

Vestibulopatía bilateral por ototoxicidad

Bilateral vestibulopathy of ototoxic etiology

Hernández Montero E

Fraile Rodrigo JJ

Marín Garrido C

Carmen Sampérez L

Ortiz García A

Servicio de ORL del Hospital
Universitario "Miguel Servet"
de Zaragoza

RESUMEN

El aumento en el número y agresividad de las infecciones, las múltiples resistencias farmacológicas que continúan apareciendo y la combinación de antibióticos aminoglucósidos con otros factores favorecedores de ototoxicidad, hacen que potencialmente muchos pacientes puedan sufrir inestabilidad o déficits de audición durante su administración. Presentamos un caso clínico visto en nuestro Servicio con los hallazgos videonistagmográficos.

PALABRAS CLAVE:

Ototoxicidad, vestibulopatía, vestibulotoxicidad, aminoglucósidos, sistema vestibular.

SUMMARY

The increasing number and aggressiveness of infections, the multiple pharmacologic resistencies that still are coming out and the combination of aminoglycoside antibiotics with other ototoxicity favouring factors, make that patients potentially may suffer from instability or audition deficit of ototoxicity origin. We present a case visited in our Department with the oculographic findings.

KEY WORDS:

Ototoxicity, vestibulopathy, vestibulotoxicity, aminoglycosides, vestibular system.

Introducción

El síndrome de vestibulopatía bilateral periférica fue descrito a finales de la década de los cuarenta por F.R.Ford debido al uso generalizado de la estreptomina como tuberculostático (1). La ototoxicidad debida a aminoglucósidos es la etiología identificable más frecuente de déficit vestibular bilateral (2). Sus manifestaciones clínicas principales son ataxia, oscilopsia, inestabilidad postural de la cabeza y un amplio rango de anomalías psicofísicas.

El diagnóstico clínico se basa únicamente en tests de función de los canales semicirculares: test calóricos y tests rotatorios (2).

Consideramos interesante recordar la posibilidad de presentación actual de este tipo de alteraciones que fueron muy frecuentes y hoy son mucho más raras.

Caso Clínico

Mujer de 51 años, alérgica a sulfamidas y con antecedente de carcinoma de mama que fue tratada quirúrgicamente mediante una cuadrantectomía izquierda hace ocho años. Fue diagnosticada de insuficiencia mitral severa no reumática por prolapso valvular hace 18 años. Al año del diagnóstico sufrió una endocarditis por Streptococo B hemolítico para la cual recibió tratamiento con estreptomina 0'5 g intramusculares cada 12 horas, cloxacilina 2 g intravenosos cada 4 horas y penicilina G 20 millones de unidades cada 24 horas. Este episodio le dejó como secuela una insuficiencia mitral residual entre moderada y grave y una miocardiopatía dilatada que requirió tratamiento con anticoagulación oral.

Hace dos años requirió ingreso por arritmia completa por fibrilación auricular (ACFA) no antigua. Ecográficamente se apreciaba un prolapso mitral importante con diámetro diastólico de 6,1 cm. con una fracción de eyección del 70%. Desde entonces estuvo en tratamiento con amiodarona, provastatina y zolpidem.

En el momento actual acude a urgencias por síndrome febril, náuseas, vómitos y palpitaciones. Cuando ingresa se encuentra de nuevo en ACFA. Se realizan hemocultivos aislándose Streptococo sanguis. La ecografía cardiaca es igual que la descrita anteriormente, sin imágenes de absceso o verrugas. En el exudado faríngeo se aísla flora habitual. Con el diagnóstico de posible endocarditis bacteriana se instauro tratamiento que se mantiene durante 25 días con vancomicina 1 g iv/12 horas y gentamicina 240 mg iv/24 horas. Al cabo de este tiempo comienzan a obtenerse valores de creatinina de 3,1 mg/dl y de urea de 74 mg/dl, estando la diuresis conservada. Es consultado el Servicio de Nefrología y pauta una dosis de vancomicina máxima de 450-500 mg según el aclaramiento de creatinina y el peso de la paciente, así como una reducción progresiva al cabo de diez días de tratamiento. Lo mismo hace con la gentamicina, que es administrada a dosis de 20 mg/ 8 horas.

Sólo dos días antes de estas analíticas la paciente había comenzado con inestabilidad que se va haciendo más intensa, sensación vertiginosa y oscilopsia. La inestabilidad en el momento del diagnóstico es continua y empeora con los movimientos de la cabeza, asociándose con náuseas y vómitos, sin hipoacusia ni acúfenos. La prueba de Romberg es muy inestable con lateropulsión a los dos lados. La audiometría es casi normal (Fig.1) y el videonistagmograma detecta los siguientes resultados (Fig.2):

- Test de sacadas horizontal y vertical normales.
- Test de seguimiento lento horizontal normal y vertical irregular.

- Test optocinético horizontal y vertical normales.
- No existe nistagmus espontáneo ni posicional.
- Test rotatorio: hipoexcitabilidad bilateral. Sin fijación: respuestas nistágmicas en los dos sentidos; con fijación: registro a base de ondas cuadradas.
- Test calórico: hipoexcitabilidad bilateral muy marcada, con reflectividad total de 3,1%/seg.

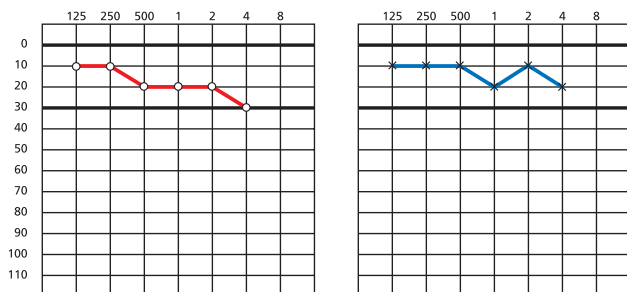


Figura 1: Audiometría tonal en la primera revisión.

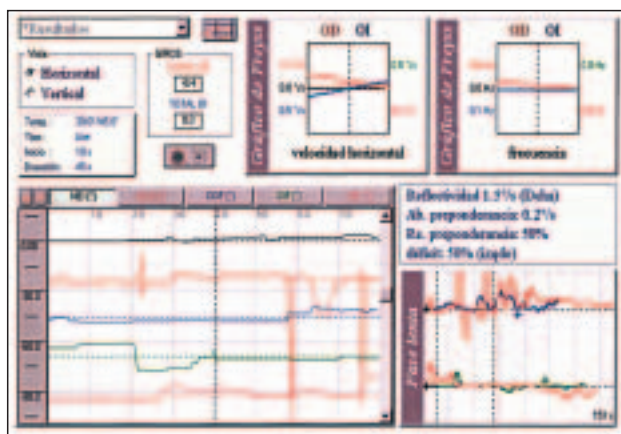


Figura 2: Videonistagmografía: Prueba calórica con hipofunción bilateral con un descenso en la reflectividad muy marcado.

Se concluye pues que existe una hiporreflexia bilateral.

Tras establecer el diagnóstico de hipofunción vestibular bilateral por ototoxicidad vestibular medicamentosa se instauró tratamiento con sulpiride cada 12 horas durante 14 días y después se pautó betahistina como sedante vestibular 3 veces al día que se suspendió posteriormente. Mediante ejercicios de rehabilitación la paciente va adaptándose paulatinamente a la actividad cotidiana y se aproxima cada vez más a una vida social normal.

Discusión

Fue con el masivo empleo de la estreptomycinina como tuberculostático a finales de la década de los cuarenta cuando apareció el término "ototoxicidad", convirtiéndose el uso de aminoglicósidos en la primera causa identificable de vestibulopatía periférica bilateral.

Los aminoglicósidos se distribuyen ampliamente por todos los fluidos extracelulares. El 50% se excretan inalterados por filtración glomerular, y sus niveles se mantienen elevados si existe insuficiencia renal, como ocurre en nuestra paciente. Se han descrito casos de ototoxicidad de gentamicina tras instilación tópica en el oído perforado (3)

Se han comprobado daños en las células ciliadas tipo I antes que en las de tipo II. Los elementos de sostén y el nervio vestibular se afectan mínimamente (1).

Los aminoglicósidos tienen una toxicidad vestibular o coclear selectiva. Así, la gentamicina, tobramicina y sulfato de estreptomycinina son principalmente vestibulotóxicos y muy poco cocleotóxicos vía parenteral, por lo que se usan ampliamente por esta vía. La dihidroestreptomycinina, la kanamicina, la neomicina y la amikacina son mayoritariamente cocleotóxicos. Al ser la gentamicina un aminoglicósido principalmente vestibulotóxico, los controles audiométricos pre y post tratamiento no constituyen un adecuado método para la detección precoz de ototoxicidad (3).

Existen una serie de factores favorecedores:

- Intolerancia individual (4, 5).
- Potenciación de efectos: la insuficiencia renal, la hipertermia, otros ototóxicos (furosemida, ácido etacrínico, cisplatino, antipalúdicos) y la exposición previa a aminoglicósidos (como es el caso de nuestra paciente) pueden favorecer la aparición de efectos indeseables (4, 6).
- Dosificación: El factor más importante para la aparición de ototoxicidad es la dosis total (7).
- Envejecimiento.

Los principales síntomas de la vestibulopatía adquirida bilateral son la ataxia y la oscilopsia. Las manifestaciones clínicas pueden ser agudas o insidiosas dependiendo del proceso patológico. Después de daño grave repentino, como en la ototoxicidad de la estreptomycinina, se produce una inestabilidad de instauración brusca, a veces en forma de vértigo o de sensación de inclinación, indicando ambos síntomas lesiones asimétricas al principio. Con el transcurso de las horas o días da lugar a oscilopsia.

El test de Romberg es relativamente insensible para detectar el sutil desequilibrio que se asocia a este trastorno.

El test calórico es simple y efectivo para usarlo como método de detección precoz, encontrando una severa hipofunción vestibular bilateral. Sin embargo, la ausencia de respuesta no es patognomónica de vestibulopatía periférica, ya que pueden existir fallos técnicos y limitaciones biológicas.

La posturografía dinámica es útil para medir el grado de ataxia y para demostrar la necesidad de información visual o propioceptiva alternativa para controlar la bipedestación después de la pérdida de función vestibular, pero no proporciona información específica, aunque sí que se asocia cierto patrón con la hipofunción vestibular bilateral (2).

Los productos de distorsión de las otoemisiones acústicas constituyen un test audiológico muy eficaz como indicador precoz de daño coclear, dada su especificidad en la información frecuencial, incluso para frecuencias agudas.

Es un test objetivo y fácil de realizar que podría ser usado para monitorizar la ototoxicidad medicamentosa siempre que se disponga de un registro previo del paciente (8).

Se están investigando fármacos protectores contra la ototoxicidad de los aminoglucósidos o del cisplatino, como la fosfomicina, que compete con los primeros por los sitios reactivos de las membranas de las células ciliadas, disminuyendo su acúmulo intracelular (2).

Los aminoglucósidos catalizan la formación de radicales libres en una reacción hierro-dependiente. El 2-hidroxibenzoato (salicilato), puede actuar como un quelante del hierro y antioxidante, y protege efectivamente en la sordera inducida por gentamicina. El tratamiento combinado gentamicina-salicilato parece reducir significativamente el umbral auditivo de una sordera inducida por gentamicina desde más de 60 dB a menos de 20 dB (9).

El factor neurotrófico derivado de tejido cerebral administrado simultáneamente a la gentamicina minimiza el daño de las células ciliadas tipo II. El aumento en el número de estas células cuando se administra este factor neurotrófico después de producirse ototoxicidad es evidencia de la capacidad proliferativa del mismo (10). Se ha comprobado que la incorporación mediante un vector vírico del gen del factor neurotrófico en las células cocleares previo al tratamiento con aminoglucósidos en animales, disminuye la afectación de las células ciliadas debido a la sobreexpresión de dicho gen (11).

Después de que se produce la ototoxicidad, se desencadenan muchos mecanismos compensatorios en un esfuerzo por estabilizar los movimientos oculares durante el movimiento de la cabeza y así suprimir la oscilopsia: adaptación de las sacadas oculares y las sacudidas de la cabeza, uso del cuello y otras aferencias somatosensoriales, refuerzo del seguimiento ocular, movimientos de los ojos programados centralmente, etc. Además, el cerebro aprende a suprimir la indeseable imagen de movimiento a través de la retina, hecho de especial relevancia.

En un año estas pautas adaptativas llevan a una actividad personal óptima, siendo sólo un tercio de los pacientes adultos con hipofunción vestibular bilateral los que sufren oscilopsia permanente.

Conclusión

Los aminoglucósidos son antibióticos que, por la evolución de los procesos infecciosos y de las bacterias causantes son usados todavía frecuentemente en la práctica clínica.

Los efectos ototóxicos, sobre todo en asociación con factores favorecedores están bien demostrados, predominando en algunos (gentamicina) el efecto vestibulotóxico y en otros el coclear.

Debemos estar atentos al desarrollo de manifestaciones clínicas iniciales e incluso pensar en monitorizar la función cócleo-vestibular (otoemisiones acústicas, tests rotatorios o calóricos etc.) en pacientes sometidos a tratamientos agresivos o prolongados.

Bibliografía

- Hess, K: "Vestibulotoxic drugs and other causes of acquired bilateral peripheral vestibulopathy". En "Disorders of the vestibular system", Baloh, RW and Halmagyi, GM, Ed. Oxford, 1.996, 360-373.
- Merchant SN. A method for quantitative assesment of vestibular otopathology. *Laryngoscope* 1999; 109(10): 1560-9.
- Lancaster JL, Mortimore S, McCormick M, Hart CA. "Systemic absorption of gentamicin in the management of active mucosal chronic otitis media". *Clin Otolaryngol.* 1999; 24(5): 435-9.
- Riggs LX, Shofner WP, Shah AR, Young MR, Hain TC, Matz GJ. "Ototoxicity resulting from combined administration of metronidazole and gentamicin". *Am J Otol.* 1999; 20(4): 430-4.
- Casano RA, Johnson DF, Bykhovskaya Y, Torricelli F, Bigozzi M, Fischel-Ghodsian N. "Inherited susceptibility to aminoglycoside ototoxicity: genetic heterogeneity and clinical implications". *Am J Otolaryngol.* 1999; 20 (3): 151-6.
- Mencher GT, Novotny G, Mencher L, Gulliver M. "Ototoxicity and irradiation: additional etiologies of hearing loss in adults". *J Am Acad Audiol.* 1995; 6(5): 351-7.
- Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. "Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity". *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43(7): 1549-55.
- Orts Alborch M, Morant Ventura A, García Callejo J, Ferrer Baixauli F, Martínez Beneito MP, Marco Algarra J. "Monitorización de la ototoxicidad por fármacos con productos de distorsión". *Acta Otorrinolaring Esp* 2000; 51(5):387-395.
- Sha SH, Schacht J. "Salicylate attenuates gentamicin-induced ototoxicity". *Lab Invest.* 1999; 79(7): 807-13.
- Lopez I, Honrubia V, Lee SC, Chung WH, Li G, Beykirch K, Micevych P. "The protective effect of brain-derived neurotrophic factor after gentamicin ototoxicity". *Am J Otol.* 1999; 20(3): 317-24.
- Yagi M, Magal E, Sheng Z, Ang KA, Raphael Y. "Hair cell protection from aminoglycoside ototoxicity by adenovirus-mediated overexpression of glial cell line-derived neurotrophic factor". *Hum Gene Ther.* 1999; 10(5): 813-23.

Correspondencia

Dr. Jesús J. Fraile Rodrigo
Dr. Horno Alcorta, 25 - 4.º B
50004 ZARAGOZA
E-mail: jfraile@comz.org