



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE  
ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE  
LA OTITIS MEDIA**

Autor: África Cantero Pacheco

Fecha: Julio de 2020

Tutor: Ana María Fernández Carballido

## ÍNDICE

RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	2
1 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	2
1.1 Otitis media aguda.....	3
1.2 Vías de administración de antibióticos para el tratamiento de la OMA.....	4
1.2.1 Características anatómicas y fisiológicas del oído .....	4
1.2.2 Limitaciones de la administración de antibióticos al oído medio.....	5
1.2.3 Vía de administración sistémica.....	6
1.2.4 Vía transtimpánica .....	6
2 OBJETIVOS .....	8
3 METODOLOGIA.....	8
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8
4.1 Sistemas de liberación transtimpánica.....	8
4.1.1 Hidrogeles.....	8
4.1.2 Nanopartículas .....	12
4.1.3 Campos magnéticos .....	13
4.1.4 Iontoforesis .....	16
4.2 Sistemas de liberación con perforación del tímpano.....	17
4.2.1 Implantes.....	17
5 CONCLUSIONES .....	18
6 BIBLIOGRAFÍA .....	19

## **RESUMEN**

La otitis media aguda es una infección muy frecuente en niños, cuyo tratamiento habitual ha sido la administración sistémica de antibióticos. Esta vía de administración tiene varios inconvenientes: la aparición de diversos efectos adversos (ototoxicidad), baja biodisponibilidad del fármaco, falta de adherencia al tratamiento y aparición de resistencias bacterianas a antibióticos. Por ello, recientemente se han desarrollado formulaciones de administración local con capacidad de atravesar la barrera que crea el tímpano (administración transtimpánica) de forma no invasiva, aumentando la efectividad del tratamiento y con menor número de dosis.

Mediante esta revisión bibliográfica se ha realizado una recopilación de los sistemas de liberación de antibióticos, en el oído medio, más recientes. Estos antibióticos pueden ser transportados mediante su incorporación a hidrogeles, nanopartículas, la utilización de magnetoforesis e iontoforesis. Además, los antibióticos también se pueden incorporar a los revestimientos (p.ej. sílice) que recubren las prótesis osiculares para evitar la colonización bacteriana y la formación de biofilms.

## **ABSTRACT**

Acute otitis media is a very frequent infection in children, its usual treatment being the systemic administration of antibiotics. This route of administration has several drawbacks: experiencing various adverse effects such as ototoxicity, low bioavailability of the drug, lack of adherence to treatment and building resistance to antibiotics. Therefore, recently, local administration formulations have been developed with the ability to cross the barrier created by the eardrum (transtympanic administration) in a non-invasive way, increasing the effectiveness of the treatment and with fewer doses.

This literature review undertakes a compilation of the latest antibiotic delivery systems into the middle ear. These antibiotics can be transported through the eardrum by their incorporation into hydrogels, nanoparticles, the use of magnetophoresis and iontophoresis. In addition, antibiotics can also be incorporated into coatings (e.g. silica) overlying ossicular prostheses to prevent bacterial colonization and biofilm formation.

## **1 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

La otitis media aguda (OMA) es una infección muy frecuente en pediatría, donde se estimaba que el 80% de los niños menores de 5 años habían padecido OMA al menos una vez. A pesar de que en años recientes ha disminuido la incidencia, se estima que hay 709 millones de casos de OMA al año (1). Al ser una infección que en muchos casos se resolvía de manera espontánea, en la práctica clínica tenía lugar una tendencia a la observación de los pacientes de bajo riesgo sin antibioticoterapia. El problema es que el empeoramiento de esta infección puede dar lugar a complicaciones muy severas (1). El uso inicial de antibióticos presenta una mejoría considerable, lo que evita la aparición de estas complicaciones y reduce el malestar del paciente. Cuando existía excesivo exudado se practicaba una timpanostomía, es decir, la perforación del tímpano para colocar tubos de ventilación a través de los cuales drenar el exudado y administrar gotas óticas. Este método se sigue

utilizando, aunque esta relegado como último recurso al ser un método más invasivo, doloroso y poder aumentar el riesgo de reinfecciones.

Por otro lado, la administración sistémica de antibióticos para tratar OMA tiene una serie de inconvenientes que reducen la efectividad del tratamiento. El antibiótico puede no llegar a las concentraciones necesarias para tratar la infección del oído debido al efecto del primer paso hepático, además de dar lugar a efectos adversos sistémicos. A su vez, la aparición de resistencias a los antibióticos hace que infecciones bacterianas como la OMA sean un problema de salud cada vez más difícil de tratar eficientemente.

La forma de reducir la aparición de resistencias y de asegurar la administración de las concentraciones de antibiótico adecuadas para tratar la OMA es que los antibióticos sean administrados de forma local. El desarrollo de sistemas de liberación de antibióticos de forma local y no invasiva presenta gran potencial en el tratamiento de la OMA de forma segura, reduciendo la aparición de resistencias y mejorando la adherencia del paciente al tratamiento al ser menos doloroso y más cómodo de aplicar.

### **1.1 Otitis media aguda**

La OMA es una infección bacteriana del oído medio de carácter inflamatorio muy frecuente en niños. Esta afección es de tipo bilateral y más frecuente durante el primer año de vida del niño, la cual solo es recurrente en un 5 % de los casos. Sin embargo en niños mayores (más de seis años) es más frecuente que sea de tipo unilateral (2).

La OMA se puede clasificar según su manifestación en esporádica, recurrente, resistente y persistente. La OMA esporádica ocurre de forma puntual, mientras que la OMA recurrente es aquella en la que se dan tres o más cuadros en seis meses, o de cuatro a seis veces en un año (2).

#### **• Etiología**

La causa más común de la OMA es la infección por bacterias, seguida de aquellas de causadas por virus y por *Mycoplasma pneumoniae* (2).

- Bacterias: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus* (2).
- Virus: virus sincitial respiratorio, influenza A, parainfluenza, rinovirus y adenovirus (2).

#### **• Fisiopatología y sintomatología**

Los microorganismos pueden acceder al oído medio por varias vías. Una de las principales vías es la trompa de Eustaquio, ya que conecta con la nasofaringe y se encarga de regular la presión atmosférica y de drenar las secreciones del oído medio. Si se produce una infección viral o bacteriana en la nasofaringe, esto derivaría en una inflamación de la zona lo que podría obstruir el drenaje del oído medio. Consecuentemente se produce una acumulación de exudado, favoreciendo la colonización bacteriana del oído medio (2). Los niños tienen una predisposición especial a desarrollar este cuadro, ya que su trompa de Eustaquio es más corta y se encuentra en posición horizontal con respecto a la del adulto. Debido a estas características, el drenaje mucociliar se puede dificultar y, si conjuntamente se produce una

obstrucción anatómica de la trompa de Eustaquio debido una inflamación, aumenta el riesgo de que el niño desarrolle un cuadro de OMA (2).

Otra vía de infección menos frecuente es la perforación de la membrana timpánica debido a un traumatismo o la colocación tubos de ventilación por medio de una timpanostomía. Además los microorganismos también pueden acceder al oído medio por vía hematológica (2).

Con respecto a su sintomatología, es muy característico detectar otalgia intensa, fiebre, hipoacusia y una membrana hiperémica, opaca e inmóvil junto con un conducto auditivo externo no alterado. Puede darse en algunos casos perforaciones o lesiones en la membrana timpánica junto con inflamación y restos de exudado en el conducto externo (2).

#### • **Tratamiento**

El tratamiento de la OMA unilateral leve se inicia con un tratamiento sintomático de la otalgia con ibuprofeno y paracetamol durante tres o cinco días. Además, también se puede utilizar para este mismo fin gotas óticas de benzocaína, procaína o lidocaína. Para reducir la presión del tímpano y, consecuentemente el dolor, el médico especialista puede realizar una miringotomía o timpanocentesis. A continuación, se realizará una revaloración a las 48-72 horas para valorar si se inicia tratamiento antibiótico (2).

Un caso más grave, donde el niño menor de seis meses presenta OMA o para niños mayores con otalgia o fiebre por más de 48 horas se debe comenzar directamente con tratamiento antibiótico. Este tratamiento se recomienda que tenga una duración de 10 días. Si se trata de una OMA esporádica se recomienda iniciar el tratamiento con amoxicilina a dosis altas y si es un cuadro persistente o presenta conjuntivitis purulenta se recomienda la utilización de amoxicilina y clavulánico (2). Para aquellos pacientes con alergia a la penicilina, se recomienda su sustitución por cefuroxima, ceftriaxona o cefdinir. Se recomienda la combinación de amoxicilina y clavulánico con ceftriaxona o clindamicina en caso de fallo del tratamiento antibiótico inicial. En caso de fallo del tratamiento farmacológico, se puede realizar una adenoidectomía y la utilización de tubos de ventilación (2).

#### • **Complicaciones**

La OMA puede derivar en múltiples complicaciones por lo que es importante que se realice una valoración del paciente si se observa perforación del tímpano, hipoacusia o problemas en el habla. Estas complicaciones pueden ser intracraneales como meningitis, absceso cerebral, hidrocefalia ótica y trombosis del seno lateral; o extracraneales como parálisis facial, laberintitis, osteítis, erosión ósea, mastoiditis y absceso posauricular. Algunos niños pueden desarrollar un cuadro de otitis media crónica, retracción timpánica o una perforación central, aunque es más común el desarrollo de otitis media serosa a las dos semanas después de la OMA (2).

### **1.2 Vías de administración de antibióticos para el tratamiento de la OMA**

#### **1.2.1 Características anatómicas y fisiológicas del oído medio**

El oído se compone de tres partes el oído externo, el medio y el interno. En concreto, el oído medio es un espacio vacío delimitado por paredes óseas y la membrana timpánica. En la

parte inferior se encuentra la trompa de Eustaquio, la cual conecta con la nasofaringe (3). Éste, a su vez, se encuentra recubierto de epitelio respiratorio. La principal función de este conducto es regular la presión a ambos lados del tímpano por lo que de forma pasiva se encuentra cerrado, pero es abierto por el músculo tensor del velo del paladar durante la deglución (3). En este espacio se localizan tres huesecillos, llamados martillo, yunque y estribo, los cuales transmiten el sonido desde el tímpano hasta la ventana oval. Posteriormente, se sitúa la ventana redonda (3).

El tímpano es una membrana que tiene una configuración cónica y está rodeado por un anillo fibroso ubicado sobre un surco óseo (3). La irrigación del oído medio la llevan a cabo principalmente ramas de la arteria maxilar interna y, a su vez, está innervado por el plexo timpánico, el cual contiene ramas de nervios craneales (3).

### **1.2.2 Limitaciones de la administración de antibióticos al oído medio**

Los sistemas de liberación local de antibióticos poseen gran potencial en el tratamiento de la OMA. Es por ello, que la investigación en esta área se está centrando cada vez más en la formulación de terapias dirigidas al oído medio, evitando así la administración sistémica del tratamiento.

Un sistema de liberación ideal sería aquel de dosis única, menos invasivo y mayor biodisponibilidad en el oído medio (4). La complejidad del desarrollo de este tipo de formulación reside en las características anatómicas y fisiológicas del oído. La compartimentalización de este órgano es lo que da lugar a las dificultades técnicas a la hora de desarrollar antibióticos de aplicación local para el oído medio.

Una de las principales dificultades que se presentan es la aparición de posibles efectos adversos, independientemente de la ruta de administración (5). Muchos antibióticos como los aminoglucósidos, al ser administrados en altas dosis de forma sistémica pueden llegar a producir ototoxicidad. Este daño en el oído suele ser en muchos casos permanente (6).

Otro impedimento son las barreras fisiológicas que obstaculizan la entrada del fármaco a su lugar de destino, el oído medio. En primer lugar, se encuentra el tímpano, el cual es una membrana que actúa de barrera, dificultando a la permeación de los fármacos hacia el oído medio. Para sortear esta barrera se puede hacer mediante perforación de la misma o mediante mecanismos que faciliten o potencien la permeación del fármaco a través de un tímpano intacto (6). También es importante tener en cuenta la ventana redonda, ya que es la barrera que traspasa el fármaco antes de llegar al oído interno. Consecuentemente, la formulación desarrollada debe ser capaz de alcanzar en oído medio, pero a la vez tener propiedades que reduzcan su paso a través de la ventana redonda y al oído interno. De esta manera se conseguirá reducir la potencial ototoxicidad (6).

Por otro lado, al llegar el antibiótico al oído medio este debe evitar los mecanismos fisiológicos del oído para eliminar fluidos y fármacos. Como vía principal, los fármacos son eliminados rápidamente a través de la trompa de Eustaquio. Para evitar esta rápida eliminación del fármaco, una de las técnicas aplicadas frecuentemente es realizar la aplicación intratimpánica del fármaco en posición supina durante 20-30 minutos para mantener la trompa de Eustaquio elevada (7).

Otra limitación importante es la falta de información sobre la farmacocinética de los fármacos en el oído, en concreto sobre su distribución, la permeabilidad del a través de la ventana redonda y su posterior biodisponibilidad en el oído interno (5). Uno de los métodos

utilizados hasta ahora para evaluar la liberación de fármacos de forma tópica y transdérmica es mediante celdas de Franz, lo que algunos autores indican como un método poco adecuado para evaluar la difusión del fármaco (5).

Es importante añadir que los resultados obtenidos en estudios farmacocinéticos realizados en animales pueden no ser representativos en humanos. Esto puede reflejarse en la mala correlación *in vitro-in vivo* para formulaciones óticas (5).

### 1.2.3 Vía de administración sistémica

La administración de antibióticos por vía sistémica, a pesar de ser la vía tradicional, tiene algunas desventajas generales como la aparición de efectos adversos y el paso a través de la barrera hematococlear. Es interesante mencionar que ésta es una barrera física y bioquímica que separa la cóclea y la circulación sistémica, lo que dificulta el paso de fármaco al oído interno (5). Al rodear únicamente al oído interno no supondrá un impedimento de los fármacos al oído medio para tratar OMA. Dentro de la vía sistémica se encuentran la vía de administración oral y la intravenosa.

La vía oral es la más conveniente, cómoda y barata para los pacientes a la hora de seguir un tratamiento, ya que no requiere ninguna intervención médica. La biodisponibilidad del fármaco es menor comparado con la liberación local debido al efecto de primer paso. Por tanto, se precisa la administración de dosis más elevadas de fármaco para que sea eficaz el tratamiento (6). Además, la administración de antibióticos conlleva la aparición de resistencias y la disrupción de la flora gastrointestinal (4,5).

La vía intravenosa se aplica principalmente en infecciones del oído medio que se extienden hacia el hueso mastoideo. Estos fármacos se administran mediante cánula o vía, lo que aumenta el riesgo de infección local o la aparición de tromboflebitis. Además, el uso de antibióticos como los aminoglucósidos (gentamicina) puede llegar a producir ototoxicidad y vestibulotoxicidad debido a la alta concentración de fármaco que se alcanza en el oído (6).

### 1.2.4 Vía transtimpánica

La administración de antibióticos de forma transtimpánica es una vía de administración de forma local. La liberación local de un fármaco tiene diversas ventajas frente a la vía sistémica como la capacidad de evitar el efecto de primer paso, lo que conlleva que la concentración que alcanza el fármaco en el tejido diana es mayor. Además se evita la aparición de efectos a nivel sistémico (5).

En concreto, la vía transtimpánica es una vía no invasiva, la cual se basa en la capacidad del fármaco de pasar a través del tímpano intacto hasta el oído medio. Esto es posible mediante promotores de la permeación, como puede ser la utilización de hidrogeles o mediante campos magnéticos que faciliten el paso de nanopartículas a través de esta barrera (tabla 1) (5). Es importante señalar que la mayoría de estos sistemas están todavía en fase de estudio preclínica (5). Una de los principales retos de esta vía es la baja biodisponibilidad del fármaco en el oído medio debido a su eliminación a través de la trompa de Eustaquio (5).

Como se ha mencionado anteriormente, la vía transtimpánica es menos invasiva comparada con otras vías como puede ser la intratimpánica, lo que incide en su mayor conveniencia y comodidad para el paciente, teniendo en cuenta que mayoritariamente el paciente con OMA es pediátrico. En la vía intratimpánica se puede hacer llegar el fármaco al oído

mediante inyección de éste en solución, mediante la inserción de un tubo de ventilación (timpanostomía) o mediante el levantamiento del colgajo timaponomeatal (levantamiento de la membrana timpánica) (6). Para liberar el fármaco en el oído medio se utilizan diferentes sistemas como son los microcatéteres, micromechas “Silverstein Microwick”, pellets, polímeros, microbombas, bombas osmóticas o nanotecnología (5,6,8).

La vía tópica comparte algunas características con la vía transtimpánica como ser no invasiva y cómoda, ya que para el paciente es fácil de administrar, además de alcanzar una concentración local mucho más alta que por la vía sistémica. Esto también puede derivar en ototoxicidad ya que a veces las concentraciones alcanzada en el oído son demasiado elevadas (5). Los fármacos se suelen administrar en forma de gotas, geles, espumas, cremas o ungüentos. Se puede utilizar esta vía para el tratamiento de la OMA aunque su aplicación más común son para las afecciones del canal auditivo externo como la otitis aguda externa (5).

Para abordar la liberación de fármacos por la vía transtimpánica es necesario primeramente tener en cuenta las características del tímpano. El tímpano es una membrana formada por tres capas: una capa externa escamosa queratinizada, tejido conectivo que incluye vasos y nervios y una capa interna de epitelio mucoso (9). Se caracteriza por tener un grosor de 100 µm y ser impermeable para muchas sustancias. El estrato corneo de la capa epitelial externa es lo que da al tímpano la impermeabilidad, debido a su alto contenido en queratina y lípidos. Esta membrana solo es atravesada por moléculas pequeñas y lipófilas (9). En algunos estudios se considera que debido a su similitud con la estructura de la piel muchos sistemas de liberación de fármacos transdérmicos pueden ser aplicables para el paso de fármacos de forma transtimpánica (9).

Vía	Tipos	Métodos	Ref.
<b>Sistémica</b>	Oral		(5,6)
	Parenteral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravenosa</li> </ul>	
<b>Local</b>	Tópica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gotas</li> <li>• Geles</li> <li>• Cremas</li> <li>• Espumas</li> </ul>	(5,6)
	Transtimpánica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promotores de la permeación.</li> <li>• Nanotecnología.</li> <li>• Campos magnéticos externos.</li> <li>• Iontoforesis</li> </ul>	(5,6)
	Intratimpánica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inyección de solución.</li> <li>• Nanotecnología.</li> <li>• Polímeros.</li> <li>• Pellets.</li> <li>• Microcatéter.</li> <li>• Micromecha.</li> </ul>	(5,6,8)



		<ul style="list-style-type: none"><li>• Microbomba.</li><li>• Bomba osmótica.</li></ul>	
	Trompa de Eustaquio	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cánula intranasal.</li></ul>	(6)

Tabla 1. Clasificación de las vías de administración y sistema de liberación de fármacos al oído medio.

## 2 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una esta revisión bibliográfica sobre los distintos sistemas de liberación de antibióticos para tratar la otitis que se encuentran disponibles actualmente y los que se encuentran en investigación. Principalmente, se centra en aquellos sistemas de administración transtimpánica con el fin de subrayar la necesidad de nuevas formas de administración de antibióticos de forma localizada.

## 3 METODOLOGIA

Esta revisión bibliográfica se ha realizado mediante la búsqueda de artículos científicos en inglés y castellano a través de las bases de datos de PubMed, Mendeley y Google Académico. Además, se han buscado publicaciones y libros relativos a este tema a través de la biblioteca UCM. Se realizó la búsqueda y síntesis de información, comenzando por la etiología de la otitis media, los antecedentes sobre el tratamiento actual de dicha infección y las características de las vías de administración óticas. Para la búsqueda de información se introdujeron combinaciones de las palabras claves “middle ear”, “drug delivery”, “otitis media”, “transtympanic”, “intratympanic”, “antibiotics” y “permeation enhancer” principalmente. Por último, se recopiló información sobre los diferentes sistemas de liberación y se procedió a su clasificación según si estos necesitaban perforación timpánica o no y el vehículo en el que van incorporados los antibióticos.

## 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Sistemas de liberación transtimpánica

#### 4.1.1 Hidrogeles

Los hidrogeles son estructuras poliméricas solubles en y agua formadas por una red tridimensional de cadenas flexibles (10). Están compuestos principalmente por biopolímeros o polielectrolitos, los cuales dependiendo de su fuente pueden ser naturales o sintéticos (11). Los hidrogeles pueden pasar de líquido a estado de gel en respuesta a estímulos químicos (pH, iones o composición química) o mecánicos (temperatura, campos magnéticos y eléctricos, intensidad luminosa o presión), siendo en muchos casos una transición reversible (11). También se caracterizan por ser biocompatibles, biodegradables y deformables, para adaptarse a la forma de la superficie requerida. Aunque estos pueden ser difíciles de aplicar en determinados casos (10). Para la preparación de hidrogeles se utilizan comúnmente materiales como quitosano, ácido hialurónico, poloxamer 407 y PLGA (5).

Estas estructuras poseen gran porosidad lo que permite cargarlos con fármacos y su consiguiente liberación. Estos generan un depósito desde el cual eluye lentamente el fármaco, permitiendo que se mantenga una alta concentración de este fármaco de forma local (11).

Las formulaciones intratimpánicas de hidrogeles supusieron el primer paso para el desarrollo de hidrogeles con capacidad de liberación transtimpánica del fármaco. Wang X. et al. desarrollaron una formulación llamada OTO-201, un sistema de liberación de ciprofloxacino mediante hidrogel para el tratamiento de la OMA. Para su desarrollo se tomó como referencia una formulación anterior (OTO-104) que tenía como agente terapéutico dexametasona (12). Esto fue debido a que OTO-104 obtuvo buenos resultados durante los ensayos preclínicos de seguridad y toxicidad y, posteriormente, en los ensayos clínico en fase 1b para el tratamiento de la enfermedad de Ménière (12). Por ello, se utilizó la matriz del hidrogel compuesta por poloxamer 407 (16%) junto con una suspensión estéril de ciprofloxacino (0,06% a 12%) para desarrollar OTO-201 (12).

Durante los ensayos preclínicos se evaluó su seguridad, toxicidad y farmacocinética en cobayas y chinchillas mediante inyección intratimpánica para el tratamiento de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. En su comparación con otras formulaciones con ciprofloxacino disponibles en el mercado, como las gotas óticas Ciprodex® Otico (una suspensión de 0,3% de ciprofloxacino y 0,1% de dexametasona) y Cetraxal® Otico (solución de 0,2% de ciprofloxacino) se observó en los ensayos con animales que OTO-201 reducía la carga bacteriana en el oído medio alrededor de 5 o 6 veces más que las formulaciones ya comercializadas (12). También se observó su efectividad contra la eliminación de biofilms, ya que la concentración de ciprofloxacino alcanzada en el oído medio era muy superior a las obtenidas con las gotas óticas comercializadas(12).

Además, los ensayos preclínicos reflejaron que OTO-201 no producía ototoxicidad coclear, ni se observaron daños tisulares provocados por el poloxamer (12). Esto se debe que el poloxamer 407 produce menor daño a los tejidos en comparación con otros polímeros anteriormente administrados por vía intratimpánica y, a su vez, presenta una buena tolerancia en animales y humanos. Otras formulaciones como el Gelfoam®, la cual está compuesta de una matriz de gelatina, produce inflamación aguda grave y fibrosis. Aunque el uso de ácido hialurónico (Sepagrel®) es más biocompatible, también produce una moderada reacción inflamatoria y una leve fibrosis en el oído medio. Esta mínima toxicidad se correlaciona con mínimas variaciones en la sensibilidad auditiva, las cuales eran dosis dependiente. A su vez, se observó que es compatible con la aplicación de tubos de ventilación, ya que no producía el taponamiento de estos (12).

La principal ventaja del OTO-201 es su capacidad para liberar de forma sostenida el ciprofloxacino, al contrario que el perfil pulsátil de las gotas ya comercializadas. Esto aumenta la adherencia al tratamiento al ser una formulación unidosis (12). Durante los ensayos clínicos se observó que la administración de este fármaco resultaba en un beneficio significativo respecto al grupo control, ya que reflejaba un menor porcentaje de fallo del tratamiento en los pacientes. OTO-201 fue aprobado por la FDA en 2015 como Otiprio®, siendo el primer medicamento indicado para el tratamiento de otitis media con efusión bilateral y otitis externa aguda (13).

A partir de entonces se ha intentado optimizar la fórmula con el fin de abordar infecciones óticas provocadas por distintas bacterias, ya sea modificando el diseño del hidrogel o incorporando otros agentes terapéuticos. Li C. et al. obtuvieron buenos resultados en el

desarrollo de un hidrogel de poloxamer 407 cargado con levofloxacin, el cual fue administrado de forma intratimpánica para el tratamiento de *Staphylococcus aureus* en ratas (14). Del mismo modo se utilizó como vehículo el mismo hidrogel para el tratamiento con vancomicina de *S. aureus* resistentes a metilina (MRSA) en casos de otitis crónica (15).

- **Adición de promotores químicos de la permeación**

Con el fin de facilitar el paso transdérmico se utilizan comúnmente promotores químicos de la permeación, los cuales tienen la capacidad de reducir el efecto barrera de la piel de forma reversible (9). Estos son de gran utilidad para favorecer el paso de moléculas hidrofílicas y macromoléculas (9). Como se ha mencionado anteriormente, la similitud entre la estructura de la piel y la membrana timpánica permite la aplicación de promotores de la permeación en el diseño de formulaciones óticas.

Estas moléculas incrementan la permeabilidad de la piel de varias formas, incrementando la solubilidad o el fraccionamiento del estrato corneo de la piel, fluidificando su estructura cristalina y favoreciendo la disolución de los lípidos de la membrana (16).

Estos compuestos permiten una gran flexibilidad a la hora de diseñar la formulación, pero solo unos pocos compuestos permiten un significativo aumento de la permeación a la hora de transportar fármacos a través de barreras fisiológicas (9,16). Estos compuestos pueden ser promotores de la permeación de moléculas pequeñas ("Small-Molecule CPEs") o de macromoléculas ("Macromolecular CPEs") (9).

El primer grupo se divide en diferentes tipos: surfactantes (Tween), ácidos grasos o ésteres (ácido oleico), terpenos (limoneno), solventes (sulfóxidos, etanol o pirrolidona), Azone (nuevo compuesto aun no aprobado por la FDA) (9,16). Estos diferentes grupos fluidifican la bicapa lipídica mediante diferentes mecanismos, ya sea formando una fase diferente dentro del estrato corneo, p. ej. los solventes o el Azone. Hay otros como los ácidos grasos y terpenos que se insertan en la bicapa lipídica y crean un "atajo" para el paso del fármaco. Además, hay algunos como los sulfóxidos y surfactantes, cuyo mecanismo de acción consiste en alterar la estructura de las proteínas de queratina de los corneocitos de la piel. Esta alteración de la queratina conlleva la potencial aparición de irritación lo que los hace en muchos casos fisiológicamente incompatibles (9,16).

Khoo X. et al. investigaron las aplicaciones de los promotores de la permeación en el diseño de un sistema de liberación controlada de antibiótico para el tratamiento de la OMA. Este sistema basa en la liberación sostenida de un antibiótico (ciprofloxacino) de forma transtimpánica mediante su incorporación a un hidrogel (poloxamer 407) (17).

Para favorecer el paso del antibiótico a través de esta barrera fisiológica se incorporó a la formulación promotores de la permeación como bupivacaína, limoneno y laurilsulfato sódico (17). La combinación de uno de cada tipo de promotores de la permeación generaba un efecto sinérgico, incrementando la permeación del ciprofloxacino. Esto permite reducir la concentración de cada componente y una potencial irritación (18). La formación del hidrogel se producía *in situ* al estar compuesto de poloxamer, un compuesto termosensible. El poloxamer es un polímero que permite que la formulación sea administrada en forma de solución líquida, pero que en contacto con la membrana timpánica se produzca una transición a estado de gel. Esta transición de líquido viscoso a estado de gel elástico se debe al aumentar la temperatura de éste al entrar en contacto con el cuerpo (temperatura de gelificación) (17). Además, el ciprofloxacino es un fármaco adecuado para este tipo de

formulación al ser una molécula pequeña, un antibiótico de amplio espectro, moderadamente hidrofóbico, por lo que puede ser disuelto en alta concentración en una solución acuosa a pH ácido, y es usado de forma habitual por vía ótica para tratar la otorrea en niños con timpanostomía (19).

Los ensayos preclínicos realizados en chinchillas reflejaban que no se producía toxicidad, ya que solo se observaba una respuesta tisular benigna en los tejidos. A su vez, estos ensayos reflejaron que la aplicación del hidrogel no perjudicaba la audición al apreciarse cambios mínimos en la sensibilidad auditiva (17). Esta formulación tiene gran potencial en la práctica clínica ya que favorece el paso de forma no invasiva y en una única dosis del ciprofloxacino (17).

Recientemente en 2016 se investigó la mejora del diseño de este hidrogel, utilizando como base poloxamer 407-polibutilfosfoéster (P407-PBP) junto con promotores de la permeación (19). Esto se debe a que en ensayos anteriores se observó que al añadir los promotores de la permeación (limoneno, lauril sulfato sódico y bupivacaina) al poloxamer 407 se inhibía su gelificación. El diseño de la formulación mejoró al añadir bloques hidrofóbicos terminales (polifosfoésteres alifáticos). Además se utilizaron cadenas laterales de butilo para aumentar su hidrofobicidad, generándose así el copolímero pentabloque P407-PBP (19).

La incorporación de ciprofloxacino (1%) para el tratamiento de infección por *H. influenzae* en el hidrogel generaba un depósito sobre la membrana timpánica. Este depósito formado estaba relacionado con los resultados de ensayos *in vitro*, a partir de los cuales se concluyó que la formulación ralentizaba la liberación del fármaco pero aumentaba el flujo de ciprofloxacino a través del tímpano, en el cual se ha aumentado su permeabilización mediante los promotores de la permeación (19). A su vez, se observó que la administración de esta formulación curaba la OMA en los animales tratados en 24 horas puesto que la liberación sostenida del antibiótico permitía que la concentración de ciprofloxacino que llegaba al oído medio se mantuviese por encima de su concentración mínima inhibitoria CMI (0,1-0,5 µg/ml) durante 7 días (19).

Por otro lado, se pudo apreciar una disminución de la sensibilidad auditiva comparable al efecto del cerumen, aunque no se llegó a determinar si esta disminución auditiva retornaría tras la degradación del hidrogel. Debido a que los promotores de la permeación pueden trastornar la estructura del estrato corneo del tímpano, provocando daño en el tejido, se determinó la biocompatibilidad de esta formulación. Se obtuvieron resultados discrepantes ya que se vio que era biocompatible en los ensayos *in vivo* y se degradaba completamente a las 3 semanas, pero se apreció la aparición de citotoxicidad en los ensayos *in vitro*. Esta discrepancia correlación *in vitro-in vivo* no es inusual en estudios sobre sistemas de liberación (19). Tampoco se detectó ciprofloxacino en la circulación sistémica, permitiendo que la formulación sea potencialmente aplicable en niños, ya que en pediatría no se administra sistémicamente ciprofloxacino al poder afectar al sistema músculo-esquelético (19).

En un estudio posterior se comprobó como esta formulación es efectiva contra bacterias más resistentes como la *S. pneumoniae* en chinchillas, la cual tiene una CMI 50 veces mayor que la *H. influenzae* (0,5-4 µg/ml). Por lo que se aumentó la concentración de ciprofloxacino de 1 a 4% erradicando eficientemente la infección sin daño tisular o efectos adversos (20).

#### 4.1.2 Nanopartículas

La nanotecnología tiene como aplicación dirigir un tratamiento a una diana específica por medio de transportadores o “carriers” conocidos como nanopartículas. Las nanopartículas son estructuras de 1 a 1000 nm de tamaño con propiedades biológicas y fisicoquímicas que les permiten ser captadas por las células y así actuar como sistemas de liberación de fármacos (21). En concreto, durante la optimización de la fórmula de las nanoestructuras descritas posteriormente pretendían obtener el menor tamaño de partícula pero con la mayor capacidad de encapsulación posible, por lo que las vesículas resultantes tuvieron un tamaño de entre 200 y 500 nm (22–24).

El fármaco puede ir incorporado a estas nanoestructuras mediante adsorción, formación de enlaces covalente o mediante su encapsulación (21). Estas estructuras permiten personalizar el sistema de liberación para un tejido o tipo celular específico mediante su funcionalización o la posibilidad de suplir algunas de las carencias físico-químicas de la molécula terapéutica (p. ej. baja solubilidad en medio acuoso o vida media corta) (25). Algunos ejemplos de nanoestructuras son liposomas, nanopartículas de sólidos lípidos, dendrímeros, polímeros, materiales a base de sílice o carbono y nanopartículas magnéticas (21).

La nanomedicina ha sido aplicada principalmente para dirigir el fármaco hacia el oído interno con el fin de sortear la barrera hematococlear inyectando las nanopartículas en el oído medio cerca de la ventana redonda. Para dirigir el tratamiento al oído interno se ha estudiado mediante ensayos *in vivo* las nanopartículas a base de PLGA, sílice o nanocápsulas lipídicas, entre otros, las cuales eran biocompatibles y presentaban resultados prometedores como sistemas de liberación del fármaco a la cóclea (26). Concretando en el tratamiento de infecciones del oído medio, en esta última década se ha utilizado la nanotecnología para la liberación de antibióticos en otitis crónica media a largo plazo de forma intratimpánica o como antibacteriano para prótesis de la cadena osicular del oído medio (25). Recientemente se ha profundizado en el desarrollo de formulaciones que aplican la nanotecnología para poder atravesar la membrana timpánica de forma no invasiva y tratar las infecciones del oído medio.

Para ello, se desarrollaron nanoliposomas capaces de contener levofloxacin y atravesar el tímpano intacto. Los liposomas son vesículas lipídicas formadas por la dispersión de fosfolípidos en agua, de esta forma se crea una bicapa lipídica que contiene una fase acuosa (23). Estos son capaces de incorporar moléculas hidrofóbicas o hidrofílicas. Un inconveniente de estas estructuras es su baja permeabilidad, lo que se puede mejorar mediante la incorporación de promotores de la permeación. En este caso, se desarrolló la formulación adicionando polietilenglicol 400 (PEG 400). A estos liposomas se les incorporó levofloxacin, una molécula más hidrofílica que el ciprofloxacino por lo que presenta mayor dificultad para traspasar el tímpano (23). La encapsulación del levofloxacin en los nanoliposomas aumentó su capacidad de permeación a través del tímpano ya que la incorporación de PEG 400 solubilizaba los lípidos del estrato corneo. Además de su efectividad como sistema de liberación de levofloxacin, también se observó un buen perfil de seguridad al no observarse signos de inflamación ni de toxicidad (23).

Recientemente se han desarrollado los transfersomas, un tipo de liposomas ultradeformables formados por fosfolípidos y un activador de membrana. Este activador aporta elasticidad a la vesícula, lo que le permite atravesar la piel (22). Estos transfersomas pueden actuar como transportador de fármacos y, en concreto, de ciprofloxacino a través

del tímpano debido a su similitud con la piel. Estas vesículas se fabricaron mediante la técnica de hidratación de película fina junto con diferentes activadores de membrana y se realizaron ensayos *ex vivo* e *in vivo* en conejos. Como resultado de estos ensayos experimentales, se formularon los transfersomas con colato de sodio como activador de membrana. Se observó que la mayoría de los nanotransfersomas poseían liberación inmediata, los cuales liberaban el 75-90% de la carga en las primeras 8 horas. Esto se hipotetizó que pudo ser debido al aumento de fluidez de la capa de fosfolípidos y consecuentemente un aumento de la permeabilidad de la membrana vesicular y mayor liberación del fármaco (22). En los ensayos *ex vivo* se observó una significativa mejora de la permeación comparado con las gotas óticas Ciprocín® como control. Estos transfersomas aumentaban la sedimentación del ciprofloxacino en el tímpano, lo que hacía que el fármaco se concentrara y favorecía el posterior paso transtimpánico (22).

Otro sistema novedoso desarrollado con el mismo fin son los “spanlastics”, unos sistemas coloidales niosomales donde las nanovesículas están formadas por un surfactante no iónico (Span 60), en vez de con fosfolípidos, junto con un activador de membrana (Tween 80) (24). Los nano-spanlastics son cargados con ciprofloxacino para favorecer el paso del antibiótico a través del tímpano. En los ensayos *ex vivo* se comprobó que este sistema de liberación era efectivo a la hora de aumentar la permeación del antibiótico a través del tímpano, pero también se observó que en comparación con los transfersomas su permeación transtimpánica era menor (24).

#### 4.1.3 Campos magnéticos

La utilización campos magnéticos externos para potenciar el paso de fármacos de manera transdérmica se conoce como magnetoforesis (9). La magnetoforesis se caracteriza por utilizar campos magnéticos estacionarios (5–450 mT) acompañados en muchos casos de nanopartículas magnéticas que actúan como transportador del fármaco (9).

Estos sistemas de liberación siguen dos tipos de mecanismos, por repulsión o atracción magnética. La repulsión magnética consiste en la aplicación de un campo magnético que empuja la nanopartícula magnética a través de la piel. Esto es debido al diamagnetismo, una propiedad de todos los materiales que consiste en la capacidad de inducir campos magnéticos en la dirección opuesta a un campo magnético externo (9). De esta forma se pueden transportar moléculas hidrofílicas a través de la epidermis (9). Por otro lado, otro mecanismo puede ser mediante la atracción de partículas magnéticas mediante un campo magnético externo, lo cual se estudió en cobayas para favorecer el paso de nanopartículas a través de la ventana redonda hacia el oído interno (27). En humanos se encuentra la dificultad de que el imán tendrá que posicionarse en el lado opuesto de la cabeza, por lo que se trataría de una distancia muy grande, como 12-15 cm. La fuerza necesaria de ese imán para atraer las nanopartículas sería muy grande, por lo que se necesitaría un imán muy grande, caro y pesado. Este tipo de fuerza ( $\geq 13$  T) excedería los límites de seguridad de la FDA, es decir los límites utilizados en la práctica clínica durante el diagnóstico mediante tomografía por resonancia magnética o IRM (8 T para adultos, 4 T para niños) (27,28).

Los objetos magnéticamente susceptibles son óxidos de hierro o partículas magnetizables de tamaño micro o nano que suelen ser revestidas de un material compatible y cargados del fármaco (27). Existen diferentes transportadores capaces de convertirse en sistemas de liberación del fármaco como pueden ser polímeros, microesferas, micelas y nanocápsulas.

Dichos sistemas pueden contener materiales magnéticamente activos (27). Lo más común es la utilización de nanopartículas, las cuales tienen un núcleo magnético cubierto de un revestimiento que impide su aglomeración. Estas se basan en la utilización de partículas de óxido de hierro como magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) o maghemita ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ). También se pueden usar otros materiales como ferritas  $\text{MFe}_2\text{O}_4$  ( $\text{M} = \text{Mn, Zn, Co, Ni}$ ). La utilización de diferentes tipos de revestimiento repercutirá en sus propiedades, estos pueden ser polímeros orgánicos, surfactantes orgánicos, materiales inorgánicos, metales o moléculas bioactivas (péptidos o ligandos) (29). Este tipo de revestimiento (p.ej. PLGA) es utilizado para controlar el transporte y posterior liberación del fármaco (25).

En estos últimos años se ha profundizado en la investigación de un método para liberar el fármaco a través del tímpano evitando su perforación o aumentando la permeación. En 2008 se estudió la aplicación de campos magnéticos para dirigir nanopartículas supermagnéticas de óxido de hierro en el oído interno de cobayas y ratas. Estas nanopartículas eran atraídas por un imán situado en el lado opuesto de la cabeza del animal, ya que la distancia entre la ventana redonda y el imán era de 2,5 y 3 cm en ratas y cobayas, respectivamente (28). Se observó que este mecanismo no era aplicable en humanos, ya que como se mencionó anteriormente dicha fuerza sobrepasaría los límites de seguridad establecidos (28).

Un estudio reciente demuestra la ventaja de utilizar un sistema magnético que empuje las nanopartículas magnéticas hacia el oído, en vez de atraerlas, ya que se reduciría la distancia imán-nanopartícula a 3-5 cm al poder posicionar el imán cerca de ese mismo oído (28). Los esfuerzos en este campo, en principio, tenían el fin de crear un inyector magnético capaz de empujar las nanopartículas a través de la barrera hematococlear y llegar al oído interno (27,28). Para ello, se diseñó un sistema de dos imanes que permitieran empujar las nanopartículas magnéticas. Este diseño se basó en que un único imán ejercía un campo atractor, ya que la fuerza del campo magnético es mayor cerca del imán. Si se colocan dos imanes correctamente, sus campos magnéticos se suman, cancelándose en el nodo y generando una fuerza que empuja a las partículas hacia afuera (9). Este método se utilizó para empujar nanopartículas magnéticas fluorescentes de 300 nm de diámetro hacia el oído interno, las cuales fueron posteriormente recubiertas de prednisolona para observar la efectividad de este sistema de liberación en el tratamiento de pérdida de audición (28). Estas nanopartículas se caracterizaban por poseer un núcleo de magnetita y una matriz de quitosano la cual se unía a la prednisolona sodio fosfato mediante interacciones iónicas (30).

En estos últimos años se ha profundizado en la investigación de un método para liberar el fármaco a través del tímpano evitando su perforación o aumentando la permeación debido a la falta de mecanismos para tratar infecciones en el oído medio de forma no invasiva (28). En un estudio de 2014 se obtuvieron resultados prometedores al utilizar un inyector magnético a 3 cm de distancia para dirigir nanopartículas magnéticas de 100 nm de diámetro recubiertas de prednisolona en el oído medio de roedores (28,31). Este sistema podría aplicarse en el tratamiento de OMA mediante la utilización de un gel que contenga nanopartículas magnéticas cargadas de antibiótico capaces de atravesar el tímpano (figura 1) (31). Este método resulta prometedor en el tratamiento de esta infección al evitar la utilización de anestesia o la perforación del tímpano en el paciente pediátrico.

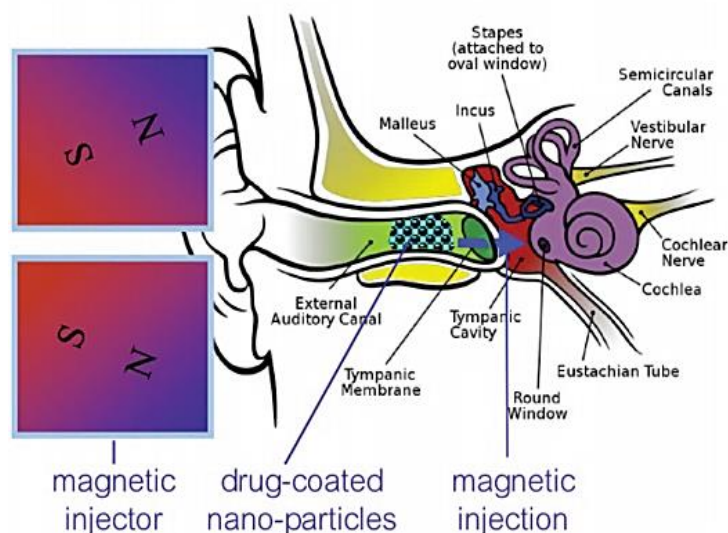


Figura 1. Sistema de liberación de nanopartículas magnéticas al oído medio obtenido de Shapiro B. et al. Pre-clinical development of magnetic delivery of therapy to middle and inner ears. ENT Audiol news. 2014; 23(1) (31).

Un reciente estudio de 2020 desarrolló un sistema de liberación capaz de penetrar la membrana timpánica mediante la utilización de campos magnéticos externos. Este complejo dispositivo llamado “microshotgun” combina el transporte activo y pasivo de fármacos a través de barreras biológicas, permitiendo que las nanopartículas atravesasen las membranas con mínima alteración (32). El mecanismo de acción de este sistema consiste en cargar microtubos con nanopartículas magnéticas, utilizando como propulsores ácidos orgánicos y bicarbonato sódico en forma de una dispersión sólida. A este dispositivo se le añade agua desionizada para desencadenar la eyección de las nanopartículas mediante una reacción de efervescencia y favorecer el paso de las nanopartículas a través de la capa epitelial del tímpano. Además se aplicó un campo magnético externo para controlar el paso transmembrana de las nanopartículas a través de la capa endotelial de la membrana timpánica (figura 2) (32).

Este sistema de liberación fue fabricado mediante tecnología de auto-ensamblaje capa por capa (“layer-by-layer assembly”), usándose materiales con cargas positivas o negativas, en concreto, se utilizó quitosano y alginato sódico, respectivamente. Estos materiales se alternan para crear films multilaminares. Las nanopartículas, las cuales se encontraban concentradas en forma de gel, se incorporaron con un filtro de aguja desmontable en el microtubo, seguidas de la dispersión sólida. Para el microtubo del sistema se utilizó plantillas de policarbonato poroso con un grosor de 15  $\mu\text{m}$  y un diámetro de poro de 5  $\mu\text{m}$ . El quitosano y alginato fueron absorbido por la plantilla de policarbonato. Además, se incorporó  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  a la pared del “microshotgun” y en las nanopartículas para que éstas puedan ser dirigidas por campos magnéticos externos (32).

Los resultados de los ensayos preclínicos concluyeron que las nanopartículas eran capaces de atravesar eficientemente la membrana timpánica y la ventana redonda. A su vez, los resultados reflejaban un daño mínimo a dicha membrana, ya que la micropenetración producida se curaba rápidamente y, además, era biocompatible con líneas celulares auditivas de ratón, epitelio del oído medio y tejidos del oído interno. Otro dato a tener en cuenta es la nula toxicidad apreciada en cobayas tras la administración de los “microshotguns”(32). Es por ello, que este sistema de liberación tiene gran potencial como transportador transtimpánico de nanopartículas al ser no invasivo, fácil de preparar y económico (32). En un futuro se podría optimizar este sistema para la incorporación de nanopartículas cargadas de antibiótico para el tratamiento de OMA.



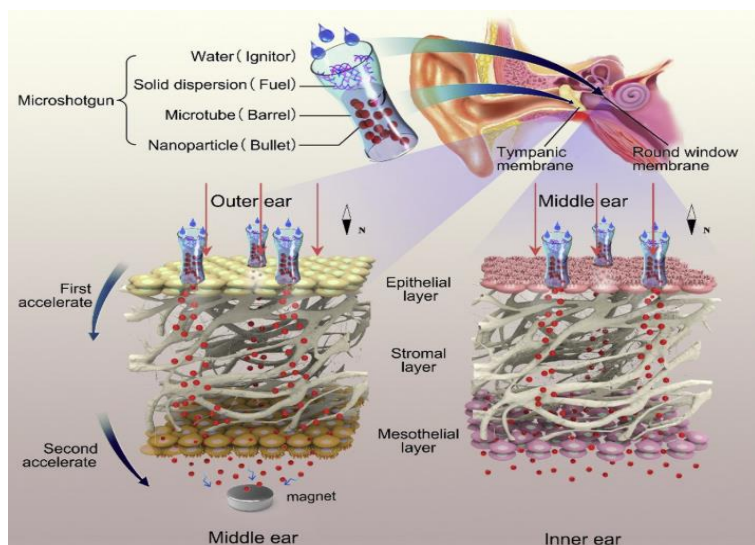


Figura 2. Paso transmembrana tímpano/ventana redonda de las nanopartículas cargadas en el “microshotgun” obtenido de Liang Z. et al. An easy-to-prepare microshotgun for efficient transmembrane delivery by powering nanoparticles. *J Control Release.* 2020; 321:119–31 (32).

#### 4.1.4 Iontoforesis

La iontoforesis es un método en el que se emplea una corriente eléctrica para favorecer el paso de moléculas cargadas y no cargadas eléctricamente a través de la piel (16). Comúnmente, esta técnica se lleva a cabo mediante la aplicación de una corriente continua o alterna con un voltaje menor a 100 V y una densidad de corriente  $0,5 \text{ mA cm}^{-2}$  sin generar dolor, ni irritación; solo un leve eritema (9,16). Las moléculas conducidas por esta corriente suelen a travesar la piel a través de folículos pilosos, es decir, la vía que menos resistencia opone (9). Además, este método permite controlar la dosificación al ajustar la corriente eléctrica (9).

Este transporte se ve favorecido mediante diferentes mecanismos como la aplicación de una fuerza electroforética, una fuerza electroósmótica o un aumento transitorio de la permeabilidad de la membrana (16). La electroforesis es el paso de las moléculas cargadas al interaccionar directamente con el campo eléctrico. Por otro lado, la electroósmosis es el movimiento de moléculas neutras mediante el flujo de un solvente eléctricamente inducido, es decir, el flujo de cationes (p. ej.  $\text{Na}^+$ ) desde el ánodo al cátodo causado por la mínima movilidad de las proteínas negativamente cargadas de la piel (9,16). Si se incrementa el voltaje ( $>100 \text{ V}$  en la piel) se produce una desorganización de la estructura lipídica del estrato córneo, lo que se conoce como electroporación (9,16). La electroporación puede causar daño al estrato córneo al generar poros hidrofílicos, los cuales pueden ser irreversibles si se aplica este método durante largos periodos de tiempo (9).

La iontoforesis ha sido utilizada para favorecer el paso de diferentes agentes terapéuticos, sobre todo analgésicos o anestésicos locales. Con respecto al tratamiento de la OMA, Passali D. et al. estudiaron el transporte de antiinflamatorios, antibióticos y mucolíticos a través del tímpano mediante electroforesis en cobayas y humanos (33). En concreto, se estudió el paso de cefoxitina a través del tímpano, el cual es un antibiótico de amplio espectro y cargado negativamente. Esto se realiza mediante la colocación de un electrodo en contacto con el cuerpo (hueso temporal) y el otro en contacto con la solución de cefoxitina que llena el canal externo del oído, siempre evitando que las partes metálicas toquen la piel directamente. Se observó que este método favorecía el paso del antibiótico a través de la membrana timpánica y este transporte estaba relacionado con la duración de la iontoforesis (15-20

minutos) (33). Los autores propusieron este método como complementario al tratamiento tradicional para aumentar los beneficios terapéuticos (33).

También se obtuvieron resultados positivos en un ensayo posterior realizado por Sato et al. con respecto a la efectividad de dexametasona y fosfomicina para el tratamiento de otitis media mediante iontoforesis (34). En este ensayo se seleccionó la combinación de ambas moléculas al poder ser ionizadas, no ejercer toxicidad en el oído interno y demostrar una mayor efectividad para el tratamiento de dicha infección al ser administradas conjuntamente. Además, se observó una significativa mejoría en los grupos tratados (34).

## **4.2 Sistemas de liberación con perforación del tímpano**

En esta última década se han desarrollado diferentes sistemas de liberación intratimpánica, los cuales conllevan la perforación del tímpano para su administración como puede ser la inyección de una solución, la administración de hidrogeles, nanopartículas, pellets o polímeros o la inserción de bombas osmóticas, micromechas y microcatéteres. Todos estos sistemas son invasivos y además pueden generar una reinfección mediante la perforación.

Cuando avanza la OMA, la infección puede provocar daño en el tímpano y en la cadena osicular. Por ello, se expondrán a continuación las ventajas de la implantación quirúrgica de prótesis que tienen incorporados un sistema de liberación de antibióticos una vez ocurrido el daño al tímpano.

### **4.2.1 Implantes**

El avance de la otitis media, la cual puede llegar a cronificar, da lugar a la aparición de daños en el tímpano y en la cadena osicular. Para restaurar la audición se necesita reparar la cadena osicular dañada, implantando prótesis biocompatibles (35). Estos implantes están comúnmente compuestos de materiales aloplásticos como cerámicas, polímeros, metales, composites o resinas compuestas híbridas (inorgánicas/orgánicas) (36). Este tipo de cirugía reconstructiva aumenta el riesgo de reinfección, y a su vez, la superficie de los implantes es susceptible a la colonización bacteriana. Por ello, estos implantes necesitan la incorporación de sustancias antibacterianas (35).

- **Sílice**

Uno de los métodos para poder evitar la formación de biofilms y adhesión bacteriana en los implantes es añadiendo sistemas de liberación de antibióticos a estos implantes. Para crear los implantes uno de los materiales más utilizados es la biocerámica Bioverit® II, ya que se ha observado que tiene una ligera acción antibacteriana (35).

Para obtener una eliminación bacteriana más eficaz se desarrolló un sistema de liberación sostenida de antibióticos mediante su incorporación en recubrimientos de sílice nanoporoso. Este material tiene un tamaño de poro de 3-10 nm que permite la adsorción del fármaco y posterior liberación (35). Lensing R. et al. aplicaron las propiedades del sílice nanoporoso para cargarlo con ciprofloxacino y estudiar su efectividad contra *P. aeruginosa* en ensayos con conejos. El recubrimiento de sílice fue modificado con grupos sulfonato para aumentar la capacidad de carga de fármaco. Los resultados de los ensayos realizados reflejan una significativa efectividad contra la colonización bacteriana. A pesar de que no

consigue la completa eliminación de las bacterias, este sistema es efectivo en la prevención de formación de biofilms en la superficie del implante (35).

Por otro lado, se observó que casi el total de la carga de antibiótico se liberaba en las primeras 24 horas, por tanto, para alargar el tratamiento antibiótico durante 3 meses mediante una liberación del fármaco de forma sostenida se añadió una capa hidrofóbica sobre el recubrimiento de sílice. Los resultados de esta modificación no fueron tan prometedores como en el caso de la liberación inmediata de ciprofloxacino, lo que se relaciona con una dosis demasiado baja para hacer frente a la colonización bacteriana inicial del implante (36).

- **LDH**

Otro biomaterial utilizado para la liberación de antibióticos para recubrir los implantes óticos es el LDH (“layered double hydroxide” o doble hidróxido en capas), un material compuesto por capas de hidróxido metálico cargadas positivamente y por intercapas de aniones y moléculas de agua. Este biomaterial tiene la ventaja de que es fácil de sintetizar, además de presentar baja citotoxicidad (37).

Se utilizaron las propiedades del LDH para formar nanopartículas cargadas de ciprofloxacino las cuales se incorporaron a un implante de Bioverit® II para combatir la colonización por *P.aeruginosa* (37). En los ensayos realizados con conejos se observó que este sistema de liberación era eficaz contra la colonización bacteriana, pero en el caso de una infección recurrente su eficacia disminuía, por lo que se concluyó que el gradiente de difusión del ciprofloxacino era menor tras la cirugía de implantación (37). Posteriormente, otros ensayos reflejaron que la utilización de LDH no generaba efectos adversos ni reacciones inflamatorias severas en el oído medio, por lo que se determinó que es un material biocompatible con los tejidos del oído (38).

Por último, indicar que además de trabajar en el desarrollo de mejores sistemas de liberación de antibióticos, nuevas líneas de investigación están trabajando en la utilización de otros agentes antibacterianos como la liberación de nanopartículas de plata mediante su incorporación en implantes osiculares (39) o el transporte activo de secuencias de péptidos unidas a bacteriófagos a través del tímpano (40).

## **5 CONCLUSIONES**

El desarrollo de sistemas de liberación de antibióticos en el oído medio resulta un prometedor abordaje del tratamiento de la OMA, ya que muchos sistemas de liberación han demostrado su efectividad y seguridad en ensayos preclínicos y clínicos iniciales siendo especialmente interesantes los hidrogeles que llevan incorporados promotores de la permeación y la utilización de nanopartículas magnéticas como transportadores de antibióticos. Todavía se precisa de ensayos adicionales para poder optimizar estos sistemas con el fin de asegurar su biocompatibilidad, buena permeabilidad transtimpánica y un adecuado control de la liberación sostenida del fármaco.

## 6 BIBLIOGRAFÍA

1. Krause FJ. Otitis media aguda. Diagnóstico y manejo práctico. Rev Médica Clínica Las Condes. 2016;27(6):915–23.
2. Vargas Aguayo A, Sánchez Marle J. El ABC de la otorrinolaringología. Ciudad de México: Editorial Alfil, S.A. de C.V.; 2018.
3. Lucente FE. Essentials of otolaryngology. 5th. edit. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2003.
4. Mittal R, Parrish JM, Soni M, Mittal J, Mathee K. Microbial otitis media: Recent advancements in treatment, current challenges and opportunities. J Med Microbiol. 2018;67(10):1417–25.
5. Liu X, Li M, Smyth H, Zhang F. Otic drug delivery systems: formulation principles and recent developments. Drug Dev Ind Pharm. 2018;44(9):1395–408.
6. Hoskison E, Daniel M, Al-Zahid S, Shakesheff KM, Bayston R, Birchall JP. Drug delivery to the ear. Ther Deliv. 2013;4(1):115–24.
7. Salt AN, Plontke SK. Pharmacokinetic principles in the inner ear: Influence of drug properties on intratympanic applications. Hear Res. 2018;368:28–40.
8. Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Peraire Guitart C. Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética Volumen II. Madrid: Editorial Sintesis; 2013.
9. Yang R, Wei T, Goldberg H, Wang W, Cullion K, Kohane DS. Getting drugs across biological barriers. Adv Mater. 2017;29(37):1606596.
10. Hoare TR, Kohane DS. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. Polymer (Guildf). 2008;49(8):1993–2007.
11. Bahram M, Mohseni N, Moghtader M. An introduction to hydrogels and some recent applications. En: Majee SB, editor. Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels. IntechOpen; 2016.
12. Wang X, Fernandez R, Tsivkovskaia N, Harrop-Jones A, Hou HJ, Dellamary L, et al. OTO-201: Nonclinical assessment of a sustained-release ciprofloxacin hydrogel for the treatment of otitis media. Otol Neurotol. 2014;35(3):459–69.
13. Edmunds AL. Otiprio: An FDA-approved ciprofloxacin suspension gel for pediatric otitis media with effusion. P T. 2017;42(5):307–11.
14. Li C, Gu J, Mao X, Ao H, Yang X. Preparation of levofloxacin thermo-sensitive gel and clinical application in the treatment of suppurative otitis media. Acta Otolaryngol. 2014;134(5):468–74.
15. Lee SH, Lee JE, Baek WY, Lim JO. Regional delivery of vancomycin using pluronic F-127 to inhibit methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) growth in chronic otitis media in vitro and in vivo. J Control Release. 2004;96(1):1–7.
16. Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(2):115–24.
17. Khoo X, Simons EJ, Chiang HH, Hickey JM, Sabharwal V, Pelton SI, et al. Formulations for trans-tympanic antibiotic delivery. Biomaterials. 2013;34(4):1281–8.
18. Yang R, Okonkwo OS, Zurakowski D, Kohane DS. Synergy between chemical permeation enhancers and drug permeation across the tympanic membrane. J Control Release. 2018;289:94–101.
19. Yang R, Sabharwal V, Okonkwo OS, Shlykova N, Tong R, Lin LY, et al. Treatment of otitis media by transtympanic delivery of antibiotics. Sci Transl Med. 2016;8(356):356ra120.
20. Yang R, Sabharwal V, Shlykova N, Okonkwo OS, Pelton SI, Kohane DS. Treatment of Streptococcus pneumoniae otitis media in a chinchilla model by transtympanic delivery of antibiotics. JCI insight. 2018;3(19):e123415.
21. Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. Nanoparticles as drug delivery systems. Pharmacol Reports. 2012;64(5):1020–37.
22. Al-Mahallawi AM, Khowessah OM, Shoukri RA. Nano-transfersomal ciprofloxacin loaded vesicles for non-invasive trans-tympanic ototopical delivery: In-vitro optimization, ex-vivo

- permeation studies, and in-vivo assessment. *Int J Pharm.* 2014;472(1–2):304–14.
23. Abdelbary AA, Abd-Elsalam WH, Al-mahallawi AM. Fabrication of levofloxacin polyethylene glycol decorated nanoliposomes for enhanced management of acute otitis media: Statistical optimization, trans-tympanic permeation and in vivo evaluation. *Int J Pharm.* 2019;559:201–9.
  24. Al-mahallawi AM, Khowessah OM, Shoukri RA. Enhanced non invasive trans-tympanic delivery of ciprofloxacin through encapsulation into nano-spanlastic vesicles: Fabrication, in-vitro characterization, and comparative ex-vivo permeation studies. *Int J Pharm.* 2017;522(1–2):157–64.
  25. Pritz CO, Dudás J, Rask-Andersen H, Schrott-Fischer A, Glueckert R. Nanomedicine strategies for drug delivery to the ear. *Nanomedicine.* 2013;8(7):1155–72.
  26. Liu H, Hao J, Li KS. Current strategies for drug delivery to the inner ear. *Acta Pharm Sin B.* 2013;3(2):86–96.
  27. Shapiro B, Dormer K, Rutel IB. A two-magnet system to push therapeutic nanoparticles. *AIP Conf Proc.* 2010;1311(1):77.
  28. Shapiro B, Kulkarni S, Nacev A, Sarwar A, Preciado D, Depireux DA. Shaping magnetic fields to direct therapy to ears and eyes. *Annu Rev Biomed Eng.* 2014;16(1):455–81.
  29. Estelrich J, Escribano E, Queralt J, Busquets MA. Iron oxide nanoparticles for magnetically-guided and magnetically-responsive drug delivery. *Int J Mol Sci.* 2015;16(4):8070–101.
  30. Depireux DA, Sarwar A, Nacev A, Shapiro B. Delivery of therapy to the inner ear via magnetic nanoparticles. En: 2014 Spring Symposium: From Lab to Life: Field Based Applications of MEMS and NEMS, MAMNA. 2014.
  31. Shapiro B, Depireux DA, Sarwar A, Nacev A, Preciado D, Hausfeld J. Pre-clinical development of magnetic delivery of therapy to middle and inner ears. *ENT Audiol news.* 2014;23(1).
  32. Liang Z, Yu H, Lai J, Wen L, Chen G. An easy-to-prepare microshotgun for efficient transmembrane delivery by powering nanoparticles. *J Control Release.* 2020;321:119–31.
  33. Passali D, Bellussi L, Masieri S. Transtympanic iontophoresis: personal experience. *Laryngoscope.* 1984;94(6):802.
  34. Sato H, Takahashi H, Honjo I. Transtympanic iontophoresis of dexamethasone and fosfomycin. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 1988;114(5):531–3.
  35. Lensing R, Bleich A, Smoczek A, Glage S, Ehlert N, Luessenhop T, et al. Efficacy of nanoporous silica coatings on middle ear prostheses as a delivery system for antibiotics: An animal study in rabbits. *Acta Biomater.* 2013;9(1):4815–25.
  36. Hesse D, Ehlert N, Lüenhop T, Smoczek A, Glage S, Behrens P, et al. Nanoporous silica coatings as a drug delivery system for ciprofloxacin: Outcome of variable release rates in the infected middle ear of rabbits. *Otol Neurotol.* 2013;34(6):1138–45.
  37. Hesse D, Badar M, Bleich A, Smoczek A, Glage S, Kieke M, et al. Layered double hydroxides as efficient drug delivery system of ciprofloxacin in the middle ear: An animal study in rabbits. *J Mater Sci Mater Med.* 2013;24(1):129–36.
  38. Duda F, Kieke M, Waltz F, Schweinefuß ME, Badar M, Müller PP, et al. Highly biocompatible behaviour and slow degradation of a LDH (layered double hydroxide)-coating on implants in the middle ear of rabbits. *J Mater Sci Mater Med.* 2015;26(1):1–8.
  39. Ziabka M, Menaszek E, Tarasiuk J, Wroński S. Biocompatible nanocomposite implant with silver nanoparticles for otology—In vivo evaluation. *Nanomaterials.* 2018;8(10).
  40. Kurabi A, Schaerer D, Noack V, Bernhardt M, Pak K, Alexander T, et al. Active transport of peptides across the intact human tympanic membrane. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–10.