

Artículo original

Ototoxicidad debida a ceftazidima tópica en otitis media crónica no colesteatomatosa

Manuel Félix Trujillo*

Resumen

OBJETIVO

Determinar si la administración de ceftazidima tópica disminuye la audición después del tratamiento en pacientes con otitis media crónica no colesteatomatosa.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, longitudinal, ambispectivo y analítico en el servicio de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza en México, DF, de enero de 1998 a septiembre del 2002. El grupo de estudio se formó con pacientes con diagnóstico de otitis media crónica no colesteatomatosa, que recibieron tratamiento ototópico con ceftazidima gotas. Se tomó en cuenta la edad, el sexo, el tiempo de evolución y la comorbilidad. Se realizó valoración audiológica antes del tratamiento tópico con un audímetro Madzen Minimate 602, y 30 días después se repitió la valoración. El análisis se realizó con SPSS 10.0.

RESULTADOS

Se estudiaron 50 pacientes y no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en el grado auditivo después de la administración del medicamento: $p > 0.48$, IC = 0.96-1.13 y RR de 1.1.

CONCLUSIONES

La aplicación ototópica de ceftazidima no produce disminución de la audición después del tratamiento.

Abstract

OBJECTIVE

To assess whether the administration of topical ceftazidime decreases hearing after treatment in patients with non-cholesteatomatous chronic otitis media.

MATERIAL AND METHOD

An observational, longitudinal, ambispective and analytical study was conducted at the otorhinolaryngology, and head neck surgical ward at the highly specialized medical unit of the La Raza General Hospital National Medical Center in Mexico City from January 1998 to September 2002. The study group was comprised by patients diagnosed with non-cholesteatomatous chronic otitis media that were administered ototopic treatment with ceftazidime drops. Age, gender, disease evolution and co-morbidity were controlled. A hearing test was done before and 30 days after treatment using a Madzen Minimate 602 brand audiometer. A statistical analysis was done using SPSS statistical software version 10.0.

RESULTS

50 patients were studied. No statistically significant differences were found in the degree of hearing after the administration of the drug: $p > 0.48$, CI: 0.96-1.13 and RR = 1.1.

CONCLUSIONS

The ototopical administration of ceftazidime does not produce a decrease in hearing after treatment.

Palabras clave:

ceftazidima, ototoxicidad.

Key words:

ceftazidime, ototoxicity.

* Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

Correspondencia: Dr. Manuel Félix Trujillo. Hospital General Centro Médico Nacional La Raza. Calzada Vallejo y Jacarandas s/n, colonia La Raza, CP 02990, México, DF.

Introducción

La otitis media crónica, sin colesteatoma, es una infección del oído medio que se manifiesta con otorrea, membrana timpánica perforada y duración de tres meses o más.^{1,2-6} La mayor prevalencia se observa en adultos jóvenes de 20 a 60 años; esta población es económicamente activa.³

Los patógenos aislados más comúnmente son: *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.^{1,2,4,7,8,9} La otorrea es difícil de disminuir debido a la resistencia bacteriana y a la imposibilidad de los antimicrobianos sistémicos para penetrar los tejidos óticos crónicamente inflamados.^{10,11} Las gotas óticas que contienen un antimicrobiano, con o sin un antiinflamatorio, se usan para tratar la otorrea aguda o crónica.^{9,12} Este tratamiento es más efectivo que el sistémico,^{1,4,10} ya que produce pocos efectos colaterales y es 80% más económico.^{1,10} El agente ótico tópico ideal debe mostrar actividad antimicrobiana efectiva y no debe ser ototóxico,¹⁰ lo cual ocurre casi exclusivamente en los tratamientos prolongados (más de 30 días) y de repetición.^{1,13,14,15}

Los antibióticos aminoglucósidos (Synalar® ótico) son muy efectivos para erradicar diversas bacterias gramnegativas, incluyendo *Pseudomonas*.^{4,10} Sin embargo, sus efectos colaterales ototóxicos limitan su uso sistémico en pacientes con otitis media supurativa crónica.¹⁰ Se puede afirmar que el riesgo de ototoxicidad es de 1 en 3,000 oídos tratados.^{5,10,19} A pesar de esto, se consideraron el estándar de oro para comparar la ototoxicidad.⁹⁻¹¹ La ceftazidima es una cefalosporina de tercera generación, con mayor cobertura contra gramnegativos, pero sobre todo contra *Pseudomonas aeruginosa*.^{18,19}

O'Donoghue en 1989 y Béghé en 1998 no demostraron lesión coclear después de administrar ceftazidima intravenosa. Se alcanzó de 15 a 62 mg/mL de ceftazidima en los líquidos del oído medio.^{19,20} En 1989, Brown aplicó a la

cavidad del oído medio de chinchillas 5 mL de una solución de ceftazidima al 10%. El único efecto secundario que hubo fue reacción inflamatoria reversible en 100% a las cuatro semanas después del tratamiento.¹⁵ Actualmente los datos demuestran que la aplicación de ceftazidima por vía intramuscular o intravenosa no produce ototoxicidad, incluso con concentraciones hasta de 60 mg/mL. En la bibliografía se carece de estudios que demuestren que este medicamento puede provocar daño en el oído medio o interno.^{12,14,15,18,20,21,22} Lo anterior, aunado a la resistencia que *P. aeruginosa* tiene a los antibióticos ototópicos convencionales, hace necesaria la investigación en agentes ototópicos alternativos.^{3,8,10}

El propósito de este estudio es determinar si la administración ototópica de ceftazidima produce disminución de la audición después del tratamiento en pacientes con otitis media crónica no colesteatomatosa. Lo anterior permitirá plantear inmediatamente un estudio con mayor solidez metodológica.

Material y métodos

El estudio fue observacional, longitudinal, ambispectivo y analítico.

Se estudiaron 50 pacientes tratados con ceftazidima, con diagnóstico de otitis media crónica no colesteatomatosa, de enero de 1998 a septiembre del 2002, en el servicio de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello del centro otológico de tercer nivel de atención del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social en México, DF.

El estudio se evaluó y lo aprobó el Comité de Ética e Investigación del hospital. Toda la información se obtuvo de los expedientes clínicos. El diagnóstico de otitis media crónica no colesteatomatosa se definió como una infección del oído medio que se manifiesta con otorrea, tiene duración de tres meses o más y el oído tiene membrana timpánica

perforada.^{1,2,3} Se calculó el tamaño de la muestra de acuerdo con el grado auditivo después del tratamiento. Se definió como el umbral mínimo obtenido en cada una de las frecuencias de vía ósea y aérea, y como el porcentaje de discriminación fonémica a los 20, 40, 60, 80, 100 y 120 dB. Se utilizó alfa unilateral de 0.05, beta de 0.10, efecto esperado de 10 dB y desviación estándar de 9.0 dB.^{16,17}

Se incluyeron hombres y mujeres entre 15 y 70 años, con otitis media crónica no colesteatomatosa. El tratamiento consistió en ceftazidima vía ototópica, tres gotas cada 8 horas (49.95 mg) durante 10 días y no más de 15. Los pacientes tenían que carecer de tratamiento con antibióticos sistémicos o tópicos al menos dos semanas previas a la primera valoración audiológica, la cual fue cegada y se realizó antes del tratamiento y treinta días después (audiometría y logaudiometría con audiómetro marca Madzen Minimate 602, e impedanciómetro AZ7 Interacoustic). Se eliminaron del estudio los pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades de origen inmunológico y dislipidemias. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 8.0. Se cuantificaron frecuencias absolutas y relativas, se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión y, de acuerdo con los valores de sesgo y curtosis, se utilizó la prueba de la t de Student para muestras dependientes. Además, se valoraron los efectos debidos al tratamiento con la prueba de la ji al cuadrado.

Resultados

Se incluyeron 50 pacientes y sus características se muestran en el cuadro 1.

La comparación del grupo antes y después del tratamiento permitió comprobar que no existe diferencia estadísticamente significativa en ninguna frecuencia de 125 a 8,000 Hz en la vía aérea y de 250 a 4,000 Hz en la ósea: $p < 0.008$ y $p < 0.007$, respectivamente (IC 95% = 0.46-2.94, 0.52-3.08, cuadros 2 y 3).

Cuadro 1. Características sociodemográficas del grupo de estudio (n = 50)

Sexo	Femenino	13
	Masculino	13
Edad	Media	40.08
	± DS	13.08
UAPT (dB)	Media	40.43
	± DS	18.62
UOPT (dB)	Media	23.96
	± DS	9.22
Comorbilidad	Hta	5
	Ninguna	21

UAPT: umbral aéreo pretratamiento; UOPT: umbral óseo pretratamiento; dB: decibeles; DS: desviación estándar.

Cuadro 2. Análisis del umbral auditivo en la vía aérea y ósea en el grupo de estudio con ceftazidima ototópica antes y después del tratamiento

Umbral y grupo		Media (dB)	± DS	p	IC al 95%
UAPT	Ceftazidima	40.43	18.62	> 0.65	13.60 - 6.86
UAPOT	Ceftazidima	38.57	18.09	> 0.91	- 15.52 - 5.05
UOPT	Ceftazidima	23.96	9.22	> 0.88	- 5.57 - 5.16
UOPOT	Ceftazidima	23.30	9.45	> 0.74	- 6.06 - 4.76

dB: decibeles; DS: desviación estándar; p: t para muestras independientes; IC: intervalo de confianza al 95%; UAPT: umbral aéreo pretratamiento; UAPOT: umbral aéreo postratamiento; UOPT: umbral óseo pretratamiento; UOPOT: umbral óseo postratamiento.

El análisis de la pérdida auditiva, de la vía aérea y ósea, demostró que ningún paciente perdió audición, de acuerdo con la prueba exacta de Fisher ($p > 0.48$, RR = 1.10, IC 95% = 0.96-1.13). El análisis de efectos colaterales demostró que ocho pacientes (16%) refirieron vértigo antes del tratamiento y después ya no lo tuvieron: $p < 0.001$, RR = 3.5 (IC 95% = 1.13-1.99).

Discusión

La otitis media supurativa crónica, sin colesteatoma, se define como la infección del oído medio que se manifiesta con otorrea, con duración de tres meses o más y en un oído que tenga la membrana timpánica perforada.^{1,2,3,5,6} En este

estudio no se encontró predominio por algún sexo; sin embargo, como lo señala la bibliografía, la edad más afectada en promedio es la de 40 años (± 13), la cual es económicamente activa.³ Además, se encontró que el umbral auditivo aéreo antes del tratamiento fue de 40 dB (± 18) y 24 dB (± 9.22) en el umbral auditivo óseo. Esto se explica por el tiempo de evolución del padecimiento, es decir, a mayor tiempo de evolución mayor pérdida de audición. En este estudio se encontró tiempo de evolución de 15.58 años (± 6.36).

O'Donoghue en 1989 y Béghé en 1998 demostraron que la ceftazidima en los líquidos de oído medio, posterior a la administración intravenosa, no

mostraba datos de lesión coclear.^{19,20} Brown, en 1989, aplicó a la cavidad del oído medio de chinchillas una solución de ceftazidima al 10% y sólo observó una reacción inflamatoria reversible en 100% de los pacientes, cuatro semanas después del tratamiento. Al igual que estas investigaciones, en este estudio no se demostró lesión coclear debida a la aplicación de ceftazidima por vía ototópica; sin embargo, se encontró que el vértigo disminuye en 100% de los pacientes, a quienes se les trata el proceso infeccioso en forma ototópica. Lo anterior puede deberse al espectro amplio y específico de este antibiótico contra *Pseudomonas*. Actualmente, los datos demuestran que la aplicación de ceftazidima por vía intramuscular, intravenosa u ototópica no produce ototoxicidad.^{12,14,15,18,20-22} Sin embargo, todavía se requiere un estudio de mayor solidez metodológica (ensayo clínico controlado), que compruebe los resultados de este estudio y permita responder, con mayor detalle, a preguntas acerca de la susceptibilidad de los gérmenes, el tiempo de control del proceso infeccioso, características de la mucosa, efecto del tratamiento quirúrgico, entre otras.

Conclusiones

La aplicación de ceftazidima por vía ototópica, a dosis de 49.95 mg (tres gotas) tres veces al día, no disminuye el grado de audición después del tratamiento en pacientes con otitis media crónica no colesteatomatosa.

En este estudio, con el uso de ceftazidima no se manifestó otalgia, prurito ótico, cefalea ni vértigo.

Referencias

1. Morden N, Berke E. Topical fluoroquinolones for eye and ear. *Am Fam Physician* 2000;62(8):1870-6.
2. Esposito S, D'Errico G, Montanaro C. Topical and oral treatment of chronic otitis media with ciprofloxacin. *Arch Otolaryngol Head Neck*

Cuadro 3. Audición por frecuencia vía aérea y ósea antes y después del tratamiento con ceftazidima tópica (n = 50)

	125		250		500		1,000		2,000		4,000		8,000	
	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS	M	DS
Aéreo antes	40.70	18.63	44.00	20.03	43.70	18.95	39.20	18.02	37.20	16.97	44.20	21.08	45.40	21.45
Aéreo después	40.30	19.64	43.40	20.98	42.00	19.61	37.40	17.68	37.30	17.30	43.00	21.00	44.20	21.29
Óseo antes			19.90	8.89	23.50	11.70	23.20	10.92	26.40	10.30	27.30	12.79		
Óseo después			20.10	8.78	22.20	10.89	22.80	10.79	25.90	9.93	27.10	12.46		

M: media, DS: desviación estándar.

- Surg 1990;116:557-9.
- Brownlee R, Hulka G, Prazma J, Pillsbury H. Ciprofloxacin. Use as a topical otic preparation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118:392-6.
 - Dohar J, Cuneyt A, Rose E, et al. Treatment of chronic suppurative otitis media with topical ciprofloxacin. Ann Otol Rhinol Laryngol 1998;107:865-71.
 - Alper C, Dohar J, Gulhan M, et al. Treatment of chronic suppurative otitis media with topical tobramycin and dexamethasone. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:165-73.
 - Kiris M, Berktaş M, Egeli E, Kutluhan A. The efficacy of topical ciprofloxacin in the treatment of chronic suppurative otitis media. Ear Nose Throat J 1998;77(11):904-9.
 - Esposito S, Noviello S, D'Errico G, Montanaro C. Topical ciprofloxacin vs intramuscular gentamicin for chronic otitis media. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118:842-4.
 - Aslan A, Altuntas A, Titiz A, et al. A new dosage regimen for topical application of ciprofloxacin in the management of chronic suppurative otitis media. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;118:883-5.
 - Lancaster JL, Makura ZGG, Porter G, McCormick M. Topical aminoglycosides in the management of active mucosal chronic suppurative otitis media. J Laryngol Otol 1999;113:10-12.
 - Fradis M, Brodsky A, Ben-David J, et al. Chronic otitis media treated topically with ciprofloxacin or tobramycin. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:1057-60.
 - Green J, Ed S, Lappin P, Curley A, De Carpentier JP. Systemic absorption of gentamicin ear drops. J Laryngol Otol 1997;111:960-2.
 - Jinn TH, Kim P, Russel P, et al. Determination of ototoxicity of common otic drops using isolated cochlear outer hair cells. Laryngoscope 2001;111:2105-8.
 - Claes J, Van de Heyning P, Creten W, Van Hoof M. Side effects of repeated ototopical application of fosfomicin. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118:951-5.
 - Meyerhoff W, Wruight C. Ototoxicity of otitis drops applied to the middle ear in chinchilla. Am J Otolaryngol 1984;5:166-76.
 - Brown OE, Wright CG, Edwards LB, Meyerhoff WL. The ototoxicity of ceftazidime in the chinchilla middle ear. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989;115(8):940-2.
 - Sackett LD, Haynes RB, Tugwell P. Cumplimiento en epidemiología clínica. New York: Little, Brown and Company, 1985;pp:259-88.
 - Hulley S. Diseño de la investigación clínica: Un enfoque epidemiológico. Barcelona: Doyma, 1993.
 - Indudaran R, Ashraful J, Subramania A. Antibiotic in chronic suppurative otitis media: a bacteriologic study. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108:440-5.
 - Bégué P, Garabédian E, Bertrand C, et al. Penetration of ceftazidime into middle ear fluid in children with otitis media with effusion. Laryngoscope 1998;108:662-4.
 - O'Donoghue M, Green HT, McKenzie JJ, et al. Ceftazidime in middle ear fluid. J Antimicrob Chemother 1989;23:664-6.
 - Sun AH, Parnes LS, Freeman DJ. Comparative perilymph permeability of cephalosporins and its significance in the treatment and prevention of suppurative labyrinthitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996;105:54-7.
 - Gracia VP, Asenjo VP. Are some ear drops ototoxic or potentially ototoxic? Acta Otolaryngol 2001;121:565-8.