

Fármacos Ototóxicos

Por el Dr. David Rigau

En el siguiente listado se mencionan aquellos principios activos que por medio de registros de seguridad a largo plazo o bien por casos aislados se hayan relacionado de forma plausible con el desarrollo de ototoxicidad. Se mencionan a su vez los nombres comerciales con los que estos principios activos están comercializados.

La ototoxicidad la diferenciaremos en toxicidad coclear (que produce sobre todo pérdida de audición) y/o toxicidad vestibular (expresándose en forma de tinnitus y vértigo) siendo las dos de tipos sensorineural (oído interno), sólo en casos muy concretos se especifica que la toxicidad se ejerce a nivel del sistema de conducción o sordera de transmisión (oído medio).

Se especificará a su vez por la vía de administración en que el fármaco implicado se ha descrito como ototóxico, si ésta es o no reversible y, en los casos en que se disponga de datos, la frecuencia con que se produce la reacción adversa. Las abreviaturas utilizadas son las siguientes: im para la vía intramuscular, iv para la vía intravenosa, vo para la vía oral y sc para la vía subcutánea.

1. ANTIBIÓTICOS AMINOGLICÓSIDOS

Todos los aminoglicósidos asociados a ototoxicidad pueden dañar tanto el sistema coclear (afectando sobre todo a las frecuencias altas) como vestibular. La degeneración de las células puede ser irreversible y por lo tanto la sordera puede ser permanente no obstante, un 50% de los pacientes pueden recuperar, de forma total o parcial, la pérdida auditiva. A pesar de que haya dañado las células vestibulares, por mecanismos adaptativos centrales, el paciente suele recuperar las alteraciones del equilibrio. En la ototoxicidad de los aminoglicósidos se ha relacionado tanto la vía oral, parenteral, como la tópica (cutánea, conjuntival, peritoneal, intrabronquial).

En los programas de seguimiento de efectos adversos a largo plazo, se ha valorado la incidencia general de ototoxicidad entre un 7 y un 13 por 1.000 pacientes expuestos. En el caso concreto de los aminoglicósidos se ha relacionado esta toxicidad con los niveles séricos y, por lo tanto, es mucho menos frecuente para aplicaciones tópicas y a la inversa para perfusiones intravenosas y pacientes nefrópatas.

Se considerará a efectos prácticos la polimixina B, polimixina E (colistina), vancomicina y ristocetina dentro de este grupo terapéutico, aunque no se traten de aminoglicósidos.

CAPREOMICINA: - Nombre comercial: Capastat (via im)

DIHIDROESTREPTOMICINA: tiene el mayor grado de toxicidad vestibular. Los nombres con que está comercializada son:

- Cilinafosal DHD Estrep (gotas) - Estreptoenterol (vo) - Salitanol estreptomicina (vo) - Sulfintestin neomicina (vo) - Citrocil (vo/tópica) - Coliriocilina DHD Estrep(gotas)

FRAMICETINA. Nombres comerciales:

- Abrasone (tópica) - Nesfare antibiòtico (tópica) - Otomidrin (gotas) - Aldo otic (gotas)_ Aldoderma (tópica)

GENTAMICINA. Nombres comerciales:

- Genta Gobens (im/iv) - Gentamicina Llorente (im/iv) - Gentamedical (') - Gentamicina Normon (iv) - Gentamicina Braun (im) - Gentamival (im/iv) - Gentamicina Ceba (im) - Genticina (') - Gentamicina Clna Baxter (iv) - Gevramycin (') - Gentamicina Harkley (im/iv) - Lantogent (') - Gentamicina Juste (im/iv) - Rexgenta (')

- Tópicas: - Celestoderm gentamicina - Gotas: - Colircusí gentamicina

- Cuatroderm - Colircusí gentavasor

- Diprogenta - Colirio ocul gentamicina
- Flutenal gentamicina – Flugen
- Gevramycin tòpica - Oft Cusi gentamicina
- Interderm - Coliriocilina Cusi gentamicina
- Novoter Gentamicina

VANCOMICINA: tiene el mayor grado de toxicidad coclear.Nombres comerciales:

- Kanafosal (nebulitzacions) - Kaneslin (im/iv) - Kanafosal predi (') - Kantrex (') - Kanapomada (tópica) - Naso pekamin (gotas)

NEOMICINA: - Alantomicina (tópica) - Midacina (tópica) - Alantomicina complex (') - Nasotic oto nasal (gotas) - Anasilpiel (aerosol) - Neo analsona (tópica) - Anasilpiel pomada (tópica) - Neo bacitrin (') - Antihemorroidal Cinfa (') - Neo bacitrin hidrocortis (') - Antihemorroidal Top Hubb (') - Neo bacitrin polvo (') - Bacisporin (') - Neo hubber (gotas) - Banedif (') - Neo moderin (tópica) - Betamatil con Neomicina (') - Neocones (') - Bexicortil (') - Neomicina Salvat (v.o) - Blastostimulina Top Com (') - Oft Cusi prednis neomic (tópica) - Blastostimulina tòpica (') - Oftalmo medical (') - Blastostimulina vaginal (') - Oto difusor (gotas) - Clinafosal hidrocort (gotas) - Otonina (') - Clinafosal Neomicina (') - Otopsporin (') - Clinavagin neomicina (tópica) - Oxidermol enzima (tópica) - Colirio Llorens neoxdexta (gotas) - Panotile (gotas) - Colirio ocul vasocon ant (') - Phonal (tópica) - Coliriocilina prednisona (') - Plaskine neomicina (') - Creanolona (tópica) - Poly pred (gotas) - Decadran neomicina (gotas) - Pomada antibiòtica Liade (tópica) - Decoderm trivalente (tópica) - Pomada oc hidroc Neomic (') - Deltacina (') - Positon (') - Derbitan antibiòtico (v.o) - Rino dexa (gotas) - Dermosome tri antibiòtico (tópica) - Rinobanedif (tópica) - Dermo hubber (') - Rinoblanco dexa antibiòtico (') - Dermomycosa talco (') - Rinovel (') - Edifaringen (vo) - Spectrocina (') - Flodermol (tópica) - Statrol (gotas) - Fludronef (') - Sulfintestin neomicina (vo) - Fludronef

oftálmico (tópica) - Synalar nasal (gotas/tópica) - FML Leo (gotas) - Synalar neomicina (tópica) - Gingilone (tópica) - Synalar otico (gotas) - Grietalgen hidrocort (') - Tisuderma (tópica) - Intradermo cort ant fung (') - Tivitis Llorens (gotas) - Iruxol neo (') - Trigon tòpico (tópica) - Leuco Hubber (tópica) - Tulgrasum antibiòtico (') - Linitul antibiotico (') - Vacuna antirubeola MSD (sc) - Liquipom dexta ant (') - Vacuna triple MSD (sc) - Maxitrol (gotas) - Vinciseptil otico (gotas) - Menaderm neomicina (tópica)

PAROMOMICINA: Toxicidad coclear y vestibular.

- Humatin (vo)

- TOBRAMICINA:

- Tobradex (tópica) - Tobrex (tópica)

VIOMICINA: Este principio activo no tiene ninguna especialidad comercializada en nuestro país.

POLIMIXINA

B:

- Bacisporin (tópica) - Panotile (gotas) - Blastoestimulina vaginal (') - Phonal (tópica) - Creanolona (') - Poly pred (gotas) - Dermisone tri antibiòtico (') - Pomada antibiòtica Liade (tópica) - Linitul antibiòtico (') - Statrol (gotas) - Liquipom dexta antib (') - Synalar nasal (gotas/tópica) - Maxitrol (gotas) - Synalar ótico (gotas) - Nasotic oto nasal (') - Terra cortil oti ofta (tópica) - Neocones (tòpica) - Terramicina tòpica Pfide (') - Oft cusi poliantib (') - Tesilix (') - Oftalmotrim (gotas) - Tivitis Llorens (gotas) - Oftalmowell (') - Tulgrasum antibiòtico (tópica) - Otix (') - Vinciseptil ótico (gotas) - Otoposporin (')

POLIMIXINA E: (colistina)

- Colimicina (v.o.)

VANCOMICINA:

- Distracin (vo/im) - Vancomicina combino Phar (i.v.)

RISTOCETINA: Este principio activo no tiene ninguna especialidad comercializada en nuestro país.

AMIKACINA:

- Amikacina Braun (iv) - Amikacina Medical (im/iv) - Amikacina Normon (') - Biclin (im/iv) - Kanbine (')

NETILMICINA:

- Dalinar (im/iv) - Netrocin (')

2. OTROS ANTIBIÓTICOS OTOTÓXICOS

ERITROMICINA: (macrólido). Afectación de forma predominante cocleara todas las frecuencias, generalmente reversible. Efecto adverso poco frecuente y se ha descrito para cualquier vía de administración.

- Bronsema (vo) - Eritroveinte (vo) - Bronsema espectorante (vo) - Ery max (') - Eritromicina Estedi (') - Lagarmicina (') - Erifoscin (vo) - Neo iloticina (vo/gotas) - Eritrogobens (') - Pantomicina (vo/im/iv) - Oft Cusi eritromicina (gotas) - Tosdiazina (vo) - Tòpica: - Derpil – Loderm
- Eridosis - Loderm retinoico
- Euskin – Pantodrin
- Lederpax

CLARITROMICINA: (macrólido). Potencialment ototóxica. S'handescrit casos aislados.

- Bremon (vo/iv) - Klacid (') - Kofron (')

AZITROMICINA: (macrólido). Potencialmente ototóxica. Se handescrito casos aislados.

- Goxil (vo) - Toraseptol (') - Vinzam (') - Zentavion (') - Zitromax (')

DOXICICLINA: (tetraciclina).

- Cildox (vo) - Doxiten Bio (vo) - Clisemina (') - Doxiten enzimático (') - Docostyl (') - Duo Gobens (') - Dosil (') - Novelciclina (') - Dosil enzimático (') - Pulmotropic (') - Doxi Crisol (') - Retens (') - Doxi Sergo (') - Solupen (') - Doxiciclina Logogen (') - Solupen enzimático (') - Doxixlat (') - Sorciclina (') - Doxinate (') - Vibracina (') - Doxiten (') - Vibravenosa (iv)

MINOCICLINA: (tetraciclina). Toxicidad vestibular.(76%).

- Minocin (vo)

CLORANFENICOL: Sólo hay un caso descrito de afectación coclear.

CEFALEXINA: Dos casos descritos de toxicidad vestibular.

AMPICILINA: No hay casos descritos de ototoxicidad cuando se utiliza para infecciones extracraneales. Los casos descritos han sido en pacientes con meningitis y,

dado que la sordera es una secuela de la meningitis, la relación causal no se ha establecido.

TEICOPLAMINA: Un solo caso descrito de toxicidad coclear.

CLINDAMICINA: Se ha relacionado con tinnitus.

FURAZOLIDONA: Se ha relacionado con sordera y tinnitus.

SULFONAMIDAS: Se ha relacionado con tinnitus y vértigo.

METRONIDAZOL: Se ha relacionado con tinnitus.

ÁCIDO NALIDÍXICO: Toxicidad vestibular.

COTRIMOXAZOL: Sordera en principio reversible.

GOTAS TÓPICAS: Estudios en animales han demostrado que aplicaciones en gotas tóxicas de antibióticos (gentamicina, neomicina, polimixina, estreptomina, cloranfenicol, eritromicina) pueden dañar estructuras del oído medio se ha sugerido una incidencia del 0,033%, y por lo tanto se considera mucho más nociva la existencia de pus en esta cavidad.

Por otra parte, dos estudios han demostrado resultados opuestos en cuanto a toxicidad coclear irreversible del propilenglicol, que se trata de un excipiente utilizado en gotas óticas de cloranfenicol.

No está demostrado tampoco que la clorhexidina o la povidona yodada utilizada como antiséptico local preoperatorio pueda dañar por difusión estructuras del oído medio e interno.

3. DIURÉTICOS

Se trata de una toxicidad predominantemente coclear (frecuencias altas y medias) súbita y que se recupera también al instante de suspender el tratamiento aunque hay algunos casos descritos de afectación permanente, raramente afecta al sistema vestibular. En el caso del ácido etacrínico, se ha valorado la incidencia entre un 7 y un 10 por 1.000 expuestos, de forma dosis - dependiente.

FUROSEMIDA:

- Furosemida Inibsa (im/ev) - Salidur (vo) - Seguril (vo/im/ev)

ÁCIDO ETACRÍNICO: no disponemos en nuestro país de ninguna especialidad con este principio activo.

BUMETANIDA:

- Farmadiuril (vo) - Fordiuran (')

PIRETANIDA

- Perbilen (vo)

TORASEMIDA:

- Dilutol (vo/iv) - Isodiur (') - Sutril (')

SALICILATOS

3. Se trata de una toxicidad coclear para todas las frecuencias, reversible y en la que están implicados todos los compuestos que contienen salicilatos, incluso se han descrito dos casos resultado de aplicaciones cutáneas. La incidencia general es de 11 por cada 1.000 expuestos, aunque tiene la relación con la dosis.

INDOMETACINA
ETODOLACTOL
METINNAPROXENO
FENOPROFENOÁCIDO
MEFENÁMICO
PIROXICAM
PRIQUAZONA

5. ANTIMALÁRICOS

QUININA:

- Brota rectal bals (tópica).

Hay una susceptibilidad individual (idiosincrática) para la toxicidad ótica tanto coclear (a bajas frecuencias) como vestibular, la afectación es severa pero reversible con la retirada del fármaco.

CLOROQUINA: Con su uso prolongado, puede aparecer toxicidad coclear y vestibular que con frecuencia es irreversible.

- Cloroquina Llorente (vo/ev/im/sc) - Resochin (vo)

HIDROXICLOROQUINA I PRIMAQUINA: Provocan sobre todo toxicidad vestibular. No están comercializados en nuestro país.

PRIMETAMINA:

- Daraprim (vo)

6. ANTINEOPLÁSICOS

MOSTAZA NITROGENADA: Causa toxicidad coclear y vestibular irreversible. No se encuentra actualmente en nuestro mercado.

BLEOMICINA:

- Bleomicina Almirall (im/iv/sc/intraleural)

Toxicidad a nivel del oído medio administrada de forma tópica o bien sistémica.

CISPLATINO: Se han notificado series con incidencias desde el 9 hasta el 90% de afectación coclear (elevadas frecuencias) y vestibular.

- Cisplatino Almirall (iv) - Cisplatino Ferrer Farma (') - Cisplatino Pharmacia (') - Neoplatin (') - Placis (') - Platistil (')

-

VINCRISTINA: Toxicidad coclear parcialmente reversible.

- Vincrisul (iv)

MISONIDAZOL: Toxicidad coclear, reversible total o parcialmente en un 52% en una serie de casos. No se encuentra comercializado en nuestro país.

CARBOPLATINO: Tiene un mínimo potencial ototóxico.

- Carboplatino Pharmacia (iv) - Ercar (') - Nealorin (') - Paraplatin Bristol Mayers (')
- Platinwas (')

CICLOFOSFAMIDA: Puede causar toxicidad cocleovestibular permanente.

- Genoxal (vo/iv)

IFOSFAMIDA:

- Tronoxal (iv)

METOTREXATO: Afectación cocleovestibular

- Emthexate (iv) - Metotrexato Almirall (') - Metotrexato Lederle (v.o/iv) - Metotrexato Pharmacia (iv) - Metotrexato Wassermann (')

DACTINOMICINA: Afectación cocleovestibular. No comercializado en nuestro país.

DROLOXIFENO: (derivado del tamoxifeno, acción anti - hormonal). Presenta toxicidad vestibular no comercializado en nuestro país.

7. BLOQUEADORES β - ADRENÉRGICoS:

PROPRANOLOL: Se ha asociado a alteraciones del oído interno poco severas y reversibles.

- Betadipresan (vo) - Betadipresan diu (') - Sumial (vo/iv)

PRACTOLOL: Puede ser causa de toxicidad coclear y también desordera de transmisión por afectación del oído medio. No se encuentra comercializado en nuestro país.

8. MISCELÁNEA: Otros principios activos o procedimientos habituales dentro de la terapéutica, que de forma muy ocasional se han asociado a ototoxicidad pero en los que el algoritmo de causalidad no está bien establecido.

- a) TERAPIA CON OXÍGENO HIPERBÁRICO: Puede causar pérdida de audición de transmisión por barotrauma del oído medio.
- b) VENTILACIÓN MECÁNICA CON PRESIÓN POSITIVA: En dos casos se describieron pérdida de audición por un mecanismo de ruptura timpánica.
- c) AGENTES ANESTÉSICOS, ANESTESIA EPIDURAL, PUNCIONES LUMBARES: Para los agentes anestésicos se ha descrito la ruptura de las membranas laberínticas para el óxido nítrico.

Por otra parte, con los procedimientos de anestesia epidural o bien punciones lumbares diagnósticas, se han descrito pérdida de audición sensorineural (a bajas frecuencias), asociándose a una disminución del volumen del líquido cerebroespinal, tratándose de un déficit transitorio.

d) VACUNAS:

VACUNA ANTITETÁNICA:

- Anatoxal te (im/sc) - Toxoide tetánico (')
- VACUNA TÉTANOS - DIFTERIA:
- Anatoxal dite (im/sc) - Divacuna (') - Anatoxal tedi (') - Ditanrix (') – Diftavax (')

VACUNA ANTIRRÁBICA:

- Vacuna antirrábica Merieux (sc)

e) OTROS PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS:

DESFERROXIAMINA: Afectación coclear máxima para altas frecuencias, con recuperación parcial y a veces completa, en un 25% de los expuestos.

- Desferin (iv/sc)
- DEXTROPROPOXIFENO: Se han documentado dos casos de afectación coclear y vestibular, en un caso fue irreversible.
- Darvon (v.o) - Deprancol (')

- NAPROXENO: Hay un solo caso documentado.

NORTRIPTILINA: Puede causar pérdidas de audición no detectables si no es mediante una audiometría, reversible a la retirada del fármaco.

IMIPRAMINA: Hay cuatro casos de toxicidad vestibular descritos, la plausibilidad quedaba en entredicho por el hecho de que en los trastornos depresivos se pueden referir tinnitus.

PROPILTIOURACIL: Hay un solo caso descrito de afectación coclear unilateral.

BROMOCRIPTINA: En tres casos descritos de toxicidad coclear para altas frecuencias y de forma reversible.

QUINIDINA: Afectación vestibular y coclear.

- Cardioquine (v.o) - Longacor Nativelle(')

DANTROLENO: Hay un solo caso descrito, pero de dudosa plausibilidad.

VERSIÓN EN CASTELLANO: a ototoxicidad inducida por fármacos generalmente afecta al oído interno y se puede expresar como toxicidad coclear (tinnitus y pérdida de audición) o bien como toxicidad vestibular (náuseas, vértigo, ataxia y vómitos). Por otra parte, esta alteración puede ser permanente o bien recuperarse una vez retirado el agente nocivo.

Con el fin de etiquetar un medicamento como ototóxico, es necesario que sea cuidadosamente estudiado desde los puntos de vista experimental y epidemiológico, y que el algoritmo de causalidad de Kark y Lasagna sea plausible (que incluye una secuencia temporal compatible, una plausibilidad biológica, un efecto ya conocido, una reexposición positiva, etc.).

Aunque no se conoce la incidencia de ototoxicidad inducida por medicamentos, estudios epidemiológicos en Estados Unidos han sugerido una incidencia de 1,6 a 3 casos por 1.000 pacientes tratados con cualquier fármaco.