



RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE PATOLOGÍA OTOLÓGICA EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19

Comisión de Otorrinología Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

¿SARS-CoV2 PUEDE PRODUCIR MIRINGITIS BULLOSA?

Aunque también se ha descrito asociada a bacterias, se acepta que el factor etiológico principal de la miringitis bullosa son los virus, predominantemente el virus respiratorio sincitial (VRS) y virus influenza. Otros virus implicados son el virus de Epstein Barr (VEB), varicela (VVZ) y sarampión^{1,2}. Los virus relacionados con la miringitis bullosa pertenecen a grupos y familias distintas en su clasificación taxonómica³, no sería sorprendente que algunos de los pacientes infectados por coronavirus desarrollasen este tipo de otitis.

El síntoma principal de la miringitis bullosa es la otalgia intensa. Teniendo en cuenta que nuestros hospitales se encuentran desbordados por coronavirus, si el SARS-CoV2 estuviese implicado como factor etiológico debería haber aumentado de manera considerable el número de otalgias y por consiguiente este motivo de consulta. También hay que tener en cuenta que esta entidad es más frecuente en niños y que estos se ven menos afectados por el coronavirus.

No existen referencias bibliográficas que relacionen la miringitis bullosa y la infección por SARS-CoV2. Tampoco hay evidencia científica con relación a otros coronavirus como SARS-CoV o MERS-CoV⁴.

1. Kasinathan S, Kondamudi NP. Bullous Myringitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2020.
2. Devaraja K. Myringitis: An update. Journal of otology. 2019;14(1):26-9.
3. International Committee on Taxonomy of Viruses [Available from: <https://talk.ictvonline.org>.
4. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology (Carlton, Vic). 2018;23(2):130-7.

¿SARS-CoV2 PUEDE PRODUCIR HIPOACUSIA SÚBITA?

Se han propuesto tres posibles mecanismos de producción de hipoacusia en relación con una infección viral: afectación de la cóclea o el nervio coclear por primoinfección (cocleítis/neuritis), reactivación de una infección viral latente o bien una reacción inmunomediada con afectación coclear desencadenada por la infección viral¹.

En los casos graves de infección por SARS-CoV2 hay una respuesta inflamatoria exagerada y fenómenos microtrombóticos similares a los que ocurren en el síndrome antifosfolípido. Tanto la alteración en la regulación de la IL-6² como el síndrome antifosfolípido³, se han propuesto como posibles factores etiopatogénicos de la hipoacusia súbita.

No se tiene constancia de hipoacusia súbita como síntoma precoz de infección por SARS-CoV2. No ha habido oportunidad de evaluar audiométricamente a pacientes graves que han superado la infección, y no hay constancia de un aumento de las consultas por hipoacusia súbita. No hay publicaciones en la literatura, hasta la fecha, que relacionen la hipoacusia súbita con la infección por SARS-Cov2 o por otros coronavirus conocidos previamente como SARS-CoV o MERS-CoV⁴.

1. Chen X, Fu YY, Zhang TY. Role of viral infection in sudden hearing loss. *The Journal of international medical research*. 2019;47(7):2865-72.
2. Tian G, Zhang S, Yang J. Coexistence of IL-6 -572C/G and ICAM-1 K469E Polymorphisms among Patients with Sudden Sensorineural Hearing Loss. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2018;245(1):7-12.
3. Riera JL, Maliandi MDR, Musuruana JL, Cavallasca JA. Sudden sensorineural hearing loss in Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. An Update. *Current rheumatology reviews*. 2019.
4. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2018;23(2):130-7.

¿EL VIRUS LLEGA AL OÍDO?

Hay evidencia de la presencia de distintos tipos de virus respiratorios, incluidos algunos coronavirus, en el oído medio durante la infección del tracto respiratorio superior¹⁻⁴. Estos virus tienen afinidad por el epitelio respiratorio y pueden diseminarse por las estructuras otológicas tanto por vía mucosa directa o por viremia.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, parece probable que SARS-CoV2 puede colonizar la mucosa del oído medio, aunque hasta la fecha no haya sido documentado¹⁻⁴.

1. Heikkinen et al. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Eng J Med* (1999) 340:260-4.
2. Wiertsema SP et al. High detection rates of nucleic acids of a wide range of respiratory viruses in the nasopharynx and the middle ear of children with a history of acute otitis media. *J Med Virol* (2011) 83:2008-17.
3. Pitkaranta A, et al. Polymerase chain reaction-based detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus in otitis media with effusion. *J Pediatr*. 1998;133(3):390-4
4. Nokso-Koivisto J, et al. Presence of specific viruses in the middle ear fluids and respiratory secretions of young children with acute otitis media. *J Med Virol*. 2004;72(2):241-8

PROTECCIÓN EN EXPLORACIÓN DEL OÍDO

La exploración ORL implica un contacto muy cercano con la mucosa respiratoria del paciente, por lo tanto, en la situación de epidemia por Covid-19 que España vive en estos momentos, se recomienda que el personal médico que atienda a pacientes con posible infección, incluso asintomáticos, emplee máscaras protectoras (N95 o N99), gafas protectoras y batas protectoras desechables.

Para aquellos pacientes que no necesiten un examen nasofaríngeo, se recomienda darles una mascarilla quirúrgica desechable antes de comenzar la consulta y exploración y una correcta higiene de manos para reducir el riesgo de infección tanto del médico como del paciente. La protección con equipos EPI se reservará para pacientes sospechosos o Covid positivos que requieran procedimientos que generen aerosoles. Como alternativa a la otoscopia, se puede plantear la exploración del oído con endoscopio o rígido o fibroscopia, con el objetivo de mantener una distancia mayor con el paciente.

1. <https://seorl.net/wp-content/uploads/2020/03/Sugerencias-para-personal-m%C3%A9dico-ORL-sobre-la-protecci%C3%B3n-de-la-nueva-infecci%C3%B3n-por-coronavirus.pdf>
2. <https://seorl.net/wp-content/uploads/2020/03/CEORL-HNS-Covid-19-Statement.pdf>
3. <https://www.entuk.org/guidance-ent-during-covid-19-pandemic>
4. <https://www.entnet.org/content/otolaryngologists-and-covid-19-pandemic>

CIRUGÍA OTOLÓGICA EN LA SITUACIÓN ACTUAL

La cirugía otológica supone un riesgo de contagio por SARS-CoV2 por la generación de aerosoles a partir de las partículas de hueso durante el fresado¹, la manipulación/exposición de la mucosa del oído medio² y la posibilidad, aunque baja, de la presencia de virus en la sangre³.

Las intervenciones deben realizarse por un cirujano experto. Se debe considerar a todos los pacientes como COVID+ a no ser que se demuestre lo contrario, por lo que las medidas de protección deben ser las mismas que en cualquier procedimiento quirúrgico en el que hay riesgo de contaminación por aerosoles. Si es posible, se recomienda mantener la protección ocular con gafas herméticas incluso durante la utilización del microscopio.

Por otro lado, el estado de sobrecarga de los hospitales, con la limitación en la actividad quirúrgica programada, condiciona una optimización de las indicaciones quirúrgicas, que podemos dividir en urgentes, muy preferentes, preferentes y diferibles

CIRUGÍA URGENTE (<24-48 h)

- Complicaciones de otitis media aguda o crónica como abscesos o parálisis facial

CIRUGÍA MUY PREFERENTE (<30 días)

- Implante coclear en hipoacusia profunda por meningitis, tanto en niños como en adultos. Se debe intentar la cirugía en cuanto la situación clínica del paciente lo permita por el riesgo de osificación coclear.
- Parálisis facial postraumática, inmediata y completa. Si la situación clínica del paciente lo permite. Valorar estudios de imagen y estudio neurofisiológico
- Sospecha de malignidad.
- Tumores del ángulo pontocerebeloso con compresión de tronco cerebral y clínica neurológica. Se recomienda el abordaje retrosigmoideo por requerir menos tiempo de acceso al tumor. Valorar resección subtotal para solucionar compresión y valorar la posibilidad de segundo tiempo quirúrgico cuando la situación de alarma sanitaria se normalice.

CIRUGÍA PREFERENTE (<6 meses)

- Implante coclear en niños con hipoacusia congénita. Intentar no sobrepasar la edad de 2 años para la realización del primer implante.
- Cirugía de la parálisis facial. Si es posible, no diferir más de 6 meses los procedimientos de reparación directa o con injerto y no más de 12 meses los procedimientos de reinervación con nervios donantes (hipogloso o maseterino).

- Otolicorrea o sospecha de fístula de LCR de origen otológico. Se recomienda vacunación frente a meningitis para disminuir el riesgo de complicaciones hasta que se pueda realizar la cirugía reparadora.
- Patología de ángulo pontocerebeloso y otros tumores de base de cráneo con compresión de tronco cerebral sin clínica neurológica.
- Paraganglioma yugulotimpánico. Individualizar el caso en función de la edad, la sintomatología y las características de la lesión.
- Colesteatoma. Individualizar el caso en función de la edad, la sintomatología y las características de la lesión.
- Miringotomía y drenaje transtimpánico en niños si la hipoacusia repercute negativamente en la adquisición del lenguaje.

CIRUGÍA DIFERIBLE (>6 meses)

- Timpanoplastia en casos de otitis media crónica simple.
- Timpanoplastia en casos de otitis media colesteatomatosa estable.
- Implante coclear en adultos.
- Implantes de conducción ósea.
- Implantes de oído medio.
- Implantes de tronco cerebral en adultos
- Cirugía del vértigo (neurectomía vestibular, laberintectomía, sellado de conductos semicirculares).
- Patología de ángulo pontocerebeloso estable.
- Estapedectomía.
- Canaloplastia.
- Otoplastia.
- Miringotomía y drenajes transtimpánicos en adultos.
- Tratamientos intratimpánicos. Tratar de sustituirlos por tratamientos por vía oral en la medida de lo posible.

Las anteriores son recomendaciones generales que lógicamente habrá que individualizar para casos concretos.

1. Jewett DL, Heinsohn P, Bennett C, Rosen A, Neully C. Blood-containing aerosols generated by surgical techniques: a possible infectious hazard. Am Ind Hyg Assoc J. 1992 Apr;53(4):228-31. PubMed PMID: 1529914.

2. Heikkinen et al. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. N Eng J Med (1999) 340:260-4.
3. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. Transfus Med Rev. 2020 Feb 21. pii: S0887 7963(20)30014-6.

TRATAMIENTO MÉDICO DE COVID Y OTOTOXICIDAD

Los fármacos más comúnmente empleados en la infección por SARS-CoV2 son antipalúdicos (hidroxicloroquina), corticoides (metilprednisolona), analgésicos/antipiréticos (paracetamol, metamizol), antibióticos (azitromicina), antivirales (remdesivir, lopinavir/ritonavir, ribavirin) y anticoagulantes (heparina)^{1,2,3}. La mayoría de ellos no son ototóxicos.

Fármacos habitualmente empleados en el tratamiento de la infección por SARS-CoV2		
NO OTOTOXICOS	PRECAUCIÓN	OTOTÓXICOS
Metilprednisolona	Paracetamol+ opiode	Hidroxicloroquina
Paracetamol	Lopinavir/Ritonavir	Azitromicina
Metamizol		
Remdesivir		
Ribavirin		
Heparina		
Tocilizumab		

Estudios in vitro⁴ demuestran la potencial ototoxicidad, tiempo y dosis dependiente, de gran número de antirretrovirales, en monoterapia o en combinación. Sin que se haya podido dilucidar de manera definitiva su mecanismo de producción, en algunos de ellos se piensa que es secundaria a toxicidad mitocondrial⁵.

En los antivirales más comúnmente empleados en el tratamiento de la infección por SARS-Cov2 no se ha descrito ototoxicidad in vivo excepto, de manera transitoria, para lopinavir/ritonavir^{6,7}.

La azitromicina puede ser ototóxica ^{6,8}. En general, los macrólidos pueden producir ototoxicidad por afectación coclear (de la stria vascularis) o afectación del sistema auditivo central (nervio auditivo y el complejo olivar superior), pero se piensa que existe una susceptibilidad individual al umbral de penetración del fármaco en el oído interno, que puede verse potenciada por la edad, deterioro auditivo previo o alteraciones sistémicas concomitantes como la uremia⁸. Este efecto es dosis y tiempo dependiente, aunque puede aparecer incluso con la pauta estándar de 3 días de tratamiento con azitromicina. En la mayoría de los casos es transitoria y la audición suele recuperarse hasta niveles normales tras finalizar el tratamiento⁸.

Si bien hay estudios in vitro que han demostrado la ototoxicidad del paracetamol a altas dosis⁹, no se ha podido reproducir en ratones incluso con dosis hepatotóxicas¹⁰. No se ha descrito ototoxicidad en humanos con la utilización del paracetamol de manera aislada pero sí en combinación con opioides¹¹. Se piensa que los opiodes podrían potenciar la toxicidad coclear de paracetamol porque estos no han demostrado ototoxicidad en monoterapia¹².

La hidroxiclороquina es un medicamento con una estructura molecular similar a la quinina, utilizado tradicionalmente como tratamiento de la malaria, pero también de enfermedades reumatológicas como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Se han descrito casos de hipoacusia, unilateral y bilateral, tanto reversible como irreversible, especialmente tras tratamientos prolongados.¹³ En el caso de la COVID-19, la hidroxiclороquina se emplea por su conocido efecto antiviral in vivo¹⁴, con el objetivo de reducir la carga viral. Puede asociarse a la azitromizina con un efecto sinérgico.¹⁵ La cloroquina se fija selectivamente en los melanocitos y sus mecanismos de ototoxicidad incluyen daño de las células ciliadas, las neuronas, las células de soporte

y atrofia de la stria vascularis.¹⁶ En el contexto de pandemia en el que nos encontramos no es operativo plantear exploración audiométrica sistemática. A la vista de la literatura, parece poco probable que un paciente presente hipoacusia con el tratamiento recomendado (200-400 mg/12h durante 5-10 días) Si esto ocurriera, se recomienda interrumpir el tratamiento y valorar la administración de corticoides. Incluso en pacientes con hipoacusia previa, probablemente la relación riesgo-beneficio apoye la administración del tratamiento con hidroxiclороquina en la situación actual.

1. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, Wang D, Liu C, Meng Y, Cui L, Yu J, Cao H, Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020 Mar 27.
2. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949.
3. Zhang C, Huang S, Zheng F, Dai Y. Controversial treatments: an updated understanding of the Coronavirus Disease 2019. *J Med Virol.* 2020 Mar 26.
4. Thein P, Kalinec GM, Park C, Kalinec F. In vitro assessment of antiretroviral drugs demonstrates potential for ototoxicity. *Hear Res.* 2014 Apr;310:27-35.
5. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS.* 1998 Oct 1;12(14):1735-44.
6. Barbieri MA, Cicala G, Cutroneo PM, Mocciano E, Sottosanti L, Freni F, Galletti F, Arcoraci V, Spina E. Ototoxic Adverse Drug Reactions: A Disproportionality Analysis Using the Italian Spontaneous Reporting Database. *Front Pharmacol.* 2019 Oct 8;10:1161.
7. Williams B. Ototoxicity may be associated with protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis.* 2001 Dec 15;33(12):2100-2.
8. Ikeda AK, Prince AA, Chen JX, Lieu JEC, Shin JJ. Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope.* 2018 Jan;128(1):228-236.

9. Kalinec GM, Webster P, Lim DJ, Kalinec F. A cochlear cell line as an in vitro system for drug ototoxicity screening. *Audiol Neurootol*. 2003 Jul-Aug;8(4):177-89.
10. McGill MR, Kennon-McGill S, Durham D, Jaeschke H. Hearing, reactive metabolite formation, and oxidative stress in cochleae after a single acute overdose of acetaminophen: an in vivo study. *Toxicol Mech Methods*. 2016 Feb;26(2):104-11.
11. Blakley BW, Schilling H. Deafness associated with acetaminophen and codeine abuse. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Aug;37(4):507-9.
12. Kennon-McGill S, McGill MR. Extrahepatic toxicity of acetaminophen: critical evaluation of the evidence and proposed mechanisms. *J Clin Transl Res*. 2017 Nov 18;3(3):297-310.
13. Chatelet JN, Auffret M, Combret S, Bondon-Guitton E, Lambert M, Gautier S. Hydroxychloroquine-induced hearing loss: First case of positive rechallenge and analysis of the French pharmacovigilance database]. *Rev Med Interne*. 2017 May;38(5):340-343.
14. Biot C, Daher W, Chavain N, Fandeur T, Khalife J, Dive D, et al. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem* 2006;49:2845-2849.
15. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949.
16. Fernandes MRN, Soares DBR, Thien CI, Carneiro S. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with systemic lupus erythematosus. *An Bras Dermatol*. 2018 Jun;93(3):469-470.