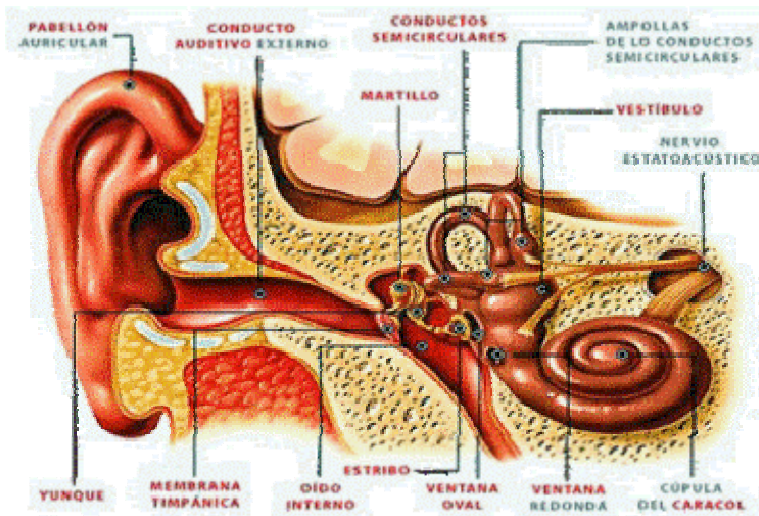


1. OTOTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS

Se denomina ototoxicidad a las perturbaciones transitorias o definitivas de la función auditiva y/o vestibular inducidas por sustancias de uso terapéutico, se consideran medicamentos ototóxicos aquellos con capacidad de dañar las estructuras del oído interno (particularmente la cóclea y las células vestibulares) o el nervio acústico. La ototoxicidad se muestra con síntomas como tinnitus o acúfenos (zumbido en los oídos), vértigo, hipoacusia y sordera.

Según la función comprometida y la sintomatología que el paciente desarrolle clasificamos la ototoxicidad en: **coclear** (o auditiva) y **vestibular**. Y según su evolución en el tiempo hablaremos de **aguda (reversible)** y **crónica (irreversible)**, teniendo como punto de corte 2-3 semanas tras la interrupción del tratamiento.



La toxicidad coclear o auditiva puede abarcar desde un pequeño incremento en el umbral de audición, sólo detectable a través de audiometría, hasta la sordera completa. La primera manifestación clínica suele ser la presencia de acúfenos, en general bilaterales, de inicio brusco y gran intensidad, pudiendo evolucionar o no, a una pérdida de audición. En su estadio inicial el daño se limita a las frecuencias agudas (4000 a 8000 Hz) no afectando a la audición conversacional, aunque el paciente suele referir sensación de ruido y embotamiento auditivo, en esta fase los daños suelen ser reversibles. En su estadio avanzado la toxicidad coclear afecta a las células ciliares internas del apex coclear afectando a las frecuencias más graves y a la audición conversacional, en este punto el déficit auditivo puede ser permanente o sólo parcialmente reversible.

De forma paralela al daño coclear se suele desarrollar la toxicidad vestibular, que se manifiesta con síntomas como vértigo, náuseas, mareos y nistagmo, aunque es frecuente que estos síntomas se enmascaren por los mecanismos compensatorios visuales y propioceptivo, por ello el alcance de este tipo de ototoxicidad es difícil de evaluar, principalmente si se desarrolla de forma lenta y progresiva.

Ototoxicidad coclear	Ototoxicidad vestibular
Acúfenos/Tinnitus	Cefalea
Pérdida audición alta frecuencia	Náuseas, vómitos, pérdida de equilibrio en deambulación
Pérdida audición baja frecuencia	Pérdida de equilibrio al cerrar los ojos
Sordera (puede aparecer varias semanas después de interrumpir el tratamiento)	Nistagmus

Existen factores de riesgo que pueden contribuir a la ototoxicidad de los medicamentos, como son: concentraciones elevadas del medicamento, uso concomitante de varios medicamentos ototóxicos, pérdida de audición preexistente, exposición previa a agentes ototóxicos, exposición a ruido, susceptibilidad hereditaria, deshidratación, fiebre, bacteriemia, infecciones óticas, alteración de la función renal, alteración de la función hepática, fallo multiorgánico, edad, etc.

Pacientes con mayor riesgo de ototoxicidad

- Niños y ancianos
- Pacientes con insuficiencia renal
- Pacientes con tratamientos prolongados o en altas dosis
- Pacientes con daño previo en su oído interno
- Antecedentes tratamiento con medicamentos ototóxicos
- Pacientes con profesiones que requieren un equilibrio fino (bailarinas, pilotos...)

Medicamentos ototóxicos

Son numerosos los medicamentos asociados a la aparición de ototoxicidad, algunas revisiones afirman que se utilizan más de 130 fármacos ototóxicos, para alguno de ellos como los aminoglucósidos esta asociación es ampliamente conocida, en cambio no lo es

Medicamentos ototóxicos**DIURÉTICOS (Sulfonamidas)**

Bumetanida
Furosemida
Piretanida
Torasemida

AINES

Ácido acetilsalicílico
Ácido Mefenámico
Indometacina
Naproxeno
Piroxicam

ANTIPALÚDICOS (Dvdos. quina)

Cloroquina
Pirimetamina

ANALGÉSICOS

Hidromorfona

ANESTÉSICOS

Óxido Nitroso

ANTIDEPRESIVOS

Mianserina

ANTIPSICÓTICOS

Clorpromazina

ANTIEPILÉPTICOS

Ácido Valproico
Carbamazepina
Gabapentina

ANTIBIÓTICOS DE USO SISTÉMICO**Aminoglucósidos**

Amikacina
Espstreptomina
Gentamicina
Kanamicina
Neomicina
Tobramicina

Anfenicoles

Cloranfenicol

Macrólidos

Azitromicina
Claritromicina
Eritromicina

Tetraciclinas

Minociclina

Otros

Metronidazol
Vancomicina

ANTITUBERCULOSOS

Capreomicina

ANTIMICÓTICOS

Amfotericina B

ANTIVIRALES

Didanosina
Ribavirina
Zidovudina

ANTINEOPLÁSICOS**Complejos del platino**

Carboplatino
Cisplatino
Oxaliplatino

Alcaloides de la Vinca

Vinblastina
Vincristina
Vindesina
Vinorelbina

Antibióticos citostáticos

Bleomicina
Daunorubicina

Antimetabolitos

Fludarabina
Metotrexato

Agentes Alquilantes

Ciclofosfamida
Fotemustina
Ifosfamida

Taxanos

Paclitaxel

Otros

Etopósido
Bortezomib

OTROS

Deferoxamina
Metadona
Sildenafil

tanto para otros fármacos muy utilizados en la práctica clínica habitual. En la tabla de arriba se resumen los principales principios activos asociados a la aparición de daño ótico, auditivo y/o vestibular.

Ototoxicidad por Aminoglucósidos

La introducción de la estreptomina, utilizada en altas dosis para tratar la tuberculosis, llevó aparejada la aparición de un efecto secundario: sordera y/o inestabilidad o vértigo, que aparecía a partir del primer mes de tratamiento para dosis de 1g/día y mucho antes cuando se utilizaban dosis de 3g/día.

Los aminoglucósidos son un grupo de medicamentos muy ototóxicos por cualquier vía de administración y forma farmacéutica, siendo su ototoxicidad dosis dependiente y, en ocasiones, irreversible.

Actualmente la estreptomina ya no se utiliza en el tratamiento de la tuberculosis pero existen otras moléculas dentro de este grupo de uso común en el medio hospitalario, todas ellas presentan un grupo amino que le confiere su carácter básico, responsable de su actividad frente a bacterias gram negativas, pero también de sus

efectos tóxicos sobre el oído interno y también sobre el riñón. Si bien la utilización de estos fármacos en ciclos cortos y dentro de los márgenes de dosificación recomendados son bastante seguros, habría que tener en cuenta factores de riesgo y de susceptibilidad individual, con el fin de evitar daños.

La selectividad coclear o vestibular de los antibióticos de este grupo es diferente, así mientras la dihidroestreptomina o la kanamicina son más tóxicas para la cóclea, el sulfato de estreptomina o la gentamicina lo son más a nivel vestibular.

La ototoxicidad de estos antibióticos es dosis dependiente, por ello es muy importante no sobrepasar las dosis recomendadas y ajustar adecuadamente la posología en niños, ancianos y en casos de insuficiencia renal. Debido a que el mecanismo de ototoxicidad parece ser saturable, es decir que depende de la concentración de antibiótico solo hasta un nivel determinado, a partir del cual mayor dosis no implica mayor toxicidad, se están usando pautas basadas en dosis muy altas administradas una vez al día.

Aditividad ototóxica: Aminoglucósidos + Diuréticos

El riesgo de sufrir ototoxicidad aumenta generalmente cuando se administran de forma simultánea o consecutiva varios fármacos ototóxicos, por ejemplo con la administración de varios aminoglucósidos a la vez.

Dentro del grupo de los diuréticos son los diuréticos del asa, y principalmente la furosemida, los que más se relacionan con problemas de ototoxicidad. La sordera que provocan es generalmente reversible y su mayor importancia radica en que puede potenciar muchísimo la acción ototóxica de los aminoglucósidos.

Ototoxicidad por cisplatino

Dentro del grupo de los fármacos antineoplásicos es el cisplatino el que presenta mayor riesgo de desarrollar efectos ototóxicos, aunque también se han visto relacionados otros derivados del platino como el carboplatino o alcaloides de la vinca como la vincristina.

La ototoxicidad representa una importante limitación en el uso efectivo del cisplatino, se ha observado que hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de cisplatino (50 mg/m²) presentan síntomas de daño auditivo generalmente irreversible y bilateral, manifestándose como hipoacusia para frecuencias altas, que puede ir acompañada de tinnitus, también puede aparecer otalgia, síntoma que no está presente en la clínica de ototoxicidad por otros fármacos. Se han descrito también casos en los que se manifiesta además toxicidad vestibular.

Esta reacción adversa parece estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. El grado de deterioro de la audición depende de la dosis total administrada, siendo más frecuente e intensa con las dosis repetidas.

La ototoxicidad de cisplatino tiene un efecto más pronunciado en niños, donde la prevalencia puede ser mayor al 60% y con síntomas más severos. En la población pediátrica se ha observado que los efectos ototóxicos del cisplatino pueden aparecer o empeorar incluso años después de haber finalizado el tratamiento.

Se debe realizar una supervisión minuciosa mediante audiometría antes de iniciar un nuevo tratamiento con cisplatino y antes de dosis posteriores, recomendando controles auditivos incluso años después de finalizado el tratamiento, principalmente en niños.

Factores de riesgo para la ototoxicidad por cisplatino
Edad ≤ 5 años
Radiación craneal simultánea o anterior
Dosis repetidas/elevadas
Uso concomitante de medicamentos ototóxicos
Deterioro de la función renal

Susceptibilidad individual

Desde que se comenzó a utilizar los aminoglucósidos se observó que existían pacientes mucho más susceptibles, presentando graves sorderas tras administrarles bajas dosis del fármaco. En 1993 se identificó la existencia de una mutación en un gen mitocondrial (A1555G) que predispone a la toxicidad por aminoglucósidos, incluso a dosis bajas. Un estudio llevado a cabo para establecer la prevalencia de la mutación de este gen en el ADN mitocondrial en una población española cuyos pacientes tenían patología auditiva o vestibular debida a

la ototoxicidad por aminoglucósidos, estimó que entre el 17 y el 33% eran portadores de la mutación¹.

Ototóxicos en embarazadas

El uso de estos fármacos durante el periodo de gestación puede producir ototoxicidad en el feto. Se han descrito casos de alteraciones audiovestibulares en recién nacidos tratados con estreptomina durante la gestación, de hecho uno de cada seis recién nacidos que habían estado expuestos presentaban algún grado de pérdida de audición o de la función vestibular, al parecer la ototoxicidad por estreptomina no se limita al periodo de embriogénesis sino que puede ocurrir en cualquier momento del embarazo.

Se deben evitar en la medida de lo posible la utilización de medicamentos ototóxicos y en cualquier caso utilizarlos siempre con precaución en embarazadas y neonatos.

Notificación Espontánea

En el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia se han recibido, hasta la fecha, 32 sospechas de reacciones adversas relacionadas con el trastorno del oído y del laberinto, de los cuales 17 fueron vértigos, los cuales pueden deberse a un trastorno vestibular o a otras causas alternativas. En la siguiente tabla se resumen el resto de reacciones adversas notificadas y los fármacos sospechosos.

Del análisis de los datos se observa que la mayoría de los casos notificados en la Región de Murcia de daño auditivo están relacionados con tratamientos antiinfeccioso o antineoplásico, dentro de los antibióticos además de los clásicos estreptomina, doxiciclina y los antivirales, efavirenz y abacavir, aparecen dos notificaciones con linezolid, un antibiótico de segunda línea de uso hospitalario, autorizado en el 2003, también destacan los casos de ototoxicidad

Medicamentos implicados en las reacciones notificadas al Centro de Farmacovigilancia de Murcia

MEDICAMENTO	Nº casos	RAMs
ANTIINFECCIOSOS		
Estreptomina	1	Trastorno vestibular
Linezolid	2	Hipoacusia Sordera
Doxiciclina	1	Acúfenos
Efavirenz	1	Transtorno del oído
Abacavir	1	Transtorno del oído
ANTINEOPLÁSICOS		
Cisplatino	4	Ototoxicidad Acúfenos
Paclitaxel	1	Ototoxicidad
Vincristina	2	Ototoxicidad
Leflunomida	1	Sordera
APARATO CARDIOVASCULAR		
Valsartan + Hidroclorotiazida	1	Acúfenos
Enalapril	1	Sordera
OTROS		
Omeprazol	1	Transtorno del oído
Bilastina	1	Acúfenos
Rofecoxib	1	Acúfenos

por cisplatino, dos de ellos ocurridos en niños, también se recogen casos relacionados con los IECA y los ARAII, asociados o no a diuréticos, fármacos de uso muy generalizado en la población anciana, que pueden deber sus efectos ototoxicos a su capacidad de afectar a la homeostasis del transporte iónico de sodio y potasio. También se recibió una notificación con bilastina, un antihistamínico de reciente comercialización, que recoge los acúfenos en su ficha técnica, aunque este grupo de antihistamínicos no es de los clásicos en provocar ototoxicidad.

Al tratar el tema de la ototoxicidad podemos creer que se trata de una reacción adversa leve y no alarmante, pero en los casos más graves puede llegar a provocar una pérdida de la capacidad auditiva, hasta incluso la sordera completa, llegando a repercutir seriamente en la calidad de vida del paciente, especialmente en la población pediátrica donde no solo puede llegar a provocar sordera sino también consecuencias anexas como retraso en el lenguaje y en el desarrollo del niño.

Recordamos a los profesionales la necesidad de notificar al Centro de Farmacovigilancia toda sospecha de reacción adversa, principalmente las graves, desconocidas o relacionadas con nuevos fármacos.

Referencias

1. Gallo-Terán J, Arellano B, Morales-Angulo C et al. Prevalencia de la Mutación A1555G en el ADN Mitocondrial en Pacientes con Patología Auditiva o Vestibular debida a la Ototoxicidad de los Aminoglucósidos. Acta Otorrinolaringología Española 2004; 55: 212-7.
2. Cianfrone G et al. Pharmacological drugs inducing ototoxicity; vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and update guide. Eu. Rev. Med. Pharmacol. Sc. 2011; 15: 601-636.
3. Mercado V, Burgos R, Muñoz C. Ototoxicidad por medicamentos. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello 2007; 67: 167-177.
4. Web <http://www.ototoxicos.com/>

Suscripción al boletín en formato electrónico: los boletines de farmacovigilancia solo se editarán en formato electrónico, si desea suscribirse a la lista de distribución envíe un e-mail a ciemps@listas.carm.es facilitando su nombre y apellidos y la dirección de correo donde desea recibirlo. Todos los boletines están disponibles en www.murciasalud.es/ciemps.

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA.

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga conocimiento durante la práctica habitual y en especial:

- **Reacciones adversas inesperadas** cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- **Reacciones adversas graves**, es decir, que ocasionen la muerte o ponen en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen su discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- **Reacciones adversas a medicamentos nuevos** introducidos hace menos de cinco años en el mercado, **identificados por el triángulo amarillo.**
- **Reacciones adversas a medicamentos autorizados utilizados en condiciones diferentes a las autorizadas.**
- **Reacciones adversas a medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación.**

Se recuerda el deber de notificar con celeridad al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, incluidas aquellas derivadas de errores de medicación, mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla), según el art. 53 de la ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y el art. 7 del RD 1344/2007 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Para cualquier duda puede dirigirse a: CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).

C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia. Teléfono: 968 36 66 45/44. Fax: 968 36 59 40

e-mail: ciemps@listas.carm.es

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^{ra} José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.

ISSN: 1135-2647 - D.L.: MU-1834-1993