NO OTOTÓXICAS

A continuación se realiza una revisión de los principales medicamentos disponibles en presentación ótica, con estudios que sugieren seguridad, sin riesgo clínico de ototoxicidad. Ver lista en tabla 2.

Tabla 2	
Gotas óticas no ototóxicas	
Antibiótico	Fosfomicina Piperacilina – Tazobactam Quinolona – Ciprofloxacina Quinolona – Ofloxacina Sulfacetamida
Antibacterial	Solución de Burow
Antifúngico	Azoles Merthiolate Nistatina Tolnaftate
Corticosteroides	Dexametasona Hidrocortisona
Ablandadores de cerumen	Aceite para bebé Earigate™

ANTIBIÓTICO

NO OTOTÓXICO

FOSFOMICINA

La fosfomicina es un antibiótico ácido fosfónico que inhibe la fosfoenolpiruvato transferasa, la cual interviene en uno de los pasos de la síntesis de la pared celular bacteriana. (T. Yamano et al, 2007)

Un estudio con cerdos de guinea exploró el riesgo de ototoxicidad de la fosfomicina, al aplicar ésta de manera tópica a uno de los oídos medios, utilizando como control el oído contralateral sobre el cual se aplicó solución salina. La valoración se basó en determinar cambios en el umbral de los potenciales de acción compuestos, grabados a nivel de la ventana redonda antes y después de la aplicación del antibiótico en el oído experimental o solución salina en el oído control. Los resultados del estudio no mostraron cambios en los potenciales de acción compuestos, por lo que se concluyó que la fosfomicina no muestra ototoxicidad significativa en este modelo animal, y es probable que también sea seguro a nivel clínico en humanos. (T. Yamano et al, 2007)

Existe otro estudio de fosfomicina en cerdos de guinea, en donde el antibiótico era instilado al oído medio a través de una perforación artificial de la membrana timpánica, y la valoración se realizaba por las respuestas auditivas del tallo cerebral y la valoración histopatológica. No se logró documentar algún cambio en el umbral de las respuesta auditivas del tallo cerebral, y la valoración microscópica del órgano de Corti no reveló daño de las células ciliadas. (T. Yamano et al, 2007)

ANTIBIÓTICO

NO OTOTÓXICO

PIPERACILINA-TAZOBACTAM

La piperacilina-tazobactam contiene dos ingredientes activos: piperacilina que es un antibiótico tipo penicilina, activo contra muchos tipos de bacterias, y tazobactam que no tiene actividad contra las bacterias; sino que es un inhibidor de la beta-lactamasa, que previene que las bacterias inactiven la piperacilina, permitiendo que esta última supere a aquellas bacterias que se han convertido en resistentes. (Chul-Ho Jang, 2008)

Piperacilina-tazobactam provee una excelente cobertura contra organismos Gram-positivos, Gram-negativos y anaerobios. (Chul-Ho Jang, 2008)

Un estudio evaluó la ototoxicidad de la Piperacilina-Tazobactam ótica en un modelo animal con cerdos de guinea. Ésta fue directamente aplicada a la cavidad del oído medio en el grupo experimental. Se utilizó un grupo control de animales, en el cual la cavidad del oído medio fue expuesta a solución de gentamicina. Los animales fueron evaluados con respuestas auditivas del tallo cerebral antes y después de la aplicación de los antibióticos, y al final del estudio se realizó una valoración de los oídos con microscopia electrónica de barrido. Como resultados del estudio, en el grupo experimental con piperacilina-tazobactam no se encontró diferencia significativa en los umbrales de las respuestas auditivas del tallo cerebral antes y después de la aplicación del antibiótico. Mientras tanto, una elevación significativa del umbral se encontró en el grupo control con gentamicina. Respecto a la valoración por microscopia electrónica de barrido, en el grupo experimental se mostró una configuración de los estereocilios y una estructura superficial de las células ciliadas internas y externas casi normal (ver figura 3); no así en el grupo control, en donde se encontró una destrucción significativa de las células ciliadas externas (ver figura 4). (Chul-Ho Jang, 2008)

La solución de Piperacilina-Tazobactam puede ser utilizada de manera efectiva y segura en el manejo de la otorrea por *Pseudomonas aeruginosa* ciprofloxacina-resistente en pacientes que sufren de otitis media crónica supurativa. (Chul-Ho Jang, 2008)

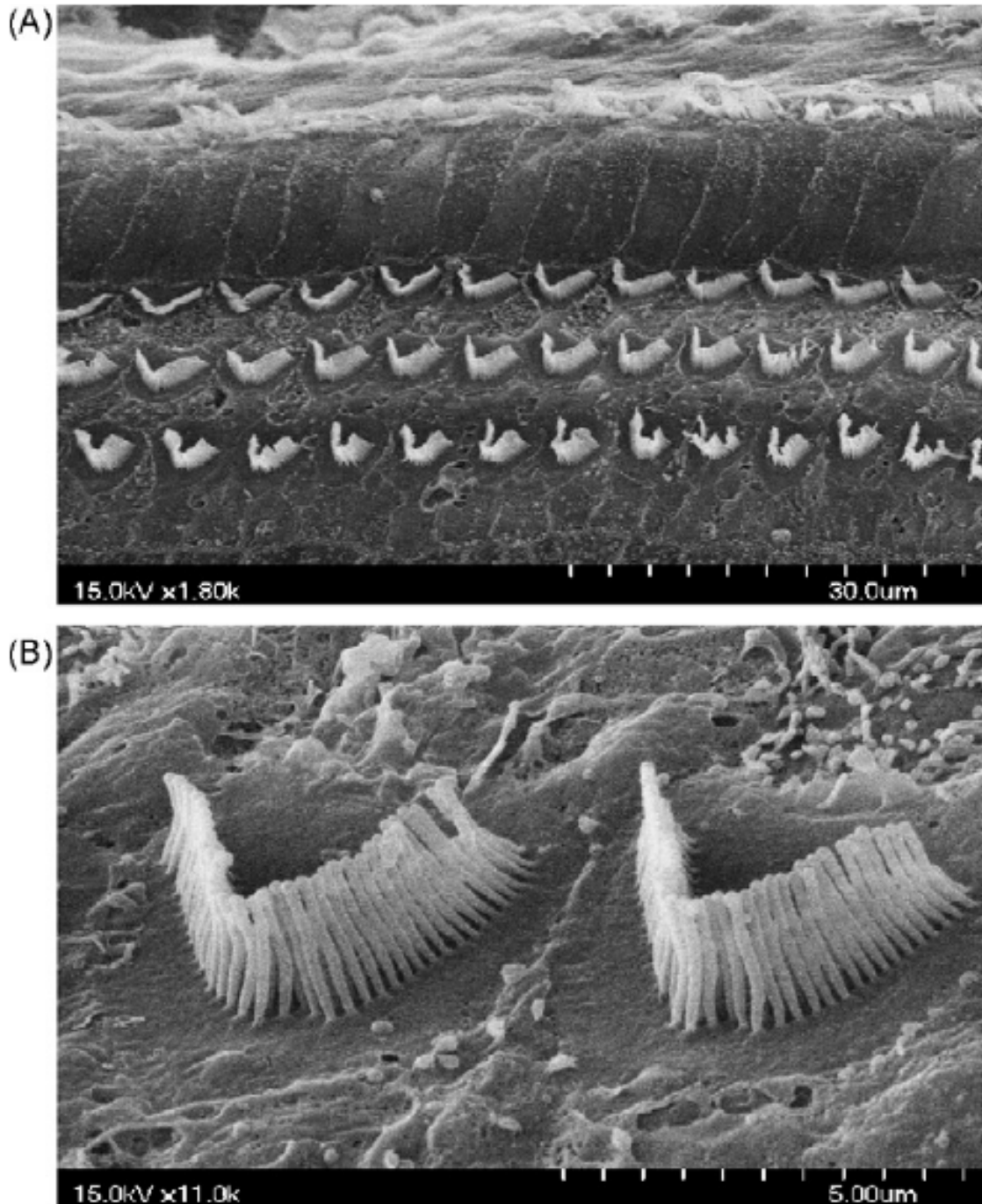


Figura 3. Imagen por microscopía electrónica de barrido que muestra las células ciliadas internas y externas casi normales en el grupo experimental luego de la aplicación tópica de piperacilina – tazobactam directamente sobre la ventana redonda. Imagen tomada de Chul-Ho Jang et al, *Evaluating the ototoxicity of topical piperacillin-tazobactam*, 2008.

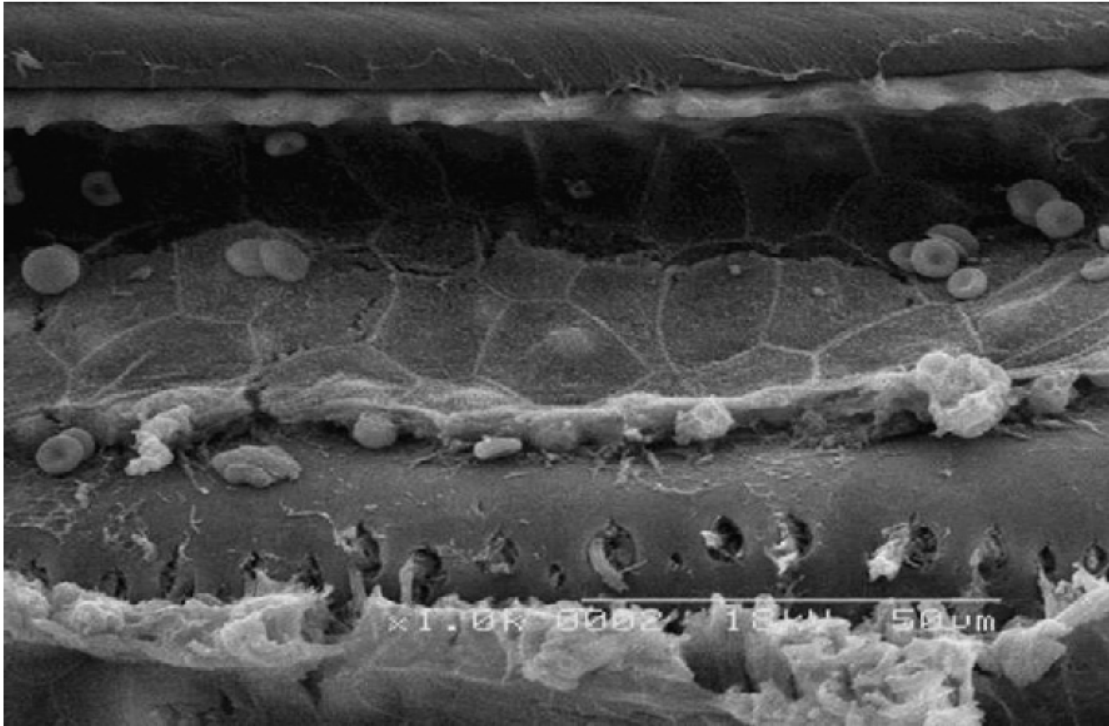


Figura 4. Imagen por microscopia electrónica de barrido que muestra destrucción de las células ciliadas externas en el grupo control luego de la aplicación tópica de gentamicina directamente sobre la ventana redonda. Imagen tomada de Chul-Ho Jang et al, *Evaluating the ototoxicity of topical piperacillin-tazobactam*, 2008.

ANTIBIÓTICO

NO OTOTÓXICO

QUINOLONAS

En 1997-1998 ocurrió la introducción de gotas óticas de fluoroquinolonas no ototóxicas como una novedad. (David S. Haynes et al, 2007)

Se han realizado estudios en pacientes con otitis media crónica supurativa, los cuales han mostrado que las quinolonas, administradas ya sea de manera ótica o sistémica, parecen ser más efectivas que otros tipos de antibióticos. Además, el

tratamiento tópico está asociado con cambios despreciables o ausentes en la audición. Ante ello, corresponden a una opción efectiva y segura. (John Rutka, 2005)

Por ejemplo, las gotas óticas de ciprofloxacina con dexametasona han probado ser más efectivas que la amoxicilina con ácido clavulánico oral, en lo que respecta a curación clínica y cesación temprana de la otorrea en casos de otitis media aguda en presencia de tubos timpánicos. (Sam J. Daniel et al, 2007)

Un ejemplo de presentación en gotas óticas, disponible comercialmente, es el Ciriax Otic®, cuya formulación incluye ciprofloxacina más hidrocortisona.

ANTIBIÓTICO

NO OTOTÓXICO

QUINOLONA - CIPROFLOXACINA

Los organismos más frecuentemente aislados en otitis media crónica supurativa son la *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios. La ciprofloxacina ha mostrado ser efectiva contra la *Pseudomonas aeruginosa*. (Chul-Ho Jang, 2008)

Estudios clínicos en adultos con otitis media crónica supurativa y niños con otorrea posterior a colocación de tubos timpánicos, han demostrado que la ciprofloxacina es efectiva en el tratamiento, y no ha mostrado evidencia de ototoxicidad. (David S. Haynes et al, 2007)

Con el incremento del uso de soluciones óticas de ciprofloxacina, la aparición de bacterias resistentes a fluoroquinolonas es cada vez un mayor problema, por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* resistente a ciprofloxacina. La resistencia a las fluoroquinolonas es básicamente un reflejo de tanto, mutaciones como selección

natural, resultado de la presión selectiva creada por el uso de las fluoroquinolonas. Lo anterior constituye nuevos retos terapéuticos en otología, y la búsqueda de otras opciones eficaces y seguras en la patología infecciosa crónica del oído. (Chul-Ho Jang, 2008)

ANTIBIÓTICO

NO OTOTÓXICO

QUINOLONA - OFLOXACINA

La ofloxacina corresponde a un antibiótico tipo quinolona. Posee un amplio espectro para *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, y tiene un efecto antibacteriano fuerte para bacterias Gram positivas y negativas. (T. Yamano et al, 2007)

Un estudio con cerdos de guinea, valoró el riesgo de ototoxicidad de la ofloxacina, al aplicarla de manera tópica a uno de los oídos medios, utilizando como control el oído contralateral sobre el cual se aplicó solución salina. La evaluación se basó en determinar cambios en el umbral de los potenciales de acción compuestos grabados a nivel de la ventana redonda antes y después de la aplicación del antibiótico en el oído experimental, o solución salina en el oído control. Los resultados del estudio no mostraron cambios en los potenciales de acción compuestos, por lo que se concluyó que la ofloxacina no muestra ototoxicidad significativa en este modelo animal, y es probable que también sea segura a nivel clínico en humanos. (T. Yamano et al, 2007)

Existe otro estudio de ofloxacina ótica, también en cerdos de guinea, donde la valoración se realizó con electrococleografía y un estudio morfológico, de igual manera sin encontrar efectos adversos sugestivos de ototoxicidad. (T. Yamano et al, 2007)

Estudios clínicos en adultos con otitis media crónica supurativa y niños con otorrea posterior a colocación de tubos timpánicos, han demostrado que la ofloxacina es efectiva en el tratamiento, y no ha mostrado evidencia de ototoxicidad. (David S. Haynes et al, 2007)

En estudios clínicos en humanos, el uso de ofloxacina ótica al 0.3% no se ha asociado con algún cambio en la audición. La ofloxacina ótica no demuestra efectos adversos en el oído medio ni en la función coclear. (George A. Gates, 2001)

ANTIBIÓTICO

NO OTOTÓXICO

SULFACETAMIDA

La sulfacetamida es un antibiótico derivado de la sulfonamida, actúa inhibiendo la síntesis de folatos en las bacterias, ejerciendo un efecto bacteriostático.

La sulfacetamida es utilizada como una alternativa a los agentes óticos que contienen aminoglucósidos. Estudios con chinchillas, no muestran efecto tóxico en la función del oído interno, pero es irritante a la mucosa del oído medio. Por ejemplo, está el Vasocidin®, cuya fórmula contiene Sulfacetamida y Prednisolona. (David S. Haynes et al, 2007)

ANTIBACTERIAL

NO OTOTÓXICO

SOLUCION DE BUROW

La Solución de Burow corresponde a una solución de acetato de aluminio al 13%, utilizada por años en el tratamiento de la otitis externa aguda y crónica, así como en la otitis media crónica supurativa. Corresponde a un líquido incoloro, en solución ácida con pH de 3.06, de olor acético, con propiedades antibacteriales, astringente y antiedematosa. (Gediz Murat Serin et al, 2007)

La efectividad de la Solución de Burow depende en gran parte de su acidez, dada por el acetato de aluminio. Es efectiva inhibiendo varios microorganismos, incluyendo *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Proteus mirabilis*, los que son comúnmente observados en la otitis media crónica supurativa. (Gediz Murat Serin et al, 2007)

Un estudio en cerdos de guinea probó la seguridad de la solución de Burow. En él, se aplicó la solución de Burow directamente al oído medio a través de una perforación amplia de la membrana timpánica, utilizando como grupo control ototóxico la aplicación de gentamicina y grupo control negativo la aplicación de solución salina. La valoración se basó en la obtención de respuestas auditivas del tallo cerebral pre-tratamiento y pos-tratamiento. En el estudio se encontró que los animales expuestos a Solución de Burow y solución salina no mostraron cambios significativos en el umbral de las respuestas auditivas del tallo cerebral. Por el contrario, sí se presentaron cambios significativos en el grupo de la gentamicina como era de esperar; en dicho grupo, ninguno de los animales presentó respuestas auditivas del tallo cerebral pos-tratamiento, incluso a estímulos con nivel de intensidad máxima. (Gediz Murat Serin et al, 2007)

Ante ello, la Solución de Burow se considera una preparación otológica efectiva y segura en el tratamiento de la otitis externa e infecciones del oído medio en presencia de perforación de la membrana timpánica. (Gediz Murat Serin et al, 2007)

Una presentación popular es el Domeboro® en gotas, el cual contiene acetato de aluminio, útil en el manejo de las otitis externas. Sin embargo, también contiene ácido acético, por lo cual no debe ser utilizado en casos de falta de integridad de la membrana timpánica por el riesgo de generar ototoxicidad. (Cummings Otolaryngology, 6th edition)

ANTIFÚNGICOS

NO OTOTÓXICO

AZOLES

La familia de los azoles incluye el fluconazol, ketoconazol, clotrimazol, y miconazol. El mecanismo de acción involucra un componente químico esencial llamado ergosterol, que se encuentra en la membrana celular fúngica. La droga se une al ergosterol y crea un poro polar en la membrana fúngica, causando una fuga celular de iones, en especial potasio (K^+) e hidrógeno (H^+), y otras moléculas, lo cual lleva a la muerte de la célula. (Raymundo Munguia et al, 2008)

El clotrimazol es el azol tópico más ampliamente utilizado. Aparece como uno de los agentes más efectivos en el manejo de la otomicosis, con valores reportados de efectividad que varían del 95% al 100% en la mayoría de los estudios. Además, tiene un efecto antibacteriano, lo cual es una ventaja adicional cuando se trata de infecciones mixtas bacterianas y fúngicas. (Raymundo Munguia et al, 2008)

En el caso del ketoconazol, fluconazol y miconazol, la literatura reporta valores de efectividad mayores al 90%. (Raymundo Munguia et al, 2008)

Estudios animales en cerdos de guinea han demostrado no evidencia de ototoxicidad al utilizar el clotrimazol y miconazol como agente antimicótico ótico. (David S. Haynes et al, 2007)

El clotrimazol es considerado libre de efectos ototóxicos. No existen reportes de evidencia clínica de ototoxicidad. (Raymundo Munguia et al, 2008)

El fluconazol, ketoconazol y miconazol se consideran agentes no ototóxicos. (Raymundo Munguia et al, 2008)

ANTIFÚNGICOS

NO OTOTÓXICO

MERTHIOLATE

Merthiolate o Thimerosal, es un compuesto organomercúrico con acción antiséptica y antifúngica sólidamente establecida.

Tisner en 1995, reportó una eficacia del 93.4% en el tratamiento de la otomicosis. (Raymundo Munguia et al, 2008)

Aunque reportado como efectivo para la otomicosis, su uso fue prohibido por la FDA como antiséptico tópico por contener mercurio. (David S. Haynes et al, 2007)

ANTIFÚNGICOS

NO OTOTÓXICO

NISTATINA

La nistatina está incluida en la familia de los poliénicos, de la cual también forma parte la Anfotericina B. El mecanismo de acción de los poliénicos es el mismo de los azoles, actuando sobre el ergosterol. (Raymundo Munguia et al, 2008)

Los valores reportados de eficacia en el tratamiento de la otomicosis varían del 50% al 80%. (Raymundo Munguia et al, 2008)

Estudios animales en cerdos de guinea han demostrado no evidencia de ototoxicidad al utilizar la nistatina como agente antimicótico ótico. (David S. Haynes et al, 2007)

ANTIFÚNGICOS

NO OTOTÓXICO

TOLNAFTATE

El tolnaftate corresponde a un tiocarbamato sintético utilizado como agente antifúngico. Su mecanismo exacto de acción no se conoce bien, pero se cree que podría inhibir enzimas involucradas en la biosíntesis del ergosterol, un componente esencial de la membrana celular fúngica.

El tolnaftate actúa distorsionando las hifas e inhibiendo el crecimiento del micelio de los hongos susceptibles, que causan infecciones de la piel. (Raymundo Munguia et al, 2008)

Se ha recomendado en casos refractarios de otomicosis, y no ha mostrado ser ototóxico. (Raymundo Munguia et al, 2008)

Estudios animales en cerdos de guinea han demostrado no evidencia de ototoxicidad al utilizar el tolnaftate como agente antimicótico ótico. (David S. Haynes et al, 2007)

CORTICOSTEROIDES

NO OTOTÓXICO

Muchas formulaciones óticas de antibióticos actualmente están disponibles en combinación con corticosteroides, ya que estos últimos han mostrado acelerar la recuperación de la otitis media aguda con otorrea. (Sam J. Daniel et al, 2007)

Además, se ha demostrado que los corticosteroides son protectores contra el efecto citotóxico de los aminoglucósidos sobre las células ciliadas externas. (Sam J. Daniel et al, 2007)

Por ejemplo, la hidrocortisona y la dexametasona son corticosteroides considerados seguros y efectivos. Se ha encontrado un efecto protector en la cóclea, y se utilizan por vía transtimpánica para revertir la hipoacusia y posible control de los síntomas en la enfermedad de Ménière. (David S. Haynes et al, 2007)

Sin embargo, Spandow y colaboradores, demostraron en ratones que la aplicación tópica de hidrocortisona puede comprometer la audición. (David S. Haynes et al, 2007) A pesar de ello, actualmente se consideran a los corticosteroides como drogas no ototóxicas.

ABLANDADORES DE CERUMEN

NO OTOTÓXICO

ACEITE PARA BEBÉ

El aceite para bebé es comúnmente utilizado para suavizar el cerumen del oído externo, para facilitar su remoción. Este actúa como un cerumenolítico, suavizando la cera y lubricando el canal auditivo externo, haciendo su remoción más fácil. Generalmente esta hecho de aceite mineral y fragancias. El aceite mineral está compuesto de alcanos y parafina cíclica, una clase de productos de baja toxicidad y no reactivos. (A. Al-Jarallah et al, 2012)

Estudios en animales, uno específicamente en chinchillas, valoró oídos expuestos al aceite para bebé por miringotomía. Se realizó la valoración auditiva mediante emisiones otoacústicas productos de distorsión, respuestas auditivas del tallo cerebral y evaluación microscópica de las cócleas, utilizando como control oídos expuestos a solución salina. En los resultados del estudio, no se encontró diferencia significativa en las emisiones otoacústicas productos de distorsión entre los oídos experimentales y los controles. Las respuestas auditivas del tallo cerebral no revelaron ototoxicidad, y ninguno de los animales desarrolló signos de toxicidad vestibular. No existieron alteraciones de la mucosa del oído medio expuesto al aceite para bebé. La microscopia de luz mostró características comparables en las cócleas de ambos grupos. El estudio concluyó que el aceite para bebé no produce un efecto ototóxico en este modelo animal. (A. Al-Jarallah et al, 2012)

Cuando se extrapolan resultados de estudios animales a humanos se debe realizar con cautela. En este caso es importante recalcar que la membrana de la ventana redonda del humano es mucho más gruesa que la de la chinchilla, lo cual le da protección extra contra el paso de sustancias hacia la cóclea; por lo que se puede presumir que si el producto es seguro para las chinchillas, probablemente sea seguro para los humanos. (A. Al-Jarallah et al, 2012)

ABLANDADORES DE CERUMEN

NO OTOTÓXICO

EARIGATE™

El Earigate™ corresponde a un producto ablandador del cerumen del oído comercialmente disponible. Constituido por agua de mar isotónica, 100% de origen natural, incluye algunos electrolitos y elementos traza (aluminio, arsénico, cadmio, cromo, cobalto, cobre, hierro, manganeso, níquel, plomo y zinc), no contiene preservantes, embotellada y aplicada mediante una boquilla que se aboca al conducto auditivo externo. (Olubunmi V. Akinpelu et al, 2014)

El producto se sometió a un estudio con modelo animal para valorar el riesgo de ototoxicidad. Se utilizaron como modelo las chinchillas, y se realizaron miringotomías amplias de forma bilateral. De manera aleatoria en uno de los oídos se instilo el Earigate™, mientras que en el otro no se instiló nada para utilizarlo como control. La valoración de la audición se realizó mediante respuestas auditivas del tallo cerebral, las cuales se determinaron antes de la aplicación del producto como basal y después de la aplicación de éste. Los resultados del estudio mostraron que no existía una diferencia estadísticamente significativa entre los umbrales de audición en todas las frecuencias evaluadas entre los oídos control y los experimentales. El estudio concluyó que el Earigate™ aplicado en el oído medio de las chinchillas no causa pérdida significativa de la audición, ni signos que sugieran toxicidad al oído medio, el nervio facial o el vestíbulo. (Olubunmi V. Akinpelu et al, 2014)

Ante ello, el Earigate™ se considera que probablemente es seguro para uso clínico en humanos.

Capítulo 3

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

- A. La ototoxicidad es una realidad que debe estar presente en la mente de todo médico al momento de tomar una decisión terapéutica, recordando que a parte de la vía sistémica, las gotas óticas también juegan un rol importante en el riesgo de ototoxicidad.
- B. Los medicamentos disponibles en gotas óticas constituyen una herramienta fundamental en el manejo de una variedad de patologías en el oído, la mayor parte de origen infeccioso. Como es el caso del tratamiento de la otitis externa aguda, otitis media crónica supurativa, y otitis media aguda con perforación de membrana timpánica o presencia de tubos timpánicos, siendo consideradas las gotas óticas como tratamiento de primera línea en estos diagnósticos.
- C. Para que un medicamento en gotas óticas logre causar ototoxicidad del oído interno, este debe alcanzar el oído medio; ello implica que debe existir una falta de integridad de la membrana timpánica, que permita el paso de las gotas desde el oído externo hasta el oído medio.
- D. La principal ruta a través de la cual las gotas óticas en el oído medio pueden alcanzar el oído interno corresponde a la membrana de la ventana redonda, la cual es selectivamente permeable a moléculas con peso molecular menor de 1000. Es a través de dicha membrana, que los medicamentos con potencial ototóxico pueden alcanzar los líquidos laberínticos y lesionar el neuroepitelio coclear y vestibular.
- E. La mayor parte de los estudios disponibles sobre ototoxicidad de medicamentos administrados por vía ótica, corresponden a estudios en animales, por lo que la extrapolación de la información a humanos se debe

realizar con cautela, tomando en cuenta la variedad de diferencias anatómicas y fisiológicas entre el oído animal y el humano.

- F. Tomando en consideración la evidencia de los estudios en animales y evidencia clínica en humanos, se puede decir que los siguientes medicamentos en presentación ótica no son seguros, por su riesgo de ototoxicidad en caso de una falta de integridad de la membrana timpánica: aminoglucósidos en general, cloranfenicol, polimixina B, moxifloxacina, ácido acético, violeta genciana, clorhexidina, etanol, iodopovidona, Cerumenex®, peróxido de hidrogeno, y propilenglicol.
- G. De la misma forma, según la información disponible en la literatura médica, del grupo de medicamentos en gotas óticas considerados como seguros, sin riesgo de ototoxicidad se pueden señalar los siguientes: fosfomicina, piperacilina-tazobactam, ciprofloxacina, ofloxacina, sulfacetamida, solución de Burow, clotrimazol, miconazol, fluconazol, ketoconazol, Merthiolate, nistatina, tolnaftate, corticosteroides, aceite para bebé y el Earigate™.

Recomendaciones

- A. En caso de un oído con integridad comprobada de la membrana timpánica, se puede utilizar cualquier medicamento en presentación de gotas óticas sin riesgo de inducir ototoxicidad.
- B. En caso de un oído que requiere tratamiento ótico, pero en el cual no se puede establecer la integridad de la membrana timpánica (por ejemplo, en caso de cerumen impactado o edema de las paredes del conducto auditivo externo con estenosis de éste), no se recomienda utilizar ningún medicamento con riesgo de ototoxicidad, hasta no se haya descartado una perforación.
- C. En los casos de otorrea asociada a tubos timpánicos, no se recomienda la utilización de medicamentos óticos con riesgo de ototoxicidad, ya que está comprobado que éstos pueden atravesar los tubos de ventilación y alcanzar el oído medio.
- D. En casos de falta de integridad comprobada de la membrana timpánica, como perforación traumática, otitis media aguda con perforación de la membrana o otitis media crónica supurativa, no se deben utilizar medicamentos con riesgo de generar ototoxicidad en el oído interno. Se deben utilizar otras opciones efectivas y seguras.
- E. En caso de falta de integridad de la membrana timpánica, y necesidad de utilizar un tratamiento que cuenta con riesgo de inducir ototoxicidad, se debe valorar riesgo-beneficio, tomar en cuenta el consentimiento del paciente, educarlo por signos de alarma, y vigilar por el desarrollo de síntomas que sugieran ototoxicidad como hipoacusia, acufenos y vértigo, en cuyo caso se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- F. En el manejo de los tapones de cerumen con ablandadores de éste, se recomienda optar por opciones sin riesgo de ototoxicidad, ya que el tapón podría estar ocultando una perforación de la membrana timpánica.

- G. En el caso de cirugía de oído, cuando se utilice un antiséptico con riesgo de ototoxicidad en el oído medio como el iodopovidona, ésta aplicación debe ser seguida de una irrigación profusa de solución salina para eliminar el antiséptico, y así disminuir el riesgo de inducir ototoxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akinpelu, Olubunmi V.; Lemieux, Cathy; Citra, Dan; Waissbluth, Sofia; Al-Marzouki, Hani; Sahmkow, Sofia; Daniel, Sam J. **Earigate™ for softening ear wax: Is it safe when the eardrum is perforated?**. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2014) 78, 88-90.
2. Al-Jarallah, A.; Akinpelu, O.V.; Citra, D.; Daniel, S.J. **Ototoxicity of baby oil in a chinchilla animal model**. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2012) 76, 564-568.
3. Burke, Emily L; Walvekar, Rohan R; Lin, James; Hagan, Joseph; Kluka, Evelyn A. **Common agents used to unblock blood clots within tympanostomy tubes: An ex vivo study and review of literature**. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2009) 73 (12), 1725-1728.
4. Chul-Ho Jang, Haekyun Park, Yong Bum Cho, Cheol-Hee Choi. **Evaluating the ototoxicity of topical piperacillin-tazobactam**. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2008) 72, 1815-1821.
5. Daniel, Sam Joseph.; Duval, Melanie; Sahmkow, Sofia; Akache, Fadi. **Ototoxicity of Topical Moxifloxacin in a Chinchilla Animal Model**. The Laryngoscope (2007) 117, 2201-2205.
6. Daniel, Sam Joseph; Sahmkow, Sofia Isabel; Munguia, Raymundo; Schoss, Melvin; Akache, Fadi. **Ototoxicity of Triethanolamine Polypeptide (Cerumenex) in the Chinchilla**. The Laryngoscope (2008) 118, 478-482.

7. Fatih Oghan, Tayfun Apuhan, Fahrettin Yilmaz. ***Ototoxicity caused by topical administration of gentamicin versus tobramycin in rabbits.*** International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2011) 75, 915-918.
8. Gates, George A. ***Safety of ofloxacin otic and other ototopical treatments in animal models and in humans.*** The Pediatric Infectious Disease Journal (2001) 20, 104-107.
9. Gediz Murat Serin, Ayça Çiprut, Serdar Baylanççek, Murat Sari, Ferda Akdas, Alper Tutkun. ***Ototoxic Effect of Burow Solution Applied to the Guinea Pig Middle Ear.*** Otology and Neurotology (2007) 28, 605-608.
10. Haynes, David S.; Rutka, John; Hawke, Michael; Roland, Peter S. ***Ototoxicity of Ototopical Drops - An Update.*** Otolaryngologic Clinics of North America (2007) 40, 669-683.
11. Higuchi, Hitomi; Yamano, Takafumi; Takase, Hisamitsu; Yoshimura, Hisae; Nakagawa, Takashi; Morizono, Tetsuo. ***Ototoxicity of Gentian Violet on the Guinea Pig Cochlea.*** Otology and Neurotology (2014) 35, 743-747.
12. Ichibangase, T.; Yamano, T.; Miyagi, M., Nakagawa, T.; Morizono, T. ***Ototoxicity of Povidone-Iodine applied to the middle ear cavity of guinea pigs.*** International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2011) 75, 1078-1081.
13. Lee, Daniel J; Roberts, Daniel. ***Topical Therapies for External Ear Disorders.*** Cummings Otolaryngology, 6th edition, 138, 2123-2138.
14. Munguia, Raymundo; Daniel, Sam J. ***Ototopical antifungals and otomycosis: A review.*** International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2008) 72, 453-459.

15. Nader ME, Kourelis M, Daniel SJ. ***Hydrogen peroxide ototoxicity in unblocking ventilation tubes: a chinchilla pilot study.*** Otolaryngology Head and Neck Surgery (2007) 136 (2), 216-220.
16. Rutka, John. ***Safety and efficacy of topical quinolones.*** Ear, Nose & Throat Journal (2005) 84, 16-18.
17. Wright, Charles G.; Halama, Andrzej R.; Meyerhoff, William L. ***Ototoxicity of an ototopical preparation in a primate.*** The American Journal of Otology (1987) Volume 8, Number 1.
18. Yamano, T.; Morizono, T.; Shiraishi, K.; Miyagi, M.; Imamura, A.; Kato, T. ***Safety of ofloxacin (OFLX) and fosfomycin sodium (FOM) ear drops.*** International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2007) 71, 979-983.