

Artículo original

Principales hallazgos electronistagmográficos en pacientes con diagnóstico de vestibulopatía por fármacos ototóxicos sistémicos

José Antonio Pirrón Lozano,* Ivonne Cárdenas Velásquez**

Resumen

OBJETIVO

Dar a conocer los principales hallazgos de la electronistagmografía (ENG) de pacientes con daño vestibular causado por fármacos ototóxicos sistémicos.

DISEÑO

Estudio clínico retrospectivo no experimental, longitudinal y de casos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un muestreo no aleatorio en el cual se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de vestibulopatía por ototóxicos sistémicos a quienes se les habían realizado estudios de electronistagmografía entre diciembre de 2004 y diciembre de 2007 en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital Juárez de México.

RESULTADOS

Se estudiaron 48 casos. De acuerdo con la electronistagmografía, los parámetros más afectados fueron: las pruebas térmicas en 92.5%, el giro optovestibular en 90% y el giro vestibular puro en 90%. Los fármacos vinculados fueron: gentamicina (51.4% de los casos), cisplatino (25.7%), amikacina (20%) y rifampicina con isoniazida (R+H, 2.8%). En 7.5% de los pacientes, los hallazgos de la electronistagmografía fueron normales, a pesar del cuadro clínico positivo, mientras que en 5% se observaron alteraciones en un patrón distinto. La electronistagmografía fue anormal en 92.5% de los sujetos y normal en el 7.5% restante.

CONCLUSIÓN

En este estudio, los principales hallazgos en la electronistagmografía fueron: giro optovestibular anormal, giro vestibular puro deprimido bilateral y pruebas térmicas con paresia canalicular bilateral. Este patrón se observó en 87.5% de los casos.

Palabras clave:

aminoglucósidos, cisplatino, electronistagmografía, gentamicina, ototoxicidad, vestibulopatía.

Abstract

OBJECTIVE

To communicate the main electronystagmographic findings in patients with vestibular damage by systemic ototoxic drugs.

DESIGN

Clinical, non experimental, longitudinal, retrospective and case study.

MATERIAL AND METHOD

We included all patients diagnosed with systemic ototoxic vestibulopathy who underwent electronystagmographic tests from December 2004 to December 2007 by the department of otorhinolaryngology of the Hospital Juarez.

RESULTS

Forty-eight cases were reviewed. Electronystagmographic parameters most affected were: caloric responses (T°) in 92.5% of the cases, opto-vestibular test (OVT) in 90% and pure vestibular test (PVT) in 90%. Associated drugs were gentamicin in 51.4%; cisplatin in 25.71%; amikacin in 20%; and rifampicin + isoniazid (R+H) in 2.8%. In 7.5% of the cases, findings on the electronystagmography (ENG) were normal despite positive clinical data. In 5% of the cases, the alterations in ENG showed a different pattern. Electronystagmographic studies were abnormal in 92.5% of the patients and normal in 7.5%.

CONCLUSION

The main electronystagmographic alterations found in this study were: bilateral abnormal OVT, depressed PVT and T° with bilateral paresis. This pattern was present in 87.5% of the cases.

Key words:

aminoglycosides, cisplatin, electronystagmography, gentamicin, ototoxicity, vestibulopathy.

Introducción

El daño del oído interno causado por fármacos es muy común. En muchos países en desarrollo, donde se prescriben con frecuencia medicamentos como los aminoglucósidos para el tratamiento de neumonías, diarrea y tuberculosis, la incidencia de ototoxicidad es alta. Los médicos generales y especialistas deben reconocer que los fármacos ototóxicos pueden causar daño auditivo significativo y, en muchos casos (poco diagnosticados), toxicidad vestibular.¹

Con la introducción del primer aminoglucósido (la estreptomicina) en 1944 por Waxman, quien obtuvo el premio Nobel por este descubrimiento, surgió una nueva era en la antibioticoterapia para el manejo de la tuberculosis. Desafortunadamente, Hinshaw y Feldman, de la Clínica Mayo, descubrieron un número significativo de pacientes que sufrían toxicidad vestibular provocada por este fármaco. Algunos años después, un análogo de la estreptomicina, la dihidroestreptomicina, se usó con el propósito de reducir la ototoxicidad ocasionada por la estreptomicina; sin embargo, se observó que incrementaba la incidencia de cocleotoxicidad, motivo por el cual dejó de comercializarse. Otros aminoglucósidos que surgieron posteriormente, como la kanamicina y la neomicina, indujeron tasas inaceptables de cocleotoxicidad cuando se administraron de manera sistémica, por lo que se descontinuaron casi por completo. Tiempo después se comprobó que un nuevo aminoglucósido, la gentamicina, produjo una incidencia de vestibulotoxicidad de sólo 3%; por esta razón, comenzaron a desarrollarse otros fármacos de esta familia, como la netilmicina, la tobramicina y la amikacina. De hecho, la netilmicina se considera el aminoglucósido menos ototóxico disponible.² Se supone que la predisposición al daño auditivo por aminoglucósidos está determinada genéticamente. La acción sinérgica de los aminoglucósidos con los diuréticos de asa se relaciona con una mayor incidencia de ototoxicidad.^{1,3}

También deben tomarse en cuenta agentes quimioterapéuticos como el cisplatino, el cual induce un grado moderado de ototoxicidad, con la consecuente pérdida bilateral permanente

de la audición. El cisplatino, un agente quimioterapéutico comúnmente administrado para tratar el cáncer de cabeza y cuello, es conocido por causar pérdida auditiva bilateral e irreversible de tipo sensorineural. Las evidencias sugieren que la reducción de glutatión secundaria a la producción de radicales libres provoca daño a las células ciliadas.^{1,4}

Los dos fármacos ototóxicos más prescritos en la actualidad son la gentamicina (fármaco principalmente vestibulotóxico) y el cisplatino.^{1,5}

Vestibulotoxicidad

En general, los trastornos vestibulares periféricos afectan más frecuentemente a personas menores de 50 años; en sujetos mayores de 75 años, son más comunes los trastornos centrales del equilibrio.¹ La respuesta fisiológica al cambio en la orientación de la cabeza es el movimiento ocular en dirección igual y opuesta, manteniendo así la estabilidad visual y el enfoque. A esta respuesta se le conoce como reflejo vestibuloocular. Las estructuras dentro de los laberintos sensoriales derecho e izquierdo trabajan en espejo. Cuando se mueve la cabeza, aumenta la acción aferente de un nervio vestibular y disminuye la del nervio contralateral.⁶

El daño vestibular puede ser súbito, progresivo, fluctuante, uni o bilateral. En el caso de la ototoxicidad, el daño más frecuente es la pérdida de inicio gradual y bilateral, aunque existen casos de pérdida súbita bilateral. Los signos y síntomas dependen del tiempo y la gravedad del daño al sistema vestibular periférico. La tasa de progresión de la lesión, el grado o extensión de la misma y el tiempo que tarda la compensación central determinan los síntomas. La compensación es un proceso de recuperación normal que ocurre de manera temprana después de una lesión vestibular. La gravedad de los signos y síntomas asociados con la lesión periférica del vestíbulo se minimizan mediante el proceso de compensación central. Este proceso requiere un cerebro intacto y funcional integrado con las vías vestibulares periféricas, y se estimula y facilita mediante el movimiento activo de la cabeza bajo condiciones visuales (rehabilitación vestibular).^{1,7}

* Médico otorrinolaringólogo egresado del Hospital Juárez de México.

** Médico adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Audiología del Hospital Juárez de México.

Correspondencia: Dr. José Antonio Pirrón Lozano. Arboleda de la Hacienda núm. 7A, col. Las Arboledas, Atizapán de Zaragoza, Estado de México, CP 52950.

Correo electrónico: joseantoniopirron@hotmail.com, drpirronotorrino@gmail.com

Recibido: mayo, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Pirrón-Lozano JA, Cárdenas-Velásquez I. Principales hallazgos electronistagmográficos en pacientes con diagnóstico de vestibulopatía por fármacos ototóxicos sistémicos. An Orl Mex 2010;55(4):121-126.

Lesión de origen rápido: la lesión vestibular bilateral provoca disminución simétrica de la actividad tonal de cada laberinto hacia el tallo cerebral. Los síntomas primarios son provocados por la reducción de la sensibilidad vestibular a los movimientos de la cabeza y a la posición gravitacional, lo que da como resultado ineficacia del reflejo vestibuloocular. El rastreo pendular y los sistemas optocinéticos no se afectan por la disfunción vestibular, incluso es posible mantener el enfoque visual durante los movimientos cefálicos de baja velocidad.

Es indispensable que el reflejo vestibuloocular esté intacto para mantener una agudeza visual adecuada durante los movimientos rápidos de la cabeza; cuando no ocurre así, estos movimientos provocan un desplazamiento del campo visual en la retina, lo que afecta la agudeza visual. Cuando la función vestibular es normal, la ganancia del reflejo vestibuloocular es cercana a 1. Cuando el tono vestibular bilateral es inadecuado para mantener dicha ganancia, los pacientes experimentan desajustes visuales y sensación de cabeza ligera. La visión borrosa y el desequilibrio predominan con los movimientos cefálicos rápidos o cuando se limita el estímulo visual.^{1,4,5} Se requieren mecanismos cerebelosos compensatorios para ajustar la ganancia del reflejo vestibuloocular en respuesta a la sensibilidad laberíntica alterada. Los síntomas de pérdida vestibular parcial generalmente se alivian en pocos días. La compensación del cerebro no es capaz de ajustar pérdidas vestibulares totales o casi totales, así que los pacientes sufren alteraciones visuales severas con los movimientos de cabeza (oscilopsia).^{4,6}

Lesión de inicio gradual: provoca pocos síntomas debido a los mecanismos cerebelosos compensadores en el nódulo y el flóculo. Los síntomas se manifiestan cuando hay pérdida total o casi total de la sensibilidad vestibular. No predominan los disturbios visuales ni la sensación de cabeza ligera u oscilopsia.^{1,4,5}

Pruebas electrofisiológicas

El equilibrio se mantiene a través de una interacción compleja de la información vestibular, visual y somatosensorial. La alteración de cualquiera de estos sistemas ocasiona desequilibrio y mareo.¹

Existen diversos estudios para valorar el equilibrio, como la electronistagmografía, las pruebas rotatorias, la posturografía dinámica computada, los potenciales evocados miogénicos vestibulares y la dinámica de la agudeza visual.⁵ El principal método utilizado para analizar la función del equilibrio es la electronistagmografía, la cual consiste en una serie de pruebas vestibulares y oculomotoras.^{1,8-10}

El nistagmo es el movimiento ocular primario medido, y se define por su dirección (horizontal, vertical o torsional) y velocidad (grados por segundo). La dirección se determina

por el componente rápido, y la velocidad se calcula por el componente de la fase lenta.¹

Los hallazgos de la electronistagmografía que sugieren lesión central son:^{1,9,11} nistagmo espontáneo o posicional con pruebas térmicas normales, nistagmo de dirección cambiante independiente de los cambios del estímulo, falla en la supresión con la fijación visual, respuesta reducida o ausente con las pruebas calóricas sin antecedente de enfermedad laberíntica o del oído medio, resultados anormales en las sacadas oculares y rastreo pendular, especialmente con pruebas calóricas normales, e hiperactividad en las pruebas calóricas (pérdida de la compensación cerebelosa).

Los hallazgos que sugieren lesión periférica son: debilidad calórica unilateral, debilidad calórica bilateral con antecedente de enfermedad laberíntica o consumo de fármacos ototóxicos, nistagmo posicional con fatiga, supresión con la fijación visual y nistagmo de dirección fija.

Las pruebas rotatorias (optovestibular y vestibular puro) permiten monitorear los cambios de la función vestibular a través del tiempo, especialmente en pacientes con lesiones vestibulares bilaterales por ototoxicidad.¹² En general, en caso de ototoxicidad bilateral, los hallazgos electrofisiológicos de las pruebas de equilibrio serían:^{1,9,12} a) electronistagmográficos: ausencia de respuesta en las pruebas térmicas, y de nistagmo espontáneo o postural, pruebas oculomotoras normales (rastreo pendular y optoquinético); y b) pruebas rotatorias (optovestibular y vestibular puro): ganancia marcadamente reducida del reflejo vestibuloocular.

Delimitación del problema

¿Cuáles son las principales alteraciones electronistagmográficas en pacientes con diagnóstico de vestibulopatía causada por ototóxicos sistémicos?

Justificación del problema

En este estudio se propone dar a conocer de manera sencilla y práctica los principales hallazgos electronistagmográficos de los pacientes con daño vestibular causado por ototóxicos sistémicos. Éste es un padecimiento subdiagnosticado, ya que se considera que los análisis de gabinete necesarios para identificarlo son complejos o poco útiles.

Objetivo general

Identificar las principales alteraciones electronistagmográficas en pacientes con vestibulopatía por ototóxicos sistémicos.

Objetivos específicos

Corroborar que la alteración del reflejo vestibuloocular en pacientes con daño vestibular por ototóxicos es un indicador

de anomalías en las pruebas electrofisiológicas rotatorias (optovestibular y vestibular puro).

Comprobar que el rastreo pendular y el sistema optocinético son normales en estos individuos, ya que el funcionamiento de dichos sistemas no depende de la integridad del reflejo vestibuloocular.

Identificar cuáles son los fármacos ototóxicos que se vinculan con mayor frecuencia con el daño vestibular y su distribución por edad y género en esta población.

Hipótesis

Si existe una alteración del reflejo vestibuloocular en pacientes con daño vestibular por ototóxicos, la electronistagmografía rotatoria (optovestibular y vestibular puro) resultará alterada, a diferencia de las pruebas de rastreo pendular y optocinético, debido a que estos sistemas no dependen de la integridad de dicho reflejo.

Material y método

Se realizó un estudio clínico retrospectivo no experimental, longitudinal y de casos, en el cual se revisaron los expedientes y las pruebas electronistagmográficas de pacientes con vestibulopatía causada por ototóxicos sistémicos atendidos en el servicio de Otorrinolaringología y Audiología del Hospital Juárez de México de diciembre de 2004 a diciembre de 2007. El diagnóstico se estableció clínicamente por la asociación entre el antecedente del consumo de algún fármaco conocido por sus efectos ototóxicos y la aparición de síntomas como mareo, vértigo, inestabilidad u oscilopsia. Se recabaron datos como: sexo, edad, fármaco ototóxico asociado y todos los parámetros electronistagmográficos y sus posibles alteraciones.

Universo y tamaño de la muestra

Se llevó a cabo un muestreo no aleatorio en el cual se incluyeron 48 pacientes con diagnóstico de vestibulopatía por ototóxicos sistémicos, a quienes se les habían realizado estudios electronistagmográficos entre diciembre de 2004 y diciembre de 2007 en el servicio de Audiología y Otorrinolaringología del Hospital Juárez de México.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Los criterios de inclusión fueron: edad de 15 a 55 años, diagnóstico clínico de vestibulopatía causada por agentes ototóxicos sistémicos, y haber recibido hasta tres de estos agentes.

Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de vértigo por cualquier causa o inestabilidad de origen central o periférico, tener menos de 15 años y más de 55, haber recibido concomitantemente más de tres agentes ototóxicos sistémicos y padecer insuficiencia renal.

El criterio de eliminación fue la pérdida de seguimiento del paciente.

Resultados

De una muestra total de 48 pacientes, se excluyeron 7 (14.5%) y uno fue eliminado (2%) por pérdida de seguimiento. Las causas de exclusión fueron: vestibulopatía multifactorial, vértigo de origen central, administración de neomicina tópica, hidrops endolinfático y neuronitis vestibular (un paciente en cada caso, 2%), e insuficiencia renal (en dos sujetos, 4.1%).

De los 40 pacientes que quedaron, 25 (62%) eran mujeres. Los límites de edad eran 15 y 55 años, con una media de 36.25.

La ototoxicidad por fármacos se manifestó en el siguiente orden de frecuencia (Figura 1): gentamicina, 45% de los casos (18 pacientes); cisplatino, 22.5% (9 casos); amikacina, 20% (8 sujetos); 5-fluorouracilo con doxorubicina y ciclofosfamida, 5% (2 individuos); rifampicina con isoniazida, rifampicina y etambutol, 5-fluorouracilo con adriamicina y ciclofosfamida, 2.5% (1 paciente) cada combinación.

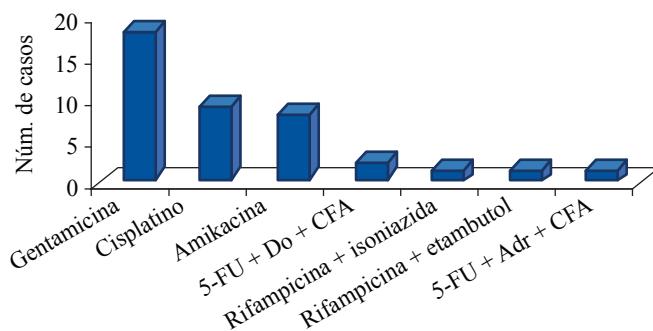


Figura 1. Ototoxicidad por fármacos. 5-FU: 5-fluorouracilo; Do: doxorubicina; CFA: ciclofosfamida; Adr: adriamicina.

Los parámetros electronistagmográficos más afectados en la vestibulopatía por ototóxicos sistémicos fueron: pruebas térmicas en 37 pacientes (92.5%), giro optovestibular en 36 (90%) y vestibular puro en 36 (90%). Los demás parámetros arrojaron datos normales en todos los casos (Figura 2). En 87.5% de los sujetos, los resultados fueron: sacadas oculares, nistagmo espontáneo, rastreo pendular, nistagmo optocinético y giro con fijación visual normales, giro optovestibular anormal o asimétrico, giro vestibular puro con depresión bilateral y pruebas térmicas con paresia canalicular bilateral (Cuadro 1 y Figura 3). Los fármacos relacionados con este padecimiento fueron: gentamicina (18 pacientes, 51.4%), cisplatino (9 casos, 25.7%), amikacina (7 casos, 20%) y rifampicina e isoniazida (1 paciente, 2.8%).

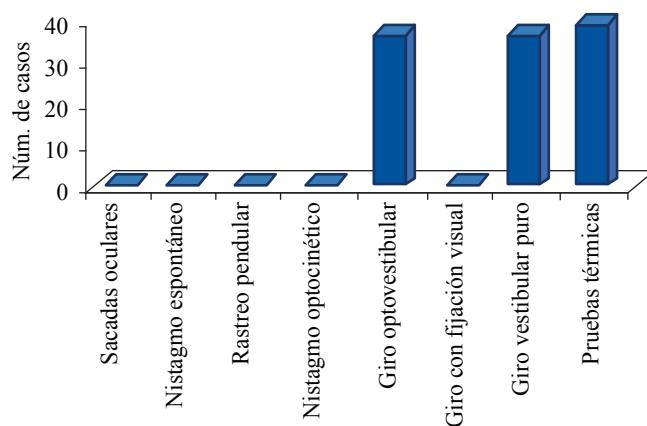


Figura 2. Parámetros afectados en la electronistagmografía.

En 7.5% de los casos (3 sujetos), los hallazgos de la electronistagmografía fueron normales, a pesar del cuadro clínico. Los fármacos causales fueron (Cuadro 1): rifampicina con etambutol (1 paciente, 33.3%) y 5-fluorouracilo con doxorubicina y ciclofosfamida (7 pacientes, 66.6%). En 5% de los sujetos, las alteraciones en la electronistagmografía siguieron un patrón distinto: 1 paciente (2.5%) tuvo paresia canalicular bilateral aislada inducida por 5-fluorouracilo con adriamicina y ciclofosfamida (Cuadro 1), y otro (2.5%) afección unilateral con giro optovestibular anormal, giro vestibular puro asimétrico y paresia canalicular derecha en las pruebas térmicas (relacionada con amikacina) [Cuadro 1].

La afección fue bilateral en 90% de los casos con alteraciones (36 pacientes) y unilateral en 2.5% (1 sujeto). Los estudios electronistagmográficos fueron anormales en 92.5% (37) y normales en 7.5% (3) de los sujetos.

Discusión

En 92.5% de los casos se observaron anomalías en las pruebas rotatorias y térmicas, lo que indica una afección del reflejo vestibuloocular. Este hecho contrasta con lo reportado en la bibliografía, en donde se describen estas alteraciones en todos los casos de vestibulopatía causada por ototóxicos sistémicos.⁸

Las pruebas de nistagmo optocinético y de rastreo pendular no mostraron alteraciones en ningún paciente (sistemas no dependientes del reflejo vestibuloocular), lo que coincide con lo publicado en la bibliografía médica.^{8,11}

En 7.5% de los casos, los hallazgos de la electronistagmografía fueron normales, a pesar del cuadro clínico, en tanto que en 5% se apreciaron alteraciones distintas a las esperadas.

Estos resultados podrían atribuirse a efectos adversos propios de los medicamentos administrados más que a un cuadro de ototoxicidad; sin embargo, es necesario realizar pruebas electronistagmográficas antes y después de la quimioterapia para poder descartar un efecto ototóxico real específicamente con antiflúmicos (rifampicina y etambutol) y con combinaciones quimioterapéuticas como 5-fluorouracilo con doxorubicina y ciclofosfamida.

También se sugiere establecer un manejo quimioprotector en pacientes que hayan recibido fármacos ototóxicos sistémicos, y analizar mediante pruebas electronistagmográficas el efecto protector de tal manejo.

Conclusiones

Las principales alteraciones encontradas en las electronistagmografías de los pacientes fueron: giro optovestibular anormal (asimétrico) y giro vestibular puro deprimido bilateral; en las pruebas térmicas se observó paresia canalicular bilateral. Este patrón se manifestó en 87.5% de los casos estudiados.

Cuadro 1. Patrón encontrado

Sacadas	Nistagmo espontáneo	Rastreo pendular	Nistagmo optocinético	Giro con fijación visual	Giro optovestibular	Giro vestibular puro	Pruebas térmicas
En 87.5% de los casos							
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Anormal	Depresión bilateral	Paresia canalicular bilateral
En 7.5% de los casos							
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
En 2.5% de los casos							
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Paresia canalicular bilateral
En 2.5% de los casos							
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Anormal	Asimétrico	Paresia canalicular derecha

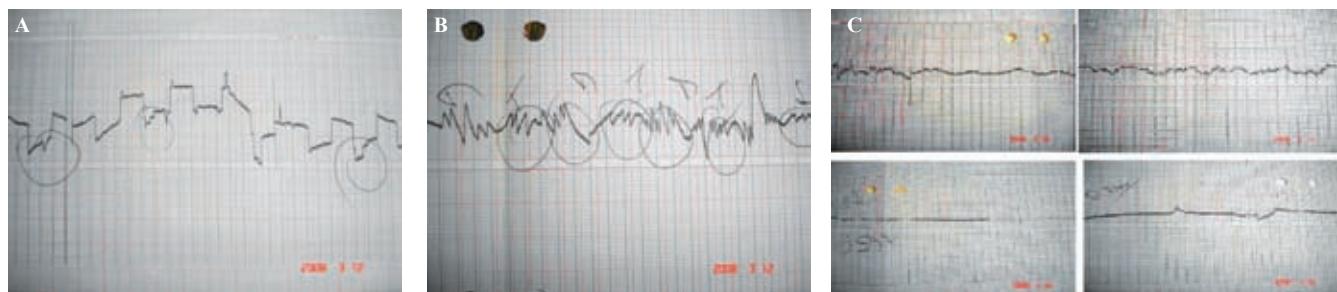


Figura 3. Alteraciones en la electronistagmografía de 87.5% de los casos. A) Giro optovestibular anormal. B) Giro vestibular puro deprimido bilateral. C) Paresia/arreflexia canalicular bilateral en pruebas térmicas.

Referencias

1. Bailey B. Head and neck surgery. Otolaryngology. 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2006;p:1917-1926,2201-2205,2295-2302.
2. Hinojosa R. Aminoglycoside ototoxicity: a human temporal bone study. *Laryngoscope* 2001;111:1797-1805.
3. Fee WE. Aminoglycoside ototoxicity in the human. *Laryngoscope* 1980;24:1-19.
4. Tange RA, Huizing EH. Hearing loss and inner ear changes in a patient suffering from severe gentamicin ototoxicity. *Arch Otorhinolaryngol* 1980;228:113-121.
5. Kahlmeter O, Dahlager JI. Aminoglycoside toxicity: a review of clinical studies between 1975-1982. *J Antimicrob Chemother* 1984;13(Suppl A):9-22.
6. Schwartz DWF, Tomilson RD. Physiology of the vestibular system. *Neurotology*. St. Louis: Mosby Year Book, 1994;p:59-98.
7. Haring RD, Simmons FB. Cerebellar defects detectable by electronystagmography calibration. *Arch Otolaryngol* 1973;98:14-17.
8. Rybak LP. Application of antioxidants and other agents to prevent cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope* 1999;109:1740-1744.
9. Teter DL. The electronystagmography test battery and interpretation. *Semin Hear* 1983;4:11-21.
10. Grossman GE, Leigh RJ. Instability of gaze during locomotion in patients with deficient vestibular function. *Ann Neurol* 1990;27:528-532.
11. Rybak L. Furosemide ototoxicity: clinical and experimental aspects. *Laryngoscope* 1985;95(9)Suppl 1:1-14.
12. Rubin W, Norris CH. Electronystagmography (eng)-technique and significance. *Laryngoscope* 1966;76(5):961-970.
13. Black F. Vestibular reflex changes following aminoglycoside induced toxicity. *Laryngoscope* 1987;97(5):582-596.
14. Corvera Bernardelli J. Neurootología clínica. 2^a ed. México: Salvat, 1990;p:76-153.