

# Otorrinolaringología

## Tema 28. Ototoxicidad



**Carmelo Morales Angulo**

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Este tema se publica bajo Licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

# Ototóxicos más habituales

- Aminoglucósidos.
- Cisplatino.
- **Otros**: macrólidos, vancomicina, diuréticos del asa, dexferosamina, salicilatos...

# Ototoxicidad por aminoglucósidos

- **Los más vestibulotóxicos:** estreptomina, gentamicina y tobramicina.
- **Los más cocleotóxicos:** neomicina, kanamicina y amikacina.
- **Incidencia:** 2-25%.
- Ototoxicidad tópica subestimada.

# Ototoxicidad por aminoglucósidos

- **Sintomatología coclear**: inicialmente hipoacusia neurosensorial para altas frecuencias, a veces, con acúfenos (células ciliadas externas de la espira basal).
- Audiometría de alta frecuencia, PEAT, productos de distorsión... A todos los pacientes: prohibitivo. ¿A quién?

# Ototoxicidad por aminoglucósidos

- **Síntomatología vestibular**: inestabilidad, menos frecuente vértigo. Marcha atáxica y pérdida de equilibrio con el movimiento de la cabeza. Oscilopsia. Si inicialmente unilateral: nistagmo.

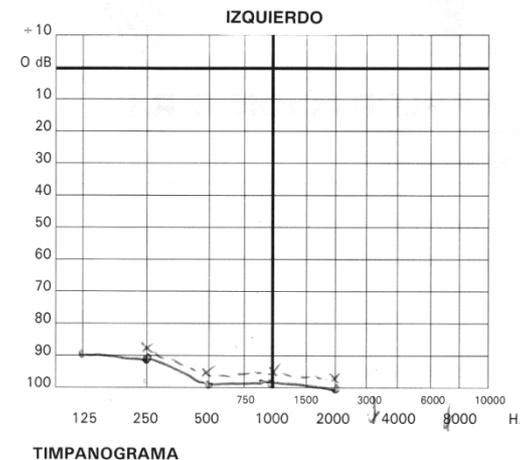
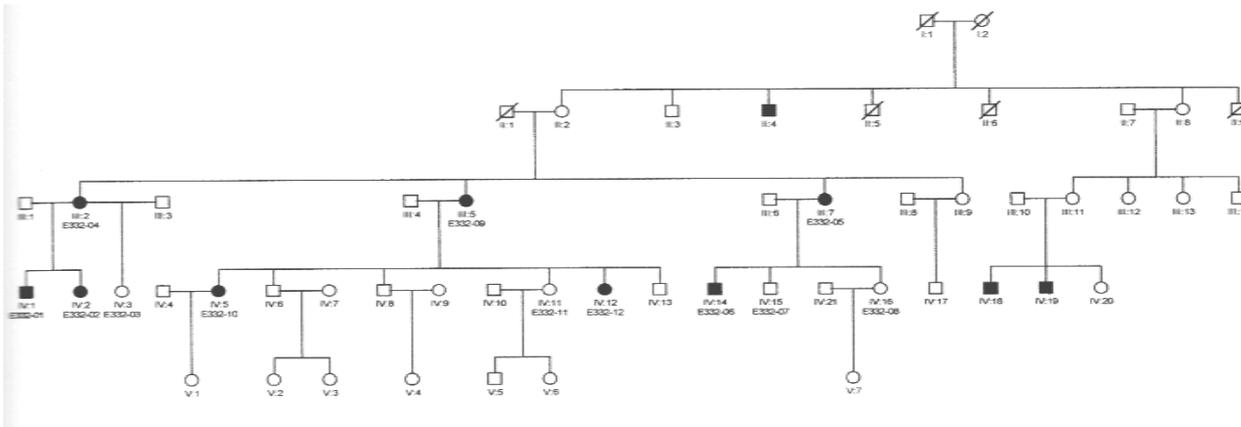
# Ototoxicidad por aminoglucoSIDOS (factores de riesgo)

*Rizzi (et al.) (2007): «Curr Opin Otolaryngol»*

- Edad > 60 años.
- Niveles de aminoglucósido en suero.
- Hipoacusia neurosensorial previa.
- I Renal concomitante.
- Administración simultánea de otro ototóxico (furosemida, AAS...).
- Exposición a ruido de forma concomitante.
- Duración del tratamiento más de 10 días.
- Antecedentes familiares vía materna de hipoacusia (mutación ADN mitocondrial).



- Mujer, sordomuda, de 57 años de edad que consulta para pedir un informe clínico.
- Hipoacusia desde los 2 años de edad tras inyección de estreptomicina.
- **AF**: varios familiares con hipoacusia. Uno de ellos después de la inyección im de un medicamento.
- **Otoscopia**: normal.



# Mutación A1555G del gen MTRNR1 del ADN mitocondrial

- Herencia materna. Escasa correlación genotipo/fenotipo. No sindrómica.
- Hipersensibilidad a efecto ototox. aminogluc.
- **Pensar en ella ante:**
  - Adultos jóvenes (< 40 años) con hipoacusia neurosensorial bilateral para altas frecuencias.
  - Pacientes con antecedentes familiares vía materna de hipoacusia.
  - Pacientes con ototoxicidad por aminoglucósidos.

- **OJO**: hay otras mutaciones del gen MTRNR1 que provocan hipersensibilidad a los aminoglucósidos pero son poco frecuentes en nuestro medio (T1095C, C1494T, 961delT/insC...). Pero hay que tenerlo en cuenta si nos da negativo la A1555G.

- Varón de 21 años de edad.
- Hipoacusia neurosensorial bilateral para altas frecuencias a los 4 años de edad.
- Audiometría actual sin cambios.
- Osteomielitis a los 17 años precisando gentamicina a dosis de durante 10 días.

- **4 años de edad**: adenoidectomía y drenajes.
- Durante seguimiento se objetiva una hipoacusia neu-rosensorial bilateral para altas frecuencias.
- **A los 17 años**: osteomielitis, tratado con gentamicina ev durante 10 días. No se le hace control auditivo.

- En 2008 consulta la madre por hipocusia bilateral con predominio para altas frecuencias.
- **Estudio genético**: mutación A1555G del gen MTRSS1.
- **Viene el hijo a revisión (21 años)**: A1555G+ y audiometría igual a cuando tenía 4 años de edad.

# Cisplatino

- Mujer de 55 años de edad que consulta por hipoacusia tras tratamiento en los últimos meses con QMT (cisplatino) por un carcinoma de mama.

# Cisplatino

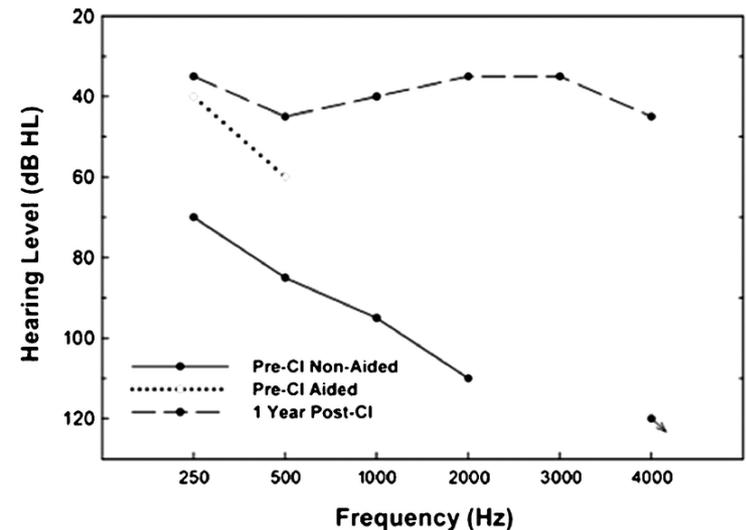
- Frecuencia variable: 51-100%.
- Bilateral habitualmente para frecuencias > 4000 Hz, permanente.
- 50% con acúfenos.
- Aparece horas o días después de la administración.
- Habitualmente sin patología vestibular.

# Cisplatino

- **Factores de riesgo**: dosis, susceptibilidad individual (¿mutación mitocondrial?), edad > 5 años pacientes mayores.
- Hipoacusia preexistente.
- Exposición al ruido.
- RT en paciente de nasofaringe.
- Insuficiencia renal.

- **Niños (8-20 años):** 20/32 hipoacusia. Detectado inicialmente con PD y audiometría altas frecuencias.

- *Harris (et al.): «Cisplatin ototoxicity affecting cochlear implant benefit». Otol Neurotol (2011); 32:969-72.*
- Varón de 14 años portador de implante coclear por hipoacusia severa/profunda desde la infancia, tratamiento con cisplatino por un osteosarcoma.
- Pérdida de discriminación con el IC tras el tratamiento.
- Traslado a colegio de American Sign Language
- ¿Lesión de células de ganglio espiral?



# Protectores de oído interno

- Los aminoglucósidos tienen alternativa de tratamiento. Pero el cisplatino no.
- Se han identificado diferentes protectores del oído interno en pacientes tratados con cisplatino: inyecciones intratimpánicas de dexametasona (*Murphy (et al.) (2011): «Otolaryngol Head Neck Surg»; 145:452-7*), vitamina E (*Kalkanis (et al.) (2004): «Laryngoscope»; 114: 538-42*).

# Monitorización de la función auditiva/vestibular

- Aparte de la monitorización de niveles, por ejemplo, de aminoglucósido.
- **Utilidad de la monitorización de la función auditiva:** audiometría convencional, audiometría de alta frecuencia, productos de distorsión...
- **Monitorización de la función vestibular:** pruebas calóricas, p. rotatoria, VEMS...

# Gradación de la ototoxicidad

- *Chang, K.W. (2011): «Clinically accurate assessment and grading of ototoxicity». Laryngoscope; 121:2649-57.*

# Macrólidos

- Mujer de 43 años que, tras infección de vas, se le pauta 500 mg/12 de claritromicina.
- Inicia hipoacusia y acúfenos 48 horas después del inicio del tratamiento. La audiometría:

- Desaparición de la sintomatología tras dejar el tratamiento, asociado a corticoides sistémicos.

# Azitromicina

- *Ress (et al.) (2000): «Irreversible sensorineural hearing loss as a result of azithromycin». AnnOtol Rhinol Laryngol; 109: 435-437.*
- Mujer de 39 años, sin antecedentes de interés, tras primera dosis de 25 mg de azitromicina, presenta hipoacusia y acúfenos, sin síntomas vestibulares. Tras suspender el tratamiento por empeoramiento tras la 2ª dosis. Un año después, la audiometría no presenta cambios.

- Paciente de 37 años que refiere desequilibrio severo tras la ingesta de azitromicina.

# Macrólidos

- **Excepcionalmente Hipoacusia neurosensorial bilateral, habitualmente reversible:**
  - *Hajjianhou (et al.) (2011): «B-ENT»; 7:127-30.*
  
- **Varios casos descritos de hipoacusia irreversible (eritromicina, azitromicina...):**
  - *Ress (et al.): «Ann Otol Rhinol Laryngol» 109:2000:435-437.*
  - *Levin (et al.) (1986): «Scand Audiol»; 15:41-42.*

# Desferroxamina

- Niña de 9 años de edad con thalasemia maior (Anemia de Cooley) en tratamiento con desferroxamina...

# Desferroxamina

- Quelante del hierro más eficaz y seguro para evitar hemocromatosis en pacientes con B talasemia maior (Anemia de Cooley). Utilizado vía subcutánea.
- Ototoxicidad un 20% (3,8%-57%).
- Habitualmente altas frecuencias (mayores de 3000 Hz) generalmente leve-moderada.
- No progresa habitualmente.

# Salicilatos

- Varón de 38 años.
- Antecedente de hipoacusia hereditaria bilateral desde la infancia.
- Enfermedad de Crohn de diagnóstico reciente. Inicio de tratamiento con mesalacina.

# Vancomicina

- Gran aumento en su uso en los últimos años para el tratamiento de St. Aureus Methicillin-resistente. También aumento de dosis.

# Vancomicina

- *Forouzes (et al.): «Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses». Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009; 53:483-486.*
- 89 pacientes con audiograma previo al tratamiento con vancomicina y posteriormente a su tratamiento: 12% de hipoacusia neurosensorial bilateral moderada-severa-profunda. Aumento en mayores de 53 años.

# Salicilatos

- **Hipoacusia neurosensorial y acúfenos reversibles por alteración de células ciliadas externas:**

- *De Almeida-Silva (et al.) (2011): «J. Laryngol Otol»; 125:786-94.*

# Hidrocodona/acetaminophen

- *Friedman, R.A. (et al.): «Profound hearing loss associated with hydrocodone/acetaminophen abuse». Am J Otol 2000;21: 188-191.*
- 12 pacientes con hipoacusia neurosensorial bilateral (4 de comienzo unilateral), rápidamente progresiva con antecedente de abuso de hidrocodona (dihidrocodeinona). No respuesta a corticoides. Dos asociaban síntomas vestibulares. 8 pacientes precisaron un implante coclear.

# Hidrocodona/acetaminophen

- *Ho T. (et al.): «Hydrocodone use and sensorineural hearing loss». Pain Physician 2007; 10:467-472.*
- 5 pacientes con hipoacusia neurosensorial bilateral (3 de inicio unilateral), rápidamente progresiva con historia de ingesta de hidrocodona/acetaminophen. No respuesta a corticoides. 3 precisaron implante coclear.

# Hidrocodona/acetaminophen

- *Luxford (et al.): «Acetaminophen ototoxicity after acetaminofen/hydrocodone abuse: evidence for two paralel in vitro models». Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 142:814-19.*
- Los resultados apuntan a que es el acetaminofen y no la hidrocodona el responsable de la ototoxicidad. ¿Sinergia?

# Ototoxicidad por tratamiento tópico

- Niña de 15 años de edad.
- Otorrea crónica bilateral por OMC.
- Hipoacusia severa de OD tras colircusi gentadexa tópica.
- **Otoscopia**: perforación timpánica central bilateral.

# Ototoxicidad por tratamiento tópico

- Varón de 67 años de edad.
- OMC bilateral en tratamiento tópico con c. Gentadexa desde hace ¡¡32 días!!
- Inestabilidad de varios días de evolución, con oscilop-sia, que empeora al caminar por la noche.
- Persistencia de la sintomatología con ligera mejoría un año después.

# Ototoxicidad por tratamiento tópico

- **Casos cerrados de patología ótica, 3 son secundarios a tratamientos tópicos:**
  - *National Health Service Litigation Authority (NHSLA): negligencias 1995-2010: 116.*

# Inhibidores de la fosfodiesterasa (viagra...)

- Mukherjee 2007.
- Varón de 44 años. Ingesta diaria de sildenafil (12 días).
- Hipoacusia profunda bilateral precedida de acúfenos.
- No mejora tras tto con altas dosis de corticoides y carbógeno.
- A raíz de este artículo la FDA.

# Inhibidores de la fosfodiesterasa (viagra...)

- *Okuyucu (et al.): «Estudio prospectivo observacional de 18 pacientes»*: 4 desarrollan hipoacusia neurosenso-rial unilateral en las 72 después de la ingesta. En todos los casos transitorio.

# Ototoxicad por viagra

- Inhibidores de la phosphodiesterasa 5 (PDE-5).
- Disfunción eréctil, hipertensión pulmonar.
- Hipoacusia súbita.

# Ototoxicad por inhibidores de la PDE-5

- *Khane (et al.): «Laryngoscope 2011»; 121:1049-54.*
- Estudio de agencia de farmacovigilancia de Europa, América y Este de Asia.
- 47 casos. Edad media 56 años. 7x varones.
- Unilateral 88%, bilateral 12%.
- 67% en primeras 24 h tras la ingesta.
- El más frecuente sildenafil.

# Ototoxicad por inhibidores de la PDE-5

- 4 ensayos clínicos antes de aprobar la FDA su uso: 60.000 pacientes: 17 casos de hipoacusia súbita temporal.
- Maddox 15/17 antes de 24 h. 87% antes de 12 h.

# Ingesta de drogas

- *Schweitzer (et al.) (2011): «J. Am Acad Audiol»; 22:208-14.*
- Varón de 18 años. Antecedentes de abuso de estufacientes.
- **Consulta tras noche de abuso de múltiples drogas (heroína, benzodiacepinas, alcohol y crack):** hipoacusia neurosensorial bilateral moderada/severa.
- **Tratamiento:** prednisona a altas dosis (1 mes).

# Ingesta de drogas

- **Rm/TC cerebral**: normal.
- **Se descartó**: patología infecciosa, metabólica, autoinmune...
- **Evolución**: persistencia de hipoacusia neurosensorial para altas frecuencias.