Hipoacusia neurosensorial reversible por sobredosis de aspirina en una paciente con osteogénesis imperfecta

Claudia Morales Orta,* Gerardo Gutiérrez Santos,* Jaime Fernández Espinosa,* Mercedes Yance Valenzuela**

Resumen

La hipoacusia y el acúfeno son algunos de los efectos secundarios bien conocidos del ácido acetilsalicílico. La intensidad del acúfeno y el grado de hipoacusia se relacionan directamente con la dosis y el tiempo de administración del medicamento. El pronóstico de la hipoacusia y la reversibilidad del acúfeno dependen de la suspensión del medicamento, de factores intrínsecos al paciente y del tratamiento oportuno. Los diversos mecanismos de acción de la aspirina a lo largo de toda la vía auditiva afectan a las células ciliadas externas, el ganglio espiral, el colículo inferior y la corteza cerebral. Se comunica el caso de una paciente de 15 años de edad con intoxicación aguda por aspirina (20 g), con hipoacusia neurosensorial superficial derecha y acúfeno bilateral. Se corroboró la hipoacusia con estudio audiométrico; también se realizaron emisiones otoacústicas evocadas. La paciente recibió tratamiento con prednisona y se recuperó por completo de ambos síntomas al cabo de dos semanas, a pesar de tener como diagnóstico clínico subyacente osteogénesis imperfecta.

Palabras clave:

aspirina, salicilatos, hipoacusia neurosensorial, acúfeno, osteogénesis imperfecta, emisiones otoacústicas evocadas, prednisona, nimodipino.

Abstract

Hearing loss and tinnitus are well-known secondary effects of acetyl salicylic acid. Tinnitus intensity and hearing loss grade are directly dose and time administration drug dependent. Hypoacusia prognosis and reversible tinnitus effects correlate with suppression, patient intrinsic factors and opportune treatment. The different mechanisms of aspirin through the whole auditory pathway affect outer hair cells, spiral ganglion, inferior colliculus and auditory cortex. This paper reports the case of a 15-year-old female patient with acute aspirin intoxication and superficial right neurosensorial hearing loss and bilateral tinnitus. Hypocusia was documented in auditory tests, electrical evoked otoacustic emissions were performed and patient was treated with prednisone. She showed a complete recovery of both symptoms after two weeks of treatment even subjacent diagnosis of osteogenesis imperfecta.

Key words:

aspirin, salicylate, sensorineural hearing loss, tinnitus, osteogenesis imperfecta, electrical evoked otoacoustic emissions, prednisone, nimodipine.

** Otorrinolaringólogo, Centro Médico ABC, México, DF.*
*** Neumólogo pediatra, jefe del Servicio de Neumología y Terapia Respiratoria del Hospital Star Médica Infantil Privado.*

Correspondencia: *Dra. Claudia Morales Orta. Av. Carlos Graef Fernández núm. 154, consultorio 321, colonia Tlaxala, CP 05300. Correo electrónico: claumorta@hotmail.com*
Recibido: agosto. 2012. Aceptado: octubre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Morales-Orta C, Gutiérrez-Santos G, Fernández-Espinosa J, Yance-Valenzuela M. Hipoacusia neurosensorial reversible por sobredosis de aspirina en una paciente con osteogénesis imperfecta. An Orl Mex 2012;57(4):230-235.

www.nietoeditores.com.mx

Introducción

El ácido acetilsalicílico es el componente activo de la aspirina y es un medicamento ampliamente prescrito por sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios. Su mecanismo farmacológico consiste en inhibir la síntesis de prostaglandinas, bloquear la actividad de la ciclooxigenasa y evitar la conversión del ácido araquidónico en ácido N-metil-D-aspártico; este último induce excitabilidad sobre el nervio auditivo.[1-3]

Existen reportes sobre los cambios inflamatorios que ocurren en las células ciliadas externas a consecuencia de la administración de dosis elevadas de ácido acetilsalicílico. Éstos podrían ser mediados por el incremento en la concentración intracelular de calcio y un desajuste en la sincronía neuronal de la corteza cerebral, lo que se ha correlacionado con el acúfeno.[4,5] La exposición de las células ciliadas externas (CCE) al ácido acetilsalicílico, dependiendo de la dosis, induce una pérdida reversible de turgencia celular y de su electromotilidad, así como disminución del efecto de amplificación coclear, de la capacitancia del voltaje y de la velocidad del recambio iónico. El sitio preciso de acción del ácido aún se desconoce, pero se ha sugerido que puede localizarse en las cisternas de subsuperficie celular y no intracelularmente.[6,7] La aspirina en las células ciliadas externas, a dosis mayores de 500 mg/kg, reduce la respuesta a las emisiones otoacústicas evocadas, en especial en las frecuencias agudas, aunque pueden alterarse en todas las frecuencias.[8] En dosis menores de 250 mg/kg también afecta a los receptores GABA-adrenérgicos en el sistema nervioso central, principalmente en la corteza auditiva (CA), mediante dos mecanismos: al producir hipoacusia por incremento en el umbral de respuesta al estímulo sonoro más evidente a bajas intensidades (<50 dB), pero no cuando se realiza el estímulo a altas intensidades (>60 dB); el segundo mecanismo es por inhibición central del procesamiento de la información en la corteza temporal, sin daño al colículo inferior (CI), lo que resulta en una significativa reducción de la amplitud de onda e incremento del tiempo de respuesta en los potenciales auditivos evocados, sobre todo a partir de la onda V.[3,9,10]

Se han utilizado medicamentos como esteroides (dexametasona) y nimodipino para disminuir los efectos histológicos de la aspirina en las células ciliadas externas. Un estudio multicéntrico realizado (Nam y colaboradores) con dexametasona mostró que ocurren pocos cambios morfológicos en la estructura de las células ciliadas externas cuando se administra antes del tratamiento con salicilatos. Al disminuir la producción de leucotrienos y prostaglandinas, el efecto ototóxico se reduce y las células mantienen su longitud; otros esteroides tendrán un efecto similar en la conversión del ácido araquidónico.[11] El nimodipino es un antagonista de los canales de calcio; es lipofílico y cruza la barrera hematoencefálica y perilinfática. Se ha usado para prevenir espasmos arteriales cerebrales y reducir el déficit neurológico ocasionado por un infarto, así como para tratar enfermedades del oído interno como Ménière y el acúfeno. El nimodipino es un medicamento seguro que ha demostrado pocos efectos adversos y eficacia en el tratamiento de la enfermedad de Ménière; previene el decremento del flujo sanguíneo coclear inducido por la aspirina.[12-15]

La relación entre la osteogénesis imperfecta y la hipoacusia por lo general es secundaria a otoesclerosis, la cual afecta aproximadamente a 50% de los casos. La osteogénesis imperfecta es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo causada por mutaciones principalmente en los genes COL1A1 en el cromosoma 17 y COL1A2 en el cromosoma 7. La alteración de la formación de colágena de tipo I induce una deficiencia osteoblástica que causa múltiples fracturas con un traumatismo mínimo, en algunos casos escoliosis, talla baja e incluso deformidad ósea, que pueden manifestarse a cualquier edad. Los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo I tienen escleróticas azules durante casi toda la vida, y experimentan cambios auditivos generalmente entre la segunda y la cuarta décadas de la vida, en forma de hipoacusia de tipo conductivo en la mayor parte de los casos. Sólo una minoría de los pacientes padece hipoacusia neurosensorial pura. La variabilidad entre cada caso en razón de las manifestaciones audiológicas aún no es clara; el vértigo puede afectar a 25% de los sujetos y se correlaciona con daño del oído interno sobre todo en la etapa adulta.[15-18]

Caso clínico

Una paciente de 15 años de edad sufrió intoxicación aguda por ingestión de ácido acetilsalicílico (500 mg/kg, en total 20 g). En las primeras 12 horas experimentó acúfeno intenso de tono agudo constante y bilateral, sensación de hipoacusia bilateral y fallas a la discriminación fonémica. Acudió al servicio de urgencias ocho horas después de la ingestión del medicamento, y se le hospitalizó debido a alcalosis respiratoria y mareo, que persistieron durante 72 horas, en la cuales se le administraron por vía intravenosa protectores de la mucosa gástrica y bicarbonato para lograr la diuresis alcalina. Se realizaron pruebas de función hepática y renal y coagulograma, los cuales no arrojaron alteraciones. Las concentraciones séricas de salicilato a las ocho horas de la ingestión fueron de 567 mg/L y a las 24 horas de 171 mg/L. En las primeras horas de hospitalización, se le realizó un estudio de audiometría tonal con logoaudiometría, que indicó: hipoacusia neurosensorial superficial derecha con afección de todas las frecuencias, en especial 125, 250, 500 y 1,000, y umbral auditivo en 36 dB para frecuencias del habla; y oído izquierdo con afección neurosensorial selectiva de 125, 250 y

4,000 Hz, con umbral de 15 dB para las frecuencias del habla. En la logoaudiometría del oído derecho, la discriminación fonémica fue del 100% a 60 dB y en el oído izquierdo del 100% a 40 dB (Figura 1).

En razón de los hallazgos y la persistencia bilateral de acúfeno agudo intenso, se inició tratamiento con prednisona vía oral a dosis de 1 mg/kg/día (dosis total de 40 mg/día) durante siete días. Se evaluó la evolución de la hipoacusia mediante audiometría y logoaudiometría a los 15 días, así como las emisiones otoacústicas evocadas por productos de distorsión en la primera y en la tercera semanas.

Las emisiones otoacústicas por productos de distorsión se realizaron con un equipo Otoacoustic Emission Test-Otoread Screener V 7.65 y *software* V 7.61. La medición se hizo con dos tonos puros simultáneos: f1 y f2, con un intervalo f2/f1 de 1.18 e intensidad de F1 (L1) de 10 dB por arriba de la intensidad de f2 (L2). Se evaluaron cuatro frecuencias primarias (2,000-5,000 Hz); se observó la mayor parte de los valores de los productos de distorsión 60 dB por debajo del estímulo mayor de F1 en todas la frecuencias en forma bilateral en la primera semana; en el control realizado 14 días después prácticamente no se hallaron cambios (Figura 2). La paciente mostró regresión absoluta del acúfeno y tuvo una recuperación completa en la audiometría tonal bilateral, aunque persistió una afección selectiva de 125 Hz en el oído derecho; la logoaudiometría bilateral fue normal (Figura 3).

En este caso, existía el antecedente familiar de osteogénesis imperfecta por línea paterna. El diagnóstico al momento del nacimiento en esta paciente se debió a la observación de escleróticas azules (Figura 4), clasificadas como osteogénesis imperfecta tipo IA (Sillence, 1979). La primera fractura ocurrió cuando tenía tres años de edad, con afección de radio y cúbito izquierdos; a los 15 años sufrió una fractura del quinto metatarsiano izquierdo. Sus tíos y primos paternos han padecido hipoacusia neurosensorial pura con una edad de inicio, en promedio, de 20 años; en la mayoría de ellos ha sido severa a profunda.

Discusión

Los salicilatos (salicilato sódico y ácido acetilsalicílico) se han utilizado ampliamente en la historia de la humanidad. En particular, existe un documento egipcio correspondiente al reinado de Amenhotep I (papiro de Ebers) que data aproximadamente del año 1550-1500 aC, en el que se leen prescripciones de hojas de sauce para aliviar la inflamación. Hipócrates, en el año 400 aC, usaba un extracto en polvo derivado de la corteza del sauce para tratar el dolor. En el siglo II, Galeno, en su farmacopea, ya atribuía a los derivados de la corteza del sauce un efecto curativo. En 1829, Leorux preparó en su forma pura la salicina identificada como el principio activo del ácido salicílico. En 1877, Müller documentó los efectos adversos de los salicilatos en la audición, y en 1897, Félix Hoffman (químico alemán) sintetizó la forma acetilada del ácido salicílico. En 1899, el químico francés Charles Gerhardt introdujo convenientemente su forma oral, que recibió el nombre de aspirina. En 1971, Vane descubrió el mecanismo por el cual la aspirina tiene acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética.[1,2,19-22]

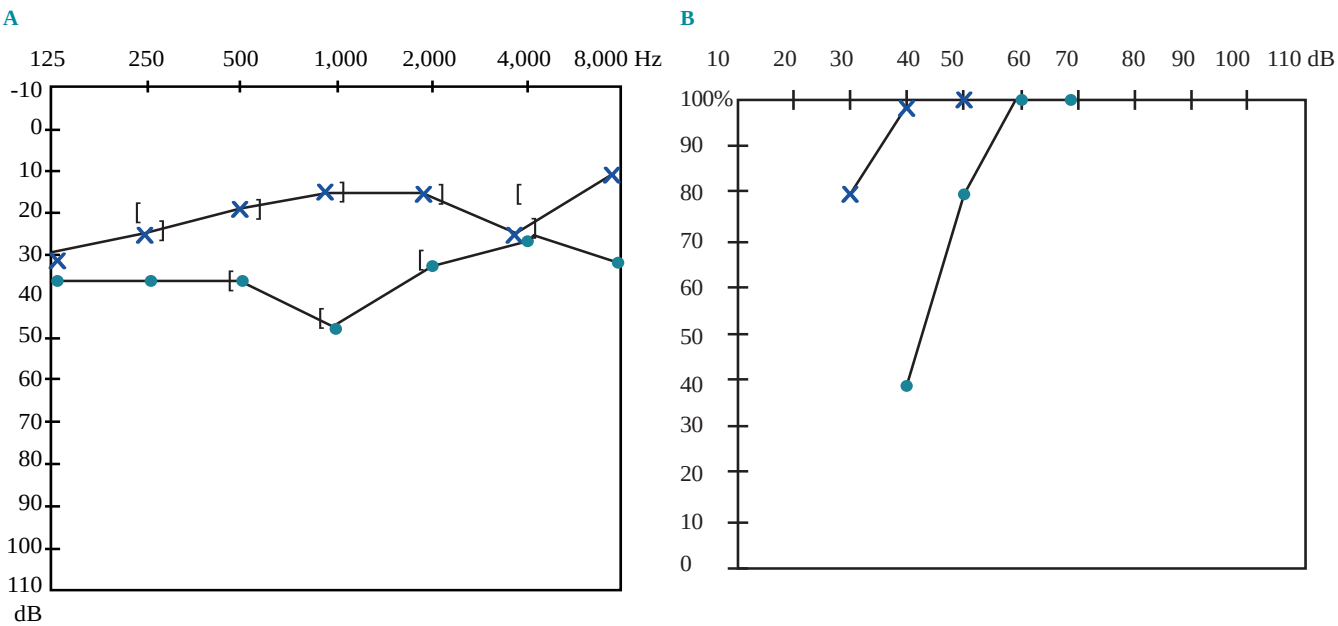

Figura 1. A. Audiometría tonal realizada 24 horas después de la sobredosis de aspirina, donde se observa hipoacusia neurosensorial superficial derecha con afección predominante en frecuencias bajas, afección selectiva de frecuencias 125, 250 y 4,000Hz en el oído izquierdo con umbral normal. **B**. Logoaudiometría efectuada 24 horas después de la sobredosis de aspirina; el oído derecho muestra discriminación fonémica del 100% en 60 dB.

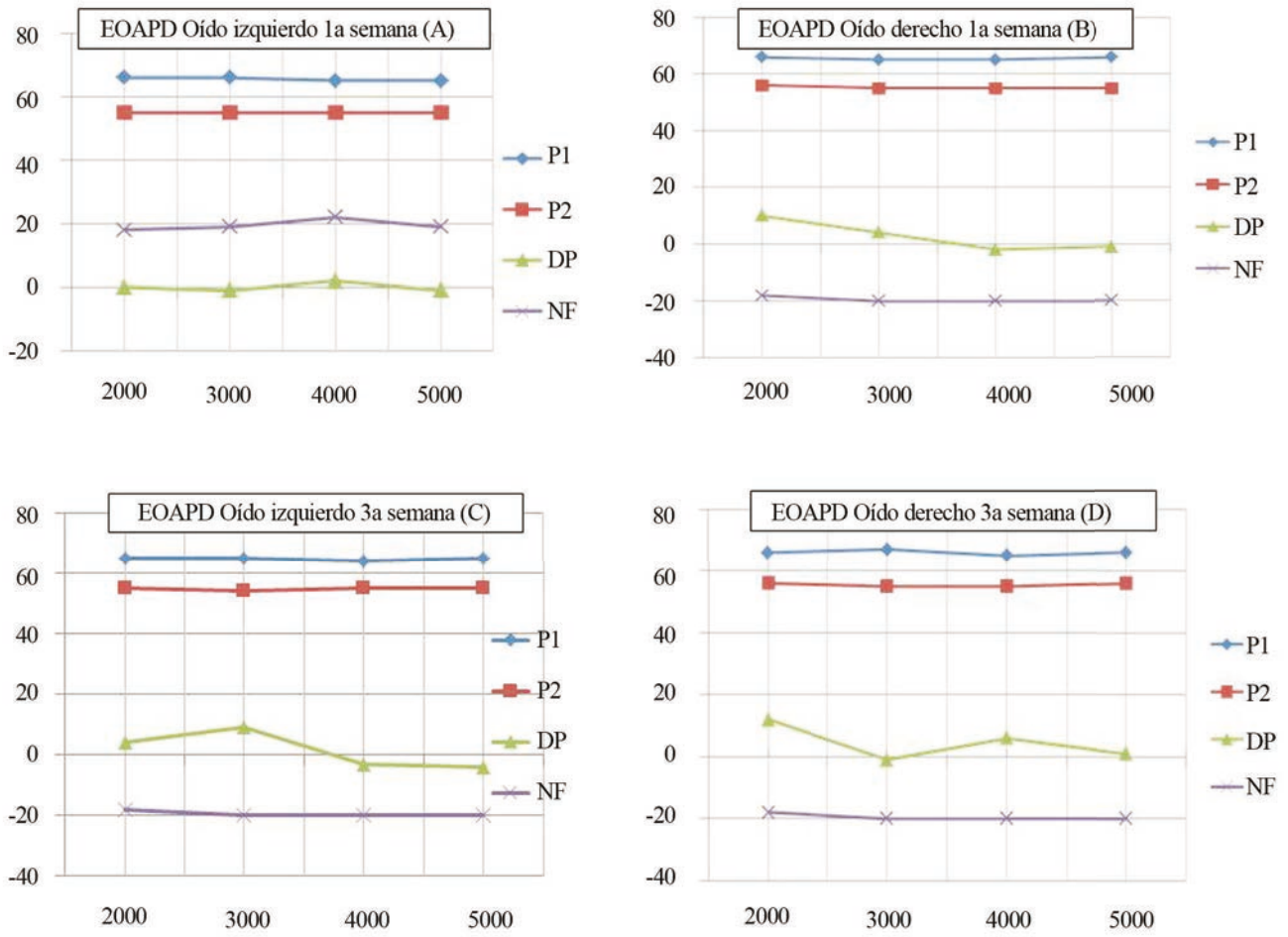

Figura 2. A y **B**. Emisiones otoacústicas por productos de distorsión (EOAPD) en la primera semana de la ingestión de aspirina y un control elaborado 14 días después. **C** y **D**. Se observan productos de distorsión bilateral en valores normales respecto a F1 en las frecuencias 2,000-5,000 Hz.

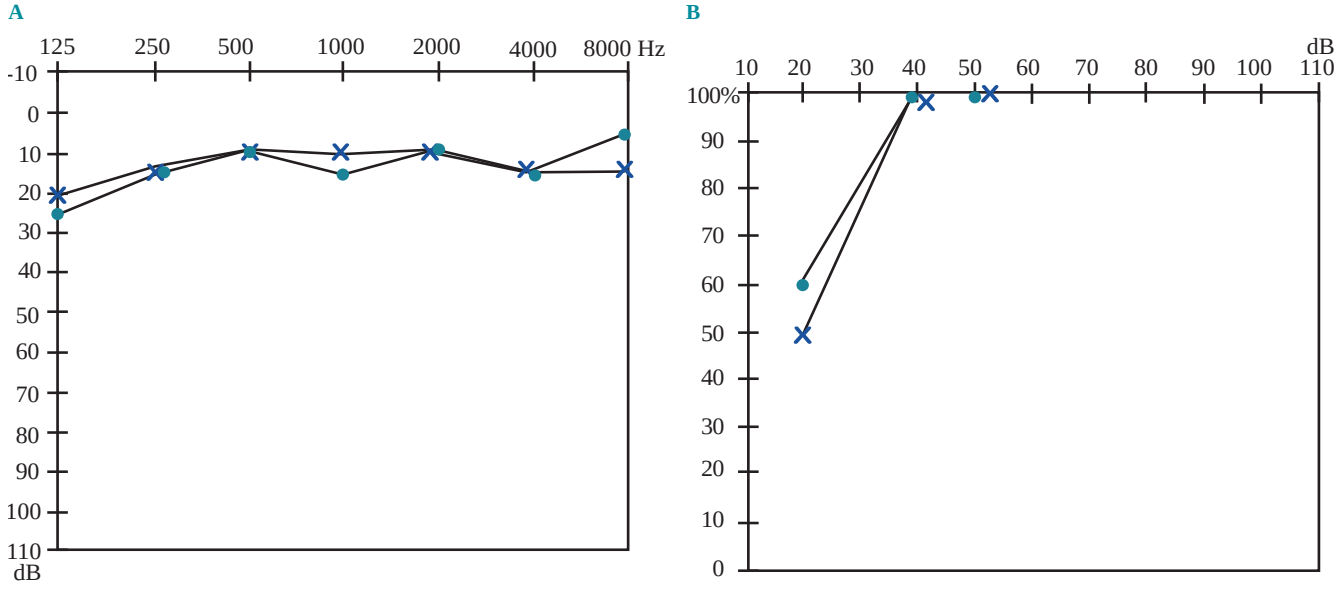

Figura 3. A. Audiometría tonal llevada a cabo tres semanas después de la ingestión de aspirina, con umbral auditivo para frecuencias del habla en ambos oídos dentro de la normalidad y afección selectiva en 125 Hz en el oído derecho. **B**. Logoaudiometría realizada tres semanas después de la ingestión de aspirina, con discriminación fonémica normal bilateral.

Figura 4. Escleróticas azules de paciente femenina de 15 años de edad, con diagnóstico de osteogénesis imperfecta clasificación IA.

Las alteraciones de la percepción auditiva ocasionadas por grandes dosis de aspirina (descritas en la bibliografía desde 1877, por Müller)[20] pueden ocurrir en pocas horas, ya sea por ingestión única de dosis muy elevadas o en forma progresiva en los tratamientos que duran semanas o meses. Cada individuo tiene una susceptibilidad muy variable a la toxicidad que inducen los salicilatos. En un gran número de estudios, se ha comprobado que con una ingestión de 2 a 8 g/día de ácido acetilsalicílico, en promedio, en tratamientos de duración variable y cuantificación de cifras plasmáticas de 100 a 640 mg/L, la afección auditiva ha sido habitualmente bilateral, sin rebasar el umbral de 60 dB, y las frecuencias afectadas han sido predominantemente las agudas y en algunos casos todas. Los efectos adversos son reversibles y hay alivio absoluto de la hipoacusia y otros síntomas al suspender la administración del medicamento.[23-31] Las sobredosis de aspirina representan aproximadamente 4% de los intentos de suicidio y ocasionan un alto número de hospitalizaciones. Los efectos de dosis extremas de aspirina incluyen acúfeno e hipoacusia; las concentraciones plasmáticas podrían cuantificarse incluso por arriba de 1,000 mg/L.[32,33]

Diversos autores han reportado casos de sobredosis de aspirina con evolución satisfactoria de la función auditiva. Gignoux mencionó a un paciente de 16 años de edad, que ingirió 22 g de aspirina y sufrió anacusia subjetiva bilateral tres horas después; las concentraciones plasmáticas de ácido acetilsalicílico en las siete horas posteriores a la ingestión fueron de 830 mg/L y en 48 horas recuperó la audición por completo.[34] Ramsden observó en dos casos que los efectos auditivos no se correlacionaron con la sobredosis; en el primer caso, el paciente ingirió 30 g y tuvo concentraciones plasmáticas de 606 mg/L a las cuatro horas e hipoacusia simétrica bilateral en todas las frecuencias no mayor de 30 dB. En el segundo caso, el paciente tomó 10 g y tuvo concentraciones plasmáticas de 448 mg/L a las dos horas, con hipoacusia simétrica bilateral de 40 dB en todas las frecuencias. La evolución en ambos casos fue satisfactoria.[35] Janssen y colaboradores difundieron el caso de un paciente de 22 años que ingirió 10 g, con afección auditiva en frecuencias medias a bajas de 15 a 25 dB y en frecuencias altas de 40 a 50 dB, que recuperó la audición en 24 horas.[36] En la bibliografía existen casos de intoxicación por sobredosis de incluso 50 g de aspirina sola o en combinación con otros medicamentos. Los síntomas incluyen: acúfeno, hipoacusia, plenitud aural y, con menor frecuencia, vértigo. Las concentraciones plasmáticas se midieron en las primeras seis horas de la ingestión, y los cambios auditivos corroborados por audiometría afectaron en la mayor parte de los casos todas las frecuencias, con un máximo de 40 dB y alivio completo de los síntomas en 48 horas.[33] La pérdida auditiva no excede de 40 a 50 dB aun para las dosis más elevadas de aspirina; en los casos con hipoacusia preexistente no se ha observado una pérdida superior a los 50 dB, y en retrospectiva, sólo escasas fuentes bibliográficas reportan hipoacusia irreversible posterior a la ingestión de aspirina que no podría atribuirse completamente al ototóxico.[1,23-31,37,38]

El acúfeno puede ser el primer síntoma subjetivo y se describe como continuo de intensidad moderada y de tono agudo. El tipo de hipoacusia suele ser neurosensorial media, simétrica y bilateral y afecta todas las frecuencias con predominio de las altas. Los trastornos auditivos de percepción de los sonidos incluyen los de la frecuencia, la detección temporal, la discriminación fonémica y la hipersensibilidad al ruido. Los casos detallados en la bibliografía muestran remisión de los síntomas en pocos días y recuperación absoluta de la audición, aun sin tratamiento, sólo con la suspensión de la aspirina. El caso clínico que se comunica, en el que hubo una sobredosis de 20 g (500 mg/kg), se manifestó con hipoacusia neurosensorial derecha en todas las frecuencias y afección selectiva de algunas frecuencias en el oído izquierdo y acúfeno bilateral, que fue el síntoma que más tardó en remitir. El diagnóstico de osteogénesis imperfecta y los antecedentes familiares de hipoacusia neurosensorial representaron un factor más de riesgo para el pronóstico de la hipoacusia, motivo por el cual se tomó la decisión de administrar prednisona a pesar de que la evolución sin tratamiento alguno, en la mayoría de los casos, será la remisión de los síntomas y la hipoacusia reversible.

Conclusiones

La hipoacusia neurosensorial y el resto de los síntomas auditivos posteriores a una sobredosis de aspirina se consideran reversibles, aunque se han descrito casos de hipoacusia irreversible; en definitiva, corresponden a factores intrínsecos del huésped no esclarecidos. La mayoría de los pacientes con osteogénesis imperfecta tienen hipoacusia de tipo conductivo y los casos de hipoacusia neurosensorial pura representan el menor porcentaje. La hipoacusia neurosensorial de esta paciente remitió a pesar de la sobredosis de aspirina, el tiempo transcurrido hasta el momento de su atención médica y el antecedente de osteogénesis imperfecta con hipoacusia

neurosensorial pura familiar, factores importantes que no influyeron en su evolución.

Referencias

1. Cazals Y. Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. Prog Neurobiol 2000;62:583-631.
2. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. Thromb Res 2003;110(5-6):255-258.
3. Anchung D, Jianzhong L, Wei S. Temporal processing in inferior colliculus and auditory cortex affected by high dose of salicylate. Brain Research 2010;1344:96-103.
4. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower J, Vane JR. Selectivity of nonesteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:11693-11697.
5. Dieler R, Shehata-Dieler WE, Brownell WE. Concomitant salicylate-induced alterations of outer hair cell subsurface cisternae and electromotility. J Neurocytol 1991;20:637-653.
6. Tunstall MJ, Gale JE, Ashmore JF. Action of salicylate on membrane capacitance of outer hair cells from the guinea-pig cochlea. Acta Otolaryngol 1991;111:707-718.
7. Kakehata S, Santos-Sacchi J. Effects of salicylate and lanthanides on outer hair cell motility and associated gating charge. J Neurosci 1996;16:4481-4489.
8. Fujimura K, Yoshida M, Goto K, Mori T, Suzuki H. Effect of salicylate on electrically evoked otoacustic emissions elicited in the first and third turns of the guinea pig cochlea. Acta Otolaryngol 2004;124:896-901.
9. Moller AR. Pathophysiology of tinnitus. Ann Otol Rhinol Laryngol 1984;93:39-44.
10. Eggermont JJ. Tinnitus: some thoughts about its origin. J Laryngol Otol Suppl 1984;9:31-37.
11. Nam BH, Kim PS, Park YS, Worrell LA, et al. Effect of corticosteroid on salicylate-induced morphological changes of isolated cochlear outer hair cells. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113:734-737.
12. Olesen J. Calcium entry blockers in the treatment of vertigo. Ann NY Acad Sci 1988;522:690-697.
13. Jastreboff PJ, Brennan JF. Special effects of nimodipine on the auditory system. Ann N Y Acad Sci 1988;522:716-718.
14. Lassen LF, Hirsch BE, Kamerer DB. Use of nimodipine in the medical treatment of Meniere's disease: clinical experience. Am J Otol 1996;17:577-580.
15. Swinnen FK, Coucke PJ, De Paepe AM, et al. Osteogenesis imperfecta: the audiological phenotype lacks correlation with the genotype. Orphanet J Rare Dis 2011;6:88.
16. Ochi K, Kinoshita H, Nishino H, Kenmochi M, Ohashi T. Effects of nimodipine on salycilate ototoxicity. Am Otol Rhinol Laryngol 2002;111:1092-1096.
17. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 1979;16:101-116.
18. Bosch J, López R, Gutiérrez G, Esteves A. Cirugía estapedial en la osteogénesis imperfecta. Acta Otorrinolaring Esp 1994;(Suppl 1):82-85.
19. Leroux H. Decouverte de saliciline. J Chem Med 1830;6:341.
20. Müller G. Beitrag zur Wirkung des salicylsauren Natrons beim Diabetes Mellitus. Berl Klin Wochenschr 1877;14:29-31.
21. Gerhardt CF. Recherches sur les acides organiques anhydres. Ann Chim Phys 1853;37:285-342.
22. Schacht J, Hawkins JE. Sketches of Otohistory. Audiol Neurotol 2006;11:1-6.
23. Falbe-Hansen J. Clinical and experimental histological studies of the effects of salicylates and quinine on the ear. Acta Otolaryngol 1941;Suppl 44:1-216.
24. Jager BV, Alway R. The treatment of acute rheumatic fever with large doses of sodium salicylate. Am J Med Sci 1946;211:273-285.
25. Graham JD, Parker WA. The toxic manifestations of sodium salicylate therapy. Quart J Med 1948;17:153-163.
26. Weiss JF, Lever WF. Percutaneous salicylic acid intoxication in psoriasis. Arch Dermatol 1964;90:614-619.
27. Myers EN, Bernstein JM. Salicylte ototoxicity; a clinical and experimental study. Arch Otolaryngol 1965;82:483-493.
28. McCabe PA, Dey FL. The effect of aspirin upon auditory sensivity. Ann Otol Rhinol Laryngol 1965;74:312-324.
29. Perlman LV. Salicylate intoxication from skin application. N Engl J Med 1966;274:164.
30. Bernstein JM, Weiss AD. Further observations on salicylate ototoxicity. J Laryngol Otol 1967;81:915-925.
31. Hicks ML, Bacon SP. Effects of aspirin on psychophysical measures of frequency selectivity, two-tone suppression, and growth of masking. J Acoust Soc Am 1999;106:1436-1451.
32. Mantz JM, Haegy JM, Tempe JD, Jaeger A. Acute aspirin poisoning in adults. Rev Prat 1978;28:4557-4562.
33. Outdot J, Pignat JC, Martin H. Intoxication aigue à l'aspirine et surdité. A propos de 10 cas. J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac 1979;28:687-693.
34. Gignoux M, Martin H, Cajgfinger H. Troubles cóchleo vestibulaires après tentative de suicide à l'aspirine. J Fr Otorhinolaryngol Chir Maxillofac 1966;15,631-635.
35. Ramsden RT, Latif A, O'Malley S. Electrocochleographic changes in acute salicylate overdosage. J Laryngol Otol 1985;99:1269-1273.
36. Janssen T, Boege P, Oestreicher E, Arnold W. Tinnitus and 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions following salicylate overdose. J Acoustic Soc Am 2000;107(3);1790-1792.
37. Kapur YP. Ototoxicity of acetylsalicylic acid. Arch Otolaryngol 1965;81:134-138.
38. Jarvis JF. A case of unilateral permanent deafness following acetylsalicylic acid. J Laryngol Otol 1966;80:318-320.