

Macrólidos como posible causa de hipoacusia en la infancia

Macrolides as a possible cause of hearing loss in childhood

Silvia Borkoski Barreiro^a, Juan Carlos Falcón González^a, Isabel Chicharro Soria^a,
Jaime Monedero Afonso^a, Ángel Ramos Macías^a

^aServicio de Otorrinolaringología, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Gran Canaria. Las Palmas, España

Recibido: 7 de agosto de 2020; Aceptado: 9 de febrero de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Aunque inicialmente controvertido, cada vez hay descritos en la literatura más casos de hipoacusia debida a fármacos, entre ellos los macrólidos. Sin embargo, su asociación es difícil, sobre todo en niños, pues no se dispone de herramientas diagnósticas definitivas.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

A través de la descripción de casos como este se alerta de que la asociación entre estos fármacos y la hipoacusia (incluyendo cofosis bilateral irreversible) no sólo existe, sino que es más frecuente de lo inicialmente pensado.

Resumen

La hipoacusia súbita (HS) idiopática es una entidad relativamente frecuente en población adulta, y en la mayoría de los casos se desconoce su causa. Hay pocos estudios en edad pediátrica, siendo su diagnóstico y manejo un reto para los profesionales de salud. **Objetivo:** Relacionar la toma de macrólidos como agente causal de HS en pacientes pediátricos. **Caso Clínico:** Preescolar de 3 años sin antecedentes patológicos de interés, habiendo pasado screening auditivo neonatal y con desarrollo del lenguaje adecuado a la edad. Consultó por historia de proceso infeccioso de vía aérea superior tratado ambulatoriamente con azitromicina durante 3 días. Después de 1 semana de finalizado el antibiótico, evolucionó con HS bilateral, confirmada con Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC). Se trató con metilprednisolona oral y corticoterapia intratimpánica. Paralelamente se completó estudio de imágenes, laboratorio y genético descartando otras causas de HS, quedando como posibilidad diagnóstica el uso reciente de macrólidos. Al no observarse mejoría tras 6 semanas de tratamiento, constatado con la ausencia de respuesta en los Potenciales Evocados Auditivos de estado estable (PEAee) y PEATC, se realizó implantación coclear bilateral simultánea. En los 4 años de seguimiento, evolucionó con buen desarrollo del lenguaje y rendimiento escolar adecuado. **Conclusiones:** La ototoxicidad se debe tener presente frente a un caso de HS en la infancia. Un abordaje multidisciplinar permitirá un tratamiento eficaz en estos pacientes, en los que un manejo precoz con la ayuda auditiva adecuada permitirá restaurar la audición y alcanzar un desarrollo del habla y una competencia lingüística adecuada.

Palabras clave:
Hipoacusia Súbita;
Macrólidos;
Azitromicina;
Implante Coclear;
Ototoxicidad

Correspondencia:
Jaime Monedero Afonso
jaimemonedero1991@gmail.com

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(5):765-768. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i5.2980

Abstract

Idiopathic sudden hearing loss (SHL) is a relatively frequent entity in the adult population with unknown cause in most cases. There are few studies in pediatric age and its diagnosis and management are a challenge for health professionals. **Objective:** To relate macrolide therapy as a causal agent of sudden hearing loss in pediatric patients. **Clinical Case:** 3-year-old girl with no relevant pathological history, with normal neonatal hearing screening and age-appropriate language development. She consulted due to an upper airway infectious process, treated on an outpatient basis with azithromycin for 3 days. One week later, she developed bilateral hearing loss, confirmed with Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEP), and started treatment with oral methylprednisolone and intratympanic corticosteroids. During treatment, imaging, laboratory, and genetic studies were performed, ruling out other causes of SHL, so the recent use of macrolides was considered as a possible diagnosis. As no clinical improvement was observed 6 weeks after the treatment, confirmed by the absence of response in the steady-state auditory evoked potentials and BAEP, simultaneous bilateral cochlear implant surgery was carried out. Four years after surgery, the patient showed good speech-language development and adequate school performance. **Conclusions:** Ototoxicity is a cause that must be considered in the case of SHL in childhood. A multidisciplinary approach will allow effective treatment in these patients, in which early management with an adequate hearing aid will restore hearing and achieve adequate speech development and linguistic competence.

Keywords:

Sudden Hearing Loss;
Macrolides;
Azithromycin;
Cochlear Implant;
Ototoxicity

Introducción

La hipoacusia súbita (HS) se define como una disminución abrupta de más de 30 dB en tres frecuencias contiguas en menos de tres días y puede ser unilateral o bilateral. Entre el 32% y 65% se recuperan espontáneamente¹. Un 90% de los casos son de causa idiopática, aunque se suele atribuir principalmente a infecciones virales y daño vascular coclear¹. Otra potencial causa de pérdida de audición es el uso de fármacos. Así, se ha descrito una relación entre la pérdida de audición brusca y los macrólidos, particularmente la eritromicina y la azitromicina²⁻⁶. El mecanismo de acción no se conoce con certeza, pero se cree que ocurre por inhibición de transportadores de iones en la estría vascular coclear³, y se estima que este efecto ocurre entre los 2 y 7 días tras la toma del fármaco. El tratamiento se basa en corticoides orales de manera precoz, y si estos fallan, inyecciones intratimpánicas de corticoides⁷.

La mayoría de los estudios ponen de manifiesto que la HS se trata de una entidad más frecuente en la población adulta, mientras la incidencia real en niños es menos conocida. Esto se debe, en parte, a que, en rango de edad infantil, los pacientes no manifiestan verbalmente síntomas de hipoacusia, haciendo falta un alto nivel de sospecha por parte de la familia para detectar pérdidas de audición, sobre todo si son unilaterales^{8,9}. De los limitados estudios que existen sobre la HS en población pediátrica, se calcula que la incidencia en adolescentes y niños es aproximadamente 3,5% de la incidencia en adultos^{10,11}.

El objetivo del presente manuscrito busca relacionar la toma de macrólidos como agente causal de hipoacusia súbita en paciente pediátrico.

Caso Clínico

Preescolar de 3 años sin antecedentes patológicos de interés, con antecedentes de screening auditivo neonatal normal y desarrollo del lenguaje adecuado a la edad. El único antecedente de interés fue la prescripción de azitromicina por parte de su pediatra, a dosis habituales según peso (200 mg al día durante 3 días), tras presentar un cuadro inespecífico de vías aéreas respiratorias. Una semana después de finalizada antibioterapia fue derivada al Servicio de Otorrinolaringología por aparición súbita de hipoacusia, para estudio y tratamiento. Se confirmó el diagnóstico de HS a través de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC), que pusieron de manifiesto una cofosis bilateral. En la exploración otorrinolaringológica completa no se encontraron hallazgos patológicos, incluyendo la otomicroscopía bilateral. Fue tratada con metilprednisolona oral, 1-2 mg/kg/día cada 12 h en dosis decreciente por 21 días. Posteriormente se optó por la inyección intratimpánica bilateral de metilprednisolona vial de 40 mg en 0,9 cc, en 3 dosis, 1/semana sin recuperación de la audición. En la Audiometría de reflejo condicionado se obtuvieron respuestas a 90 dB y Curva tipo A de Jerger en la timpanometría. Los PEATC no mostraron respuestas, en los Potenciales Evocados Auditivos de estado estable (PEAee) se obtuvieron umbrales a 90 dB en oído derecho en las frecuencias de 1.000 Hz y 2.000 Hz con ausencia de respuestas en 250 Hz-500 Hz, 4000 Hz; en el oído izquierdo no se obtuvieron respuestas. También se realizó valoración fonoaudiológica, observándose un estancamiento en la adquisición de hitos de desarrollo del lenguaje, que previamente había presentado una evolución favorable para su edad. Las pruebas

de laboratorio fueron normales, incluyéndose hemograma, perfil bioquímico, hepático, renal y hormonal, proteína C-reactiva, inmunoglobulinas séricas, niveles de complejos inmunes circulantes, anticuerpos antinucleares (ANA), anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticélulas endoteliales (AECA), antifosfolípidos/anticardiolipina, antimúsculo liso, Anticuerpo antirreceptor de la hormona estimulante de la tiroides, antimicrosomales y específicos anticocleares (68-kD); factor reumatoideo, complemento C1Q, y pruebas de antígenos leucocitarios humanos (HLA). La serología para Citomegalovirus (CMV) fue negativa en orina y positiva en suero para IgG, la del Virus Ebstein Bar (VEB) fue positivo en suero para IgG. La Resonancia Magnética (RM) cerebral y de ángulo pontocerebeloso, así como la Tomografía Computarizada (TC) de peñasco fueron normales sin observarse anomalías anatómicas. El análisis genético mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y electroforesis de alta resolución fue informado como no portadora de la mutación 35 del G ni de la mutación R143W (segunda en frecuencia en Canarias). Tampoco portaba mutación A1555G en el ADN mitocondrial. Ante los resultados de las pruebas y evolución del lenguaje de la niña se informó a los padres de la indicación de implante coclear bilateral, la cual se realizó a los cuatro meses de la detección de la hipoacusia. Los implantes utilizados fueron Nucleus®CI422, con inserción completa y respuestas neurales intraoperatorias dentro de los rangos de normalidad. No se presentaron complicaciones en el intraoperatorio ni en el postoperatorio. La activación de los procesadores de habla (PH) se realizó a las 4 semanas de la cirugía utilizando el Método Frecuencial de asignación por canales¹². En los controles posteriores se llevó a cabo la programación de los PH y las pruebas audiológicas adaptadas a su edad a los 6 y 12 meses con control anual hasta la fecha con buena evolución desde el momento de la implantación.

En la evaluación a 4 años de seguimiento, en audiometría tonal a campo libre, la paciente presentó una audición con PH de 15 dB en oído derecho y de 25 dB en oído izquierdo. Consiguió un reconocimiento de bisílabas 100% en oído derecho, 100% en oído izquierdo y 100% bilateral, habiendo alcanzado un desarrollo del lenguaje medio-alto para una niña de su edad de acuerdo con la valoración realizada a través de la Batería BLOC, versión BLOC-screening¹³ que es un instrumento que evalúa de manera independiente los cuatro componentes principales del lenguaje: morfología, sintaxis, semántica y pragmática.

Discusión

La hipoacusia súbita es una entidad frecuente en población adulta, siendo excepcional en rango pediá-

trico, pero en la mayoría de los casos se desconocen las causas que la precipitan⁶. Se suelen realizar pruebas complementarias (genéticas, pruebas de imagen, serología, entre otros) para intentar filiar su causa, en función de la forma de presentación, sospecha inicial y rango de edad en que aparece⁷. Además, no se puede descartar una causa multifactorial de la misma, siendo esto todavía más difícil de establecer⁷. Pese a ello, en la mayoría de los casos se trata de un diagnóstico de sospecha que no se acaba por confirmar⁶. Por consiguiente, es de vital importancia una anamnesis rigurosa a los pacientes afectos para intentar establecer criterios causales que puedan ayudar a entender mejor la patogenia de la HS. En nuestro caso, la falta de explicación por otra causa, acompañado de una relación temporal clara entre el uso del antibiótico y el comienzo de la sintomatología hizo sospechar que los macrólidos fueron el agente causal más probable.

En la revisión sistemática más actualizada sobre el uso de macrólidos e hipoacusia neurosensorial, Ikeda et al.¹⁴ encuentran una relación entre la dosis y la duración del tratamiento con el efecto ototóxico (a más dosis y mayor duración de tratamiento, mayor probabilidad de desarrollar hipoacusia), aunque se reportan casos de hipoacusia a dosis y duraciones estándar. En este estudio no se identificaron casos en pacientes menores de 17 años. Por otro lado, Tarshish et al.¹⁰ no pudieron establecer relación entre la edad y género con la gravedad o las posibilidades de recuperar la audición. Sin embargo, sí observaron que cuando la pérdida auditiva presentaba un antecedente de infección viral, el resultado variaba desde ninguna mejora hasta la recuperación completa; mientras que los pacientes que tenían como antecedente el tratamiento con antibiótico macrólido no tuvieron mejoría.

Las pruebas de imagen pueden desempeñar un papel importante en el diagnóstico y en el establecimiento de un plan de manejo, estimándose que entre el 1 y el 6% de los pacientes con HS tendrán hallazgos patológicos en la RM. No obstante, se requiere precaución a la hora de exponer a la población pediátrica a radiación o la sedación / anestesia necesaria para obtener imágenes precisas¹⁰. Además, algunos autores sugieren realizar pruebas genéticas (particularmente 35 del G, mutación R143W y A1555G en el ADN mitocondrial) en los casos hipoacusia súbita bilateral en la infancia¹⁵, pero no está estandarizado.

Los esteroides sistémicos se han convertido en un tratamiento estándar tanto para adultos como para niños, a pesar de la falta de consenso en cuanto a su efectividad, sobre todo si se utilizan en las dos primeras semanas^{16,17}. En un metaanálisis realizado por Spear et al.¹⁸ se encontró que los esteroides intratimpánicos pueden proporcionar un tratamiento equivalente a los esteroides sistémicos en dosis altas; sin embargo,

no está claro si estos resultados pueden aplicarse a pacientes pediátricos: la mayoría de los estudios sobre el uso de esteroides en el tratamiento de HS sólo han evaluado pacientes adultos. Cuando todo lo anterior no tiene éxito terapéutico, la pérdida auditiva profunda secundaria a agentes ototóxicos puede ser rehabilitada satisfactoriamente con un implante coclear, aunque los resultados pueden ser variables y dependen de la patología subyacente para la que se prescribieron los agentes ototóxicos¹⁹.

Conclusiones

La HS en la infancia sigue siendo una patología de difícil diagnóstico. La ototoxicidad es una causa que se ha de tener presente. Aunque en la actualidad sigue siendo difícil establecer una relación causal clara entre el uso de ciertos antibióticos y la HS en niños, es prudente recomendar el uso racional de los macrólidos, dados los crecientes reportes de casos de hipoacusia asociados a esta medicación^{3,4}. Un manejo multidisciplinar entre el pediatra y otorrinolaringólogo permitirá un tratamiento eficaz en estos pacientes, en los que un manejo precoz con la ayuda auditiva adecuada

permitirá restaurar la audición y alcanzar un desarrollo del habla y una competencia lingüística adecuada.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Qian Y, Zhong S, Hu G, et al. Sudden Sensorineural Hearing Loss in Children: A Report of 75 Cases. *Otol Neurotol*. 2018;39(8):1018-24.
- Lanvers-Kaminsky C, Zehnhoff-Dinnesen AA, Parfitt R, et al. Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(4):491-500.
- Liu J, Marcus DC, Kobayashi T. Inhibitory effect of erythromycin on ion transport by stria vascularis and vestibular dark cells. *Acta Otolaryngol*. 1996;116(4):572-5.
- Ress BD, Gross EM. Irreversible sensorineural hearing loss as a result of azithromycin ototoxicity. A case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109(4):435-7.
- Tanaka M, Hasegawa S, Nakao S, et al. Analysis of drug-induced hearing loss by using a spontaneous reporting system database. *PLoS One*. 2019;14(10):e0217951.
- Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, et al. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif*. 2011;15:91-105.
- Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;161(1_suppl):S1-45.
- Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Arche SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss, *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2012;146:S1-S35.
- Ječmenica J, Bajec-Opančina A. Sudden hearing loss in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014;53(9):874-78.
- Tarshish Y, Leschinski A, Kenna M. Pediatric sudden sensorineural hearing loss: diagnosed causes and response to intervention, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2013;77:553e559.
- Kizilay A, Koca ÇF. Pediatric Sudden Sensorineural Hearing Loss. *J Craniofac Surg*. 2016;27(4):e364-66.
- Falcón González JC, Borkoski Barreiro S, Ramos de Miguel A, et al. Improvement of speech perception in noise and quiet using a customised Frequency-Allocation Programming (FAP) method. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019;39(3):178-85.
- Puyuelo M, Renom J, Solanas A, et al. Evaluación del Lenguaje BLOC Screening. Manual del Usuario. Editorial Masson. Barcelona. 2002.
- Ikeda AK, Prince AA, Chen JX, et al. Macrolide-associated sensorineural hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope*. 2018;128(1):228-36.
- Varga L, Jovankovicova A, Huckova M, et al. Hereditary bilateral sudden sensorineural hearing loss. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(9):699-702.
- Chau JK, Cho JJ, Fritz DK. Evidence-based practice: management of adultsensorineural hearing loss, *Otolaryngol. Clin. North Am*. 2012;45(5):941-58.
- Nosrati-Zarenou R, Hultcrantz E. Corticosteroid treatment of idiopathic suddensensorineural hearing loss: randomized triple-blind placebo-controlled trial. *Otol. Neurotol*. 2012;33:523-31.
- Spear SA, Schwartz SR. Intratympanic steroids for sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2011;145:534-43.
- Nichani J, Bruce IA, Mawman D, et al. Cochlear implantation in patients deafened by ototoxic drugs. *Cochlear Implants Int*. 2013;14(4):207-12.