



TESIS DOCTORAL

**EFICACIA DE LA METILPREDNISOLONA INTRATIMPÁNICA
COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN PACIENTES CON
SORDERA SÚBITA NEUROSENSORIAL IDIOPÁTICA**

Autora:

VIVIANA ELIZABETH AMARILLO ESPITIA

Director:

GUILLERMO PLAZA

Programa de Doctorado en CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Internacional de Doctorado

2019



EFICACIA DE LA METILPREDNISOLONA INTRATIMPÁNICA COMO TRATAMIENTO DE RESCATE EN PACIENTES CON SORDERA SÚBITA NEUROSENSORIAL IDIOPÁTICA

Director:

D. Guillermo Plaza Mayor

Doctor en Medicina por la Universidad de Alcalá.

Profesor Asociado de Otorrinolaringología de la Universidad Rey Juan Carlos.

Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral titulada “Eficacia de la metilprednisolona intratimpánica como tratamiento de rescate en pacientes con sordera súbita neurosensorial idiopática” realizada por Doña Viviana Elizabeth Amarillo Espitia, licenciada en Medicina, Especialista en Otorrinolaringología, ha sido realizada bajo mi dirección y, a mi juicio, reúne los requisitos de calidad científica en su diseño, desarrollo y conclusiones, necesarias para que pueda optar con ella al grado de Doctor por la Universidad Rey Juan Carlos.

Y, a los efectos oportunos, los hacemos constar en Fuenlabrada, a 16 de septiembre de 2019

Fdo. Dr. Guillermo Plaza Mayor

A mis padres y mi hermano

A ti...

“Lo que importa verdaderamente en la vida no son los objetivos que nos marcamos, sino los caminos que seguimos para lograrlo”

-Peter Bamm

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Guillermo Plaza, mi director de tesis, por su constante dedicación, por impulsarme en el crecimiento y la superación profesional. Por dedicar a este proyecto su valioso tiempo y compartir conmigo su conocimiento. Sin él no habría sido posible este proyecto ni mi estancia en este país. Por ser estricto cuando es preciso y comprensivo en el momento oportuno.

Al Dr. José Montojo, el mejor tutor de residentes, por su guía siempre acertada, por su claridad. Por creer en mí y por su invaluable amistad.

Al Dr. Eisenberg, la Dra. García Monescillo y al Dr. Ramón González, por su transparencia, por su apoyo, por compartir su maravilloso arte conmigo y ser mi ejemplo a seguir en la Otorrinolaringología.

A los Dres. García Peces, Hernando, Herrera, Taha, Echarri y Onrubia por vuestras grandes enseñanzas profesionales y personales.

A mi querida Fany, amiga y la mejor compañera de batallas, por su ayuda incondicional, por su comprensión, por crecer conmigo en la otorrino. A Nuria y Gabi por todo su apoyo y su ayuda sin la cual no podría ser posible la presentación de este trabajo. Por su amistad

A Araly, Ithzel, Nuria, Gabi, Jesús, Patri Pastor y Patri Bau por su amistad y su apoyo, por darme el ánimo y la fuerza para no declinar y estar siempre presentes en lo profesional y lo personal.

A todos vosotros, gracias familia.

Al equipo de enfermería y auxiliares, en especial a Dña. Milagros Gómez y Dña. María Isabel García, por su profesionalidad en el trabajo y vuestra constante dedicación y buena disposición.

A los Bibliotecarios del Hospital Universitario de Fuenlabrada, en especial a Dn. Juan Merino, por vuestra buena disposición para ayudar.

A mis padres quienes, con su trabajo, amor y dedicación, han hecho de sus hijos las personas y profesionales que somos. Por impulsar y apoyar mis sueños, sin importar los sacrificios que eso conlleva. Sin vosotros, NADA habría sido posible.

A mi hermano, por su paciencia, porque sin él esta tesis no habría sido posible. Por animarme siempre que lo he necesitado, por estar ahí en los buenos y los malos momentos. Por enseñarme con su ejemplo a crecer y creer. Por impulsar mis sueños y ayudarme a conseguir mis metas.

ABREVIATURAS

AAO-HNSF: Fundación de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello.

AAS: Ácido Acetil Salicílico.

ACV: Accidente cerebrovascular.

AgCV: Antígeno de cápside viral.

AICA: Arteria cerebelosa anteroinferior.

ANAS: Anticuerpos Antinucleares.

AP1: Aquoporina.

BAO-HNS: *British Association of Otolaryngology-Head & Neck Surgery.*

Ca²⁺: Calcio.

CAE: Conducto auditivo externo.

cc: Centímetros cúbicos.

CCE: Células ciliadas externas.

CCI: Células ciliadas internas.

CIT: Corticoide intratimpánico.

CIV: Corticoide intravenoso.

Cl: Cloro.

CVO: Corticoide vía oral.

dB: Decibelios.

DE: Desviación estándar.

DM: Diabetes mellitus.

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

EAS: Enfermedad autoinmunitaria sistémica.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

ENG: Electronistagmografía.

GC: Glucocorticoides.

GPC: Guías de práctica clínica.

HTA: Hipertensión arterial.

Hz: Hertzios.

IC: Intervalo de confianza.

IL: Interleukina.

IT: Intratimpánico.

ITS: Intratimpánicos.

IV: Intravenoso.

K⁺: Potasio.

Kg: Kilogramos.

KHz: Kilohertzios.

mEq: Miliequivalentes.

mg: Miligramos.

mV: milivoltios.

Na⁺: Sodio.

NIDCD: *National Institute of Deafness and Other Communications Disorders.*

O₂: Oxígeno.

OR: Odds ratio.

ORL: Otorrinolaringología.

PF: Peores frecuencias.

PGE1: Prostaglandina E1.

PTA (Pure Tone Average): Umbral medio de audiometría tonal.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

RPR: *Rapid plasma reagin.*

RR: Riesgo relativo.

S1P: Esfingosina-1-fosfato.

SAF: Síndrome antifosfolípido.

Sk1: Esfingosina cinasa.

SNC: Sistema nervioso central.

SS: Sordera súbita.

SSI: Sordera súbita idiopática.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α .

TP: Tiempo de protrombina.

TPHA: Microhematoaglutinación.

VDRL: *Venereal research disease laboratory.*

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

VEMPs: Potenciales vestibulares miogénicos evocados.

VO: Vía oral.

ÍNDICE

1	RESUMEN	21
2	JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	25
3	INTRODUCCIÓN	29
3.1	generalidades.....	29
3.2	Anatomía auditiva.....	31
3.2.1	Oído interno.....	31
3.3	Fisiología de la audición	39
3.3.1	Mecánica coclear.....	40
3.3.2	Micromecánica coclear	41
3.3.3	Transducción del mensaje auditivo.....	44
3.4	Sordera súbita neurosensorial.....	45
3.4.1	Definición.....	45
3.4.2	Etiología de la sordera súbita	45
3.5	Sordera súbita idiopática	56
3.5.1	Definición.....	56
3.5.2	Epidemiología.....	56
3.5.3	Estado actual del tema	57
3.5.4	Hipótesis etiológicas de la SSI.....	64
3.5.5	Tratamiento de la SSI	72
3.6	Administración de medicamentos por vía intratimpánica	73
3.6.1	Corticoides por vía intratimpánica.....	73
4	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	87
4.1	Hipótesis	87
4.2	Objetivos	87
4.2.1	Objetivo principal	87
4.2.2	Objetivos secundarios	87
5	MATERIAL Y MÉTODO	91
5.1	Tipo y diseño de estudio.....	91
5.2	Muestra	91
5.2.1	Obtención de la muestra.....	91
5.2.2	Población de referencia.....	91
5.2.3	Criterios de inclusión y exclusión	92

5.3	Variables recolectadas	94
5.4	AUDIOMETRIA	95
5.5	Descripción del método de administración de CIT	96
5.6	Criterios de Mejoría	97
5.7	Análisis estadístico	97
5.7.1	Software	97
5.7.2	Descripción de la muestra: pacientes excluidos.....	98
5.7.3	Análisis previo	98
5.8	Análisis de la muestra de estudio	100
5.8.1	Análisis descriptivo	101
5.9	Estadística inferencial.....	102
5.9.1	Análisis bivalente.....	102
5.9.2	Diferencia de medias	103
5.9.3	Análisis multivalente	104
5.9.4	Análisis estratificado	104
6	RESULTADOS.....	109
6.1	Estadística descriptiva.....	109
6.1.1	Datos demográficos.....	109
6.1.2	Medidas de tendencia central y dispersión	111
6.2	Estadística inferencial.....	113
6.2.1	Análisis bivalente.....	113
6.2.2	Análisis de las variables principales del estudio.....	114
6.2.3	Regresión logística multinomial	117
6.2.4	Análisis estratificado	118
6.3	Efectos secundarios del tratamiento con CIT y sistémico	125
7	LIMITACIONES.....	129
8	DISCUSIÓN	133
8.1	Características de la muestra	135
8.1.1	Respecto al tamaño muestral	135
8.1.2	Respecto a características demográficas	136
8.1.3	Respecto a la asignación de grupos	136
8.2	Respuesta auditiva	137
8.2.1	Respuesta auditiva tras corticoide sistémico	137

8.2.2	Respuesta auditiva tras CIT de rescate	139
8.2.3	Respuesta auditiva tras CIT como rescate en combinación con corticoide oral	143
8.3	Factores pronósticos en la SSI	146
8.3.1	Días de demora	146
8.3.2	Otros factores pronósticos	149
8.4	Efectos secundarios de los CIT	151
8.5	Perspectivas futuras	151
9	CONCLUSIONES	157
10	BIBLIOGRAFÍA	161
11	ANEXOS	183
11.1	Anexo I. Aprobación del comité de ética	183
11.2	Anexo II. Cuaderno de recolección de datos	185
11.3	Anexo III. Publicaciones de la doctoranda sobre el tema	189
11.3.1	Artículo publicado en revista indexada en la JCR.	189
11.3.2	Artículo publicado revista indexada en SJR.	195

RESUMEN

1 RESUMEN

Introducción: La hipoacusia súbita neurosensorial idiopática (SSI) se define como la pérdida de al menos 30 decibelios (dB) en menos de tres días y de causa desconocida. Dado que la recuperación auditiva después SSI es variable, el rescate con corticoides intratimpánicos (CIT) podría contribuir a la recuperación auditiva. Nuestro objetivo es analizar la respuesta auditiva tras CIT como rescate, en ausencia de recuperación completa tras tratamiento sistémico y analizar la demora en el inicio de este tratamiento como factor pronóstico.

Material y método: Realizamos un estudio observacional de cohortes históricas de los casos detectados de SSI entre 2006 y 2014 que no obtuvieron recuperación completa tras tratamiento sistémico según los criterios de Siegel. Se analizaron 109 casos que fueron divididos en dos grupos: el que recibió CIT (grupo de tratamiento) y otro que no lo recibió (grupo control). Evaluamos la recuperación auditiva en el umbral tonal medio (PTA) a los 6 meses y a 2 años, según los criterios de Siegel, y la influencia de la demora del inicio de la infiltración intratimpánica en la recuperación auditiva.

Resultados: El PTA al diagnóstico no tenía diferencias significativas entre los grupos. Al séptimo día del tratamiento sistémico, el PTA obtenido en el grupo control fue de 53,13 dB (DE 4,25) y de 66,11 dB (DE 2,67) en el grupo de estudio ($p < 0,01$). Tras 6 meses, la ganancia media en dB obtenida tras el tratamiento con CIT de rescate en el grupo de estudio fue de 10,84 dB (DE 1,72), y en el grupo control, de 1,13 dB (DE 1,47) ($p < 0,0001$). En la audiometría a dos años, en el grupo que recibió CIT de rescate, la mejoría adicional fue de 1,29 dB (DE 39), y en el grupo control empeoró 4,09 dB (DE 27) con relación a la audiometría

RESUMEN

de los 6 meses, ($p > 0,05$). Tras CIT, se consiguió la recuperación completa en 10 pacientes. Ningún paciente del grupo control obtuvo recuperación completa. Los pacientes que fueron infiltrados dentro de los primeros 8 días desde el diagnóstico tuvieron una ganancia adicional de 15 dB en los primeros 6 meses, que aumentó a 19,19 dB en 24 meses ($p < ,022$).

Conclusión: El tratamiento de rescate con CIT en la SSI favorece la mejoría auditiva tras la ausencia de recuperación después de un tratamiento sistémico. Cuando la infiltración se realiza de forma secuencial en los primeros 8 días tras el diagnóstico, se obtiene una recuperación auditiva más significativa y estable. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no consigue obtener una recuperación completa.

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

2 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La audición permite tener una comunicación activa y una mayor interacción social, lo que caracteriza a los seres humanos. Por ello, las alteraciones de la percepción del sonido influyen negativamente en el ámbito social y laboral, en detrimento de la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

La SSI es una hipoacusia neurosensorial, que afecta a tres o más frecuencias consecutivas de la audiometría tonal, con pérdida de al menos 30 decibelios (dB), que se instaura en menos de 72 horas y cuya causa no es posible determinar (1). Dado el desconocimiento etiológico de la SSI, el diagnóstico y tratamiento de esta entidad ha sido siempre muy debatido. Los tratamientos que se han propuesto hasta la actualidad han estado basados en las diferentes hipótesis etiológicas sugeridas: vasodilatadores, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, carbógeno inhalado, oxígeno hiperbárico, expansores plasmáticos, corticoides, etc (2–4).

Dentro de las diferentes opciones terapéuticas, desde la publicación del estudio de Wilson et al. en 1980 (5), la más aceptada en la actualidad es el uso de esteroides (6). Aunque aún considerados como un tratamiento empírico (7), su utilidad se ha evidenciado por los resultados publicados en el contexto clínico, que en la mayoría de las series sobrepasan las tasas de recuperación espontánea de la enfermedad (8). Sin embargo, el 30-50% de los pacientes son refractarios al tratamiento corticoide sistémico (7).

Existen estudios como el de Parnes et al. (9) que han demostrado que la concentración de fármaco que se alcanza en el oído tras la infiltración de CIT es muy

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

elevada, en comparación con las vías de administración sistémica, mientras que el riesgo de efectos secundarios es más bajo. Por ello, en casos refractarios, la terapia con CIT, administrados como rescate, parece tener una notable eficacia (8).

Sin embargo, no existe un consenso aceptado a nivel mundial a este respecto, ya que el tipo de corticoide utilizado, la concentración del medicamento y la frecuencia con que la infiltración debe realizarse varían de un estudio a otro en la literatura (1,9,10).

Por tanto, el desarrollo de este trabajo de investigación analiza la efectividad de la administración de metilprednisolona intratimpánica semanal por tres semanas consecutivas en pacientes refractarios a tratamiento sistémico, y a su vez tiene la intención de determinar cuándo es el momento más apropiado para su administración.

INTRODUCCIÓN

3 INTRODUCCIÓN

3.1 GENERALIDADES

La definición de sordera súbita (SS) más aceptada es la que determina una hipoacusia neurosensorial de al menos 30 dB en tres o más frecuencias consecutivas de la audiometría tonal, instaurada en menos de 72 horas (1).

Algunas publicaciones consideran como SS probable aquellas hipoacusias neurosensoriales que solamente afectan dos o tres frecuencias, con pérdidas menores a 30 dB (10).

Las causas de SS pueden ser múltiples, dentro de las cuales destacan los fenómenos vasculares como infartos cocleares o ictus, patologías autoinmunes como la enfermedad inmunomediada del oído interno, o tumorales como el neurinoma del acústico (11,12). Cuando se conoce la causa, el tratamiento va dirigido a la resolución o el control de ésta. Sin embargo, no siempre es posible determinar la causa exacta que desencadena la enfermedad. Nos referimos entonces a una entidad clínica idiopática, la llamada SSI.

Dado el desconocimiento del origen de la SSI, el diagnóstico y tratamiento de esta entidad ha sido siempre muy debatido. Los tratamientos que se han propuesto hasta la actualidad han estado basados en las hipótesis etiológicas, por lo que existen varios estudios aplicando diferentes tratamientos como vasodilatadores, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, antioxidantes, carbógeno, oxígeno hiperbárico, expansores plasmáticos, etc. (2–4). Dentro de las diferentes opciones terapéuticas estudiadas, se incluyen el uso de esteroides, siendo uno de los tratamientos más aceptados en la actualidad (6).

INTRODUCCIÓN

Desde la publicación del estudio de Wilson et al. en 1980 (5), los corticoides han sido el pilar del tratamiento para la SSI. Aunque en la actualidad, estos son aún considerados como un tratamiento empírico (7), su utilidad se ha evidenciado por los resultados publicados en el contexto clínico, que sobrepasan las tasas de recuperación espontánea de la enfermedad (8).

Las vías de administración de los corticoides han sido principalmente la vía oral y la intravenosa. Sin embargo, el 30-50% de los pacientes son refractarios a tratamiento corticoide sistémico (7). En estos casos, la terapia con CIT, administrados como rescate, parece tener una notable eficacia (8). No obstante, no existe un consenso aceptado a nivel mundial a este respecto, ya que el tipo de corticoide utilizado, la concentración del medicamento y la frecuencia con que la infiltración debe realizarse varían de un estudio a otro.

Las ventajas de la vía intratimpánica son múltiples. Se trata de un procedimiento ambulatorio, que puede realizarse en la consulta. Es fácil, bien tolerado por el paciente y tiene un efecto directo en el oído afecto. Existen estudios como el de Parnes et al. (9) que han demostrado que la concentración de fármaco que se alcanza en el oído tras la infiltración de CIT es muy elevada, en comparación con las vías de administración sistémica (oral, intravenosa), siendo el riesgo de efectos secundarios menor.

Para entender y analizar correctamente el beneficio que pueden tener los CIT en la SSI es importante recordar ciertos conceptos básicos respecto a la anatomía y fisiología de la audición, la definición y características clínicas de la SSI, las hipótesis etiológicas de la misma, algunos conceptos farmacocinéticos de los

corticoides sistémicos y de los CIT, y los resultados publicados hasta ahora con los CIT en la SSI.

3.2 ANATOMÍA AUDITIVA

3.2.1 OÍDO INTERNO

El oído interno se encuentra ubicado en el interior del peñasco del hueso temporal. Formado por un conjunto de cavidades óseas (laberinto óseo), en el interior de éste se encuentra un sistema de membranas que conforma el laberinto membranoso en donde se ubica el receptor auditivo.

Entre ambos laberintos se encuentra un líquido denominado perilinfa. Dentro del laberinto membranoso se encuentra la endolinfa. Estos líquidos contribuyen a la transmisión de la onda sonora que recibe la membrana oval.

Además, establecen un ambiente iónico adecuado en las zonas de transducción de las células sensoriales. Gracias a ello, generan entre ellos un potencial estático (potencial endococlear) que participa en los intercambios iónicos durante la activación sonora. Finalmente, también participan en el intercambio de nutrientes y gases desde la sangre a las células de la cóclea.

3.2.1.1 LABERINTO ÓSEO

En éste se distinguen tres regiones anatomo-funcionales bien diferenciadas: el vestíbulo y los canales semicirculares en donde se ubican los receptores vestibulares, y la cóclea en donde se localiza el receptor auditivo y el cual detallaremos en este estudio.

INTRODUCCIÓN

La cóclea está situada en la parte anterior del laberinto. Con forma de caracol, es un tubo de 30mm de largo y 1-2mm de diámetro, que describe dos vueltas y media alrededor de un eje denominado modiolos (Figura 1A).

La pared externa constituye la lámina de los contornos. Su altura es de 5-6mm y su diámetro en la base es de 9mm (13).

La lámina espiral se encuentra dentro de la lámina de los contornos. La membrana basilar se inserta en su borde libre delimitando dos rampas: la vestibular (hacia el ápex) y la timpánica (hacia la base) (Figura 1B). La lámina espiral termina en el helicotrema, un orificio que se forma en el vertical de la cóclea y une las dos rampas descritas. La columela contiene numerosos canales que contienen ramas del nervio coclear, los más internos dan paso a fibras para la parte apical de la cóclea y los externos para la parte basal.

El canal espiral de Rosenthal es un canal excavado en la porción periférica de la columela, a nivel de la inserción de la lámina espiral. Recibe canalículos aferentes que provienen de la lámina espiral y se abren a su borde libre. Aloja el ganglio espiral de Corti.

3.2.1.2 LABERINTO MEMBRANOSO

Incluye el laberinto anterior, que comprende el canal coclear, y el laberinto posterior, donde encontraremos el utrículo, el sáculo y los canales semicirculares, siendo todos ellos parte del sistema endolinfático.

INTRODUCCIÓN

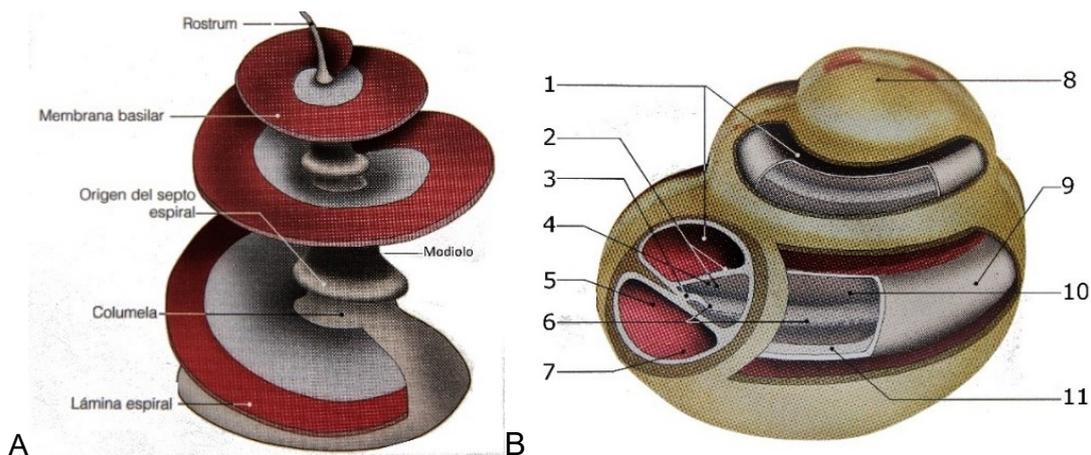


Figura 1. Cóclea. A. Modíolo y rampas cocleares. B 1) Rampa vestibular, 2) Pared vestibular del conducto coclear, 3) Membrana tectoria, 4) Conducto coclear, 5) Rampa timpánica, 6) Membrana tectoria, 7) Perilinf, 8) Cúpula, 9) Ligamento espiral, 10) Pared vestibular, 11) Membrana basilar. Modificada del atlas de los órganos de la audición y el equilibrio de André Leblanc. Springer.

3.2.1.2.1 CANAL COCLEAR

Tiene tres caras:

- Cara superior o vestibular: denominada membrana de Reissner, separa el canal coclear de la rampa vestibular. Su función es separar la perilinf y la endolinf y facilitar el intercambio iónico entre ambos líquidos.
- Cara externa: Formada por el ligamento espiral. La cara interna del ligamento espiral presenta cuatro relieves:
 - Cresta: donde se inserta la membrana de Reissner.
 - Estría vascular: epitelio vascularizado y principal lugar de secreción de endolinf. Esta estructura desempeña un papel metabólico-funcional de sustancial importancia dentro de los mecanismos bioquímico-eléctricos implicados en la transducción del sonido, implicada en la homeostasis endolinfática (14).

INTRODUCCIÓN

- Engrosamiento espiral: producido por un canal venoso.
- Cresta basilar: donde se inserta la membrana basilar.
- Cara inferior: Constituida por la membrana basilar, va de la lámina espiral ósea a la cresta basilar. Las fibrillas de la membrana basilar están compuestas principalmente por colágeno tipo IV, fibronectina, laminina tipo 11 y una proteína de la matriz extracelular que parece ser exclusiva de la membrana basilar: la usherina, cuya mutación se asocia con el síndrome de Usher tipo IIa (15,16).

La membrana basilar separa el canal coclear de la rama timpánica y sobre ella se sitúa el órgano de Corti (Figura 2).

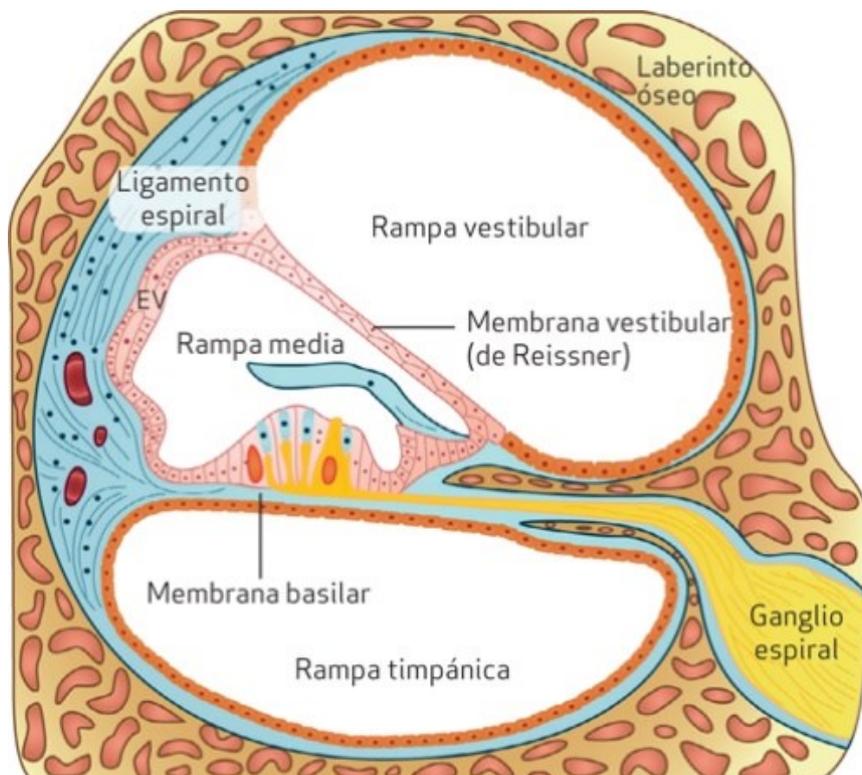


Figura 2. Sección de la cóclea. Tomado de Plaza, G. Navarro A (2018) *Recuerdo histórico: primeras descripciones de sorderas súbitas*. En Plaza Mayor, G (Ed.) *Sordera súbita: diagnóstico y tratamiento* (pp217-230). Madrid: Ed. ERGON. EV: estría vascular.

3.2.1.2.2 ÓRGANO DE CORTI

Es un epitelio especializado, donde están situados los receptores de la audición.

En él encontramos varias estructuras (Figura 3):

- Células neurosensoriales: Tres filas de células ciliadas externas con estereocilios colocados en W abierta hacia el modiolo, que tienen propiedades contráctiles, y una sola fila de células ciliadas internas. Sobre estas células se sitúa la membrana tectoria.
- Células de sostén: Incluyen las células de Deiters, situadas sobre la membrana basilar, anclan a las células ciliadas externas y descansan sobre la membrana basilar por su extremo basal, y las células de Hensen, situadas por fuera de las de Deiters, que disminuyen gradualmente de altura transformándose entonces en células cúbicas, conocidas como células de Claudius, que se continúan con el epitelio del ligamento espiral.

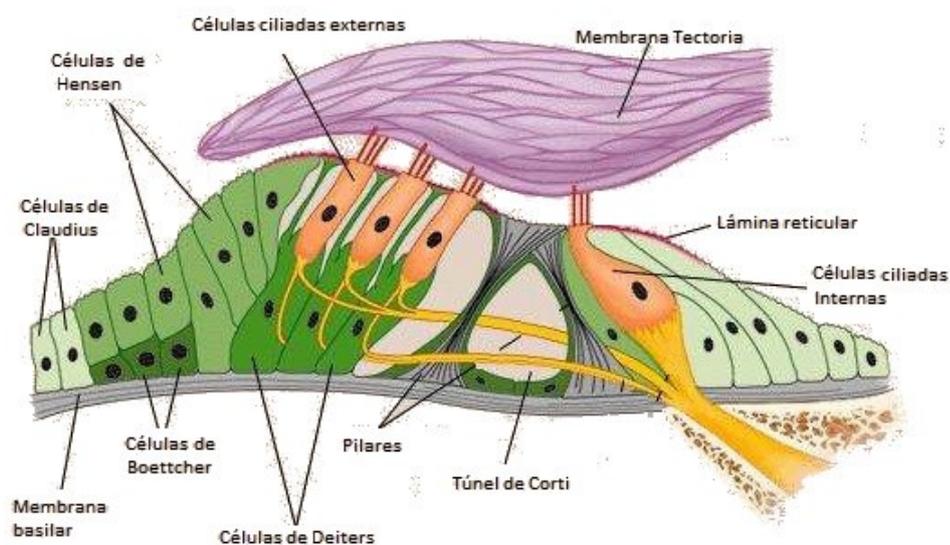


Figura 3. Órgano de Corti. Se muestran las diferentes estructuras y células que conforman el órgano de Corti. Modificado de Universal Images Group North America LLC/Alamy Foto. ID:BCE6ET.

INTRODUCCIÓN

Los pilares forman dos filas de células que se separan desde su base y se reúnen en su cima formando el túnel de Corti, que contiene la cortilinfia.

El conjunto de células ciliadas externas, con falanges y pilares unidos por estrechas uniones intercelulares, forman la membrana reticular.

- Fibras nerviosas: Van hacia el órgano de Corti o vuelven a través de la membrana basilar.
- Membrana tectoria: Constituida por una capa superficial fibrosa y otra profunda gelatinosa. Existen algunas glicoproteínas exclusivas del oído interno que forman parte de esta estructura: la otogelina, la α y la β -tectorina. Fuera del órgano de Corti, sólo se encuentran en los epitelios sensitivos del sistema vestibular (16).

Tanto los genes de las tectorinas como de la otogelina sólo se expresan durante el desarrollo de la cóclea, de forma que no hay recambio proteico a lo largo de la vida del individuo, lo que implica que la membrana tectoria es una estructura de larga duración que si es dañada no puede ser reparada (15).

3.2.1.3 INERVACIÓN Y VASCULARIZACIÓN DEL OÍDO INTERNO

3.2.1.3.1 INERVACIÓN

El nervio estatoacústico (VIII par craneal) se divide en el conducto auditivo interno en una rama anterior (coclear) y otra posterior (vestibular).

El nervio coclear se dirige hacia la fosita coclear, donde se enrolla formando una lámina cuyas espiras corresponden a las de la criba espiroidea de la base del

INTRODUCCIÓN

modiolo. Las fibras penetran por el modiolo, y terminan en el canal espiral de Rosenthal donde se distribuyen en el ganglio espiral de Corti. Al salir de éste, se adentran en el grosor de la lámina espiral, penetrando en el canal coclear perdiendo su vaina de mielina. También encontramos fibras simpáticas y parasimpáticas del nervio vestibular inervando la cóclea.

La inervación de la cóclea se divide en una vía aferente y otra eferente. La vía aferente está compuesta por fibras que proceden de las neuronas del ganglio espiral que forman el nervio auditivo, proyectándose sobre los núcleos cocleares. La vía eferente o de Rasmussen, procedente del complejo olivar superior, se divide a su vez en los fascículos eferentes medial y lateral, y la inervación simpática perivascular, que está formada por los nervios simpáticos noradrenérgicos procedentes del ganglio cervical superior y la inervación serotoninérgica.

3.2.1.3.2 VASCULARIZACIÓN

3.2.1.3.2.1 RIEGO ARTERIAL

La irrigación es terminal, sin anastomosis distales (Figura 4):

- Arterias del laberinto óseo: Proceden de la arteria timpánica inferior, rama de la faríngea ascendente; de la estilomastoidea, rama de la auricular posterior; y de la subarcuata, rama de la auditiva interna o de la cerebelosa inferior o anterior.
- Arterias del laberinto membranoso: Proviene todas de la arteria laberíntica, rama de la cerebelosa media, inferior o anterior, o directamente de la basilar. Atraviesa el conducto auditivo interno y da la arteria vestibular anterior, la coclear y la vestibulococlear.

INTRODUCCIÓN

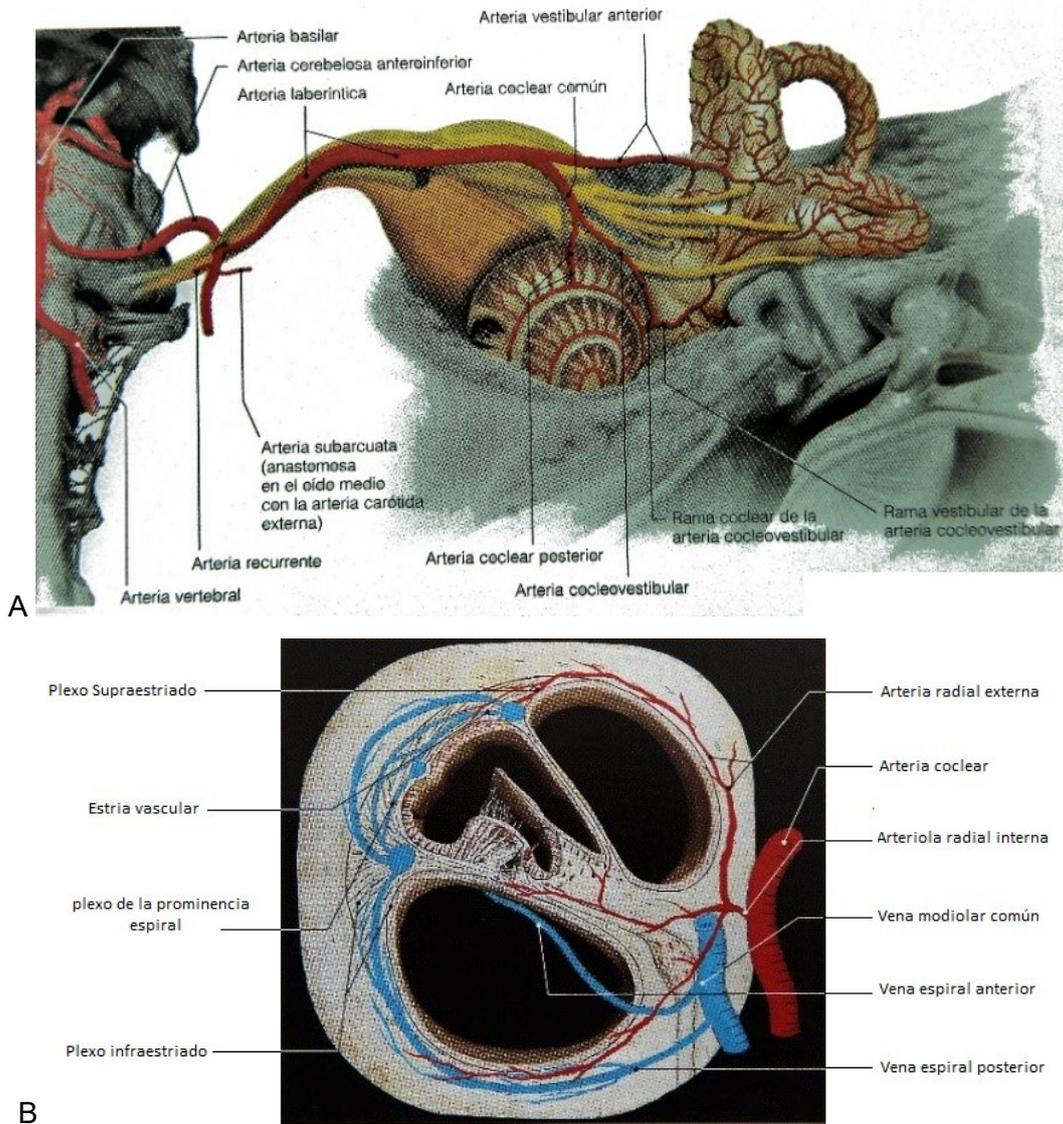


Figura 4. A) Esquema de irrigación arterial del oído interno. Modificada de Atlas de los órganos de la audición y equilibrio de Leblanc A. ISBN 84-07- 002127. B) Vascularización arterial y venosa del órgano de Corti..

3.2.1.3.2.2 RIEGO VENOSO

El riego venoso se distribuye en dos redes principales:

- Red del acueducto del vestíbulo: Reúne las venas de los canales semicirculares, formando la vena del acueducto del vestíbulo que recibe a las venas del saco endolinfático.

- Red del acueducto de la cóclea: Ésta reúne la vena vestibular superior (utrículo), la vestibular inferior (sáculo, ampolla del conducto semicircular posterior), vena coclear común y vena de la ventana redonda. Drena en la vena del acueducto del caracol. Estas dos redes drenan en el seno petroso inferior, y después, al golfo de la yugular (13).

3.3 FISIOLÓGÍA DE LA AUDICIÓN

El propósito del órgano de la audición es transformar la energía sonora en un impulso eléctrico que se transmite por el nervio coclear hacia el sistema nervioso central. La cóclea de los mamíferos es capaz de responder a vibraciones sonoras de tan solo $\pm 0,3$ nm, el diámetro de un átomo, y de detectar estímulos de hasta 20 KHz (16).

Las ondas sonoras que alcanzan el pabellón auditivo son dirigidas a través del conducto auditivo externo (CAE), hasta la membrana timpánica. El sistema timpánico de transmisión es mecánico; la membrana timpánica entra en movimiento desplazada por la vibración de las moléculas del aire contenido en el conducto auditivo externo, traspasa su movimiento al martillo, el martillo al yunque y éste al estribo; el cual, a través de la ventana oval, transmite la vibración al oído interno. Este mecanismo se conoce como la transmisión.

Es importante indicar que las ondas sonoras no sólo alcanzan el pabellón auditivo, sino que también impactan en todo el cráneo. De esta manera, para las bajas frecuencias, el cráneo se convierte en un elemento resonante capaz de transmitir los sonidos directamente hasta la cóclea por conducción ósea a través

del hueso temporal. Este fenómeno se denomina audición por vía ósea, de gran importancia en las hipoacusias transmisivas.

En la función coclear se distinguen varios periodos:

- Primer periodo en el que lo fundamental es la **mecánica coclear** originada por los movimientos de los líquidos y las membranas.
- Segundo periodo de **micromecánica coclear** donde ocurren desplazamientos del órgano de Corti con respecto a la membrana tectoria.
- Tercer periodo en el que se produce la **transducción** o transformación de la energía mecánica en energía bioeléctrica. Consiste en la conversión de las ondas sonoras en mensajes neuronales que serán transmitidos por las fibras nerviosas de la vía auditiva hasta la corteza cerebral.

3.3.1 MECÁNICA COCLEAR

Las vibraciones de la platina del estribo son transmitidas hacia la escala vestibular como ondas de fluido perilinfático (17). La membrana de Reissner permite el paso de la onda sonora de la rampa vestibular a la rampa media. Genera la vibración de la membrana basilar. Ésta adquiere un movimiento ondulatorio sincrónico con la frecuencia del estímulo sonoro que se transmite hasta el helicotrema. Según la frecuencia del estímulo, la amplitud máxima de la onda se localiza en diferentes zonas específicas de la cóclea, estimulando al órgano de Corti y generando así la discriminación frecuencial del sonido.

A este mecanismo de transmisión de vibraciones desde la perilinfa hacia la membrana basilar y el órgano de Corti, en forma de una onda que se dirige desde la base hacia el ápex, se ha denominado la onda viajera (16,17). La membrana basilar funciona como un filtro analizador mecánico de frecuencias.

3.3.2 MICROMECAÍNICA COCLEAR

El siguiente filtro corresponde a la capacidad contráctil de las células ciliadas externas (CCE), cuyos cilios se anclan en la membrana tectoria facilitando con su movimiento la descarga de un potencial de acción. Al contraerse, las CCE arrastran la membrana tectoria que se aproxima así a los cilios de las células ciliadas internas (CCI) facilitando su despolarización. Al relajarse, las CCE alejan la membrana tectoria de los cilios de las CCI, bloqueando los canales iónicos e hiperpolarizando la célula. Las CCI reciben el estímulo mecánico y lo transforman en impulsos eléctricos que enviarán a las áreas corticales relacionadas con la audición. Las CCE ejercen un mecanismo regulador dependiente del calcio (Ca^{2+}), lo que explica que niveles bajos de Ca^{2+} protegen frente al trauma sonoro, al reducir la capacidad contráctil. El efecto de las CCE sobre la membrana basilar es el principal mecanismo para transformarla en un resonador de alta calidad, que vibra en una banda frecuencial específica y estrecha (16). A este mecanismo de realce mecánico del movimiento de la membrana basilar se le ha dado el nombre de amplificador coclear (16,18).

INTRODUCCIÓN

El complejo sistema anteriormente descrito es funcional gracias a que las células neuroepiteliales (CCE y CCI) están inmersas en líquidos de diferente composición iónica: los líquidos laberínticos cocleares, conocidos como la perilinfa y la endolinfa, que establecen un ambiente iónico rico en potasio (16).

Este ambiente es adecuado para facilitar la transducción en las células sensoriales, generando entre ellos un potencial estático denominado potencial endococlear. Además, participa en los intercambios iónicos durante la activación sonora y en el transporte de nutrientes y gases desde la sangre hasta las células de la cóclea.

La perilinfa es similar al líquido cefalorraquídeo y tiene una alta concentración de Na^+ y baja en K^+ , proteínas y Cl^- (19). La endolinfa, en cambio, es de características parecidas a los líquidos intracelulares con una alta concentración de K^+ , baja de Na^+ y muy baja de proteínas (20).

La estría vascular es la que mantiene el nivel electrolítico de la endolinfa al suministrar y aclarar iones en la rama media (conducto coclear). La perilinfa intercambia iones con la endolinfa por permeabilidad de la membrana de Reissner. Con esto se logra un nivel electrolítico estable de 140 mEq/L de Na^+ y 4 mEq/L de K^+ en la perilinfa y de 1 mEq/L de Na^+ y 165 mEq/L de K^+ en la endolinfa (Figura 5).

La diferente composición iónica y proteica de la perilinfa y la endolinfa produce una diferencia de potencial (100-120 mV) entre ambos líquidos denominada potencial endococlear, jugando un papel muy importante en la despolarización de las células ciliadas. Este proceso se produce porque el desplazamiento de dichos estereocilios, inducido por el roce con la membrana tectoria, permite la apertura

INTRODUCCIÓN

de los canales iónicos localizados en las regiones apicales de los estereocilios. La apertura de los canales provoca la entrada de cationes (especialmente K^+ y Ca^{2+}) en las células ciliadas y, por tanto, su despolarización (16).

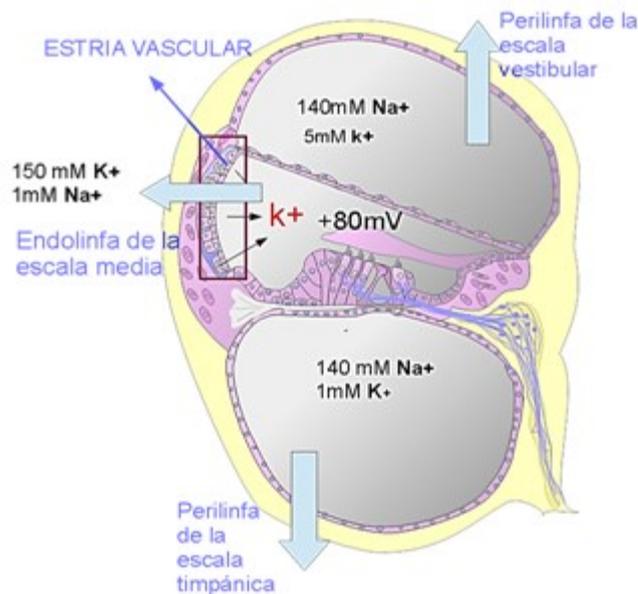


Figura 5. Composición e intercambio iónico coclear. Modificada de Carbajo F.J. Atlas de biología. Capítulo V, sistema auditivo. Estría vascular. Septiembre 2017. Online en <https://biologia1906.blogspot.com.es/2017/09/estria-vascular.html>.

En la estría vascular las uniones celulares tipo *gap-junctions* (GJB2, GJB3, GJB6) facilitan el paso del K^+ entre las células, que finalmente será liberado de las células intermediarias al espacio intraestrial por otros canales de K^+ (KCNJ10), manteniéndose así el potencial endococlear (16). La membrana de las células ciliadas, al recibir el estímulo mecánico, varía su permeabilidad al paso de iones, aumentando la difusión de K^+ entre las células a través de los *gap-junctions*.

Al angularse los cilios en dirección a la estría vascular, se abren los canales de la porción apical celular, penetrando K^+ al interior celular, generando una onda de despolarización hasta la base de la célula, en donde se encuentran canales

de Ca^{2+} de apertura voltaje dependiente. Estos se abren permitiendo la entrada de Ca^{2+} en la célula y desencadenado la fusión de las vesículas presinápticas con la membrana celular que, a su vez, se abren liberando glutamato en el espacio sináptico. Allí se encuentran las dendritas de las neuronas aferentes (fibras nerviosas).

3.3.3 TRANSDUCCIÓN DEL MENSAJE AUDITIVO

La transducción es la transformación de la energía mecánica que actúa sobre los cilios de las CCI y CCE en energía bioeléctrica. El proceso de transducción tanto en la cóclea como en los receptores vestibulares depende del ciclo del potasio que ha sido explicado previamente en la biomecánica coclear. La membrana de las células ciliadas, al recibir el estímulo mecánico producido por el movimiento de los cilios y de la placa cuticular en que están anclados, varía su permeabilidad al paso de iones de K^+ .

La permeabilidad de la membrana celular en las zonas apicales de las células ciliadas se modifica en relación directa a la deflexión de los cilios, ocurriendo fenómenos de despolarización en las células ciliadas que conducen a una modificación de su potencial de reposo (16).

Cuando la modificación del potencial de reposo alcanza su umbral, en el polo sináptico de la célula se libera un neurotransmisor -glutamato- que es captado por el elemento postsináptico y va a originar un potencial de acción en la fibra nerviosa. De este modo las células ciliadas favorecen la transformación de la energía mecánica en energía bioeléctrica que, tras la transmisión sináptica, induce la aparición de un potencial de acción en el nervio coclear.

3.4 SORDERA SÚBITA NEUROSENSORIAL

3.4.1 DEFINICIÓN

La definición más aceptada en la actualidad de SS es la hipoacusia neurosensorial de al menos 30 dB, en tres o más frecuencias consecutivas de la audiometría tonal, que se instaura en menos de 72 horas (1), definida por el *National Institute of Deafness and Other Communications Disorders* (NIDCD) en 2015. Sin embargo, diferentes autores consideran que se puede definir la SS como “probable” cuando afecta a menos de tres frecuencias, con pérdidas de 10-20 dBHL y que aparece en menos de 12-24 horas (10).

3.4.2 ETIOLOGÍA DE LA SORDERA SÚBITA

Se han identificado patologías que pueden cursar con hipoacusia neurosensorial uni o bilateral de inicio súbito (Tabla 1 y Tabla 2).

3.4.2.1 VASCULAR

Durante muchos años, la teoría más aceptada como causa de la SS ha sido la hipótesis vascular (21). Desde que fue descrita por Bolognesi et al.(2), múltiples autores a lo largo de la historia han considerado esta causa como la etiología principal en la SS (22).

3.4.2.1.1 ISQUEMIA LABERÍNTICA

Hilger et al. (23) describieron la isquemia laberíntica de origen vasomotor como la base fisiopatológica de la SS. Se genera un espasmo arteriolar que estrecha la luz del vaso, condicionando un edema capilar secundario, con la subsecuente

hipoxia, daño endotelial y reflujo venoso que desencadenaría una extravasación de fluidos con compresión de capilares, que provocaría más extravasación.

3.4.2.1.2 VASOESPASMO

Sheehy et al. (24) describieron que, en ausencia de patología vascular demostrable, la disfunción en el control del sistema autonómico produce un vasoespasmo secundario que desencadena la SS. En estos casos los pacientes obtenían recuperación espontánea o tras tratamiento.

3.4.2.1.3 EMBOLIAS Y HEMORRAGIAS

Otros autores han descrito la hemorragia intralaberíntica (25), la macroglobulinemia (26) y la embolia grasa o la hipercoagulabilidad como causa de la SS (27,28). También se ha descrito la SS asociada al embarazo, a la anestesia epidural o cirugías bajo anestesia general o local, fenómenos vasculares.

3.4.2.2 INFECCIOSAS

3.4.2.2.1 VIRUS

3.4.2.2.1.1 MIXOVIRUS (PAROTIDITIS)

Se ha demostrado en la perilinfa de pacientes fallecidos años después de haber padecido una SS la presencia de mixovirus. La parotiditis puede producir cofosis o sordera profunda unilateral (29,30), que puede ser definitiva, aunque pueda pasar desapercibida en el niño. La resonancia magnética muestra el realce de la

cóclea por el gadolinio en la parotiditis y en la rubeola. Estos realces pueden deberse a la rotura de la barrera hematoperilinfática.

3.4.2.2.1.2 VARICELA ZÓSTER

El virus varicela-zóster es responsable de la SS que aparece en el cuadro de herpes ótico. Se han descrito sorderas bilaterales definitivas coincidiendo con la varicela. La sordera asociada a herpes ótico suele ser total y se asocia a vértigos, parálisis facial y erupción en la zona de Ramsay Hunt. Si el diagnóstico es precoz permite instaurar tratamiento con aciclovir (30).

3.4.2.2.1.3 RUBEOLA

Se han descrito casos de SS después de la desaparición de la erupción. A diferencia de la sordera congénita por rubeola, que afecta ambos oídos, la sordera neurosensorial en periodo postnatal producida por rubeola suele ser de presentación unilateral. Varios autores han reportado SS tras neuritis producida por rubeola, en los casos descritos los pacientes también presentaban vértigo y no se obtuvo recuperación auditiva posteriormente (31).

3.4.2.2.2 BACTERIAS

3.4.2.2.2.1 SÍFILIS TERCIARIA

La sífilis es una es una infección de transmisión sexual causada por una espiroqueta anaerobia llamada *Treponema pallidum*. La sordera neurosensorial puede desarrollarse tanto en la forma congénita como en la adquirida (32).

INTRODUCCIÓN

ETIOLOGÍA	CAUSA/ENFERMEDAD	SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
AUTOINMUNES			
	Síndrome de Cogan	-Disfunción audiovestibular (tinnitus, Sordera neurosensorial, y vértigo). -Queratitis intersticial no sifilítica	Corticoides a altas dosis
	Síndrome de Susac	-Hipoacusia súbita neurosensorial, -Pérdida de visión - Encefalopatía	-Fase aguda: corticoides altas dosis. - No mejoría: ciclofosfamida, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa
	Síndrome Antifosfolípido	-Trombosis arterial y/o venosa en diferentes órganos, principalmente SNC (ACV, corea, cefalea y sordera súbita).	-Anticoagulación -Corticoides
INFECCIOSAS			
	Parotiditis	-Cofosis o sordera profunda unilateral, que pasa desapercibida en el niño.	
	Varicela-zóster	-Sordera neurosensorial -vértigo. -Parálisis facial - Erupción en la zona de Ramsay Hunt.	-Aciclovir
	Rubeola	-Erupción cutánea. - Sordera neurosensorial tras desaparición de rash. -Congénita: bilateral -Adquirida: unilateral	
	Sífilis terciaria	-Inicialmente asintomática. -Otosífilis: sordera neurosensorial de inicio súbito.	-Penicilina G -Corticoides en otosífilis
	Enfermedad de Lyme	-Sordera brusca, vértigos o parálisis facial (neuroborreliosis tardía).	-Ceftriaxona o amoxicilina

Tabla 1. Causas de SS: infecciosas y autoinmunes. Se resumen diferentes etiologías con sus síntomas principales.

INTRODUCCIÓN

ETIOLOGÍA	CAUSA/ENFERMEDAD	SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
TUMORES			
	Scwannoma del acústico	-Hipoacusia neurosensorial -Acufeno -Inestabilidad postural. La SS puede ser el síntoma inicial en 2%-10% de los casos	-Según tamaño, expectante. Quirúrgico
TRAUMATISMOS			
	Fístula perilinfática	Barotrauma, TCE -Síntomas diferentes según localización. - sordera neurosensorial usualmente de inicio súbito, progresiva o fluctuante -acúfenos - vértigo con cambios de posición	
VASCULAR			
	<ul style="list-style-type: none"> • Isquemia • Vasoespasmó 	Síntomas audiológicos y vestibulares	-Bloqueo simpático del ganglio estrellado. -Diuréticos. Glucosa hipertónica. -Corticosteroides
	Embolia, hemorragia y coagulopatía		-Anticoagulantes, histamina, hemodiluyentes, fibrinólisis, nicotinato, nitroglicerina, piracetam, pentoxifilina, calcioantagonistas, Ginkgo biloba, carbógeno, oxígeno hiperbárico
OTOLÓGICAS			
	Enf. de Ménière	-Síndrome vestibular episódico -Hipoacusia neurosensorial de frecuencias bajas y medias -Síntomas auditivos fluctuantes	Tratamiento escalonado: - Betahistina -Acetazolamida -Corticoides -Gentamicina -Quirúrgico

Tabla 2. Causas de SS: tumorales, vasculares, traumáticas u otológicas. Se resumen diferentes etiologías con sus síntomas principales.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha evidenciado un nuevo incremento en la incidencia de esta enfermedad. La otosífilis, es una complicación de la sífilis y suele presentarse con SS (32). Es diagnosticada por los síntomas y por la positividad de los diferentes test serológicos (TPHA, RPR y VDRL).

El tratamiento se realiza con penicilina intravenosa y es recomendable asociar ceftriaxona. En esta enfermedad, se añaden al tratamiento corticoides para mejorar las posibilidades de recuperación auditiva y reducir la respuesta inflamatoria y la fibrosis laberíntica y del saco endolinfático (32,33).

3.4.2.2.2 ENFERMEDAD DE LYME

La enfermedad de Lyme es una zoonosis producida por la espiroqueta gram-negativa *Borrelia burgdorferi* (34). Puede ser causa de sordera brusca, vértigos o parálisis facial. La correlación entre la enfermedad de Lyme y la SS no es bien conocida; sin embargo, suele evidenciarse en el cuadro de la neuro-borreliosis (35).

No hay un consenso internacionalmente aceptado respecto al tratamiento de esta enfermedad. Está basado habitualmente en antibióticos, cuya dosis, tipo, duración y vía de administración dependen de los síntomas y el estadio de la enfermedad (35). No está recomendado realizar pruebas de laboratorio rutinarios de esta enfermedad en la SS (6); sin embargo, autores como Espiney et al. sugieren considerar esta enfermedad en casos de SS en individuos de alto riesgo o en áreas endémicas (35).

3.4.2.3 TRAUMATISMOS

3.4.2.3.1 FÍSTULA PERILINFÁTICA

Una fístula perilinfática es una comunicación anormal entre el oído medio y el espacio perilinfático del oído interno debido a cambio de presión. El barotrauma producido por ejemplo tras la tos o sonarse la nariz puede inducir diferencia de presión súbita entre el oído interno y medio, causando la ruptura de las ventanas laberínticas.

Los traumatismos extracraneales pueden producir igualmente un barotrauma en el oído interno. La localización de la fístula puede ser en la ventana redonda o en la ventana oval dependiendo del mecanismo del barotrauma, generando diferentes manifestaciones clínicas (36,37).

Los síntomas más frecuentes son sordera neurosensorial y vértigo. La pérdida auditiva es usualmente de inicio súbito tras el trauma, puede ser progresiva o fluctuante y está acompañada con frecuencia de acúfenos y plenitud aural. El vértigo puede producirse por cambios de posición con el lado afecto hacia abajo o por presiones sobre el conducto.

Algunos autores proponen la timpanotomía exploradora con el objetivo de identificar y sellar la fístula perilinfática si ésta se visualiza o sellar la ventana oval si no se identifica la fístula, cuando el tratamiento habitual no ha resultado eficaz (38). Se ha descrito recuperación auditiva en 60% de los casos de SSI en los que se ha realizado timpanotomía exploradora y sellado de ventana oval tras el fracaso de tratamiento sistémico previo (39,40).

3.4.2.4 TUMORES

3.4.2.4.1 SCHWANNOMA DEL ACÚSTICO

Aproximadamente en el 1-6% de los pacientes con SS se diagnostica un schwannoma (neurinoma) vestibular. Éste representa cerca del 80% de los tumores del ángulo cerebelopontino. Su origen más frecuente es la rama superior del nervio vestibular, pero en el 24% de los casos puede originarse en la rama coclear del VIII par craneal (41).

El síntoma más frecuente del schwannoma vestibular es la hipoacusia neurosensorial progresiva unilateral, con acúfeno e inestabilidad postural. La SS neurosensorial unilateral puede ser el síntoma inicial del schwannoma vestibular en el 2-10% de los casos (42). Por este motivo, en todos los casos de SS es obligatorio excluir un neurinoma como causa mediante RMN, incluso aunque haya habido aparente resolución espontánea de la sordera (43).

El mecanismo por el que el schwannoma vestibular presenta SS se desconoce. La degeneración nerviosa y la infiltración del tumor no ha demostrado ser la causa del inicio súbito de la clínica. Varios autores creen que la razón principal es la compresión de la arteria auditiva interna y del nervio coclear generada por el tumor (44).

3.4.2.5 ENFERMEDADES SISTÉMICAS

3.4.2.5.1 ESCLEROSIS MÚLTIPLE

En esta enfermedad la localización de las lesiones desmielinizantes está usualmente asociada con los síntomas de la enfermedad. La afectación del tracto auditivo, incluido el VIII par craneal, se puede manifestar como una SS.

La SS aparece en el 3% de los pacientes con esclerosis múltiple y se ha descrito que podría aparecer como síntoma inicial de esta enfermedad con mucha menor frecuencia que la neuritis óptica en estos pacientes. En esta enfermedad del sistema nervioso central, el mecanismo inflamatorio es más propenso a atacar los oligodendrocitos o la mielina derivada de las células oligodendrogiales que las derivadas de células de Schwann (45).

3.4.2.6 ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Múltiples autores han demostrado la relación existente entre la SS neurosensorial y las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) (46,47). Esta asociación es más significativa en el lupus sistémico, síndrome antifosfolípido, síndrome de Susac, poliarteritis nodosa, artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, síndrome de Sjögren, síndrome de Behçet, sarcoidosis, síndrome de Cogan, etc. Sin embargo, la incidencia de la afectación del oído interno en estas enfermedades varía enormemente (48).

Rossini et al. describen en su estudio que los pacientes con SS, en contexto de una enfermedad autoinmunitaria, tienen un deterioro inicial más severo, mayor porcentaje de bilateralidad, menor respuesta al tratamiento y peor pronóstico que los casos de SSI (47).

3.4.2.6.1 SÍNDROME DE COGAN

La disfunción audiovestibular asociada a queratitis intersticial no sifilítica fue clasificada como una entidad clínica por Cogan en 1945 (49). El inicio súbito de la queratitis se acompaña de epífora, fotofobia y dolor ocular. Habitualmente res-

ponde al tratamiento con atropina tópica y corticoesteroides. Los síntomas audiovestibulares (tinnitus, sordera neurosensorial, y episodios vertiginosos agudos) son usualmente bilaterales, que no responden tanto.

El síndrome de Cogan aparece casi siempre en adultos jóvenes (49). Existen estudios que sugieren que esta es una enfermedad autoinmunitaria.

En el estudio histológico se demuestra hydrops endolinfático, atrofia del órgano de Corti, infiltración plasmocitaria del ligamento espiral, osteogénesis de la ventana redonda, degeneración celular del ganglio espiral, degeneración quística de la estría vascular, desmielinización del VIII par craneal y vasculitis de la arteria auditiva interna.

El tratamiento consiste en dosis altas de corticoesteroides, y la respuesta terapéutica varía desde la recuperación completa de la audición, si el tratamiento es instaurado de forma temprana, a la no mejoría. El implante coclear es el tratamiento de rescate quirúrgico en casos de sordera neurosensorial severa que no han respondido a tratamiento intensivo (50).

3.4.2.6.2 SÍNDROME DE SUSAC

Es un raro trastorno de etiología desconocida descrito inicialmente en 1979 por Susac (38). Afecta principalmente a mujeres y se caracteriza por una microangiopatía que afecta el cerebro, la cóclea y la retina, por lo que se presenta con la triada de SS, pérdida de visión y encefalopatía fluctuantes. Sin embargo, la triada puede no presentarse de forma completa o no ser reconocida como tal, sobre todo al inicio de la enfermedad.

La hipótesis más aceptada es la inmunomediada, si bien otras hipótesis son la infecciosa o vascular. Su prevalencia es difícil de establecer debido a que es probablemente infradiagnosticada (51). El diagnóstico diferencial de esta enfermedad incluye la esclerosis múltiple, encefalitis, ictus tromboembólico y enfermedades sistémicas como lupus eritematoso y la enfermedad de Behçet (52).

La RMN es necesaria para establecer el diagnóstico. Durante la fase aguda, muestra lesiones en la materia blanca y gris cerebral, especialmente en el cuerpo calloso, en los ganglios basales, en los hemisferios cerebelosos y en el pedúnculo cerebelar medio. Los hallazgos en la RMN pueden desaparecer tras el episodio agudo. En el estadio crónico se observa atrofia del cuerpo calloso. (51).

El tratamiento inicial durante la fase aguda consiste en altas dosis de corticoides sistémicos; la ciclofosfamida, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa pueden adicionarse al tratamiento cuando no hay mejoría (52).

3.4.2.6.3 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Los primeros en describir la asociación de anticuerpos antifosfolípido y SS fueron Hisahi et al. en 1993 (53). El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmunitaria adquirida que se define por la presencia de anticuerpos antifosfolípido en sangre, que puede provocar trombosis arterial y/o venosa en diferentes órganos del cuerpo (54). Una de las localizaciones más afectadas es el sistema nervioso central, por lo cual se ha asociado a accidentes cerebrovasculares (ACV), corea, cefalea y SS.

Cavallasca et al. sugieren que estos anticuerpos inducen trombosis en la microvascularización del oído interno que deriva en sordera neurosensorial (55,56).

La SS se ha descrito tanto como la primera manifestación de un SAF, como siendo otra complicación trombótica de un SAF diagnosticado (57). El SAF es una de las razones por las que los tratamientos vasodilatadores pueden tener aún alguna indicación en algunos casos de SS.

3.5 SORDERA SÚBITA IDIOPÁTICA

3.5.1 DEFINICIÓN

Cuando se encuentra la causa de la SS el tratamiento va dirigido a la resolución o el control de ésta. Sin embargo, sólo en el 10-15% de los casos es posible determinarla. Los casos en los que no se identifica la etiología se consideran idiopáticos. Por tanto, la SSI corresponde a un diagnóstico de exclusión, una vez que se han descartado las posibles causas (58,59).

3.5.2 EPIDEMIOLOGÍA

La SSI se considera una urgencia otológica. Sin embargo, su incidencia real es desconocida, dado que entre el 30-65% de los casos se pueden recuperar de forma espontánea, por lo cual los pacientes no llegan a consultar.

En Japón, donde se cuenta con una base de datos multicéntrica con más de 4.753 pacientes con SSI, la incidencia de esta patología alcanza a 60 pacientes por 100.000 habitantes/año (60).

Sin embargo, esta incidencia es menor en Estados Unidos, donde es estimada entre 5 y 27 casos por 100.000 habitantes /año (61), con una incidencia de aproximadamente 66.000 casos nuevos por año (62).

Por ahora, no hay datos al respecto en España ya que no se cuenta con una base de datos que permita establecer la incidencia real actual, aunque esto está en proceso de desarrollo por parte de la Sociedad Española de Otorrinolaringología (63).

3.5.3 ESTADO ACTUAL DEL TEMA

En lo referente a la SSI, a pesar de que se han publicado varios consensos y guías de práctica clínica (GPC) en diferentes países (Tabla 3) (1,6,62,64,65), existe una gran disparidad de conceptos que abarcan desde su definición hasta el tratamiento. Estas diferencias son aún más marcadas en cuanto al enfoque diagnóstico y al protocolo terapéutico, si bien en las recientes ediciones se produce una tendencia al consenso, sobre todo en cuanto al tratamiento con corticoides.

Estas desigualdades han quedado reflejadas en varias encuestas publicadas sobre las pautas médicas más habituales entre los otorrinolaringólogos entre las que destacan Reino Unido (Jarvis et al., Stobbs et al.), Irlanda (Ahmed et al.), Escocia (Loughran et al.), Estados Unidos (Coelho et al.) y una encuesta realizada por Lechner et al. que cruza datos de Europa continental, Estados Unidos y Reino Unido (66-71). Muchas de estas encuestas han sido también útiles para el desarrollo de los consensos.

En España, como preparación previa a esta tesis, realizamos una encuesta sobre SS a nivel nacional, que fue publicada después de realizarse en un formato online anónimo (63).

INTRODUCCIÓN

Consenso o GPC	Chandrasekhar et al. 2019	Herrera et al. 2019	Stachler et al. 2012	Plaza et al. 2011	Alfaro et al. 2010
Definición	Establecida por la <i>NIDCD</i>	Establecida por la <i>NIDCD</i>	Establecida por la <i>NIDCD</i> sin causa identificada	Establecida por la <i>NIDCD</i>	Establecida por la <i>NIDCD</i>
Despistaje patología retrococlear	RMN (PEATC como una alternativa seguida de RMN si es anormal)	RMN a las 2-4 semanas	-RMN -PEATC -Seguimiento audiométrico	RMN	-RMN -ENG -PEATC
Análítica	No de rutina. Dirigida por anamnesis y factores de riesgo. Si área endémica: Lyme	Bioquímica fibrinógeno, hemograma, ANAs, VSG serología para sífilis e inmunofenotipo. Si área endémica: Lyme	No de rutina. Dirigida por anamnesis y factores de riesgo	Hemograma, VSG, serología luética, ANAs fenotipo inmunológico (CD4+ y CD8+), e isoformas CD45RO+ y CD45RA+	Hemograma. Serología luética, VIH, Títulos antivirales, VSG, TP, glucosa, colesterol, triglicéridos, urea, creatinina y hormonas tiroideas, ANAs, anti DNA, y factor reumatoide
Tratamiento Inicial	Dentro de las 2 semanas del inicio de los síntomas. -Corticosteroides sistémico, CIT, combinado -O ₂ hiperbárico	Primeros 45 días. -Corticoides VO, CIT o combinado (VO + IT). -Severa: IV 500 mg/día	- Corticosteroides sistémicos, CIT, combinado Dentro del los 3 meses -O ₂ hiperbárico	<30 días - corticoides VO - SS severa IV 500md/día	Esteriodes Pentoxifilina, cinnarizina, Difendol. Frenadores laberínticos si vértigo Reposo relativo
Tratamiento de Rescate	-CIT -Oxígeno hiperbárico	-Fracaso VO: CIT. -Fracaso IT: sistémico o O ₂ hiperbárica. -Fracaso combinado: IV o O ₂ hiperbárica.	-CIT	A partir del 7 día: -CIT	-CIT
Criterios de recuperación	- Criterios de Stachler et al.	- Criterios de Stachler et al.	Recuperación completa: Diferencia de < de 10 dB en A. Tonal y entre 5-10% en la audiometría verbal en relación al oído sano -Recuperación parcial: Según el grado de Pérdida si ha quedado audición útil o no. -No recuperación: Cualquier ganancia < 10 dB	-Criterios de Siegel -Comité de Sordera Súbita de Japón -Tasa de recuperación	

Tabla 3. Comparativa de los consensos publicados en la literatura acerca de la SSI.

3.5.3.1 DIAGNÓSTICO DE SSI

3.5.3.1.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las encuestas publicadas evidencian como definición más aceptada de SSI a la hipoacusia neurosensorial de inicio súbito, que se instaura en menos de 72 horas, con pérdida de más de 30 dBs, al menos en tres frecuencias consecutivas de la audiometría tonal, sin otros antecedentes otológicos previos (1,6,58,64,72). Sin embargo, no todos los autores comparten este concepto como puede evidenciarse en la encuesta realizada por Coelho et al. (66).

Recientemente, en el último consenso americano sobre SSI publicado este año, se ha cambiado la terminología sugiriendo la terminología de sordera súbita neurosensorial para referirse a la SSI enfatizando que el 90% de las hipoacusias auditivas neurosensoriales súbitas son idiopáticas (62).

3.5.3.1.2 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico de SSI puede ser hecho únicamente tras excluir otras causas de sordera, por lo cual se hacen necesarias diferentes pruebas diagnósticas para identificar y descartar aquellas causas reconocidas que serían tratadas de forma dirigida. Las pruebas complementarias requeridas para el diagnóstico de la SSI tampoco están consensuadas (63).

3.5.3.1.2.1 ANALÍTICA

En España, el 48,8% solicitaban esta prueba antes de iniciar el tratamiento de una sordera súbita y un 27,1% de los encuestados no pedían ninguna analítica (63).

3.5.3.1.2.2 RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Aunque en la literatura la mayoría de los estudios sugieren realizar una RMN en todos los casos de SSI (1), se ha evidenciado que esta prueba no es solicitada por todos los otorrinolaringólogos.

En la encuesta publicada por Loughran et al. se puso de manifiesto que sólo el 38% de los especialistas ingleses y escoceses solicitan RMN en la SSI. En el caso de los irlandeses, Ahmed et al. (69) determinaron que el 52,38% de sus encuestados piden esta prueba como parte del estudio de la SSI. La adherencia a esta indicación por los otorrinolaringólogos españoles fue mayor, ya que el 68,7% solicitan la RMN (63,70).

Una desventaja de la RMN es la posibilidad de hallazgos incidentales que no están relacionados con la SS y que pueden generar ansiedad del paciente. Sin embargo, en los consensos actuales se recomienda hacerla (62,64).

3.5.3.2 TRATAMIENTO

Éste es posiblemente el punto más polémico y en el que ha existido mayor disparidad de criterios entre los diferentes otorrinolaringólogos tanto a nivel nacional como internacional.

Históricamente se han propuesto distintos tratamientos en relación con las diferentes hipótesis etiológicas. Sin embargo, también han surgido tratamientos cuyo objetivo no es específico ni etiológico, como sucede con la oxigenación hiperbárica. Ésta se administra para restablecer la homeostasis celular y potenciar los mecanismos naturales de recuperación, al disminuir la respuesta inflamatoria y aumentar la saturación de O₂ y el aporte vascular (72).

En la actualidad, en España y en otros países, la mayoría de los otorrinolaringólogos prescriben corticoides sistémicos como primer tratamiento en los pacientes con SSI (6,63,66-68). La vía de administración, el tipo de corticoide, la dosis y pauta administradas varían de manera importante entre los diferentes autores (1,73,74).

3.5.3.2.1 CORTICOIDES

En España, el 99,7% de los participantes de la encuesta de 2015 coincidían en la administración de corticoides en la SSI. Estos datos se repiten en la población inglesa evidenciados en las encuestas de Stobbs et al. y de Jarvis et al, ya sea como monoterapia o en combinación con otros tratamientos (67,68). De igual forma eran prescritos por la mayoría de los participantes en la encuesta de Loughran et al. (70) como se muestra en la Figura 6.

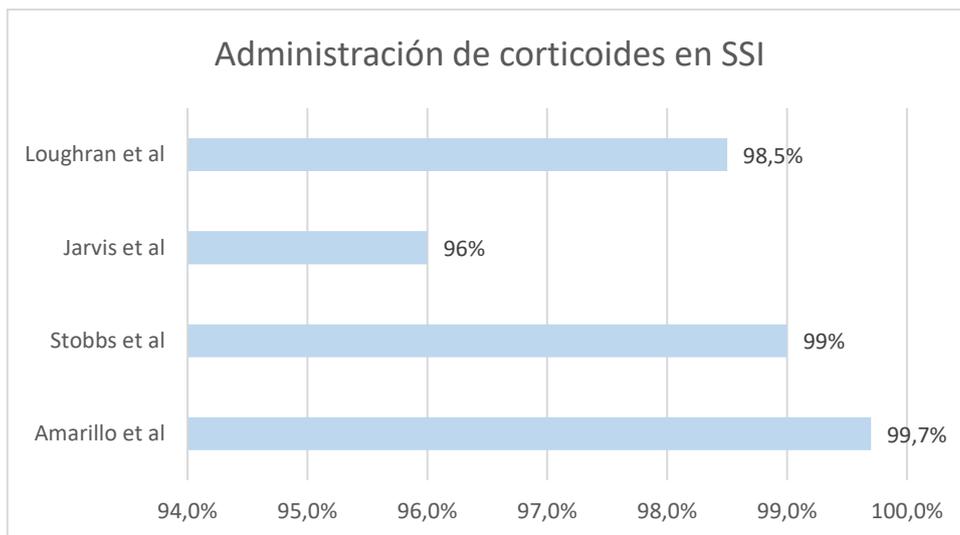


Figura 6. Frecuencia de administración de corticoides en la SSI, en diferentes encuestas de la literatura. Tomado de Amarillo et al. *Sordera súbita: encuesta nacional en España. Acta Otorrinolaringologica Española*. 2016 Mar;67(2):59–65.

3.5.3.2.1.1 CORTICOIDES ORALES

La totalidad de los encuestados por Stobbs et al. que prescribían como tratamiento inicial corticoides preferían la prednisona por vía oral, pero los regímenes de administración eran muy variables (68). En la encuesta realizada por Jarvis et al. los corticoides orales fueron prescritos por el 96% de los encuestados.

En España, la vía oral es la más utilizada por los otorrinolaringólogos encuestados. Llegando casi al 100% de prescripción. Respecto al régimen de esteroides orales utilizados en la SSI, el 34,9% utiliza prednisona. Otros corticoides como el deflazacort (23,6%) y la metilprednisolona (13,4%) también son prescritos en España, a diferencia de otros países (63).

En Estados Unidos, Coelho et al. describen que el 26,7% de los encuestados prefieren el tratamiento con corticoides sistémicos orales como monoterapia, el 21,1% pautan este tratamiento en combinación con corticoides intratimpánicos y el 15% prefieren terapia combinada de esteroides con antivirales. En recientes encuestas, la pautas combinadas son cada vez más frecuentes.

3.5.3.2.1.2 CORTICOIDES INTRAVENOSOS

La segunda vía de administración de corticoides por vía sistémica en orden de frecuencia es la intravenosa. En la encuesta española se evidenció que esta vía era utilizada por el 29,6% de los encuestados (63).

En encuestas como la realizada por Stobbs et al. se determinó que el 80% de los especialistas ORL administran corticoides IV (68). Jarvis et al, sin embargo, no especifican esta vía de administración en su estudio (67).

3.5.3.2.1.3 CORTICOIDES INTRATIMPÁNICOS

En España se encontraron diferentes indicaciones para la prescripción de CIT en el tratamiento de la SSI (Figura 7). Los más utilizados son la metilprednisolona (40 mg en el 38,7% y 20 mg en el 9,7%) y la dexametasona (4 mg en 29,8% de los encuestados y 8 mg en el 17,2%). El régimen utilizado con más frecuencia fue el semanal en un 71,7% (63).

En la encuesta realizada por Stobbs el 30% de los participantes utilizaban CIT, de estos, el 32% los utilizaban como tratamiento combinado y el 68% como tratamiento de rescate (68).

En el caso de los participantes en el estudio de Jarvis et al., sólo 3 de los encuestados (1,2%) administraban corticoides intratimpánicos como tratamiento inicial (67).

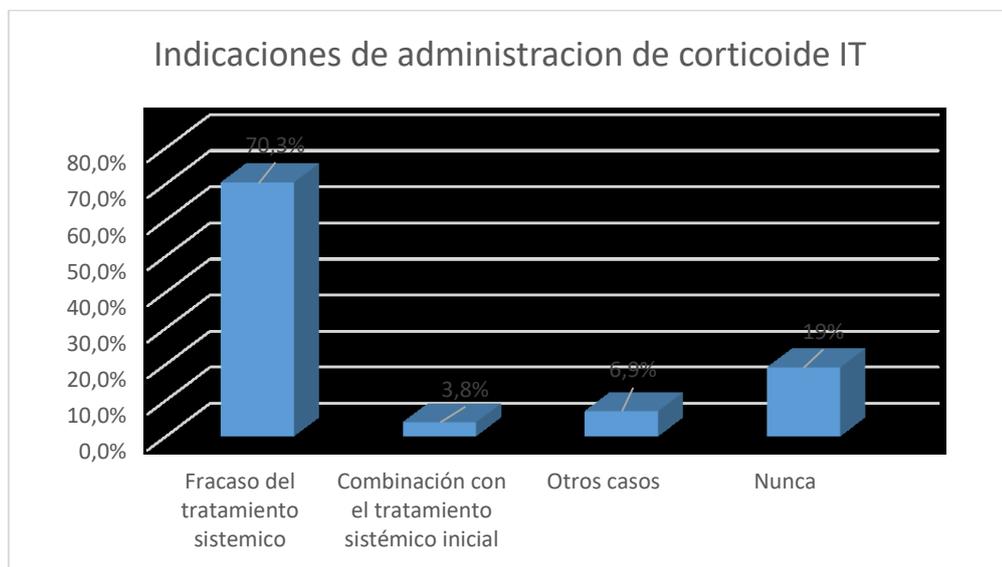


Figura 7. Causas de prescripción de corticoides por vía intratimpánica en España. Tomado de Amarillo et al. Sordera súbita: encuesta nacional en España. *Acta Otorrinolaringologica Española*. 2016 Mar;67(2):59–65.

Ya en 2011, en la encuesta realizada por Coelho et al. en Estados Unidos se menciona que el 46,6% de los encuestados que decidía dar tratamiento de rescate prefieren los corticoides intratimpánicos (66). Tras la publicación del consenso de 2011 (6), probablemente hoy el 100% de los otorrinolaringólogos aplicaría este tratamiento de rescate siguiendo el mismo.

3.5.4 HIPÓTESIS ETIOLÓGICAS DE LA SSI

3.5.4.1 TEORÍA VIRAL

Es la teoría más documentada, tanto anatomopatológicamente en necropsias, como clínicamente por el frecuente antecedente de catarro de vías aéreas superiores o su mayor incidencia en determinadas épocas del año. Sin embargo, no se han demostrado perfiles serológicos concretos ni respuesta a tratamientos antivirales. Según lo descrito por Wilson et al. (74), la causa más frecuente es la cocleítis viral. Para Van Dishoek & Bierman, la existencia de una infección viral primaria en el 30-40% de los casos apoya esta afirmación (75).

Ciertos cuadros patológicos descritos en el nervio facial o el nervio vestibular pueden estar en relación con infecciones víricas por lo que Royal & Vargas consideran asumible que el nervio coclear pueda estar afectado por infecciones similares (76). Esta teoría indica que los virus pueden causar SSI tanto por infección aguda como por reactivación de una infección latente (77). El mecanismo de lesión sería por replicación intracoclear, aunque también, podrían desencadenarse reacciones autoinmunes. Sin embargo, otros estudios cuestionan la teoría infecciosa, ya que no encuentran mejoría significativa al añadir antivirales al tratamiento corticoesteroideo (78).

3.5.4.2 TEORÍA VASCULAR

La cóclea está vascularizada a partir de dos ramas terminales de pequeño calibre de la arteria laberíntica, con ausencia de irrigación colateral. Debido a lo anterior, puede sufrir una disminución de su aporte sanguíneo y de oxígeno mediante diferentes mecanismos como oclusión vascular por trombos, émbolos o vasoespasmos, hemorragia y cambios en la viscosidad de la sangre. En todos ellos, el daño coclear y la disfunción secundaria a la hipoxia conducirían inevitablemente a una SSI (79). Esto genera una pérdida auditiva que puede ser transitoria o permanente.

Dentro de las causas vasculares o hematológicas se ha descrito la SSI en relación con infartos, embolia, ataques isquémicos transitorios en el territorio vertebrobasilar, anemia ferropénica, anemia falciforme o macroglobulinemia, entre otras. Aunque los infartos de la AICA generalmente se asocian con la presencia de otros signos cerebelosos o de tronco cerebral, es posible la presentación audiovestibular pura (hipoacusia y vértigo). Además, la SSI puede ser la primera manifestación de enfermedad cerebrovascular, elevando el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio en los 5 años posteriores (80), si bien no todos los estudios coinciden en esto (57).

Algunos estudios han encontrado una asociación con factores de riesgo de enfermedad isquémica vascular, como el tabaquismo, la hipertensión, la hipercolesterolemia, la hiperlipidemia, la diabetes, la insuficiencia renal crónica o el infarto de miocardio (81,82), si bien otros estudios no han encontrado esta relación (83).

3.5.4.2.1 TEORÍA DE LA ALTERACIÓN EN LA MICROCIRCULACIÓN DEL OÍDO INTERNO

Algunos estudios han encontrado una cierta susceptibilidad genética protrombótica, mientras que otros han demostrado una mayor incidencia de SS en pacientes con riesgo cardiovascular, especialmente con el prolapso mitral o el síndrome antifosfolípido. Existen casos en los que la SS ha sido descrita tras episodios de isquemia transitoria en el oído interno, como puede ocurrir durante una anestesia general, o tras un episodio de hemorragia intralaberíntica (25).

Estas alteraciones en la microcirculación del oído interno han sido la base de tratamientos como la administración de heparinas de bajo peso molecular, la plasmaféresis, el uso de carbógeno inhalado, la administración de prostaglandinas como la PGE1 y más recientemente como el uso de oxigenación hiperbárica (63,73), cuyo sustrato fisiopatológico ha sido muy estudiado, aunque no está exenta de complicaciones (84).

3.5.4.2.2 FACTORES PROTROMBÓTICOS-TROMBOFÍLICOS

El volumen plaquetario medio está en muchas ocasiones elevado en pacientes con SSI de forma similar a como aumenta en las vasculitis, síndromes agudos o crónicos y accidentes vasculares (57). Otra teoría es la posible asociación de la SSI a factores genéticos relacionados con la trombofilia (protrombina y factor V de Leiden). Patscheke et al. describieron una mayor frecuencia de la mutación G20210A de la protrombina en pacientes con SSI (85). Görür et al. no encontraron asociación con la mutación G20210A pero sí evidenciaron una relación de la SS con mutaciones del factor V de Leiden (86).

En 2012 Ballesteros et al. hallaron una mayor prevalencia del polimorfismo trombofílico 807T de la glicoproteína plaquetaria Ia/IIa (Gp Ia/IIa) en pacientes con SSI. De hecho, los pacientes homocigotos para dicho polimorfismo tendrían menor posibilidad de recuperación de la SSI (87). Se han encontrado alteraciones congénitas y adquiridas en factores trombóticos (reductasa de folatos MTHFR) de forma frecuente en pacientes con SSI (88).

En resumen, no está tan clara la asociación entre SSI y ciertos polimorfismos en los genes que codifican la protrombina G20210A, mutaciones en la glucoproteína plaquetaria Ia/IIa o en el factor de Leiden G1691A, o con los niveles de fibrinógeno debido a la presencia de resultados contradictorios (38). Esto coincide con los hallazgos encontrados en tres meta-análisis realizados por Shu et al. en los que no han encontrado una relación significativa con la SSI ni para la mutación G1691A del factor V de Leiden, ni para el gen de la reductasa de folatos MTHFR, ni para la mutación G20210A del gen de la protrombina (89-91).

3.5.4.3 HYDROPS ENDOLINFÁTICO

La SS en frecuencias graves sin vértigo es considerada como un subtipo de SS. Esta entidad clínica puede ser dividida en dos grupos: episodios únicos o recurrentes. Los episodios de sordera recurrente son considerados uno de los síntomas de la enfermedad de Ménière. Junicho et al. mencionaron en su estudio que los pacientes con pérdida auditiva fluctuante no acompañada de ataques de vértigo podrían estar en un estado de "hydrops endolinfático" (92).

Merchant et al. concluyen que el hydrops endolinfático no es un marcador exclusivo de la enfermedad de Ménière. Adicionalmente, se evidenció que el hydrops

endolinfático es el hallazgo patológico principal en algunos pacientes con SSI (93,94). Sin embargo, Okazaki et al. consideran a la presencia de hydrops endolinfático en oídos con SSI como secundaria y refieren que de momento no se puede demostrar que el hydrops endolinfático sea la causa de los síntomas por sí mismo (95). Este fenómeno es más frecuente en la SS que afecta a frecuencias graves.

3.5.4.4 ROTURA DE MEMBRANAS

La SSI sería secundaria a una fístula perilinfática que puede aparecer en relación con un barotrauma, a una maniobra de Valsalva o de origen desconocido (96). En los casos en los que existe un autosellado de la fístula, puede recuperarse la audición de forma espontánea (39,40,64). Basados en lo anterior, existen diversos autores que apoyan la timpanotomía exploradora como tratamiento de rescate en la SS tras tratamiento corticoideo intravenoso (97).

3.5.4.5 TEORÍA DE LA ENFERMEDAD INMUNOMEDIADA

Ésta es una de las teorías etiológicas que está teniendo más fuerza en la actualidad. La enfermedad autoinmune del oído interno como entidad clínica propia fue publicada por vez primera en 1979 por McCabe, basándose en el perfil clínico y en la respuesta al tratamiento con esteroides y fármacos inmunosupresores (98). En múltiples casos aparece como una SS neurosensorial, bilateral asimétrica y rápidamente progresiva frecuentemente asociada a tinnitus o síntomas vestibulares que puede llegar a ser severa o profunda en pocos días o semanas. En el año 2000, García Berrocal et al. (99) publicaron un estudio en el que comentaban que los virus responsables de la SSI pueden permanecer en estado

INTRODUCCIÓN

inactivo o latente en el ganglio espiral, esto puede desencadenar inicialmente la síntesis de anticuerpos contra estos agentes virales, pero esta producción de anticuerpos no aumentaría marcadamente a partir de entonces, ya que no hay un período de convalecencia (100). Además, evidenciaron que el agente infeccioso favorece un estímulo antigénico lo suficientemente fuerte como para transformar las células T vírgenes en células T de memoria (57,99). El daño en el oído interno podría producirse no sólo por la reacción antígeno-autoanticuerpo, sino que también pueden influir otros mecanismos como la activación del complemento y la acción directa de células T citotóxicas (47).

Criterios mayores	<ol style="list-style-type: none">1. Afectación bilateral2. Presencia de enfermedad autoinmune sistémica.3. ANA elevados4. Número reducido de células T nativas (CD4+CD45+RA) frente a las células T de memoria (CD4+CD45+RO).5. Tasa de recuperación auditiva superior al 80%.
Criterios menores:	<ol style="list-style-type: none">1- Afectación unilateral.2- Paciente adulto joven o de edad media y sexo femenino.3- Positividad frente a la proteína de choque térmico 70 (HSP70).4- Respuesta positiva al tratamiento esteroideo (recuperación inferior al 80%).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de enfermedad Inmunomediada del oído interno: El cumplimiento de tres criterios mayores o dos criterios mayores más dos menores apoyaría el diagnóstico de sospecha de afectación inmunomediada. Tomado de García Berrocal JR (2018). *Etiología de la SS: a favor de la hipótesis autoinmune en la SS. En Plaza Mayor, G (Ed.) Sordera súbita: diagnóstico y tratamiento (pp.66). Madrid: Ed. ERGON.*

La respuesta a corticoesteroides refuerza la teoría de la existencia de mecanismos inmunomediados (Tabla 4). Estudios doble ciego, control-placebo han mos-

trado que la administración precoz de corticoesteroides puede aumentar la probabilidad de recuperación auditiva del 30% a más del 60% en determinados pacientes, sugiriendo una posible participación del sistema inmune en la SSI (57).

3.5.4.6 FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

Se postula que una situación de estrés físico, mental, metabólico o provocado por una infección inflamación podría provocar una SS al activarse vías moleculares de estrés celular que implican factores de transcripción como el $\text{NF}\kappa\beta$ y la producción de diversas citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en el oído interno (57,101).

El TNF- α es una citocina que tiene la capacidad de alterar el flujo sanguíneo coclear, por lo que podría estar implicado en la fisiopatología de la SSI no sólo por daño inflamatorio directo sobre las células ciliadas, sino también a través de un mecanismo vascular causando disminución del flujo sanguíneo y finalmente isquemia coclear (101). El TNF- α favorece la vasoconstricción de la microvasculatura coclear al activar la esfingosina cinasa (Sk1) que regula el tono y la resistencia al flujo sanguíneo en la arteria espiral modiolar liberando el fosfolípido esfingosina-1-fosfato (S1P), provocando una rápida disminución del flujo sanguíneo coclear e isquemia.

En esta vía molecular confluyen otras citocinas, como la IL-1 β o la IL-6, por lo que abre interesantes posibilidades terapéuticas, que van más allá de los corticoides (57).

3.5.4.7 OTRAS TEORÍAS

Desde la descripción de SS realizada por Ménière en 1861, han existido múltiples teorías para explicar el origen de la SS (Tabla 5).

Año	Autores	Etiopatogenia de la Sordera Súbita
1861	Ménière	Idiopática o sin causa conocida
1887	Politzer	Crisis angioneurótica del VIII par craneal
1885	Barr	Apoplejía
1926	Citelli	Bloqueo coclear de origen vascular
1933	Collet	Bloqueo coclear por neuritis
1944	De Kleyn	Idiopáticas o de causa desconocida
1947	Hallberg & Horton	Vasoconstricción o vasoespasmo
1948	Moulonguet	Vasoespasmo por inyección intravenosa
1949	Rasmussen	Origen vascular: trombosis, embolia o hemorragia
1950	Lindsay & Zuidema	Origen vascular, daño permanente
1950	Fowler	Hiperviscosidad sanguínea. Trastornos psicossomáticos.
1950	Hilger	Isquemia laberíntica
1950	Opheim	Hydrops endolinfático: aumento de presión intralaber.
1956	Hallberg	Enfermedad de Ménière versus origen vascular
1957	Van Dishoeck & Bierman	Infecciosa: viral
1957	Lawrence & Yantis	Rotura de la membrana de Reissner
1958	Lehnhardt	Lesión contralateral por anticuerpos anticocleares
1959	Lindsay	Vírica: hallazgos histopatológicos
1960	Bosatra & De Stefani	Múltiples, gran revisión: neuritis vasomotora
1964	Harbert & Joung	Vírica: inflamación de la mielina... paperas
1965	Schuknecht	Hemorragia intracoclear
1969	Ruben	Macroglobulinemia
1968	Simmons	Rotura de membranas intracocleares
1971	Goodhill	Rotura de ventanas. Fístula perilinfática
1975	Kanzaki et al.	Vasculitis autoinmune
1979	McCabe	Autoinmune
1981	Kanzaki et al.	Inmunocomplejos circulantes
1990	Harris & Sharp	Anticuerpos anti68-kDa
1995	Billings et al.	Anticuerpos anti- HSP70
2002	García Berrocal & Ramírez	Linfocitos T activados
2005	Merchant et al.	Estrés coclear: factor nuclear kappa B (NFkB)
2013	Keleş et al.	Alergia

Tabla 5: Hipótesis etiológicas de SSI. Modificado de Tomado de Plaza, G. Navarro A (2018) *Recuerdo histórico: primeras descripciones de sorderas súbitas. En Plaza Mayor, G (Ed.) Sordera súbita: diagnóstico y tratamiento (pp217-230). Madrid: Editorial ERGON.*

3.5.5 TRATAMIENTO DE LA SSI

Dado que no se conoce la etiología de la SSI, el tratamiento se ha basado en diferentes hipótesis etiológicas. Desde la publicación del estudio de Wilson et al. en 1980 (5), los corticoides han sido el pilar de tratamiento para la SSI (63), siendo uno de los tratamientos más aceptados en la actualidad (6,78). Hay evidencia de su adecuada utilidad por su uso generalizado y por los resultados en el contexto clínico, que sobrepasan las tasas de recuperación espontánea de la enfermedad (1,6,62,64).

Sin embargo, aunque el tratamiento con corticoides es la terapia más aceptada, la vía de administración, el tipo de corticoide, la dosis y pauta administradas varían de manera importante entre autores (1,74,75).

La inmensa mayoría de los otorrinolaringólogos prescriben corticoides sistémicos como primer tratamiento en los pacientes con SSI, siendo más frecuente la administración por vía oral (6,63,66–71).

Sin embargo, el 30-50% de los pacientes no responden al tratamiento corticoide sistémico (7,62,64). Ésto ha desencadenado la búsqueda de opciones terapéuticas adicionales que puedan ser utilizadas como tratamiento de rescate en estos casos; es entonces cuando surge en la literatura la utilización de CIT con este fin.

Otra opción de rescate es la oxigenación hiperbárica, que se recomienda en las primeras dos semanas desde el inicio de la enfermedad (62,72). El problema de esta terapia es el desigual acceso a la misma.

3.6 ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS POR VÍA INTRATIMPÁNICA

Las ventajas de la vía intratimpánica son múltiples (8,21,102,103): Se trata de un procedimiento ambulatorio, que puede realizarse en la propia consulta, sin grandes dificultades técnicas, habitualmente bien tolerado por el paciente y tiene un efecto directo en el oído afecto.

La concentración de fármaco que se alcanza en el oído es muy elevada, en comparación con las vías de administración sistémica (oral, intravenosa). Dadas sus características farmacocinéticas, los fármacos administrados por vía intratimpánica actúan a nivel coclear a través de su difusión por la ventana redonda por lo que la absorción a nivel sistémico es mínima y el riesgo de efectos secundarios es bajo. Los efectos secundarios en el oído medio son poco relevantes e incluyen discreta inflamación de la mucosa y riesgo de perforación timpánica. Cuando se administra a través de una infiltración, el riesgo es menor que el que se observa en las miringotomías a través de drenajes transtimpánicos (103).

3.6.1 CORTICOIDES POR VÍA INTRATIMPÁNICA

3.6.1.1 FARMACODINAMIA DE LOS CORTICOIDES

Los glucocorticoides (GC) tienen la capacidad de modular la respuesta inflamatoria e inmunológica: Disminuyen el recuento de basófilos, eosinófilos y linfocitos. Inhiben la acción de la histamina y bloquean la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y derivados del ácido araquidónico. Suprimen la liberación de factores quimiotácticos y de factores estimulantes de los fibroblastos como el factor de necrosis tumoral, las interleucinas 1 y 6 y el factor inhibidor de la migración de macrófagos (104).

INTRODUCCIÓN

Los GC interfieren en la respuesta inmune a través de varios mecanismos; en la fase inicial, interrumpen el procesamiento de antígenos en el macrófago por interferencia con el interferón gamma y disminuyen la síntesis y liberación de IL1. Además, inhiben la expresión del gen de IL2 y su receptor en el linfocito T y bloquean la producción de prostaglandinas impidiendo de esta manera de forma indirecta la formación de IL2, lo cual disminuye la activación de los linfocitos citotóxicos. Se ha descrito en la literatura que los GC actúan sobre la regulación de citoquinas proinflamatorias a nivel local, como la Interleukina 1 (IL 1), Interleukina 6 (IL 6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) además de tener propiedades neuroprotectoras, antioxidantes y antiapoptóticas.

Ejercen su acción por la interacción con los receptores glucocorticoideos intracelulares. Esta interacción produce efectos metabólicos y antiinflamatorios. Los efectos de los corticoides están mediados por su unión a receptores nucleares con lo que estimulan o inhiben la transcripción de determinados genes. De esta forma, modifican las concentraciones de proteínas como enzimas, citocinas y hormonas regulados por dichos genes. Además, interaccionan con factores de transcripción involucrados en la regulación de genes proinflamatorios (AP1 y Nf κ B) (105). Recientemente se ha descrito que la aplicación intratimpánica de los corticoides induce la expresión del doble de genes en la cóclea que la administración sistémica (106).

Existen receptores para glucocorticoides en la cóclea (104,107), lo que confirma su capacidad de acción directa en ella. Según Rarey et al. y Shimazaki et al., el mayor número de receptores glucocorticoideos en la cóclea se encuentra en el

ligamento espiral y el órgano de Corti, y en menor concentración en la estría vascular (108,109).

Sin embargo, la acción completa del corticoide dentro del oído interno no es del todo conocida. Se plantean distintos mecanismos como la modulación en la homeostasis de iones, acción antioxidante, efecto inhibitor de la apoptosis celular y regulación de citoquinas y del flujo sanguíneo coclear (105,110).

La metilprednisolona puede regular el transporte/reabsorción de sodio en la cóclea, mientras que la dexametasona no lo hace (111). Este efecto mineralocorticoide es muy relevante para algunos autores (21).

Fukushima et al. demostraron que la administración intratimpánica de dexametasona produce un incremento en la expresión de la aquoporina 1 del oído interno (112). Las aquoporinas son proteínas de membrana que facilitan el paso del agua a través de una capa epitelial.

En la actualidad, la teoría más aceptada es que los GC intervienen en la homeostasis iónica generando una regulación de aquaporina, incrementando el intercambio Na^+/K^+ en la estría vascular y actuando directamente sobre la expresión de proteínas de conexión. Además, promueven el flujo sanguíneo coclear (21). Todas estas acciones justifican el uso de los GC en las SS de cualquier etiología, puesto que la vía final es la misma.

3.6.1.2 FARMACOCINÉTICA

Debido a las propiedades semipermeables de la ventana redonda, ésta permite el acceso de los corticoides administrados por vía intratimpánica atravesando la barrera hematococlear por pinocitosis y difusión. De esta manera, se obtiene una

INTRODUCCIÓN

concentración del medicamento en la perilinfa mayor que la que se consigue después de la administración del mismo medicamento por vía sistémica (8,21,104).

En 1999, Parnes et al. establecieron la farmacocinética en el fluido coclear para la hidrocortisona, metilprednisolona y dexametasona después de la administración oral, intravenosa e intratimpánica en cobayas (9). Las concentraciones alcanzadas en perilinfa tras la aplicación intratimpánica de corticoide eran significativamente mayores que las obtenidas tras administración endovenosa. Los tres esteroides penetraban a través de la ventana redonda y alcanzaban idénticos niveles de concentración en la escala vestibular y timpánica. También, mostraron que no existía una elevación de los niveles de corticoesteroides en plasma tras la aplicación intratimpánica (9). El pico de la concentración perilinfática y endolinfática de corticoesteroides después de la aplicación intratimpánica se sitúa dentro de la primera y segunda hora y después disminuye. En este estudio, Parnes et al. evidenciaron que la metilprednisolona alcanza la mayor concentración en endolinfa y perilinfa, que además tiene mayor tiempo de vida media que la dexametasona e hidrocortisona (Figura 8).

Así mismo, los trabajos de Chandrasekhar et al. (2000) y Chandrasekhar (2001) encontraron que las concentraciones alcanzadas en perilinfa tras la aplicación intratimpánica de dexametasona en cobayas eran significativamente mayores que las obtenidas tras administración endovenosa (113,114). También, mostraron que no existía una elevación de los niveles de corticoides en plasma tras la aplicación intratimpánica.

INTRODUCCIÓN

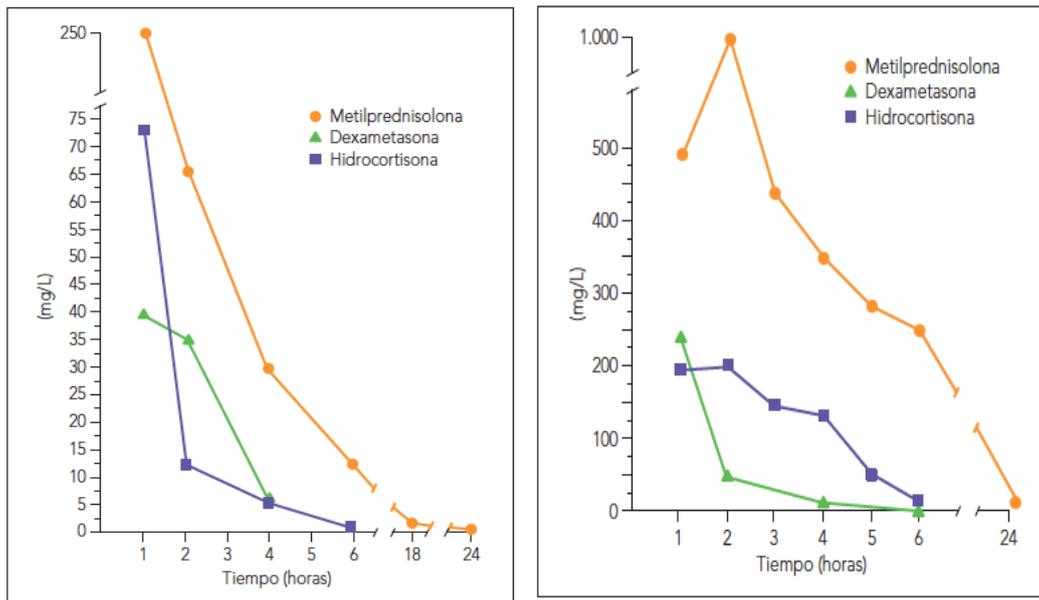


Figura 8. Farmacocinética en perilinfa (Izquierda) y endolinfa (Derecha) tras administración intratimpánica. Tomado de Parnes et al.

En el estudio publicado en 2011 de Bird et al. (115) compararon las concentraciones de metilprednisolona (40 mg/ml) alcanzadas en la perilinfa y plasma tras una inyección intratimpánica con las obtenidas tras administración endovenosa en pacientes que son intervenidos para insertar un implante coclear. Encontraron que la administración intratimpánica de metilprednisolona alcanza concentraciones mayores en perilinfa y niveles de concentración plasmática mucho más bajas que las obtenidas tras administración endovenosa. Las concentraciones alcanzadas en perilinfa tras la administración intratimpánica fueron 127 veces superiores a las obtenidas tras bolo endovenoso de metilprednisolona y 33 veces superiores a la administración lenta endovenosa del corticoide. La concentración de metilprednisolona en plasma tras la administración endovenosa en bolo y lenta fue 16 y 136 veces superior respectivamente que las obtenidas por infiltración intratimpánica.

3.6.1.3 POSOLOGÍA

Aunque se han publicado diferentes guías de tratamiento (1,6), actualmente no existe un consenso aceptado a nivel mundial a este respecto, ya que el tipo de corticoide utilizado, la concentración del medicamento y la frecuencia con que la infiltración debe realizarse varía de un estudio a otro (8,63,116-21) (Tablas 6 y 7).

Autor	Número de pacientes tratados/controles	Edad media (años)	Tipo de esteroide	Dosis semanal (mg)	Método
Lee et al.	21/25	44.7	Dexametasona	4	inyección
Li et al.	24/20	54.4	Metilprednisolona	80	Inyección
Wu et al.	27/28	47.4	Dexametasona	4	Inyección
Plontke et al.	11/10	56.0	Dexametasona	4	Catéter
Xenelli et al.	19/18	50.4	Metilprednisolona	40	inyección

Tabla 6. Tipo de corticoide, dosis y método utilizado para la infiltración intratimpánica en la SSI. Tomado, traducido y editado de Ng et al., 2015. *Intratympanic steroids as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss? A meta-analysis. Eur. Arch. Otorhinolaryngol (118).*

Por ejemplo, la dexametasona se administra en un rango entre 4 y 24 mg/ml de concentración y la metilprednisolona entre 40 y 125 mg /ml según cada autor. Por otro lado, los regímenes de administración fluctúan también entre una vez a la semana por tres semanas, pero también se reporta la administración diaria.

En el consenso español del año 2011 (1), se sugería el tratamiento con CIT mediante 1 dosis semanal durante 3 semanas, ya sea metilprednisolona, 0,9 cc de un vial de 40 mg, o dexametasona, 0,9 cc de un vial de 8 mg. La recomendación

INTRODUCCIÓN

de la pauta anterior no ha variado en la reciente actualización de los consensos americano o español (62,64).

Frecuencia	Total dosis	Autor
Dosis única	1	Dallan et al. 2006, 2010; Kordis et al., 2017
1 semanal	3	Plaza et al., 2011; Wycherly et al., 2011
2 semanal	4	Sáenz-Piñones et al., 2015
2 semanales	Indefinido	Banerjee & Parnes., 2005
1 en días alternos	3	Raymundo et al., 2010
1 en días alternos	4	Zhou et al., 2011
1 en días alternos	5	Arslan et al., 2011
1 en días consecutivos	5	Dispenza et al., 2013
1 en días consecutivos	8	Takehata et al., 2006, 2011
1 cada 2 días	4	Burkart et al., 2013
1 cada 3 días	4	Li et al., 2011; Gundogan et al., 2013
1 cada 3 días	5	Ferri et al., 2012
Inyección separada por 10-14 días	4	Slattery et al., 2005

Tabla 7. Frecuencia de administración de corticoides por vía intratimpánica en la SSI. Tomado de Amarillo, E. Plaza, G (2018) Tratamiento intratimpánico en la sordera súbita idiopática como rescate tras fracaso del tratamiento sistémico. En Plaza Mayor, G (Ed.) Sordera súbita: diagnóstico y tratamiento (pp. 217-230). Madrid: Ed. ERGON.

3.6.1.4 INDICACIÓN DE TERAPIA DE RESCATE CON CIT EN LA SSI

En el consenso español de diagnóstico y tratamiento de la SSI de 2011 (1), se sugiere el tratamiento con CIT en los casos en los que hay contraindicación para el uso de corticoides sistémicos, o si no hay respuesta al tratamiento con corticoides sistémicos, orales o intravenosos, pasados 7 días desde su instauración.

INTRODUCCIÓN

Ya en 2011 había numerosos trabajos retrospectivos y prospectivos, algunos aleatorizados, que avalaban su uso como rescate. Desde entonces, otros ECA y meta-análisis han refrendado dicha indicación (7,8,121-135).

Dadas las características farmacocinéticas descritas anteriormente, los CIT tienen una mínima absorción a nivel sistémico, evitando los efectos secundarios como intolerancia a la glucosa, necrosis avascular de cadera, gastritis, insomnio, crisis hipertensiva, flushing facial, crisis adrenal, cambios del ánimo y osteoporosis entre otros, que pueden aparecer con la administración de corticoides sistémicos vía oral o intravenosa (8).

Por ello, la administración intratimpánica puede ser una opción de tratamiento menos agresiva que la oral o intravenosa (7), pudiendo ser especialmente útil como rescate en casos que no mejoran con tratamiento sistémico o en aquellos en los que el tratamiento sistémico está contraindicado (116-121).

En los meta-análisis de Belhassen & Saliba (7) y de Garavello et al. (8), se concluye que la metilprednisolona intratimpánica, administrada como rescate tras el fracaso del tratamiento sistémico, mejora el PTA y la discriminación en la logaudiometría. En la revisión sistemática realizada por Lavigne et al. en 2016, que incluía el tratamiento con CIT como rescate en la SSI, se encontraron 8 artículos de los cuales todos, a excepción de uno, demostraban que los CIT como tratamiento de rescate eran superiores al placebo y al tratamiento sistémico (118). En 2015, Crane et al. encontraron en un nuevo meta-análisis mejorías significativas de PTA tras CIT de rescate, siendo seis veces más probable la recuperación auditiva (6 ECA; OR 6,04; IC 3,26 vs 11,2) (117).

INTRODUCCIÓN

De forma similar, también en 2015, Li H et al. (119) y Ng et al. (120) presentaron nuevos meta-análisis sobre los CIT como rescate, demostrando de nuevo su efectividad de forma significativa (Figura 9).

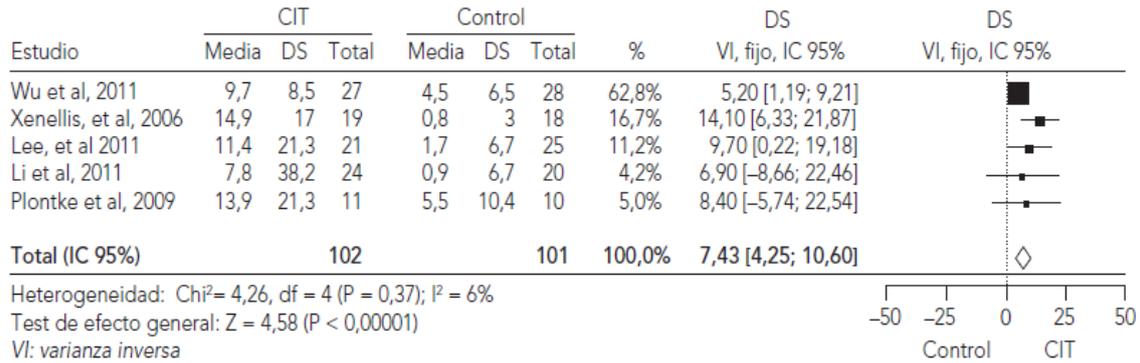


Figura 9. Resultados de CIT como rescate de SSI en el meta-análisis de Li H et al. (2015). Tomado de Amarillo, E. Plaza, G (2018) Tratamiento intratimpánico en la sordera súbita idiopática como rescate tras fracaso del tratamiento sistémico. En: Plaza Mayor, G (Ed.) Sordera súbita: diagnóstico y tratamiento (pp. 217-230). Madrid: Ed. ERGON.

En recientes estudios se ha encontrado que además de potenciar la mejoría auditiva, consolida la estabilización a largo plazo de esta recuperación (132), si bien no es tan eficaz cuando se trata de una SSI profunda, en la que la respuesta auditiva es menor (134-135).

Por todo ello, en la actualización de los consensos español y americano (62,64), se insiste en la indicación de los CIT como rescate tras fracaso del tratamiento sistémico, como una fuerte recomendación.

Además, se establece su uso en todos los casos diagnosticados de forma tardía, con demoras mayores de dos semanas, independientemente del tratamiento sistémico aplicado o en ausencia del mismo (62).

3.6.1.5 TRATAMIENTO CIT COMBINADO CON CORTICOIDE SISTÉMICO

Además de su uso como rescate, se ha descrito en la literatura numerosas series y algunos ECA que muestran las ventajas de la administración de CIT tratamiento primario de la SSI, aislado (136-142) o combinado con el corticoide sistémico (143-149). Aunque algunos estudios han demostrado que la asociación de CIT con corticoide sistémico no tiene un beneficio significativo (143,148), la mayoría de los estudios y meta-análisis han reportado que el tratamiento combinado entre CIT y corticoides sistémicos aumenta la probabilidad de obtener una mayor recuperación auditiva (150-152).

En 2016, Hobson et al. realizaron una revisión bibliográfica sobre la terapia combinada (CIT + corticoide sistémico) (150). La mayor parte de los trabajos obtuvieron mejores resultados con la terapia combinada. Por ello, recomiendan el tratamiento primario combinado con prednisona (60 mg/d.a 7-10 d.as, seguido de pauta descendente) asociada a dexametasona (24 mg/ml, 4 inyecciones en 2 semanas). Según Hobson et al., no se obtienen buenos resultados con tratamiento combinado con dosis inferiores de CIT.

De igual modo, Gao et al. realizaron también en 2016 un meta-análisis incluyendo ocho ECA, llegando a la conclusión de que la terapia combinada (CIT + corticoide sistémico) ofrece mejores resultados de recuperación auditiva, especialmente en pérdidas severas-profundas (151).

En 2017 Han et al. han publicado otro meta-análisis sobre el tratamiento combinado (corticoide sistémico +CIT) de la SSI (Figura 10), agrupando 14 ensayos, sobre 756 pacientes tratados de forma combinada frente a 638 con corticoide sistémico. Concluyeron que los pacientes tratados con tratamiento combinado

INTRODUCCIÓN

presentaban significativamente mejores tasas de recuperación auditiva, con un OR de 2,5 (IC 95% 1,95-2,1), con más cantidad de dB recuperados de media y con mayor porcentaje de discriminación verbal (152).

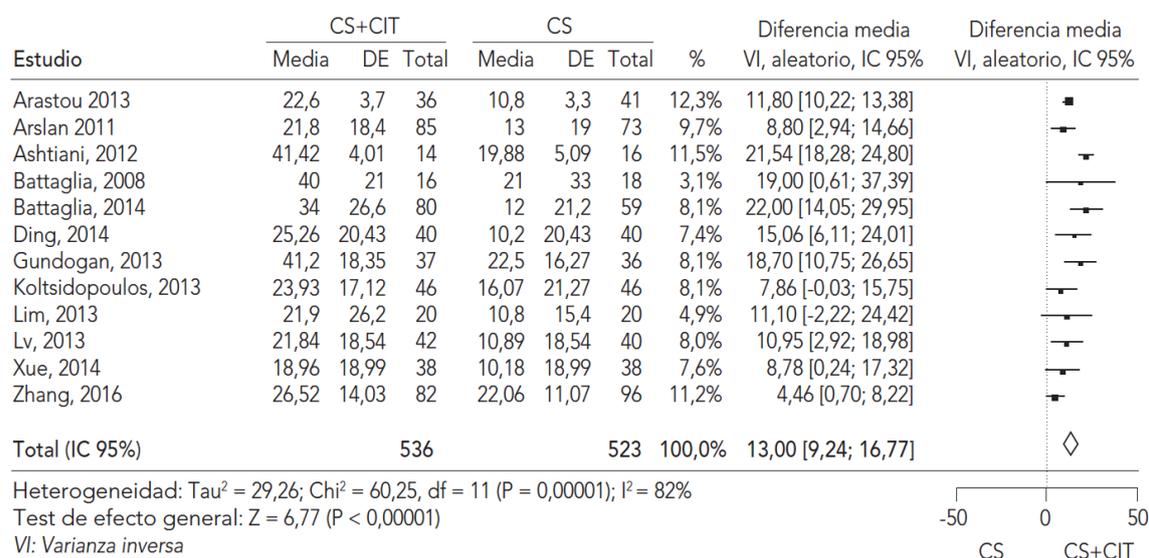


Figura 10. Resultados del meta-análisis de Han et al. (2017) comparando corticoide sistémico versus corticoide sistémico + CIT en la SSI: mejoría en PTA (media de mejoría de 13 dB; IC 9,24-16,77). Tomado de Pasamontes JA, E. Plaza, G (2018) Tratamiento intratimpánico en la sordera súbita idiopática como tratamiento primario único o combinado. En Plaza, G (Ed.) Sordera súbita diagnóstico y tratamiento (pp. 231-43). Madrid: Ed. ERGON.

En una tesis doctoral de la Universidad de Valencia (153), se seleccionaron pacientes con SSI para tratamiento combinado precoz (primeras dos semanas) de corticoterapia por vía oral y CIT. Hallaron que la administración precoz de tratamiento corticoideo combinado sistémico y CIT ha demostrado tener una buena efectividad en pacientes con SSI. En este estudio, la CIT precoz e intensiva, con hasta 15 infiltraciones, parece ser efectiva, al adelantar su aplicación y concentrar sus dosis en los primeros días.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 HIPÓTESIS

La metilprednisolona administrada por vía intratimpánica (CIT) potencia la mejora auditiva en pacientes con diagnóstico de sordera súbita idiopática (SSI) tratados inicialmente con corticoides sistémicos, que no han obtenido la recuperación audiométrica completa según criterios de Siegel.

4.2 OBJETIVOS

4.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar si el CIT como rescate combinado secuencial en casos de SSI con ausencia de recuperación completa tras tratamiento sistémico inicial, favorece la recuperación auditiva, según los criterios de Siegel.

4.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar si la respuesta audiométrica se mantiene a medio plazo (2 años) y si existen diferencias entre rescate con CIT y no rescate.
- Determinar si la demora en administrar el rescate con CIT influye en la recuperación auditiva obtenida.
- Determinar otros factores pronósticos que puedan influir en la recuperación auditiva obtenida.

MATERIAL Y MÉTODO

5 MATERIAL Y MÉTODO

5.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo de cohortes históricas, dada la baja incidencia de esta enfermedad.

5.2 MUESTRA

Se ha decidido realizar el estudio solamente en un servicio de ORL, dada la gran disparidad respecto a dosis y pautas de tratamiento existentes entre instituciones. Tratándose de un estudio retrospectivo sobre todos los casos atendidos de SSI en el periodo, no se realizó cálculo del tamaño muestral.

5.2.1 OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Previa aprobación por el comité de ética de investigación del Hospital Universitario de Fuenlabrada (ver anexo 1), se realizó una búsqueda en las bases de datos utilizando el programa informático de historia clínica SELENE de los casos diagnosticados de SS, tratados y seguidos en el servicio de ORL del Hospital Universitario de Fuenlabrada desde enero de 2006 hasta diciembre de 2014.

Se registraron en una base de datos específica del proyecto, asignando números cifrados a cada caso y evitando guardar datos personales de los pacientes.

5.2.2 POBLACIÓN DE REFERENCIA

Hombres y mujeres, diagnosticados y tratados en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Fuenlabrada de SSI constatada por audiometría tonal.

5.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.2.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Inicio súbito de los síntomas e instauración en menos de 72 horas.
- Historia clínica compatible con SS.
- Otoscopia y timpanograma normales.
- Analítica y resonancia que excluyan causa conocida de SS.
- Audiometría tonal que constate pérdida auditiva mayor de 30 dB en tres frecuencias consecutivas.
- Registros audiométricos completos.
- Cumplimiento de tratamiento sistémico según el protocolo siguiente (1):
 - Prednisona oral a dosis de 1 mg/kg día en pauta descendente, en los casos de hipoacusia leve a moderada.
 - Metilprednisolona intravenosa, durante 5-7 días en los casos de hipoacusia severa, seguido de pauta descendente de corticoides orales a dosis correspondiente a prednisona de 1 mg/kg día.
- Cumplimiento de tratamiento IT según el protocolo siguiente:
 - Metilprednisolona.
 - Dosis 0,9 cc de vial de 40 mg.
 - Frecuencia de infiltración semanal.
 - Número de infiltraciones totales: 3.
- Seguimiento mínimo de 2 años.

5.2.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Asociación del inicio de la SS con otros síntomas de etiología microvascular o cardiovascular.
- Antecedentes de enfermedad autoinmunitaria conocida.
- Otra causa de hipoacusia reconocida al diagnóstico.
- Hipoacusia transmitiva o mixta.
- Alteración en el estudio analítico o radiológico.
- Antecedentes de enfermedad otológica en el oído afecto.
- Desarrollo de enfermedad de Ménière en el seguimiento.
- Identificación de otra causa de SS durante el seguimiento.
- Registro de anomalía en la otoscopia o timpanograma.
- Menos de dos años de seguimiento.
- Tiempo de retraso en la instauración de tratamiento mayor de 90 días.
- Ausencia de controles otológicos registrados en la historia clínica.
- Administración de corticoide distinto a metilprednisolona en la infiltración intratimpánica.
- Administración de Metilprednisolona IT a dosis distintas de 40 mg o en pauta diferente a una infiltración semanal en 3 dosis en los casos que requirieron rescate.
- Administración de otro medicamento (por ejemplo, lidocaína) conjuntamente con metilprednisolona en la infiltración.
- Administración de corticoide sistémico en pautas diferentes a las descritas en el protocolo de inclusión.

- Exposición a traumas sonoros.

5.3 VARIABLES RECOLECTADAS

- Audiometrías:
 - Se registraron las audiometrías en diferentes momentos:
 - Al diagnóstico.
 - Al 7º día del inicio de tratamiento sistémico inicial.
 - En el día de inicio de la infiltración intratimpánica.
 - Al finalizar la tercera infiltración intratimpánica.
 - A los 6 meses.
 - A los 2 años.
 - Se registró el valor de las frecuencias 250, 500, 1000, 2000Hz, 4000 Hz y 8000 Hz, que se utilizaron para el cálculo del PTA a través de fórmula matemática.
 - Se calculó la media de las tres peores frecuencias en la audiometría.
- Días de demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.
- Días de demora entre el diagnóstico y el inicio de la infiltración intratimpánica.
- Datos demográficos: Edad, sexo y factores de riesgo asociados (antecedentes vasculares, autoinmunitarios, infecciosos, otológicos, toxicológicos, farmacológicos y patológicos).
- Resonancia magnética nuclear con gadolinio (RMN).

- Analítica: Hemograma, VSG, ANAS, anti-dsDNA, Anti-Ro, Factor reumatoide, complemento C3 y C4, subpoblaciones linfocitarias CD4+ y CD8+, anticuerpo anticardiolipina IgG e IgM, serología luética (VDRL y FTAabs), CMV IgM e IgG, VEB anti AgCV-IgM e IgG.
- Tipo de corticoide sistémico administrado, vía y dosis.
- Tipo de corticoide IT administrado, dosis y frecuencia de aplicación.

5.4 AUDIOMETRIA

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron explorados en una cabina insonorizada siguiendo las normas ISO 8253-1 y ANSI S3.1 y con un audiómetro Madsen Astera (Otometrics®) por la propia doctoranda o la enfermería especializada de la consulta de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

En el momento del diagnóstico y en cada revisión, se realizó una audiometría tonal liminar completa, de la que se registraron para este estudio los datos relativos a la vía ósea y vía aérea del oído afectado, y la vía aérea del oído sano, calculando el PTA como se ha descrito en el apartado anterior.

El oído afecto por la SS fue explorado con enmascaramiento del oído contralateral, siguiendo una técnica de enmascaramiento de *plateau* (meseta), consistente en enmascarar con +10 dB el oído sano y comprobar la persistencia de la respuesta del oído patológico tras incrementar el enmascaramiento 15 dB.

5.5 DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN DE CIT

Con el paciente en decúbito supino, con la cabecera incorporada a 45°, y con la cabeza girada hacia el lado contralateral del oído a tratar, se procede a anestesiar el lugar de infiltración en la membrana timpánica (105).

Con este fin se puede utilizar anestésico tópico como la solución de tetracaína al 8 % con isopropil alcohol al 70 (154), lidocaína para inyección local en el conducto auditivo externo (104), aplicación tópica de EMLA (lidocaína y pilocarpina) sobre la membrana timpánica (155) o instilación de fenol a una concentración del 88% (156).

Para este trabajo, siguiendo el protocolo del Hospital Universitario de Fuenlabrada, se ha utilizado la instilación de fenol al 88% mediante un aspirador de oído de 0,5 mm de diámetro sin conexión al sistema de aspiración, depositando una gota sobre la membrana timpánica. Esto genera una zona blanquecina que será el lugar anestesiado donde inyectaremos el fármaco (149). Una sola aplicación es suficiente para más de una inyección (1).

Una vez anestesiado el oído a tratar, se realiza la infiltración del corticoide a través de la membrana timpánica. Siguiendo el consenso nacional sobre SSI publicado en 2011, se utilizó una inyección transtimpánica con un abocath de punción lumbar del número 22, conectada a una jeringa de 1 ml donde previamente hemos cargado la medicación (1).

Tras la aplicación del corticoide el paciente permaneció en la posición determinada previamente durante 15-20 minutos (105).

5.6 CRITERIOS DE MEJORÍA

Para valorar la mejoría tras tratamiento de la SSI, se han utilizado los criterios clínicos sugeridos en el consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de SS en España de 2011, que han sido los mismos utilizados en el servicio de ORL Hospital Universitario de Fuenlabrada desde 2006, correspondiendo a los criterios de Siegel que se exponen en la Tabla 8 (1,158).

Respuesta	Recuperación auditiva promedio
Recuperación completa	Hasta obtener un PTA final < 25 dB, independientemente de los dB ganados
Mejoría parcial	Mejoría > 15 dB, pero PTA final entre 25-45 dB
Mejoría leve	Mejoría > 15 dB, pero PTA final > 45 dB
No mejoría	Mejoría < 15 dB

Tabla 8. Criterios de mejoría auditiva en SS sobre promedio de umbral auditivo. Tomando la media de umbral a 0,25; 0,50; 1,2,4 y 8 K como PTA según Siegel. Tomado de Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita. Plaza et al. (1).

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.7.1 SOFTWARE

Se utilizó para el análisis estadístico el programa IBM SPSS statistics v 23, con un nivel de significación de $p < 0,05$.

5.7.2 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA: PACIENTES EXCLUIDOS

Se recolectaron 139 casos con diagnóstico de SS. Se excluyeron 12 casos porque, durante el estudio inicial o el seguimiento, se determinó la causa de la sordera (enfermedad de Ménière en 4 casos; antecedente cardiovascular en 2 casos; alteraciones autoinmunes [anticardiolipina en un caso, C4 elevada en un caso]; crioglobulinemia en relación con infección por VHC en un caso; infección por CMV con IgM elevada en un caso; desarrollo de un ictus en un caso; y hallazgo de neurinoma en un caso). Otros 2 casos fueron excluidos porque no habían sido tratados según el protocolo de tratamiento (no completaron el esquema de infiltración de corticoide).

Una vez excluidos todos aquellos que no cumplían los criterios definidos en el estudio, se obtuvo un total de 125 casos de SSI, de los que se excluyeron aquellos que tras tratamiento sistémico obtuvieron recuperación audiométrica completa.

5.7.3 ANÁLISIS PREVIO

Dado que los pacientes tratados con corticoide intravenoso habían recibido dosis de metilprednisolona distintas en las fechas analizadas del estudio, (1 mg/Kg/día del 2006 al 2009 y 500 mg /día a partir del 2010) (1), se realizó un análisis previo de estos pacientes para determinar si este factor tenía influencia en la respuesta obtenida tras tratamiento sistémico y si eran equivalentes en nuestra muestra de estudio (Figura 11).

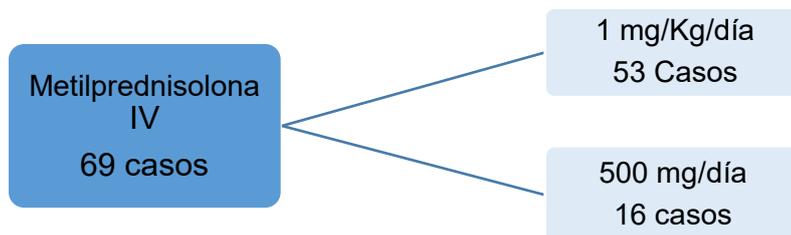


Figura 11. Pacientes tratados con corticoide intravenoso en el periodo de estudio.

Dado que la muestra, a pesar de ser normal, no cumplía con la homoeostadidad se realizó un test no paramétrico (U de Mann Whitney) obteniendo una p de 0,341. Ésto indica que no existe una diferencia significativa entre la mejoría en dB obtenida tras el corticoide sistémico entre el grupo que recibió tratamiento con metilprednisolona en bolos de 500 mg cada día y el grupo tratado con metilprednisolona a 1 mg/kg/día (Tabla 9).

Una vez realizado este primer análisis, se procedió a determinar en el total de los casos incluidos inicialmente (125 casos), para valorar la mejoría obtenida al finalizar el tratamiento se han utilizado los criterios clínicos sugeridos en el consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la SSI en España de 2011, que han sido los mismos utilizados en el servicio de ORL desde 2006, correspondiendo a los Criterios de Siegel que se exponen en la Tabla 8 (1,131).

Para determinar nuestra N de estudio se excluyeron todos los casos que tuvieron recuperación completa (PTA final < 25 dB, independientemente de los dB ganados), que correspondían a 16 casos (12,8%).

MATERIAL Y MÉTODO

Dosis de Metilprednisolona IV	Media de PTA al diagnóstico	Media de PTA al finalizar el tratamiento IV	Media de mejoría en dB	Desviación Estándar
1 mg/Kg/día	69,59 (DE 24,04)	56,67 (DE 28,9)	12,92	16,43
500 mg/dosis única diaria.	89,37 (DE19,34)	78,44 (DE 25,14)	10,94	15,39

Tabla 9. Medias de mejoría entre grupos de pacientes tratados con corticoide IV
Se utiliza test U de Mann Whitney, p 0,341.

En estos 16 casos, el PTA al diagnóstico fue de 41 dB (DE 12,48), con un PTA medio tras tratamiento sistémico de 17,55 dB (DE 3,94). De ellos, 7 recibieron tratamiento sistémico con corticoide IV, y 9 vía oral. El PTA al diagnóstico de los tratados con corticoide IV fue de 45,95 (DE 12,07) y tras finalizar tratamiento sistémico el PTA obtenido fue 16,90 dB (DE 5,03). En los casos tratados con corticoide oral, el PTA de diagnóstico fue de 37,22 dB (DE 12,06) y al finalizar el tratamiento de 18,05 dB (DE 3,09). Ambos grupos obtuvieron mejorías estadísticamente significativas.

Lo anterior significa que el total de casos incluidos para el estudio que nos compete es de 109 casos (N: 109).

5.8 ANÁLISIS DE LA MUESTRA DE ESTUDIO

Se dividen los casos dependiendo de la administración o no de tratamiento intratimpánico de rescate. A todos los pacientes que no respondieron al tratamiento con corticoide inicial se les indicó el rescate con CIT, pero sólo fueron infiltrados aquellos que aceptaron el procedimiento.

Aquellos pacientes que recibieron tratamiento con CIT como rescate fueron asignados al *grupo de estudio*, y quienes no aceptaron el rescate se asignaron al *grupo control*. Los dos grupos recibieron una pauta descendente de corticoide oral, que en el grupo de estudio se administró de manera concomitante con la infiltración.

El grupo de control incluyó 33 casos que fueron tratados únicamente con tratamiento sistémico sin administración posterior de CIT, de los que 16 recibieron corticoide oral y 17 intravenoso.

Respecto al grupo de estudio, se incluyeron 76 casos a los que se les administró metilprednisolona intratimpánica de rescate, de los que 30 correspondían a tratamiento oral inicial y 46 a tratamiento intravenoso (Figura 12).

5.8.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó inicialmente un análisis de variables demográficas de la muestra calculando la media o mediana de los factores analizados.

Dentro de estos se determinaron el sexo, la edad y los días de demora entre el inicio del diagnóstico y el inicio del tratamiento sistémico, así como la demora en el inicio de la infiltración de CIT en el grupo de estudio. Para un tamaño muestral final de 109 pacientes se analizaron las medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas en el total de la muestra.

MATERIAL Y MÉTODO

Para las anteriores variables se aplicaron test de normalidad, de Shapiro Wilk, Shapiro Francia y Kolmogorov-Smirnov. Una variable con un valor de p estadísticamente significativo (≤ 0.05) en al menos uno de los 3 test realizados sugiere el rechazo a la hipótesis nula; es decir, que la distribución de dicha variable no sigue la normalidad y a continuación se realiza test de Levene para determinar homogeneidad de varianzas.

Si no cumple criterios de normalidad, homogeneidad o tamaño muestral, se realizó el análisis con pruebas no paramétricas.

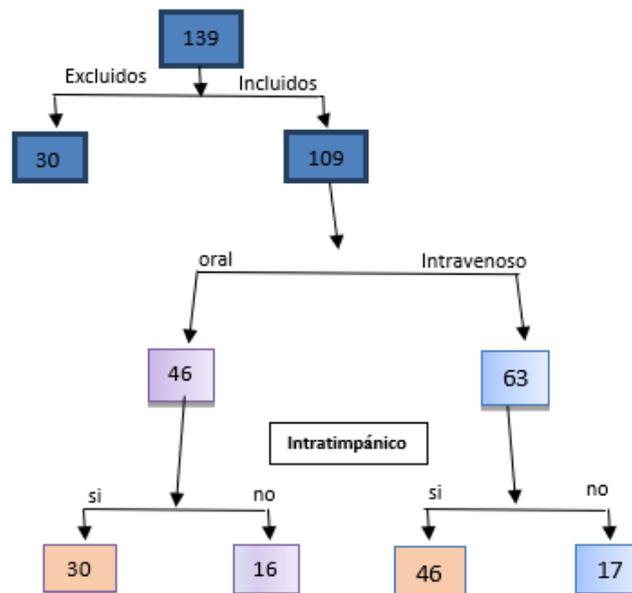


Figura 12. Obtención y división por grupos de la muestra de estudio.

5.9 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

5.9.1 ANÁLISIS BIVARIANTE

Se construyó una tabla que describe las variables de estudio en cada grupo. Las variables cuantitativas se expresan en medias y desviaciones estándar (DE), y

las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes (%), según la distribución de frecuencias. A partir de los valores en cada grupo, se realiza contraste de hipótesis, con las pruebas estadísticas que corresponden para cada tipo de variable.

Las variables cualitativas fueron comparadas con Chi cuadrado (X^2) y test de McNemar, mientras que para las variables cuantitativas se utilizaron el test de Wilcoxon para muestras relacionadas y test exacto de Fisher para las variables categóricas.

5.9.2 DIFERENCIA DE MEDIAS

Se analizó la respuesta que se había obtenido tras el tratamiento sistémico. Determinamos la diferencia de medias del PTA al diagnóstico en el grupo de interés y el grupo control tras la finalización del corticoide sistémico. Se analizó si la diferencia entre la media obtenida en el PTA de la audiometría era significativa con el test de U de Mann Whitney.

Para poder valorar el impacto clínico que pudiera tener el tratamiento de rescate con metilprednisolona en los pacientes sin recuperación completa inicial, se comparó la ganancia en decibelios obtenida tras el tratamiento con corticoide intratimpánico, en la audiometría de los 6 meses y 2 años en los dos grupos y se determinó si la diferencia encontrada entre las medias es significativa en las correspondientes audiometrías, también mediante test de U de Mann-Whitney.

5.9.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Mediante regresión logística multinomial, se analizaron diferentes factores de confusión que podrían influir en los resultados obtenidos, tales como presencia de acúfenos (tinnitus) o vértigo, hipertensión arterial, tabaquismo o diabetes mellitus.

5.9.4 ANÁLISIS ESTRATIFICADO

Para determinar si había diferencia entre los casos tratados con corticoide oral o intravenoso tras la administración de rescate intratimpánico en cada grupo, se realizó un análisis estratificado según tratamiento inicial recibido (Tabla 10).

Se determinó en el grupo control y en el grupo de estudio la media de PTA una vez finalizado el tratamiento sistémico, en la audiometría del 7º día, y se analizó si la diferencia era estadísticamente significativa con el test de U Mann Whitney.

Posteriormente, se analizó en el grupo de estudio y en el de control el PTA medio de cada uno de estos tras dos años de seguimiento para determinar la estabilidad de la respuesta obtenida. Se estudió la influencia de la demora en el inicio del tratamiento de rescate con CIT en la respuesta audiométrica obtenida en la audiometría de los 6 y 24 meses utilizando para tal fin el test de Wilcoxon.

Con el objetivo de determinar la relación entre la mejoría conseguida en el PTA de la audiometría tonal y la obtenida en las 3 frecuencias más afectadas, se realizó una comparación entre medias de las peores frecuencias con el test de Wilcoxon para muestras relacionadas antes y después y con el test de U de Mann Whitney en las muestras independientes.

MATERIAL Y MÉTODO

CIT		Tto Sistémico	
Si	IV	PTA Diagnóstico	
		PTA Postratamiento -sistémico	
		PTA 6 meses	
		PTA 24 meses	
No	ORAL	PTA Diagnóstico	
		PTA Postratamiento -sistémico	
		PTA 6 meses	
		PTA 24 meses	

Tabla 10. Grupos de interés y de control subdivididos por tratamiento sistémico recibido como tratamiento inicial. CIT Corticoide Intratimpánico. Tto Sistémico vía de administración de corticoide sistémico recibido como tratamiento inicial tras el diagnóstico.

Inicialmente se compararon las medias de las peores 3 frecuencias entre el grupo control y el grupo de estudio en las audiometrías correspondientes a los 7 días, 6 meses y 2 años con test de U de Mann Whitney. Posteriormente, se analizó si la respuesta obtenida en esas 3 frecuencias en cada uno de los grupos era significativa.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

6.1.1 DATOS DEMOGRÁFICOS

6.1.1.1 SEXO

Del total, 67 casos correspondían al sexo femenino (61,47%) y 42 casos al masculino (38,53%) (Figura 13)

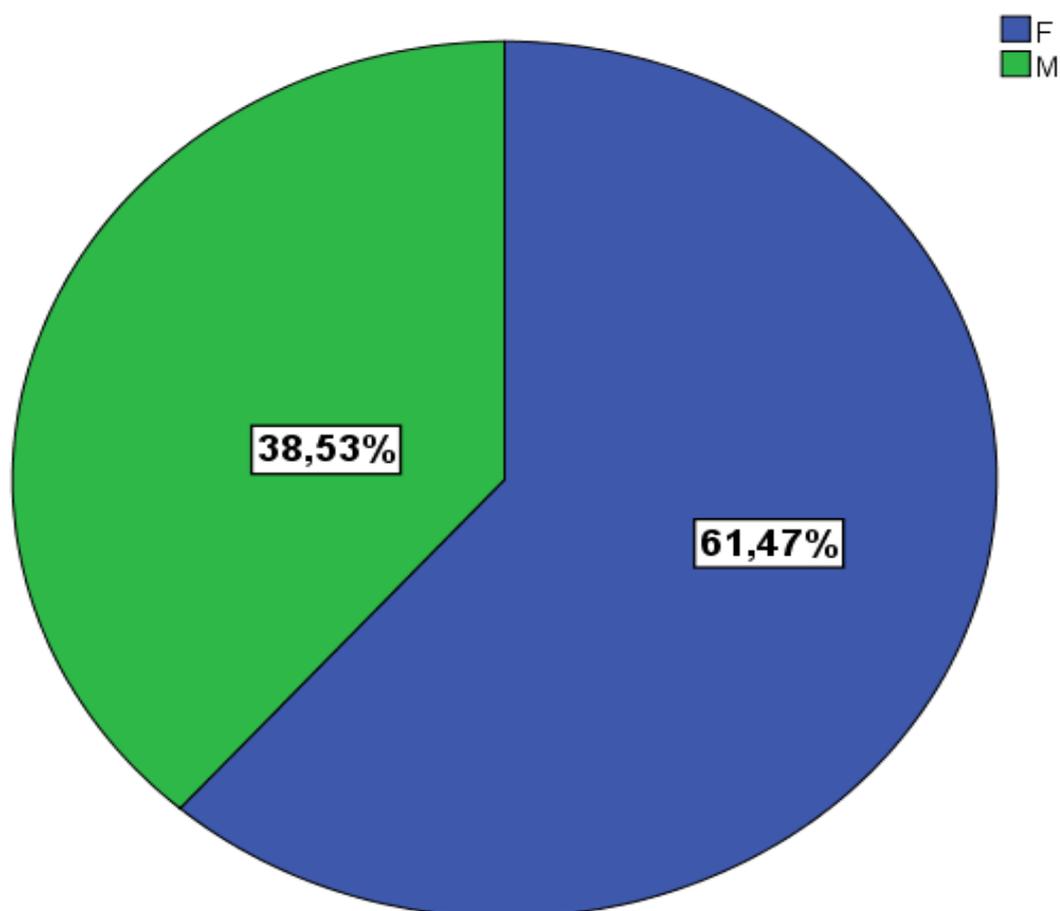


Figura 13. Distribución por sexo de la muestra. N=109.

RESULTADOS

6.1.1.2 EDAD

La media de edad al diagnóstico fue de 48,65 años con una desviación estándar de 15,65 (Figura 14).

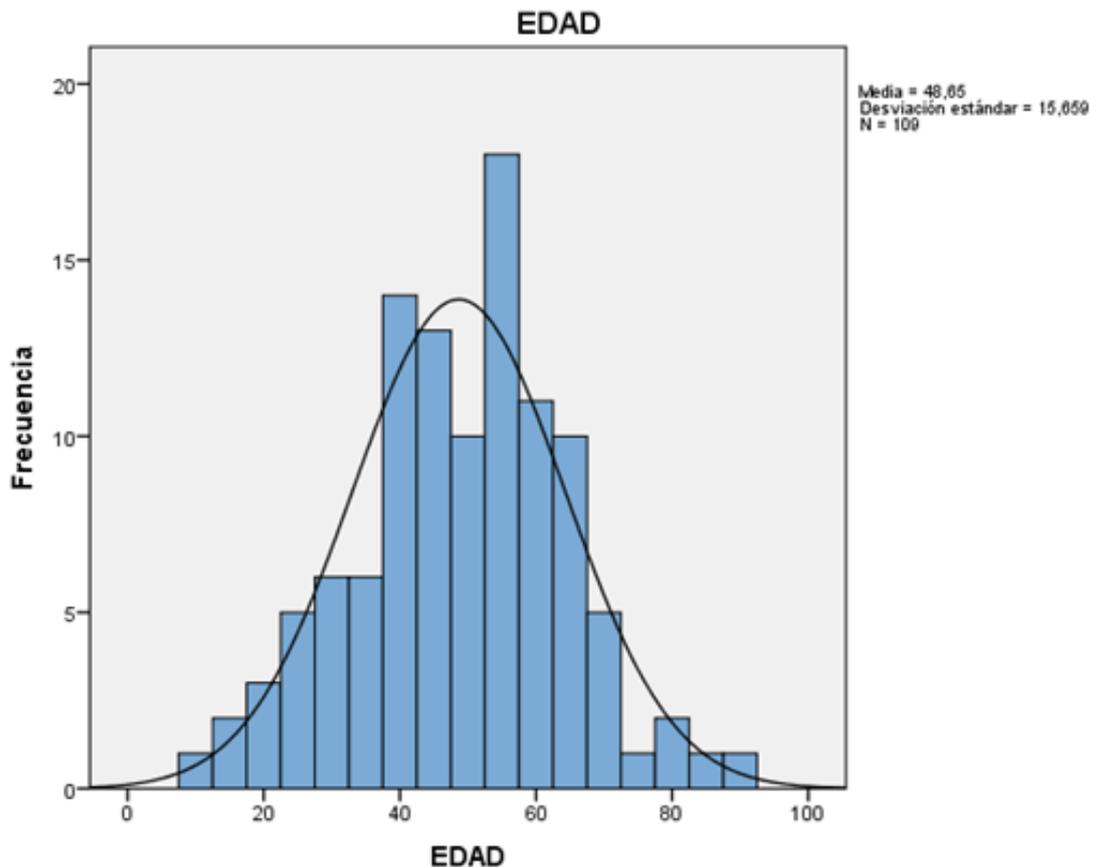


Figura 14. Edad de la muestra.

6.1.1.3 DÍAS DE DEMORA

La media de los días transcurridos entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento sistémico corresponde a 16,18 días (DE 24,24), (Figura 15).

La media de los días transcurridos entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento sistémico en el grupo control fue de 22,21 (DE 29,09) y en el grupo

RESULTADOS

de estudio 13,57 días (DE 21,50), siendo esta diferencia no significativa con una p de 0,087.

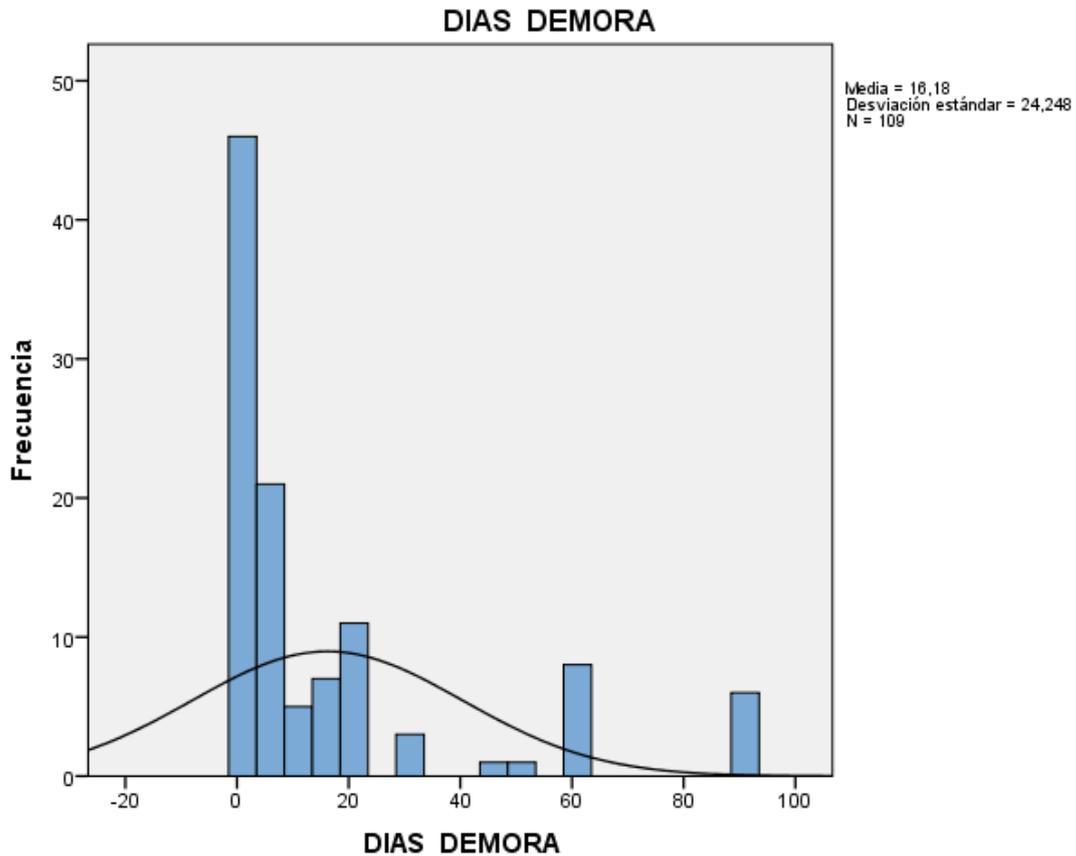


Figura 15. Días de demora entre el inicio de los síntomas y la instauración del tratamiento sistémico inicial.

Como se observa en la tabla 11, la mediana de la demora fue de 5 días, muy inferior a la media.

6.1.2 MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DISPERSIÓN

Para un tamaño muestral final de 109 pacientes, la tabla 11 resume las medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas.

RESULTADOS

VARIABLE	MEDIA	DE ^A	RANGO	p25 ^B	p50 ^C	p75 ^D
Edad	48.65	15.66	10-92	39	50	59
Días Demora	16.18	24.25	1-90	1	5	20
PTA Oído Sano	31.01	22.65	5-120	20	25	35
PTA Oído Afecto	72.25	22.85	13.3-117.5	54.2	72.5	88.3
PTA 7 día	62.19	24.24	25.1—116.7	44.2	57.5	80.0
PTA 6 meses	54.28	26.10	13.3-120.0	33.3	46.7	72.5
PTA 2 años	54.62	27.71	11.7-120.0	31.7	50.8	72.5
PF diagnóstico	81.8	21.07	26.67-120.0	66.7	78.3	95.0
PF 7 día	72.33	22.83	30-120	55	69.2	87.5
PF 6 meses	64.57	25.07	18.33-120	45	65	81.7
PF 2 años	65.48	26.80	15-120	46.7	63.3	85.8

Tabla 11. Medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas.

^A Desviación Estándar. ^B Percentil 25. ^C Percentil 50. ^D Percentil 75.

Tras el análisis de pruebas de normalidad de variables cuantitativas, como podemos ver en la Tabla 12, la distribución de las variables PTA a 7 días, 6 meses y 2 años, al igual que los días de demora, no siguen la normalidad.

VARIABLE	TEST		
	SKTEST ^A	SWILK ^B	SFRAN- CIA ^C
Edad	>0.05	>0.05	>0.05
Días Demora	<0.0001	<0.0001	<0.0001
PTA Sano	<0.0001	<0.0001	<0.0001
PTA Afecto	>0.05	>0.05	>0.05
PTA 7 días	<0.05	<0.001	<0.01
PTA 6 meses	<0.05	<0.001	<0.01
PTA 2 años	<0.05	<0.01	<0.05
PF diagnóstico	>0.05	>0.05	>0.05
PF 7 días	>0.05	>0.05	>0.05
PF 6 meses	>0.05	>0.05	>0.05
PF 2 años	>0.05	>0.05	>0.05

Tabla 12. Pruebas de normalidad de las variables cuantitativas. ^A Test de Kolmogorov-Smirnov.

^B Test de Shapiro Wilk. ^C Test de Shapiro Francia.

RESULTADOS

Se utiliza el test de Levene para determinar la homogeneidad de varianzas de las variables cuantitativas con distribución normal (Tabla 13).

VARIABLE	VALOR DE P
Edad	>0.05
PTA Afecto	>0.05
PF diagnostico	>0.05
PF 7 dias	>0.05
PF 6 meses	>0.05
PF 2 años	>0.05

Tabla 13 Pruebas de homogeneidad de varianzas para las variables cuantitativas con distribución normal. Valor de p para el estadístico F de la prueba de Levene para determinar homogeneidad/heterogeneidad de las varianzas.

6.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

6.2.1 ANÁLISIS BIVARIANTE

La Tabla 14 describe las variables de estudio en cada grupo. Las variables cuantitativas se expresan en medias y desviaciones estándar (DE), y las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes (%), según la distribución de frecuencias. A partir de los valores en cada grupo, se realiza contraste de hipótesis, con las pruebas estadísticas que corresponden para cada tipo de variable.

RESULTADOS

VARIABLE	CON CIT ^A n=76	SIN CIT 1 ^B N=33	Valor p ^C
SEXO			>0.05
Hombres (%)	32 (42.1)	10 (30.3)	
Mujeres (%)	44 (57.9)	23 (69.7)	
EDAD (DE)	48.95 (1.67)	47.97 (3.15)	>0.05
HIPERTENSION ARTERIAL			>0.05
Si (%)	21 (27.6)	5 (15.2)	
No (%)	55 (72.4)	28 (84.8)	
DIABETES MELLITUS			>0.05
Si (%)	8 (10.5)	2 (6.1)	
No (%)	68 (89.5)	31 (93.9)	
FUMADOR			>0.05
Si (%)	42 (55.3)	22 (66.7)	
No (%)	34 (44.7)	11 (33.3)	
ACUFENOS			>0.05
Si (%)	58 (76.3)	28 (84.8)	
No (%)	18 (23.7)	5 (15.2)	
VERTIGO			>0.05
Si (%)	11 (14.5)	3 (9.1)	
No (%)	65 (85.5)	30 (90.9)	
DIAS DEMORA	13.57 (2.47)	22.21 (5.07)	>0.05
TRATAMIENTO INICIAL			>0.05
Vía Oral (%)	30 (39.5)	16 (48.5)	
Intravenoso (%)	46 (60.5)	17 (51.5)	

Tabla 14. Comparación intergrupos de las principales características de estudio.

^A Grupo que recibió tratamiento corticoideo Intratimpánico (CIT). ^B Grupo Control (no recibió CIT). ^C Valor de p calculado mediante t Student para variables cuantitativas con distribución normal y varianzas homogéneas (para estimar la homogeneidad de las varianzas se usó la prueba de Levenne) o test de Wilcoxon para variables cuantitativas con distribución no normal o Chi Cuadrado de Pearson / Test exacto de Fisher para las variables categóricas.

6.2.2 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PRINCIPALES DEL ESTUDIO

Se obtuvieron inicialmente 125 casos diagnosticados de SSI, tras determinar la respuesta obtenida según los criterios de Siegel. Al finalizar el tratamiento sistémico (oral o intravenoso), en la audiometría del 7º día, se excluyeron 16 casos que obtuvieron recuperación completa. En estos casos, el PTA al diagnóstico fue de 41 dB (DE 12,48), con un PTA medio tras el tratamiento sistémico de 17,55 dB (DE 3,94), una diferencia significativa. De ellos, 7 habían recibido tratamiento sistémico con corticoide intravenoso, y 9 por vía oral. El PTA al diagnóstico de

RESULTADOS

los tratados con corticoide intravenoso fue de 45,95 (DE 12,07) y, tras finalizar el tratamiento sistémico, el PTA obtenido fue de 16,90 dB (DE 5,03); en los casos tratados con corticoide oral, el PTA de diagnóstico fue de 37,22 dB (DE 12,06) y, al finalizar el tratamiento, de 18,05 dB (DE 3,09). Ambos grupos obtuvieron mejoras estadísticamente significativas.

Finalmente, la muestra de estudio sobre rescate con CIT fue de 109 pacientes diagnosticados de SSI resistente al tratamiento sistémico inicial. Al diagnóstico, el PTA inicial fue de 72,25 dB (DE 22,85). En el grupo control, el PTA al diagnóstico fue de 68,1 dB (DE 3,87), mientras que, en el grupo de estudio, fue de 74 dB (DE 2,64), una diferencia no significativa ($p > 0.05$).

Tras la finalización del corticoide sistémico, el PTA obtenido en la audiometría tonal del grupo de control al 7º día fue de 53,13 dB (DE 4,25) y de 66,11 dB (DE 2,67) en el grupo de estudio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($< 0,01$).

Posteriormente, analizando la ganancia en dB obtenida tras el tratamiento con CIT en la audiometría de los 6 meses, la media de mejoría en dB en el grupo que recibió rescate con CIT fue de 10,84 dB (DE 1,72) con un PTA de 55,27 dB, y en el grupo de control fue de 1,13 dB (DE 1,47) con un PTA de 51,99 dB, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) (Figura 16).

RESULTADOS

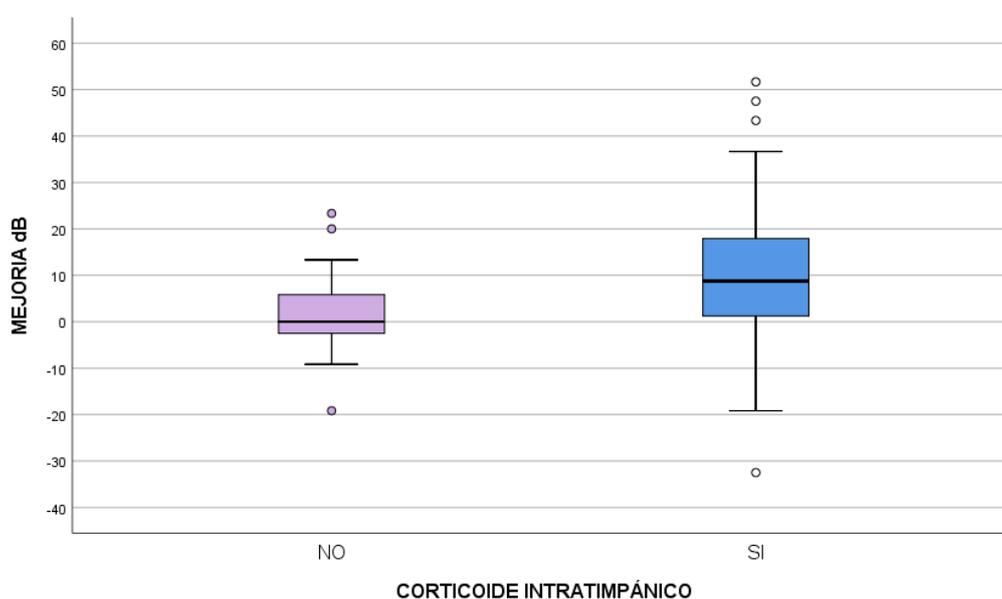


Figura 16. Mejoría en dB en audiometría de 6 meses, comparando el grupo que recibió CIT de rescate (verde) con el de control (azul), observando una diferencia significativa.

Analizando esta diferencia el test de U de Mann-Whitney, se obtuvo una $p < 0,05$ y Z de -3.93. Se confirmó una diferencia estadísticamente significativa entre el rescate con CIT y la abstención terapéutica, siendo mayor la mejoría en el grupo de estudio.

También se analizó y comparó el PTA en el grupo de estudio y en el de control en la audiometría de dos años. El PTA en el grupo de CIT fue de 53,98 dB (DE 3,40) y en el grupo control 56.08 dB (DE 3,99), una diferencia no significativa.

Aunque, en el grupo que recibió CIT de rescate, el PTA a 2 años mejoró en 1,29 dB (DE 39) y en el grupo control empeoró 4,09 dB (DE 27) con relación a la audiometría de los 6 meses, esta diferencia no es significativa entre ambos grupos ($p > 0,05$) (Figura 17).

RESULTADOS

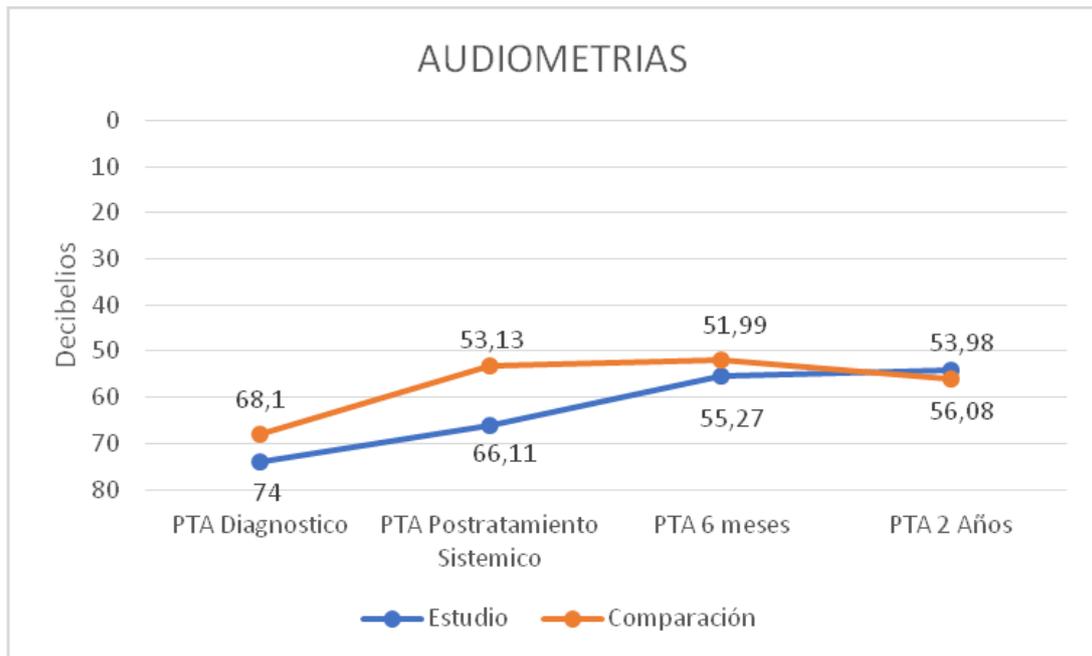


Figura 17. Evolución y mantenimiento de la respuesta en la audiometría tonal a dos años de seguimiento. Umbrales medios de las audiometrías realizadas al diagnóstico, a la semana de instauración del tratamiento sistémico, 6 meses y dos años.

6.2.3 REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTINOMIAL

En el análisis mediante regresión logística multinomial, la probabilidad (OR) de presentar mejoría auditiva, comparando los pacientes que recibieron CIT comparados con el grupo control que no recibió CIT, es 8,52 veces mayor (IC95% 1,03-70,61, $p < 0,045$) (Tabla 15).

Respecto al análisis multivariante, el OR de otros posibles factores de confusión resultó no significativo para los corticoides IV, el tabaquismo, la HTA, la DM, la presencia de tinnitus o de vértigo asociado (tabla 15).

RESULTADOS

	RR	P	CI 95%
CIT	8.52	0.045	1.04 - 70.61
Tabaquismo	0.34	0.066	0.11 - 1.07
CIV	3.33	0.063	0.93 - 11.84
Tinnitus	0.30	0.056	0.09 - 1.03
HTA	0.55	0.49	0.10 - 2.93
DM	2.54	0.421	0.26 - 24.73
Vertigo	0.81	0.827	0.12 - 5.25

Tabla 15. Regresión logística multinomial analizando diferentes factores de confusión.

6.2.4 ANÁLISIS ESTRATIFICADO

6.2.4.1 SEGÚN VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDE SISTÉMICO

Se realizó un análisis según la vía de administración del tratamiento sistémico y estratificado por la administración del CIT obteniendo los siguientes resultados (Tabla 16):

En el grupo control, el PTA una vez finalizado el tratamiento sistémico en la audiometría del 7º día fue de 58,12 dB (DE 5,84) en el caso del corticoide oral y de 48,43 dB (DE 6,09) en el grupo de corticoides intravenosos, una diferencia no significativa.

En el grupo de estudio, una vez finalizado el tratamiento sistémico, previamente a la infiltración (audiometría del 7º día), el PTA en el subgrupo de los corticoides orales era de 56,11 dB (DE 3,07) y la de los intravenosos 72,64 dB (DE 3,63), siendo esta diferencia estadísticamente significativa $p < 0,01$ (Tabla 17).

RESULTADOS

CIT	Tto Sistémico		PTA Media	
			dB	Desv. Error
Si	IV	PTA Diagnóstico	82,11	3,20220
		PTA 7 día	72,64	3,63180
		PTA 6 meses	60,21	4,11566
		PTA 24 meses	55,63	4,88987
	ORAL	PTA diagnostic	61,63	3,54781
		PTA 7 día	56,11	3,07716
		PTA 6 meses	47,69	3,56872
		PTA 24 meses	51,44	5,44103
No	IV	PTA Diagnóstico	62,35	5,63531
		PTA 7 día	48,43	6,09065
		PTA 6 meses	47,30	7,31719
		PTA 24 meses	62,45	3,83482
	ORAL	PTA Diagnóstico	74,27	4,99935
		PTA 7 día	58,12	5,84349
		PTA 6 meses	56,97	6,12839
		PTA 24 meses	49,32	4,90521

A. Grupo que recibió tratamiento corticoideo intratimpánico (CIT). B. Grupo control (no recibió CIT)

Tabla 16. Media de PTA en grupo de estudio y de comparación subdivididos por tratamiento sistémico recibido como tratamiento inicial.

En el grupo de pacientes que no recibió CIT, no se encontraron diferencias significativas en el PTA del 7º día, ni en el PTA en la audiometría de 6 meses, según la vía de administración del tratamiento sistémico.

VARIABLE	CVO ^A n=46	CIV ^B N=63	Valor p ^C
Grupo con CIT (n=76)^D	n=30	n=46	
PTA 7 día	56.1 (3.08)	72.6 (3.63)	<0.01
PTA 6 meses	47.7 (3.57)	60.2 (4.12)	0.0667
Grupo sin CIT (n=33)^E	n=16	n=17	
PTA 7 día	58.2 (5.84)	48.4 (6.09)	>0.05
PTA 6 meses	56.9 (6.13)	47.3 (7.31)	>0.05

Tabla 17. Contraste de hipótesis del PTA al 7 día y PTA a los 6 meses según la vía de administración del tratamiento sistémico y estratificado por la recepción del tratamiento corticoideo intratimpánico. ^A Grupo con tratamiento sistémico por vía oral. ^B Grupo con tratamiento sistémico por vía intravenosa. ^C Valor de p calculado mediante test de Wilcoxon por tratarse una variable cuantitativas con distribución no normal. ^D Grupo que recibió CIT. ^E Grupo control (no recibió CIT).

RESULTADOS

En el subgrupo del corticoide oral, el grupo de control obtuvo una media de mejora de 1,14 dB y en el grupo de estudio 8,42 dB con una p 0,014 en el test de U Mann-Whitney, siendo significativa la diferencia entre ambos grupos (Figura 18).

Aquellos que recibieron tratamiento sistémico intravenoso inicial, en el grupo de control (sin CIT de rescate) se encontró una media de mejora 1,13 dB (DE 9,95), con relación a una mejora de 12,42 dB (DE 16,5) de media obtenida en el grupo de estudio (con rescate intratimpánico), siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p=0,003$ (Figura 19).

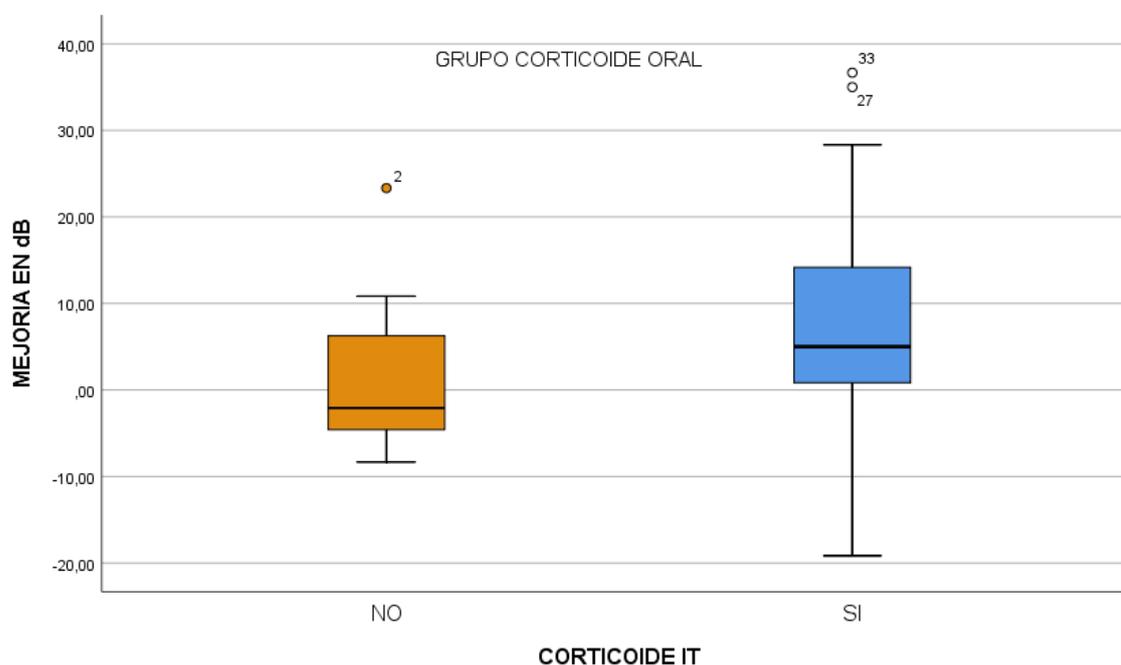


Figura 18. Mejoría en dB en la audiometría a 6 meses en el grupo corticoide oral: Pacientes que recibieron tratamiento oral como terapia inicial.

RESULTADOS

De los 76 pacientes que recibieron el rescate con CIT, 10 (13,15%) obtuvieron una recuperación completa con una media de 21,5 dB en la audiometría de los 6 meses.

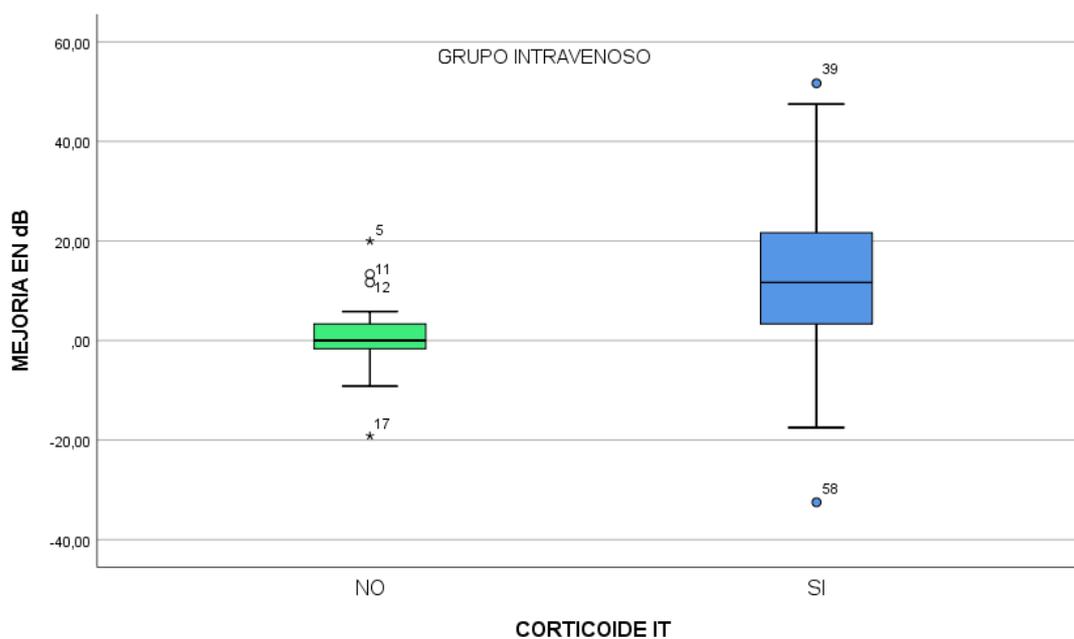


Figura 19. Mejoría en dB en la audiometría a 6 meses en pacientes tratados inicialmente con corticoide IV.

Se evidenció también que los pacientes que fueron infiltrados después de los 8 días del inicio de tratamiento sistémico tenían una menor recuperación (7 dB de media) en relación a los que habían sido infiltrados más tempranamente (15 dB) en la audiometría de 6 meses (Figura 20), sin embargo, esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa ($p= 0,503$).

Por otro lado, en la audiometría realizada a 2 años encontramos que la recuperación audiométrica aumentó 4,17 dB adicionales cuando los pacientes habían sido infiltrados en los primeros 8 días siendo estadísticamente significativo en el test de Mann Whitney $p= 0,022$ (Figura 21).

RESULTADOS

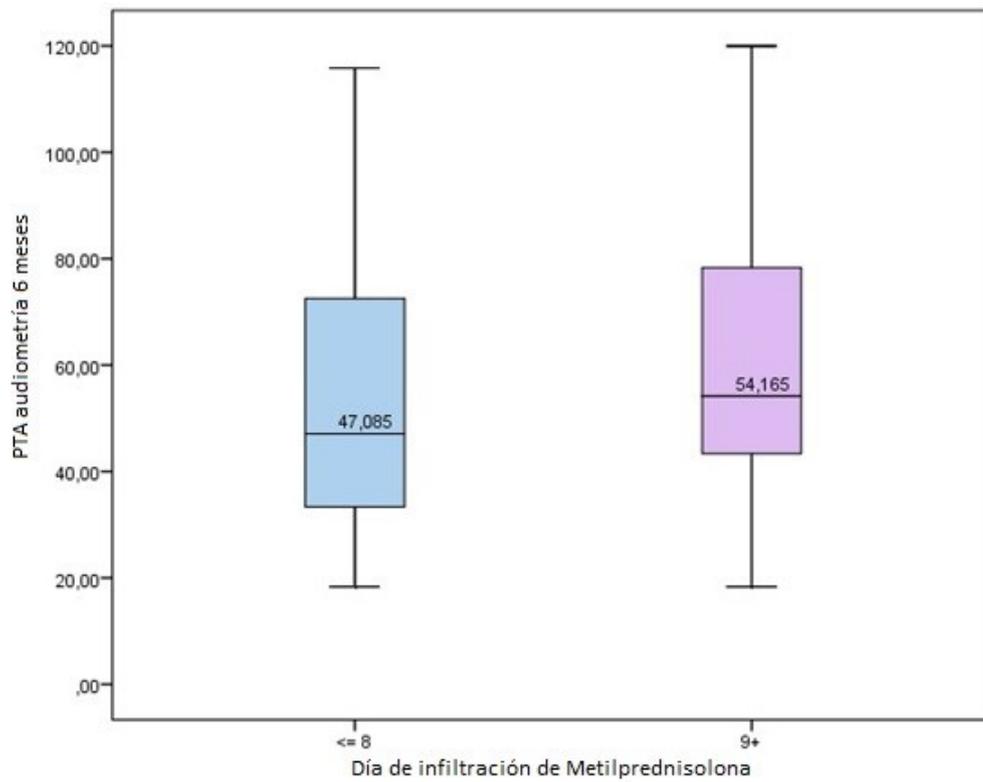


Figura 20. Recuperación en audiometría de 6 meses según día de infiltración

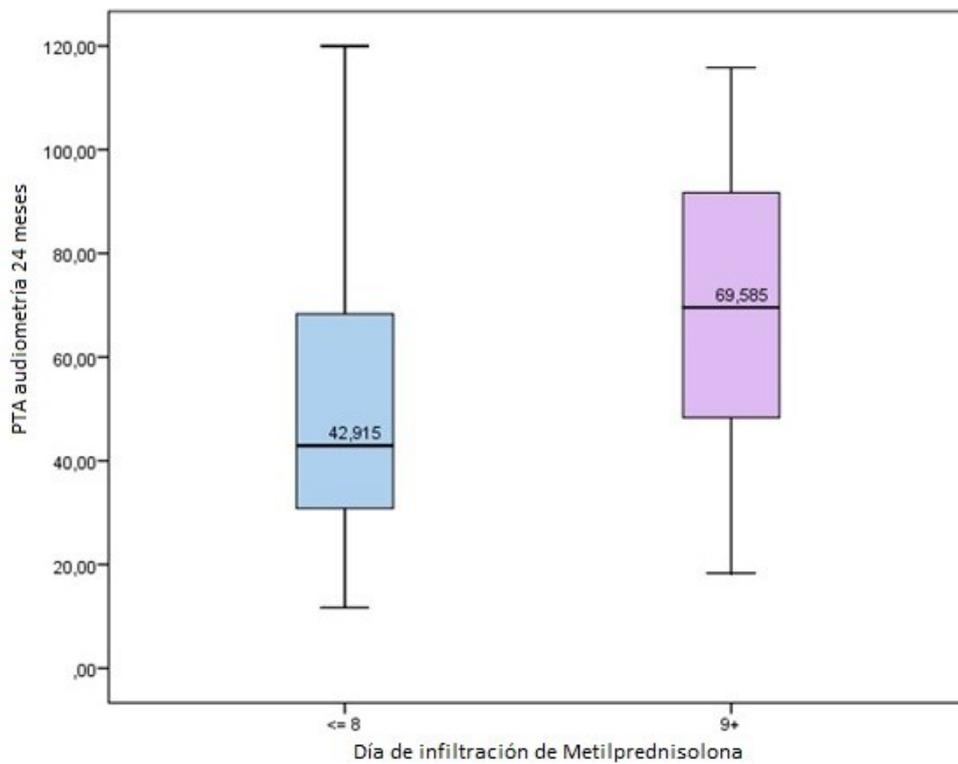


Figura 21. Recuperación en audiometría de 24 meses según día de infiltración.

RESULTADOS

En síntesis, los casos que recibieron la infiltración en los primeros 8 días tuvieron una recuperación adicional de 15 dB en la audiometría de 6 meses, que aumentó hasta un total de 19,17 dB de mejoría a los dos años en relación a los casos que fueron infiltrados después de este lapso de tiempo (Figura 22).

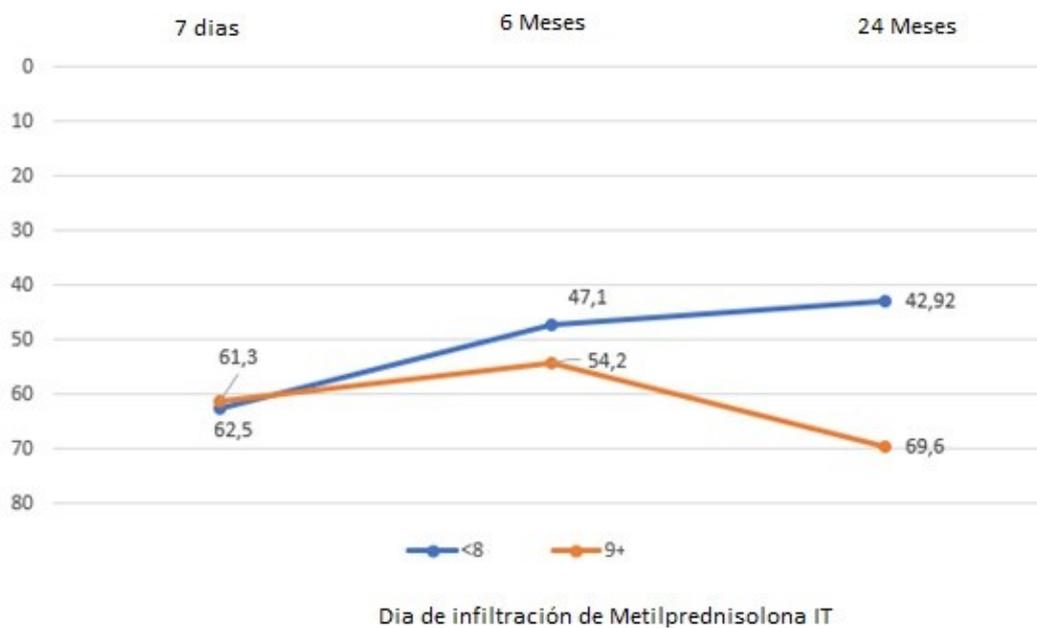


Figura 22. Recuperación audiométrica comparativa según día de infiltración.

6.2.4.2 SEGÚN LAS TRES FRECUENCIAS MÁS AFECTADAS

La media obtenida de las peores frecuencias en la audiometría del 7º día fue de 61,67 dB (DE 23,67) en el grupo de control y 73,3 (DE 21,82) en el grupo de estudio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en el test de U de Mann Whitney ($p=0,02$) (Figura 23).

RESULTADOS

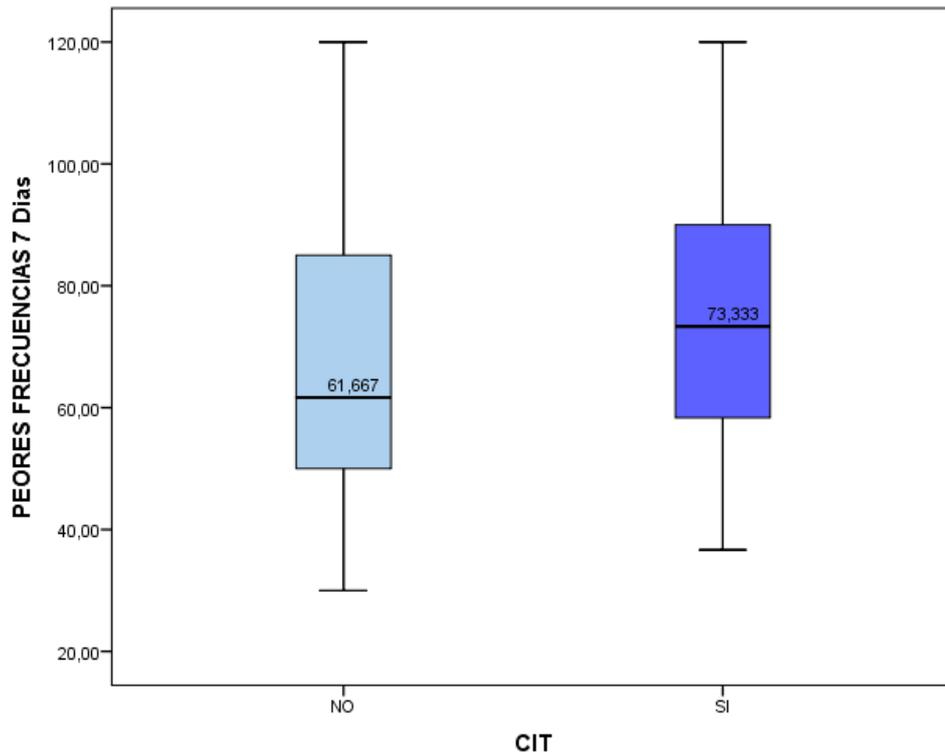


Figura 23. Peores frecuencias en audiometría del 7º día.

En el análisis de la audiometría de 6 meses esta diferencia se ha encontrado no significativa, siendo en el grupo de control la media de 65 dB (DE 26,54) y en el grupo de estudio de 64.16 dB (DE 24,55) p 0,138 (Figura 24).

En el grupo control la diferencia entre la media de las peores frecuencias en la audiometría de los 7 días y a los 6 meses es no significativa (p 0,358).

Entre las medias de las peores frecuencias de la audiometría de 6 meses y a 2 años que corresponde a 64,19 dB (DE 28,3) no se encontró una diferencia significativa en el test de Wilcoxon para muestras relacionadas antes y después (p 0,972).

En el grupo de estudio la diferencia entre las medias de las peores frecuencias entre la audiometría de los 7 días y a 6 meses es significativa con una p < 0,001.

RESULTADOS

Entre las medias de las peores frecuencias de la audiometría de 6 meses y a 2 años no se encontró una diferencia significativa en el test de Wilcoxon ($p = 0,198$).

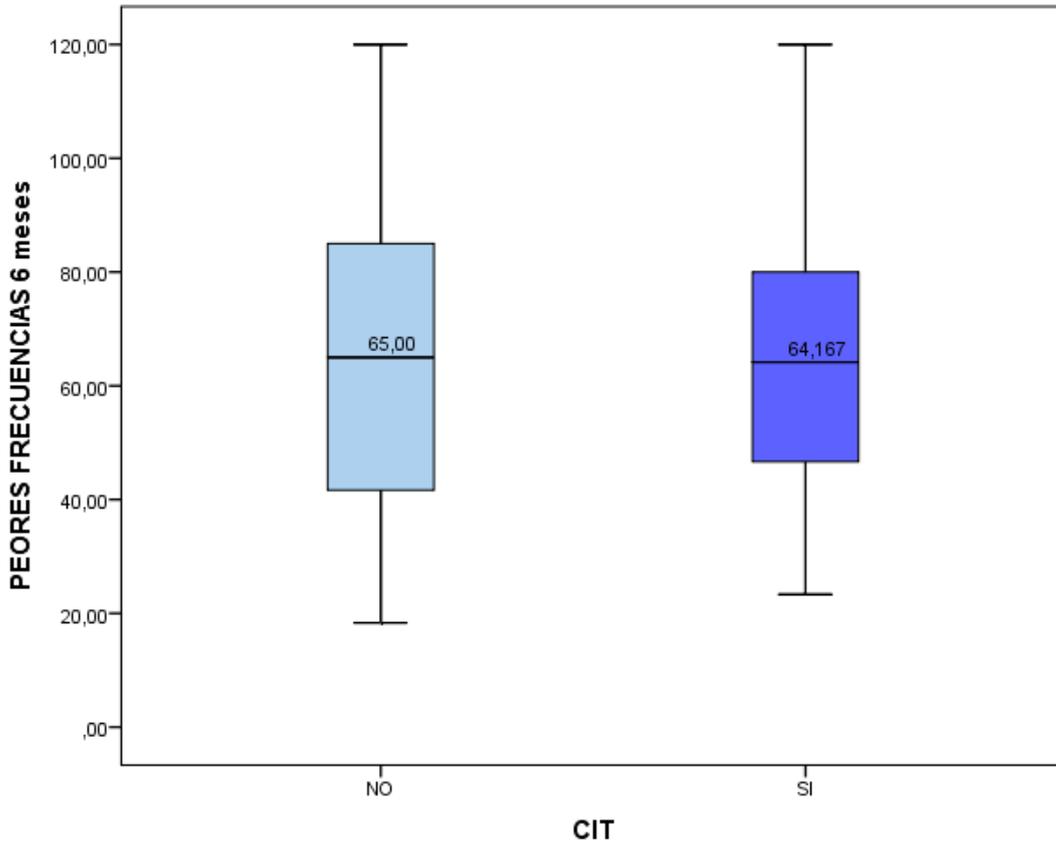


Figura 24. Peores frecuencias en audiometría 6 meses.

Al comparar la media del PTA de la audiometría en relación con la media de las peores frecuencias, encontramos que al 7^o día y a los 6 meses la diferencia es estadísticamente significativa con una $p < 0,0001$.

6.3 EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON CIT Y SISTÉMICO

Como efectos secundarios de los corticoides sistémicos, en el total de los 109 casos, observamos dos crisis hipertensivas, una hiperglucemia transitoria y diez casos de cefalea no complicada, pero ninguna necrosis avascular de la cadera ni otro efecto secundario mayor.

RESULTADOS

Respecto al CIT, del total de 76 casos infiltrados, 4 tuvieron perforación timpánica, de las cuales una no cicatrizó espontáneamente, y requirió una miringoplastia, con evolución favorable. No hubo ninguna otra complicación.

LIMITACIONES

7 LIMITACIONES

Las principales limitaciones del actual estudio vienen dadas por el carácter observacional del mismo (cohortes históricas) y la restricción para realizar un estudio multicéntrico dado la disparidad de criterios en otros centros. Esto ha reducido el tamaño de la muestra, y dificulta su extrapolación de sus conclusiones a otros centros hospitalarios.

La inclusión en cada grupo venía determinada por la aceptación o rechazo del paciente a la infiltración de CIT, no por una distribución aleatoria. Esto permitía la introducción de sesgos de selección, si bien no había diferencias estadísticas entre ambos grupos a la inclusión.

La demora media en nuestro estudio es mayor de 10 días, dado que en los criterios de inclusión de nuestro estudio se decidió aceptar pacientes que han sido diagnosticados de SSI hasta el día 90 desde el inicio de los síntomas. La exclusión de estos casos tardíos habría mejorado nuestros resultados, pero no habría reflejado fielmente el protocolo vigente en nuestro centro durante el periodo de estudio.

Por último, en nuestro centro hospitalario, se instauró la realización de audiometría verbal en el protocolo diagnóstico de la SSI pocos años antes de la publicación del primer consenso sobre SSI, por lo que en el total de los 9 años de estudio solamente durante los últimos 3 años se realizó esta prueba de manera reglada, lo cual impide su uso comparativo en toda la muestra.

DISCUSIÓN

8 DISCUSIÓN

Existe una gran disparidad de criterios respecto al diagnóstico, a la etiología y, en mayor medida, al tratamiento de la SSI (1,6,62-64,66-69,71,74). Por ello, no se ha conseguido hasta el momento llegar a un consenso aceptado a nivel global, si bien se ha intentado (159). A consecuencia, faltan bases de datos con grandes muestras o estudios que permitan analizar de forma irrefutable el impacto real de los múltiples tratamientos propuestos a lo largo de la historia para tratar esta entidad (64).

Sin embargo, los corticoides han sido el tratamiento más utilizado y aceptado para la SSI (160). La administración de corticoides puede realizarse a través de diferentes vías, siendo la sistémica la más frecuentemente utilizada como tratamiento primario en la SSI (62,64).

En los últimos 20 años, la administración intratimpánica de los corticoides (CIT) ha demostrado su utilidad (Figura 25), siendo su uso más frecuente como rescate tras el fracaso del tratamiento sistémico, como muestran varios meta-análisis (7,8,116-121), y como quedó plasmado en la encuesta realizada a nivel nacional en España como preparación de esta tesis (63). Más recientemente, los CIT han sido propuestos como también muestran varios meta-análisis, para tratamiento primario de la SSI, sea de forma aislada (140-142) o combinados con tratamiento sistémico (150-152).

Sin embargo, para el uso de los CIT no existe un consenso respecto al tipo de corticoide, la dosis, la frecuencia de administración ni el momento más oportuno para su realización. Tanto la dexametasona como la metilprednisolona pueden

DISCUSIÓN

cruzar exitosamente la ventana redonda hacia la perilinfa tras la infiltración intratimpánica, con una baja concentración a nivel plasmático, como se ha demostrado en trabajos clásicos (9,113,115,161). Recientemente se ha descrito el uso de otros corticoides como la triamcinolona (162) o de adyuvantes que faciliten su paso al oído interno, como el ácido poli-láctico (163) o el ácido hialurónico (164), que sin duda van a revolucionar la terapia del oído interno (165-7).

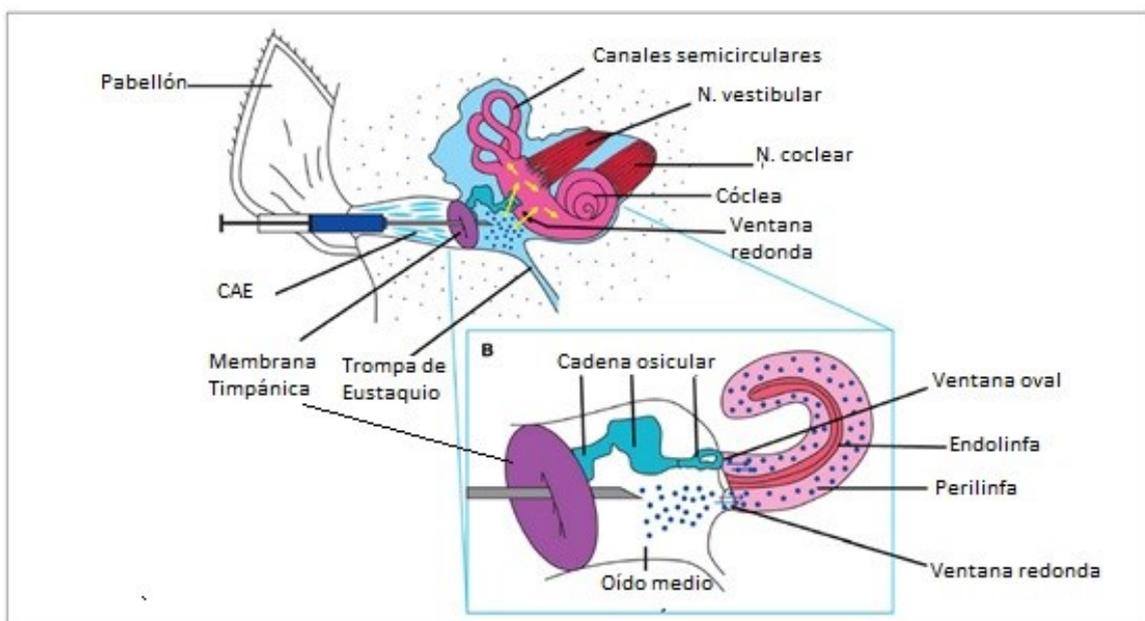


Figura 25. Composición e intercambio iónico coclear. Modificada de Rybak LP, Dhukhwa A, Mukherjea D, Ramkumar V. Local drug delivery for prevention of hearing loss. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 300.

En nuestro, de carácter retrospectivo (2006 a 2014), el corticoide seleccionado para realizar la infiltración intratimpánica fue la metilprednisolona, siguiendo trabajos como el de Parnes et al. En ellos, quedó demostrado que este corticoide obtiene mayor concentración y una vida media más larga en la perilinfa y la endolinfa, en comparación con la dexametasona y la hidrocortisona (9).

8.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

8.1.1 RESPECTO AL TAMAÑO MUESTRAL

Comparando con la literatura sobre SSI, la mayoría de los estudios sobre la SSI tienen un tamaño muestral similar o menor al nuestro. Así, en la tesis presentada por el Dr. Redondo sobre la SSI y los CIT precoces, se analizó una cohorte retrospectiva de 35 pacientes y otra prospectiva de 15 pacientes, para una muestra total de 50 pacientes en un periodo total aproximado de 7 años (153); de forma similar, en la tesis doctoral sobre el estrés y la SSI defendida por el Dr. Jiménez Morales, el tamaño muestral fue de 68 pacientes en un periodo de 6 años (168); igualmente, en la tesis doctoral de la Dra. López Jurado sobre oxigenación hiperbárica y SSI, el tamaño muestral fue de 111 casos (169).

Revisando la literatura sobre la SSI y los CIT, también la mayoría de las series son de reducido tamaño muestral (ver tabla 6, página 79), como se evidencia, por ejemplo, en los estudios de Lee et al. que analizan un total de 46 pacientes (21 tratados, 25 controles) (170), o de Plontke et al. sobre un total de 21 pacientes (171).

Sólo en Japón cuentan con una base de datos a nivel nacional que permite realizar un registro mucho más amplio de los casos diagnosticados de SSI (172-173). Esto pone de manifiesto la importancia de la creación de un sistema centralizado de registro de información, que permita el análisis de los casos con SSI a nivel nacional para realizar estudios más amplios, completos y concluyentes, con un tamaño muestral que represente mejor a la población (63,64).

8.1.2 RESPECTO A CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

En nuestro estudio se ha puesto de manifiesto que la aparición de la SSI afecta a pacientes de mediana edad (48,65 años de edad media). Es decir, es una enfermedad que afecta a una población que se encuentra laboralmente activa, en donde la afectación en la comunicación por alteraciones auditivas podría incidir en su ámbito laboral de forma notoria.

En el estudio realizado por Bogaz et al. (174) no se encontraron diferencias significativas en las tasas de recuperación del PTA en diferentes grupos etáreos, aunque hallaron unos resultados más pobres en los extremos de la vida. Sin embargo, para Hara et al. (175) en los adultos mayores la respuesta auditiva era mejor en relación con la obtenida en los más jóvenes, achacando lo anterior a una mayor severidad de la enfermedad en estos últimos.

En cuanto al sexo, en nuestro trabajo y otros publicados, no parece ser una variable a tener en cuenta en la SSI.

8.1.3 RESPECTO A LA ASIGNACIÓN DE GRUPOS

En este estudio, la asignación al grupo de estudio o al grupo control no se realizó de forma aleatoria, ya que la asignación a cada grupo se generó por la aceptación o no del paciente de la infiltración intratimpánica. Esta decisión podría estar influida por la mejoría auditiva obtenida tras la finalización del tratamiento sistémico, ya que el PTA tras fracaso del mismo es estadísticamente peor en el grupo que aceptó CIT (ver Tabla 14, página 114). Es difícil establecer si esta diferencia

es también clínicamente significativa, y si ha influido en la decisión de los pacientes de aceptar o rechazar la infiltración de CIT.

En el 2006, Plaza & Herraiz publicaron un estudio similar al nuestro en el que valoraban la respuesta audiométrica tras CIT utilizado como rescate en pacientes con SSI tras corticoide IV administrado como tratamiento primario (176). La asignación a cada grupo tampoco fue aleatoria. De manera similar a nuestro estudio, se ofreció el CIT a todos los que no respondieron a tratamiento IV y se asignó al grupo control a aquellos que rehusaron el CIT. Existen estudios retrospectivos similares en la literatura, que valoran la eficacia del CIT, pero utilizado como tratamiento primario en la SSI como se puede evidenciar en el estudio de Tsai et al. publicado en 2011, respecto a una serie de 141 casos (177), en la que los controles habían rechazado los CIT.

Evidentemente, el mejor diseño para comparar un grupo que recibe rescate con CIT o no sería un ECA. De hecho, diversos autores sí han podido realizar este tipo de trabajos, tal como recogen numerosos meta-análisis (116-121, 140-142, 150-152). Sin embargo, en los años en los que se realizó este estudio, desgraciadamente no fue posible este diseño en nuestro medio.

8.2 RESPUESTA AUDITIVA

8.2.1 RESPUESTA AUDITIVA TRAS CORTICOIDE SISTÉMICO

En el estudio, de la muestra inicial de 125 casos de SSI, un total de 16 casos obtuvieron una recuperación completa según criterios de Siegel tras el tratamiento corticoideo sistémico inicial, evitando infiltraciones innecesarias. Estos resultados no son tan espectaculares como los publicados en el ECA original de

DISCUSIÓN

Wilson et al. en 1980 (5), ya que la tasa de respuesta completa es sólo del 12,8%, lejos del 60% descrito.

Todavía hoy existe una gran controversia sobre el uso de los corticoides sistémicos en la SSI, debido a que la mayoría de los estudios publicados sobre ellos no cumplen los criterios actuales de alta calidad en términos de evidencia (178). Los corticoides intravenosos han sido utilizados como tratamiento inicial en la SSI por algunos autores, con desigual efectividad (179-182). Estarían indicados en ciertos pacientes que cumplen criterios específicos, como la pérdida mayor de 70 dB en audiometría tonal, y/o vértigo asociado o hipoacusia en oído único, tal como se sugiere en el consenso español (1,64).

Las pautas de corticoides intravenosos recomendadas para la SSI varían también. Así, en el consenso americano de 2011 (6), la pauta recomendada de corticoide intravenoso es con prednisona a dosis de 1 mg/Kg/día (máximo 60 mg) en dosis única con una duración de tratamiento de 10-14 días. Sin embargo, otros autores sugieren la administración de pulsos de corticoides a dosis muy altas (500 mg de metilprednisolona cada 24 horas durante 5 días), considerando que de esta forma se obtiene un menor efecto tóxico acumulativo comparado con las dosis menores convencionales (179).

Aunque son pocos los estudios al respecto y con pautas variables de tratamiento (desde 300 mg a 1.874 mg de prednisona o dosis correspondiente de hidrocortisona o dexametasona), ninguno puede concluir que altas dosis de corticoides mejoren el pronóstico en cuanto a la recuperación auditiva. Esto coincide con nuestros resultados, en los que no encontramos diferencias significativas en la recuperación auditiva entre dosis de 1 mg /Kg día y pulsos de 500 mg día.

En relación a los corticoides orales, sólo en 2012, más de treinta años después del trabajo de Wilson et al., en un riguroso ECA, Nosrati-Zarenoe & Hultcrantz concluyeron que los corticoides orales a dosis habituales no parecen influir en la recuperación auditiva de los pacientes con SSI, por lo que no recomiendan su uso habitual en la SSI (183-184).

Sin embargo, en un exhaustivo meta-análisis realizado por Crane et al. (117), se concluye que los corticoides orales son efectivos en la SSI con una OR global de 1,52 (IC 0,83-2,77).

En este sentido, al igual que en el consenso español (1,64), la AAOHNS recomienda el tratamiento con corticoides sistémicos en la SSI. Consideran que los corticoides orales, administrados como terapia inicial, son una opción correcta (6,62). La anterior recomendación está basada en revisiones sistemáticas sobre ECA con un resultado óptimo en el equilibrio entre beneficio y daños derivados de su uso (185).

8.2.2 RESPUESTA AUDITIVA TRAS CIT DE RESCATE

En la literatura, numerosos estudios concluyen que la metilprednisolona o la dexametasona intratimpánica mejora el PTA como tratamiento de rescate de SSI tras fracaso de tratamiento sistémico (7,8,116-35).

Según nuestros resultados, a 6 meses del diagnóstico, la mejoría auditiva obtenida en el grupo de casos tratados con CIT de rescate fue estadísticamente superior, en relación con aquellos que no recibieron ningún tipo de tratamiento de rescate. Decidimos analizar la audiometría de los seis meses y no la del primer

DISCUSIÓN

mes después del CIT porque, al aumentar el tiempo de observación, puede disminuir la posibilidad de que la respuesta observada pueda estar influida por la probabilidad de recuperación espontánea, y, de esta forma, también nos permite valorar la estabilidad de la respuesta conseguida en cada una de las cohortes analizadas, de forma similar a Dallan et al. (132).

Esta excelente respuesta a los CIT como rescate ha sido refrendada en varios ECA. El primero fue el realizado por Ho et al. en 2004 sobre 29 casos tratados con CIT de rescate o no (122). Posteriormente, en 2006, Xenellis et al. (186) publicaron un ECA comparando aplicar o no el rescate con CIT tras fracaso del tratamiento sistémico (esteroides intravenosos) en 37 pacientes.

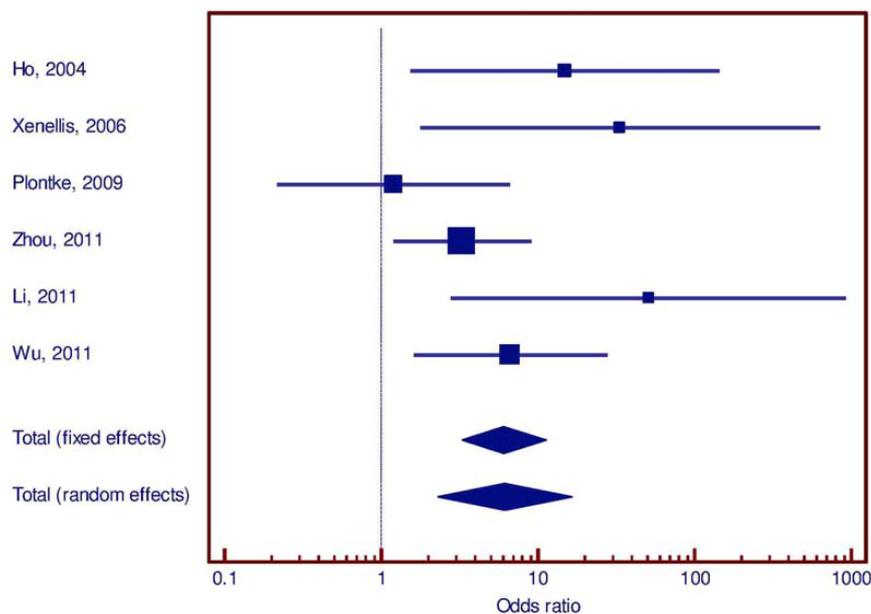


Figura 26. Resultados de CIT como rescate de SSI en meta-análisis de Crane et al. (2015). . Tomado de Amarillo, E. Plaza, G (2018) Tratamiento intratimpánico en la sordera súbita idiopática como rescate tras fracaso del tratamiento sistémico. En Plaza, G (Ed.) Sordera súbita diagnóstica y tratamiento (pp. 217-230). Madrid: Ed. ERGON.

DISCUSIÓN

En 2011 se publicaron varios ECA sobre el rescate tras fracaso del tratamiento sistémico, incluyendo los de Lee JB et al. (126), Li P et al. (129) y Wu et al. (128). Han sido resumidos en varias revisiones sistemáticas y meta-análisis (116-121). En ellos se encontró que la terapia con CIT de rescate parecía tener una notable eficacia, lo que coincide con nuestros resultados. Crane et al. (2015) encontraron mejorías significativas de PTA tras CIT de rescate (6 ECA; OR 6,04; IC 3,26 vs 11,2), mientras que no las encontraron tras CIT como tratamiento primario (otros 6 ECA; OR 1,14; IC 0,82-1,59) (Figura 26) (117).

También en 2015, Li H et al. (2015) presentaron un nuevo meta-análisis sobre los CIT como rescate, incluyendo solo 5 ECA (no coinciden con los de Crane et al.), y un total de 203 pacientes, concluyendo que hay diferencias significativas en cuanto a tasas de recuperación auditiva, siendo mejor usar los CIT de rescate (OR 7,43; IC 4,25-10,60) (Figura 9, página 81) (119). En nuestro estudio, encontramos que la probabilidad de presentar mejoría en pacientes que los recibieron es más de 8 veces superior a no recibirlos, un resultado superior incluso al hallado en estos meta-análisis (116-121).

Sin embargo, sólo se ha conseguido la recuperación completa en un 20% del total de los casos de SSI. No obstante, para la mayoría de los pacientes que no han alcanzado esta recuperación completa, aunque la media de PTA obtenida tras el rescate con CIT es estadísticamente mayor que aquellos que no recibieron la infiltración intratimpánica, no resulta en una audición clínicamente útil, si bien los mejores umbrales conseguidos favorecen la adaptación a una prótesis auditiva (187).

DISCUSIÓN

En el meta-análisis publicado por Ng et al. (2015), sobre cinco ECA de CIT de rescate, los autores encontraron sólo una mejoría media de 10 dB cuando se usan los CIT, frente a cuando no se usan, resultados similares a los nuestros. Esta mejoría es mayor cuando se hace infiltración timpánica que cuando se emplean bombas de perfusión. Sin embargo, estos autores comentan que, aunque significativa, la mejoría auditiva es pobre (Figura 27) (120).

Nuestros resultados son similares, en cuanto a la mejoría media en dB, que fue de 12 dB. A diferencia de estos autores, pensamos que esta mejoría puede ser eficaz en la futura rehabilitación auditiva del oído afecto de una SSI, aunque no se trate de una recuperación completa.

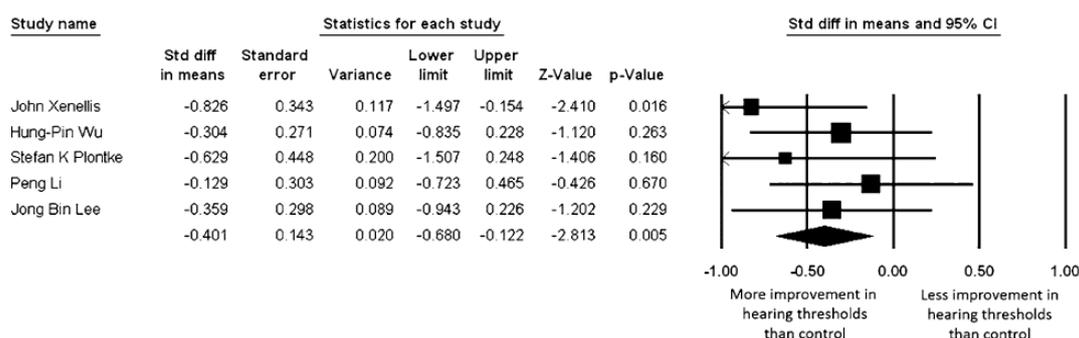


Figura 27. Resultados de CIT como de rescate de SSI en meta-análisis de Ng et al. (2015). . Tomado de Amarillo, E. Plaza, G (2018) *Tratamiento intratimpánico en la sordera súbita idiopática como rescate tras fracaso del tratamiento sistémico*. En Plaza, G (Ed.) *Sordera súbita diagnóstica y tratamiento* (pp. 217-230). Madrid: Ed. ERGON.

Algunos autores han propuesto aumentar la dosis de CIT, llegando a 24 mg de dexametasona, para conseguir mejorar los resultados auditivos (149,188,189) así como aumentar la frecuencia de las infiltraciones llegando a pautas de CIT a días alternos (138) o a días consecutivos (190-191), incluso con 8 infiltraciones seguidas (136). Estas pautas intensivas han llevado a plantear la indicación de

los CIT como tratamiento primario de la SSI, especialmente de forma combinada, ya que permiten alcanzar dosis elevadas en la cóclea.

En nuestro estudio, siguiendo el protocolo vigente en nuestro hospital, los pacientes fueron tratados los primeros días sólo de forma sistémica. Cuando no respondían, se añadía el CIT. Por ello, pueden ser considerados rescates, pero también tratamientos combinados, ya que en esta segunda fase asociaban los corticoides sistémicos a los CIT de rescate. Y de esta forma han sido evaluados en este trabajo de tesis doctoral, así como en las publicaciones resultantes del mismo (ver anexos III y IV).

8.2.3 RESPUESTA AUDITIVA TRAS CIT COMO RESCATE EN COMBINACIÓN CON CORTICOIDE ORAL

Aunque en los consensos actuales (62,64) y en opiniones de expertos (117,166,192), los CIT de rescate son más efectivos que los CIT como tratamiento primario, cada vez hay más tendencia al tratamiento combinado, sistémico y CIT (143-152). Así, en nuestro estudio, la infiltración de CIT corresponde a un rescate combinado, dado que los pacientes se encontraban simultáneamente con tratamiento corticoideo oral. Tras la primera semana de instauración del tratamiento sistémico inicial (intravenoso u oral), se realiza la primera infiltración con CIT, por lo que todos los pacientes se encontraban recibiendo la pauta descendente de corticoide oral.

Battaglia et al. en 2008 reportaron que el tratamiento combinado obtenía mejores respuestas (144) y confirmaron estos hallazgos posteriormente en un estudio multicéntrico en 2014 en el que recomendaban altas dosis de CIT (149). Entre

DISCUSIÓN

2011 y 2014, se publicaron varios ECA comparando el tratamiento sistémico con el tratamiento combinado sistémico e intratimpánico, que han sido resumidos en varios meta-análisis.

En el meta-análisis de Han et al. (142) en 2017 se incluían 14 ECA que comparaban el tratamientos sistémico con el combinado. Se evidenció que con el tratamiento combinado se obtienen mejores resultados, con una OR significativa de 2,6 (95%CI: 1,96-3,21) (Figura 28) y una diferencia media de 13 dB (95%CI: 9,24-16,77) (ver Figura 10, pp. 83).

Estudio	CS+CIT		CS		%	OR M-H, fijo, IC 95%	OR M-H, fijo, IC 95%
	Casos	Total	Casos	Total			
Ahn 2008	44	60	42	60	14,1%	1,18 [0,53; 2,61]	
Arastou 2013	27	36	17	36	5,3%	3,35 [1,24; 9,10]	
Arslan 2011	58	85	34	73	14,6%	2,46 [1,29; 4,71]	
Battaglia, 2008	14	16	7	18	1,0%	11,00 [1,89; 63,86]	
Battaglia, 2014	39	80	17	59	12,6%	2,35 [1,15; 4,80]	
Chen, 2015	55	60	49	60	5,1%	2,47 [0,80; 7,61]	
Ding, 2014	37	40	30	40	2,8%	4,11 [1,04; 16,29]	
Gundogan, 2013	19	37	12	36	7,4%	2,11 [0,82; 5,44]	
Koletsidopoulos, 2013	31	46	24	46	9,8%	1,89 [0,81; 4,41]	
Lim, 2013	11	20	8	20	4,5%	1,83 [0,52; 6,43]	
Lv, 2013	35	42	22	40	4,7%	4,09 [1,47; 11,38]	
Xue, 2014	36	38	30	38	2,0%	4,80 [0,95; 24,34]	
Zhang, 2016	49	82	34	96	15,8%	2,71 [1,47; 4,97]	
Total (IC 95%)		642		622	100,0%	2,60 [1,96; 3,21]	
Total casos	455		326				

Figura 28. Resultados del meta-análisis de Han et al. (2017) comparando corticoide sistémico versus corticoide sistémico + CIT en la SSI: tasa de recuperación auditiva 2,6 (95%CI: 1,96-3,21). Tomado de Pasamontes JA, E. Plaza, G (2018) Tratamiento intratimpánico en la sordera súbita idiopática como tratamiento primario único o combinado. En Plaza, G (Ed.) Sordera súbita diagnóstico y tratamiento (pp. 231-43). Madrid: Ed. ERGON.

Estos datos coinciden con nuestros resultados en la audiometría a los 6 meses; sin embargo, a los 24 meses encontramos un aumento de esta mejoría con un aumento de 19,17 dB en el grupo de estudio, que recibió el tratamiento combinado.

Hemos evidenciado cómo este régimen de **tratamiento combinado secuencial** puede ser útil en la SSI, como otros autores también han propuesto (193). Permite evitar infiltraciones innecesarias en aquellos pacientes que responden al tratamiento sistémico, que incluso pueden corresponder a recuperaciones espontáneas durante los primeros 5 días, dejando la combinación con CIT atrasada unos días.

Chu et al. (193) compararon el tratamiento combinado simultáneo, intravenoso y CIT, con el secuencial, esperando 5 días a la primera dosis de CIT. Observaron una recuperación auditiva similar, con ganancias >20 dB en el PTA, y resultados algo superiores para el tratamiento combinado en la frecuencia de 4 KHz.

De forma similar, Tsounis et al. (194) han publicado un ECA multicéntrico sobre 120 casos e SSI en el que no han hallado diferencias en la ganancia auditiva obtenida comparando el tratamiento con corticoides intravenosos seguidos de corticoides orales (mejoría de 29,0 dB), CIT desde el inicio (27,0 dB) o ambas pautas de forma secuencial (29,8 dB).

En estas publicaciones y en nuestro estudio se enfatiza sobre cómo diferir el inicio de la CIT permite evitar morbilidad asociada a la misma, sin reducir de forma significativa sus resultados. La duda que se plantea es cuánto tiempo se puede demorar el inicio de la CIT, pregunta que ha quedado contestada en este estudio, como se verá más adelante.

8.3 FACTORES PRONÓSTICOS EN LA SSI

8.3.1 DÍAS DE DEMORA

8.3.1.1 ENTRE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS Y LA INSTAURACIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

En nuestro estudio, se restringió la inclusión de los pacientes a una demora máxima de 90 días. Esta decisión fue debida a que durante el periodo de estudio, se trataba según protocolo a todos los casos presentados en esa ventana temporal.

Sin embargo, en estudios como el realizado por Redondo, se ha restringido aún más este criterio, siendo excluidos los pacientes de la cohorte retrospectiva con más de 14 días de evolución (153).

En nuestra muestra de estudio, la media de demora fue de 16,18 días desde el inicio de los síntomas hasta que se instauró el tratamiento sistémico inicial. Esta cifra es más elevada que en la mayoría de los estudios publicados (1,6,62,64, 160,166). Esto puede tener relación con el sistema sanitario de nuestra zona y la organización de la asistencia de forma que el especialista ORL esté localizado, y no de presencia en la Urgencia.

Sin embargo, si tuviéramos en cuenta la mediana de nuestra muestra, este factor cambiaría nuestros resultados, dado que correspondería a una mediana de la demora de 5 días. Esto es debido a la inclusión de un grupo de pacientes que han sido diagnosticados próximos al día 90, más allá de los 14 días. La exclusión de estos casos podría haber mejorado nuestros resultados, pero no hubiera reflejado fielmente nuestro protocolo vigente entonces.

En la mayoría de los estudios (160,166,195) uno de los factores pronósticos más

DISCUSIÓN

importantes es la demora hasta el inicio del tratamiento, siendo una instauración precoz un factor de buen pronóstico (196-202). No obstante, existen algunos autores que no han encontrado relación entre el tiempo de demora y la respuesta audiométrica obtenida, especialmente en Francia (203,204).

En el sistema sanitario español, los pacientes son inicialmente valorados por atención primaria. En el mejor de los casos, cuando se reconocen los síntomas, pautan un tratamiento sistémico oral como tratamiento inicial durante los primeros días, de forma que solamente llegan a recibir tratamiento intratimpánico tras ser evaluados por un servicio de otorrinolaringología. Además, por desgracia, no en todos los departamentos en España está instaurado este tratamiento en su protocolo, se prolonga aún más la demora hasta la indicación del CIT.

Existe un importante desconocimiento de esta patología en los centros de atención primaria. Esto conlleva a un inadecuado diagnóstico y tratamiento y por consiguiente a la consulta tardía a los servicios de ORL. Por desgracia, se provoca que el inicio del tratamiento se realice tras varios días o semanas desde el inicio de los síntomas, e incluso, en los casos en los que no se reconoce esta patología en la consulta inicial de atención primaria, no lleguen a recibir un tratamiento adecuado con la pérdida de oportunidad de recuperación auditiva, lo que va en detrimento de la calidad de vida de los pacientes.

En cualquier caso, la demora es el factor pronóstico que más podemos modificar en la SSI. Por ello, es imprescindible generar conciencia acerca de la existencia de la SS en los niveles básicos de atención sanitaria, y su adecuado diagnóstico y tratamiento, por lo que trabajos como el realizado por Muñoz-Proto et al. toman una relevante importancia (205). Esta conclusión también ha sido alcanzada en

el medio militar americano (206).

8.3.1.2 DEMORA ENTRE EL INICIO DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO Y EL CIT

En nuestro estudio, los casos que no obtuvieron una recuperación audiométrica completa en los primeros días de tratamiento, y que recibieron la infiltración con CIT de forma secuencial, consiguieron una mejoría 8 veces mayor que aquellos que no fueron infiltrados.

Autores como Hobson et al. (150) sugieren administrar el tratamiento combinado (corticoide sistémico + CIT) desde el mismo momento del diagnóstico, dado que se ha visto que el retraso en el establecimiento del tratamiento es un factor pronóstico importante en la SSI (175,207). Sin embargo, en nuestros resultados pudimos detectar que una demora de 8 días o más en el inicio de la terapia intratimpánica, se relaciona con una menor recuperación auditiva. Nuestro estudio podría ayudar a establecer el tiempo oportuno entre el diagnóstico y la primera infiltración de CIT. De esta forma, podría conseguirse un equilibrio entre evitar infiltraciones innecesarias y la disminución del potencial de respuesta por infiltración tardía.

Según nuestros resultados, sería aconsejable administrar el rescate con CIT entre el 5 y el 8 día desde la instauración del tratamiento sistémico, lo cual concuerda con lo reportado en el estudio realizado por Plaza et al. en 2007, que describe que el inicio de la terapia de rescate IT después de los 7 días se relaciona con una menor recuperación auditiva (156), como también ha sido evidenciado en otros estudios realizados (149-152).

Sin embargo, con el auge del tratamiento intratimpánico con corticoides, numerosos trabajos objetivan que la demora es un factor pronóstico muy importante

(125,206-208). Tanto Attanasio et al. (209) como Hara et al. (175) han analizado cómo la recuperación auditiva es menos probable conforme se tarde más en iniciar el tratamiento con CIT. Hara et al. (175) observaron que, cada día que se tarde en iniciarlo, la mejoría en PTA disminuye en 0,32 dB (IC 0,12-0,52). Attanasio et al. (209) analizaron su serie, y comprobaron que, por cada día que pase sin tratar al paciente, la probabilidad de recuperar la audición se reduce en un 2%.

De igual forma, en nuestro estudio hemos encontrado que el rescate administrado de forma temprana aumenta la probabilidad de una mayor recuperación auditiva y favorece una mayor estabilidad de esta respuesta evidenciada en la audiometría de los 2 años. Los pacientes que fueron infiltrados después de los 8 días del inicio de tratamiento sistémico tenían una menor recuperación (7 dB de media) en relación a los que habían sido infiltrados más tempranamente (15 dB) en la audiometría de 6 meses. Además, en la audiometría tras años de seguimiento, encontramos que la recuperación audiométrica aumentó 4,17 dB adicionales cuando los pacientes habían sido infiltrados en los primeros 8 días, siendo estadísticamente significativas estas diferencias.

En un reciente meta-análisis de red, que agrupa varios meta-análisis, se concluye que la terapia combinada, sistémica y oral, es la que obtiene una mayor respuesta auditiva, siendo la demora un factor determinante (210).

8.3.2 OTROS FACTORES PRONÓSTICOS

Se ha descrito en la literatura la existencia de otros factores que pueden influir en la recuperación y evolución de la SSI (195). Además de la edad y la demora,

DISCUSIÓN

los principales son presencia de vértigo y tinnitus.

La presencia de síntomas vestibulares se asocia a mal pronóstico de la SSI en múltiples estudios, como han resumido Yu et al. en un reciente meta-análisis (211). Analizando 4.814 pacientes de 10 estudios, estos autores encontraron que la tasa de recuperación auditiva es significativamente peor cuando se asocia vértigo (42% vs 60%), con una OR de 2,22 (IC95% 1,54-3,20), relación que no era significativa en el subgrupo tratado con CIT.

Recientemente, Wei et al. (212) analizaron la influencia del vértigo en recuperación auditiva en SSI profundas, hallando que era peor probablemente en relación con casos de hemorragia intracoclear. Por otra parte, Suzuki et al. (213) han descrito que el tratamiento con CIT es especialmente útil en pacientes con SSI y factores de mal pronóstico, como la presencia de vértigo.

Esto no ha sido evidenciado en nuestro estudio, ya que el OR obtenido para la presencia de vértigo no resultó significativo, como puede verse en la tabla 15 de la página 118. Esta falta de asociación con el vértigo como factor pronóstico en nuestra serie quizás está relacionada con que no hemos observado ningún caso de hemorragia intracoclear y hemos utilizado los CIT en la mayoría de los casos atendidos.

Respecto a la presencia de tinnitus, en la literatura existe discrepancia respecto a su influencia en el pronóstico de la SSI. Para autores como Arjun et al. (197) o Zhao et al. (140), es un factor de mal pronóstico. Sin embargo, para Ganesan et al. (199) o Bogaz et al. (174), su presencia es de buen pronóstico. En nuestro

estudio, la presencia de tinnitus no se asocia a factor de mal pronóstico, si bien el OR obtenido está cerca de la significancia (p 0,056), pero con un IC entre 0.09 - 1.03.

8.4 EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS CIT

Dadas las características farmacocinéticas de los corticoides administrados por vía intratimpánica, habiendo conseguido concentraciones adecuadas del medicamento en perilinfa y endolinfa, la absorción a nivel sistémico es mínima (9). Esto disminuye los efectos secundarios asociados a los corticoides, como intolerancia a la glucosa, necrosis avascular de cadera, gastritis, insomnio, crisis hipertensiva, flushing facial, crisis adrenal, cambios del ánimo y osteoporosis entre otros, que pueden aparecer con la administración de corticoides sistémicos (214). A pesar de haber empleado tratamiento sistémico a altas dosis intravenosas, en nuestro estudio no hemos observado efectos adversos severos.

Respecto a los CIT, han sido descritas complicaciones menores en hasta el 4% de los pacientes (215). En nuestro estudio, sólo hubo 4 casos que tuvieron perforación timpánica, de los cuales sólo uno no cicatrizó espontáneamente, y requirió una miringoplastia. Por ello, la administración de CIT se considera una opción de tratamiento menos agresiva que la oral o intravenosa.

8.5 PERSPECTIVAS FUTURAS

La medicina actual está en constante evolución, como ha podido evidenciarse a lo largo de la historia. Esto hace que se lleven a cabo múltiples avances científicos que impulsan el desarrollo de nuevas tecnologías y terapias farmacológicas

DISCUSIÓN

para el tratamiento de las enfermedades, en especial aquellas como la SSI, en las que no se ha llegado a un consenso terapéutico y el tratamiento es debatido de forma continua.

Conviene preguntarnos por qué no se ha conseguido llegar a un consenso en la SSI, lo que puede estar en los inicios del estudio de esta enfermedad. De cara a futuros estudios, se considera importante desarrollar un estudio con énfasis a corroborar el tratamiento considerado más efectivo, sin afectar la seguridad del paciente.

Por otro lado, es importante desarrollar una base de datos a nivel nacional, como se sugiere en la actualización del consenso de sordera súbita española, que permita la realización de estudios para valorar el impacto real de los diferentes tipos de tratamientos y protocolos actuales y, además, que favorezca la calidad en las investigaciones futuras de esta entidad.

En la actualidad existen diferentes líneas de investigación en SSI, como los nuevos fármacos dirigidos a las bases fisiopatológicas del estrés oxidativo coclear, como son los inmunomoduladores que pueden ser administrados por vía intratimpánica, o los antioxidantes como la N-acetilcisteína, que actúa a través de la protección de la vía del glutatión, de los radicales libres y del TNF-alfa u otros que también están en desarrollo y que actúan a través del receptor A₁ de la adenosina.

Una segunda línea de investigación actual está enfocada en las novedades farmacocinéticas destinadas a aumentar la difusión y la concentración, y prolongar

DISCUSIÓN

el tiempo de acción de los fármacos utilizados en el tratamiento. Estos son los geles de histamina o ácido hialurónico, hidrogeles como los polímeros de ácido polilácticoglicólico, suspensiones o nanopartículas de diferentes materiales como las poliméricas basadas en copolímeros anfifílicos inteligentes, quitosan, nano-transportadores magnéticos y liposomales, etc.

Con la evolución a pasos agigantados de la genética, se han comenzado a desarrollar diferentes teorías y planteamientos respecto a la terapia génica que en un futuro podrían resolver la SSI. La terapia génica trata de corregir errores genéticos que producen enfermedades. Con este objetivo, utilizan diferentes vías, una de las más frecuentes es “infectar” al paciente con el gen adecuado empleando un virus, aunque aún sea un tratamiento experimental.

También la terapia y la regeneración coclear, aunque aún en sus comienzos, ha empezado a presentar avances que pueden favorecer en un futuro el tratamiento de SSI. Es así como se ha investigado la manipulación de células somáticas para que se conviertan en células madre (células madre pluripotenciales inducidas) y el trasplante de células madre mesenquimales obtenidas de la médula ósea del paciente para su posterior desarrollo en células ciliadas.

Aún existe un amplio campo de investigación y desarrollo que debe ser impulsado, para conseguir los avances necesarios y tratar de forma adecuada y oportuna la SSI.

CONCLUSIONES

9 CONCLUSIONES

La metilprednisolona administrada por vía intratimpánica (CIT) potencia la mejoría auditiva en pacientes con diagnóstico de sordera súbita idiopática (SSI):

1. En pacientes con SSI y ausencia de recuperación completa tras tratamiento sistémico, la CIT utilizada como rescate combinado secuencial favorece la mejoría auditiva.
2. Tras el rescate con CIT, se obtuvo una mejoría media de 10,84 dB en la audiometría a los 6 meses y una ganancia adicional de 1,29 dB a los 2 años de seguimiento.
3. El rescate con CIT aumentó la recuperación auditiva completa en la SSI del 12,8% al 20,8% de los casos tratados.
4. La probabilidad de presentar mejoría auditiva tras la SSI es 8 veces superior en los casos que recibieron CIT comparados con los que no la recibieron.
5. El rescate con CIT favorece una mayor estabilidad de esta respuesta auditiva de la SSI a 2 años del inicio del tratamiento sistémico.
6. El rescate con CIT es más efectivo si se aplica la infiltración de metilprednisolona intratimpánica en los primeros 8 días desde el inicio del tratamiento sistémico.
7. El análisis multivariante sólo ha encontrado una relación pronóstica significativa con la demora hasta el inicio del tratamiento, pero no con la presencia de vértigo ni de tinnitus.

BIBLIOGRAFÍA

10 BIBLIOGRAFÍA

1. Plaza G, Durio E, Herráiz C, et al.; Asociación Madrileña de ORL. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011; 62: 144-57.
2. Bolognesi AV. Sudden deafness. Five cases treated with anticoagulants. *Arch Otolaryngol.* 1960; 72: 31-40.
3. Rhee TM, Hwang D, Lee JS, et al. Addition of hyperbaric oxygen therapy vs medical therapy alone for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 144: 1153-61.
4. Kim J, Jeong J, Ha R, Sunwoo W. Heparin therapy as adjuvant treatment for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2019 Aug 9. doi: 10.1002/lary.28231.
5. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol Chic* 1960. 1980; 106: 772-6.
6. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 146(3 Suppl): S1-35.
7. Belhassen S, Saliba I. Intratympanic steroid injection as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol.* 2014; 128: 1044-9.
8. Garavello W, Galluzzi F, Gaini RM, Zanetti D. Intratympanic steroid treatment for sudden deafness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Otol Neurotol.* 2012; 33: 724-9.
9. Parnes LS, Sun A-H, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope.* 1999; 109(S91): 1-17.
10. Fetterman BL, Luxford WM, Saunders JE. Sudden bilateral sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 1996; 106: 1347-50.
11. Aslan A, De Donato G, Balyan FR, et al. Clinical observations on coexistence of sudden hearing loss and vestibular schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997; 117: 580-2.

BIBLIOGRAFÍA

12. Bachor E, Kremmer S, Kreuzfelder E, et al. Antiphospholipid antibodies in patients with sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005; 262: 622-6.
13. De Juan Beltrán J, Virós Porcuna B, Orus Dotú C. Bases Anatómicas del oído y el hueso temporal. En: Libro virtual de formación en ORL.
14. Carmody RF. The Temporal Bone. En: Zimmerman RA, Gibby WA, Carmody RF, editors. *Neuroimaging* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2000 [cited 2019 May 12]. p. 1159–94. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4612-1152-5_30
15. Forge A, Wright T. The molecular architecture of the inner ear. *Br Med Bull*. 2002; 63: 5-24.
16. Ordóñez Ordóñez LE, Mojica Rojas AM. Fisiología coclear. *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2015; 43: 187-210.
17. Gillespie PG. Myosin I and adaptation of mechanical transduction by the inner ear. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004; 359: 1945-51.
18. Spector AA, Popel AS, Eatock RA, Brownell WE. Mechanosensitive channels in the lateral wall can enhance the cochlear outer hair cell frequency response. *Ann Biomed Eng*. 2005; 33: 991-1002.
19. Lee JH, Marcus DC. Endolymphatic sodium homeostasis by Reissner's membrane. *Neuroscience*. 2003; 119: 3-8.
20. Liang F, Niedzielski A, Schulte BA, et al. A voltage- and Ca²⁺-dependent big conductance K channel in cochlear spiral ligament fibrocytes. *Pflugers Arch*. 2003; 445: 683-92.
21. Hamid M, Trune D. Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 16: 434-40.
22. García-Callejo F, Marco Algarra J, Blay L. Sordera brusca idiopática. En: Suarez C (ed). *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2nd ed. Madrid: Panamericana; 2007. p. 1663-79.
23. Hilger JA. Vasomotor labyrinthine ischemia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1950; 59: 1102-16.

BIBLIOGRAFÍA

24. Sheehy JL. Vasodilator therapy in sensory-neural hearing loss. *The Laryngoscope*. 1960; 70: 885-914.
25. Schuknecht HF, Igarashi M, Chasin WD. Inner ear haemorrhage in leukemia. A case report. *Laryngoscope*. 1965; 75: 662-8.
26. Ruben RJ, Distenfeld A, Berg P, Carr R. Sudden sequential deafness as the presenting symptom of macroglobulinemia. *JAMA*. 1969; 209: 1364-5.
27. Jaffe BF. Hypercoagulation and other causes of sudden hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1975; 8: 395-403.
28. Jaffe BF. Sudden deafness--a local manifestation of systemic disorders: fat emboli, hypercoagulation and infections. *Laryngoscope*. 1970; 80: 788-801.
29. Fukuda A, Morita S, Nakamaru Y, et al. Anti-mumps IgM antibody positive rate with sudden sensorineural hearing loss using second-generation enzyme immunoassay: A retrospective, multi-institutional investigation in Hokkaido, Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2018; 45: 911-5.
30. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends Hear*. 2014 Jul 29; pii: 2331216514541361. doi: 10.1177/2331216514541361.
31. Kobayashi H, Suzuki A, Nomura Y. Unilateral hearing loss following rubella infection in an adult. *Acta Oto-Laryngol Suppl*. 1994; 514: 49-51.
32. García-Berrocal JR, Górriz C, Ramírez-Camacho R, et al. Ootosyphilis mimics immune disorders of the inner ear. *Acta Otolaryngol*. 2006; 126: 679-84.
33. De Goffau MJ, Doelman JC, Van Rijswijk JB. Unilateral sudden hearing loss due to otosyphilis. *Clin Pract [Internet]*. 2011 Sep 28 [cited 2018 Apr 8];1(4). Disponible en: <http://www.clinicsandpractice.org/index.php/cp/article/view/245>.
34. Lorenzi MC, Bittar RSM, Pedalini MEB, et al. Sudden deafness and Lyme disease. *Laryngoscope*. 2003; 113: 312-5.
35. Espiney Amaro C, Montalvão P, Huins C, Saraiva J. Lyme disease: sudden hearing loss as the sole presentation. *J Laryngol Otol*. 2015; 129: 183-6.
36. Cho J, Cheon H, Park JH, et al. Sudden sensorineural hearing loss associated with inner ear lesions detected by magnetic resonance imaging. *PloS One*. 2017; 12(10): e0186038.

BIBLIOGRAFÍA

37. Choi JE, Moon IJ, Kim H, et al. Diagnostic criteria of barotraumatic perilymph fistula based on clinical manifestations. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137: 16-22.
38. Herrera M, Santos B, Plaza G. Etiología de la sordera súbita: no todo es autoinmune. etiología vascular, infecciosa, por rotura de membranas o de otras causas. En: Plaza Mayor G. *Sordera súbita: Diagnóstico y tratamiento.* Madrid: ERGON; 2018. p. 69-92.
39. Gedlicka C, Formanek M, Ehrenberger K. Analysis of 60 patients after tympanotomy and sealing of the round window membrane after acute unilateral sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol.* 2009; 30: 157-61.
40. Ul-Mulk J, Friis S, Hahn CH. Tympanotomy and sealing of the round window for treatment of sudden deafness. *Dan Med Bull.* 2011; 58: A4276.
41. Lin C, Gong Q, Zuo W, et al. The clinical characteristics and treatment for sudden sensorineural hearing loss with vestibular schwannoma. *Eur Arch OtoRhino-Laryngol.* 2015; 272: 839-42.
42. Hallberg OE, Uihlein A, Siekert RG. Sudden deafness due to cerebellopontine-angle tumor. *AMA Arch Otolaryngol.* 1959; 69: 160-2.
43. Califano L, Salafia F, Melillo MG, Mazzone S. Sensitivity and specificity of vestibular bed-side examination in detecting VIII cranial nerve schwannoma with sensorineural sudden unilateral hearing loss as presenting symptom. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017; 370: 336-40.
44. Nascentes SM, Paulo EA de OH, de Andrade EC, et al. Sudden deafness as a presenting symptom of acoustic neuroma: case report. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007; 73: 713-6.
45. Atula S, Sinkkonen S, Saat R, Sairanen T, Atula T. Association of multiple sclerosis and sudden sensorineural hearing loss. *Mult Scler J – Exp Transl Clin.* 2016 Jan; 2: 205521731665215.
46. Barreto MA de SC, Ledesma ALL, de Oliveira CACP, Bahmad F. Intratympanic corticosteroid for sudden hearing loss: does it really work? *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016; 82: 353-64.
47. Rossini B, Penido N, Munhoz M, Bogaz E, Curi R. Sudden sensorineural hearing loss and autoimmune systemic diseases. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 21: 213-23.

BIBLIOGRAFÍA

48. Hughes GB, Barna BP, Calabrese LH, et al. Clinical diagnosis of immune inner-ear disease. *Laryngoscope*. 1988; 98: 251-3.
49. García Berrocal JR, Vargas JA, Vaquero M, Ramón y Cajal S, Ramírez-Camacho RA. Cogan's syndrome: an oculo-audiovestibular disease. *Postgrad Med J*. 1999; 75(883): 262-4.
50. D'Aguzzo V, Ralli M, de Vincentiis M, Greco A. Optimal management of Cogan's syndrome: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Health*. 2018; 11: 1-11.
51. Karelle S, Demanez L, Zangerle PF, et al. Sudden sensorineural hearing loss: when ophthalmology meets otolaryngology. *B-ENT*. 2012; 8: 135-9.
52. Gross M, Eliashar R. Update on Susac's syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18: 311-4.
53. Hisashi K, Komune S, Taira T, et al. Anticardiolipin antibody-induced sudden profound sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol*. 1993; 14: 275-7.
54. Yin T, Huang F, Ren J, et al. Bilateral sudden hearing loss following habitual abortion: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Med*. 2013; 6: 720-3.
55. Toubi E, Ben-David J, Kessel A, et al. Autoimmune aberration in sudden sensorineural hearing loss: association with anti-cardiolipin antibodies. *Lupus*. 1997; 6: 540-2.
56. Cavallasca JA, Nasswetter GG, Gutierrez DM, et al. Sudden sensorineural hearing loss as a manifestation of primary antiphospholipid syndrome. *Joint Bone Spine*. 2007; 74: 403-4.
57. Plaza G, Lobo Duro DR, García-Berrocal JR. Mecanismos celulares en la sordera súbita: justificaciones fisiopatológicas del abordaje terapéutico. En: Ramírez-Camacho R, editor. *La sordera neurosensorial: De las bases moleculares a la clínica*. Madrid: Springer Healthcare. Ibérica SL; 2016. p. 81–98.
58. Berrocal JRG, Ramírez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002; 111: 989-97.
59. Chau JK, Lin JRJ, Atashband S, et al. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2010; 120: 1011-21.

BIBLIOGRAFÍA

60. Nakashima T, Sato H, Gyo K, et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2014; 134: 1158-63.
61. Alexander TH, Harris JP. Incidence of sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2013; 34: 1586-9.
62. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngol Neck Surg.* 2019; 161(1_suppl): S1-45.
63. Amarillo E, Hernandez-García E, Herrera M, et al. Sordera súbita: encuesta nacional en España. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2016; 67: 59-65.
64. Herrera M, García Berrocal JR, García Arumí A, et al. Actualización del consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita idiopática. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018 Aug 6. pii: S0001-6519(18)30122-5. doi:10.1016/j.otorri.2018.04.010.
65. Alfaro M, Ascencio M, Millan Y, et al. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de la hipoacusia sensorineural súbita idiopática. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/416_IMSS_10hipoacusia_sensorineural_idio/EYR_IMSS_416_10.PDF [consultado 2 noviembre 2014].
66. Coelho DH, Thacker LR, Hsu DW. Variability in the management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 145: 813-7.
67. Jarvis SJ, Giangrande V, John G, Thornton ARD. Management of acute idiopathic sensorineural hearing loss: a survey of UK ENT consultants. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011; 31: 85-9.
68. Stobbs N, Goswamy J, Ramamurthy L. How are we managing sudden sensorineural hearing loss in the United Kingdom?: our experience. *Clin Otolaryngol.* 2014; 39: 385-8.
69. Ahmed I, Fenton JE, Manning K, Keogh P. Management of sudden sensorineural hearing loss - a national survey. *Ir Med J.* 2004; 97: 146-7.
70. Loughran S. Management of sudden sensorineural hearing loss: a consultant survey. *J Laryngol Otol.* 2000; 114: 837-9.

BIBLIOGRAFÍA

71. Lechner M, Sutton L, Ferguson M, et al. Intratympanic steroid use for sudden sensorineural hearing loss: Current otolaryngology practice. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019; 128: 490-502.
72. García Arumí, A. Tratamiento con oxigenación hiperbárica en la sordera súbita idiopática. En: Plaza Mayor G. *Sordera súbita: diagnóstico y tratamiento*. Madrid: ERGON; 2018. p. 249–58.
73. Chen W, Lee J, Yuan C, Chen R. Oral steroid treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Saudi Med J*. 2015; 36: 291-6.
74. Wilson WR. Sudden sensorineural hearing loss. En: Cummings CW, ed *Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. St Louis: Mosby; 1986. p. 3219-24.
75. Van Dishoeck HA, Bierman TA. Sudden perceptive deafness and viral infection; report of the first one hundred patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1957; 66: 963-80.
76. Royal W, Vargas D. Bell's palsy and vestibular neuronitis. *Handb Clin Neurol*. 2014; 123: 763-70.
77. Veltri RW, Wilson WR, Sprinkle PM, et al. The implication of viruses in idiopathic sudden hearing loss: primary infection or reactivation of latent viruses? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981; 89: 137-41.
78. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: II. A Meta-analysis. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2007; 133: 582-6.
79. Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986; 243: 1-15.
80. Kuo C-L, Shiao A-S, Wang S-J, et al. Risk of sudden sensorineural hearing loss in stroke patients: A 5-year nationwide investigation of 44,460 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e4841.
81. Lin H-C, Chao P-Z, Lee H-C. Sudden sensorineural hearing loss increases the risk of stroke: a 5-year follow-up study. *Stroke*. 2008; 39: 2744-8.
82. Lin RJ, Krall R, Westerberg BD, et al. Systematic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. *Laryngoscope*. 2012; 122: 624-35.

BIBLIOGRAFÍA

83. Rudack C, Langer C, Stoll W, et al. Vascular risk factors in sudden hearing loss. *Thromb Haemost.* 2006; 95: 454-61.
84. Lima MAR, Farage L, Cury MCL, et al. Update on middle ear barotrauma after hyperbaric oxygen therapy-insights on pathophysiology. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 18: 204-9.
85. Patscheke JH, Arndt J, Dietz K, et al. The prothrombin G20210A mutation is a risk factor for sudden hearing loss in young patients. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 1118-9.
86. Görür K, Tuncer U, Eskandari G, et al. The role of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2005; 26: 599-601.
87. Ballesteros F, Tassies D, Reverter JC, et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: classic cardiovascular and new genetic risk factors. *Audiol Neurotol.* 2012; 17: 400-8.
88. Capaccio P, Cuccarini V, Ottaviani F, et al. Prothrombotic gene mutations in patients with sudden sensorineural hearing loss and cardiovascular thrombotic disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009; 118: 205-10.
89. Shu J, Si Y, Yin S, et al. Association between the V Leiden G1691A mutation and sudden sensorineural hearing loss in Italian population: a meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2016; 273: 2467-72.
90. Shu J, Yin S, Tan A-Z, et al. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2015; 272: 2267-74.
91. Shu J, Yin S, Tan A-Z, et al. Association between the prothrombin G20210A mutation and sudden sensorineural hearing loss in European population: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2015; 135: 73-7.
92. Junicho M, Aso S, Fujisaka M, et al. Prognosis of low-tone sudden deafness – does it inevitably progress to Meniere’s disease? *Acta Otolaryngol.* 2008; 128: 304-8.
93. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2005; 26: 151-60.

BIBLIOGRAFÍA

94. Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic hydrops in Ménière's disease: cause, consequence, or epiphenomenon? *Otol Neurotol*. 2013; 34: 1210-4.
95. Okazaki Y, Yoshida T, Sugimoto S, et al. Significance of endolymphatic hydrops in ears with unilateral sensorineural hearing loss: *Otol Neurotol*. 2017; 38 :1076-80.
96. Nagai T, Nagai M. Labyrinthine window rupture as a cause of acute sensorineural hearing loss. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*. 2012; 269: 67-71.
97. Hoch S, Vomhof T, Teymoortash A. Critical evaluation of round window membrane sealing in the treatment of idiopathic sudden unilateral hearing loss. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015; 8: 20–5.
98. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979; 88: 585-9.
99. García Berrocal JRG, Ramírez-Camacho R, Portero F, et al Role of viral and Mycoplasma pneumoniae infection in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2000; 120: 835-9.
100. Merchant SN, Durand ML, Adams JC. Sudden deafness: is it viral? *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec*. 2008; 70: 52-60; discussion 60-62.
101. Scherer EQ, Yang J, Canis M, et al. Tumor necrosis factor- α enhances microvascular tone and reduces blood flow in the cochlea via enhanced sphingosine-1-phosphate signaling. *Stroke*. 2010; 41: 2618-24.
102. Filipo R, Covelli E, Balsamo G, et al. Intratympanic prednisolone therapy for sudden sensorineural hearing loss: A new protocol. *Acta Otolaryngol*. 2010; 130: 1209-13.
103. Herraiz C, Miguel Aparicio J, Plaza G. Vía intratimpánica en el tratamiento de patología de oído interno. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010; 61: 225-32.
104. Plaza G. Tratamiento intratimpánico en la sordera súbita idiopática: fundamentos farmacodinámicos y farmacocinéticos. En: Plaza Mayor G. Sordera súbita: Diagnóstico y tratamiento. Madrid: ERGON; 2018. p. 197-215.
105. Lamm K, Arnold W. How useful is corticosteroid treatment in cochlear disorders? *Otorhinolaryngol Nova*. 1999; 9: 203-16.

BIBLIOGRAFÍA

106. Trune DR, Shives KD, Hausman F et al. Intratympanically delivered steroids impact thousands more inner ear genes than systemic delivery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019; 128(6_suppl): 134S-138S.
107. ten Cate WJ, Curtis LM, Small GM, et al. Localization of glucocorticoid receptors and glucocorticoid receptor mRNAs in the rat cochlea. *Laryngoscope.* 1993; 103: 865-71.
108. Rarey KE, Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 115: 38-41.
109. Shimazaki T, Ichimiya I, Suzuki M, et al. Localization of glucocorticoid receptors in the murine inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111: 1133-8.
110. Alexiou C, Arnold W, Fauser C, et al. Sudden sensorineural hearing loss: does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127: 253-8.
111. Trune DR, Kempton JB. Aldosterone and prednisolone control of cochlear function in MRL/MpJ-Fas(lpr) autoimmune mice. *Hear Res.* 2001; 155: 9-20.
112. Fukushima M, Kitahara T, Uno Y, et al. Effects of intratympanic injection of steroids on changes in rat inner ear aquaporin expression. *Acta Otolaryngol.* 2002; 122: 600-6.
113. Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: Comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 122: 521-8.
114. Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol.* 2001; 22: 18-23.
115. Bird PA, Murray DP, Zhang M, et al. Intratympanic versus intravenous delivery of dexamethasone and dexamethasone sodium phosphate to cochlear perilymph. *Otol Neurotol.* 2011; 32: 933-6.
116. Saénz-Piñones JC, Villarreal IM, García-Chillerón R, et al. Intratympanic methylprednisolone for sudden sensorineural hearing loss: comprehensive reexamination of the model. *J Otolaryngol ENT Res.* 2015; 3: 00060.
117. Crane RA, Camilon M, Nguyen S, et al. Steroids for treatment of sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Laryngoscope.* 2015; 125: 209-17.

BIBLIOGRAFÍA

118. Lavigne P, Lavigne F, Saliba I. Intratympanic corticosteroids injections: a systematic review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273: 2271-8.
119. Li H, Feng G, Wang H, et al. Intratympanic steroid therapy as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Ther.* 2015; 37: 178-87.
120. Ng JH, Ho RCM, Cheong CSJ, et al. Intratympanic steroids as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss? A meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015; 272: 2777-82.
121. El Sabbagh NG, Sewitch MJ, Bezdjian A, et al. Intratympanic dexamethasone in sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis: Intratympanic Dexamethasone for SSNHL. *Laryngoscope.* 2017; 127: 1897-908.
122. Ho HG-M, Lin H-C, Shu M-T, et al. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope.* 2004; 114: 1184-9.
123. Banerjee A, Parnes LS. Intratympanic corticosteroids for sudden idiopathic sensorineural hearing loss: *Otol Neurotol.* 2005; 26: 878-81.
124. Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, et al. Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 133: 251-9.
125. Ahn JH, Han MW, Kim JH, et al. Therapeutic effectiveness over time of intratympanic dexamethasone as salvage treatment of sudden deafness. *Acta Otolaryngol.* 2008; 128: 128-31.
126. Lee JD, Park MK, Lee C-K, et al. Intratympanic steroids in severe to profound sudden sensorineural hearing loss as salvage treatment. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010; 3: 122-5.
127. Raymundo IT, Bahmad F, Barros Filho J, et al. Intratympanic methylprednisolone as rescue therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010; 76: 499-509.
128. Wu H-P, Chou Y-F, Yu S-H, et al. Intratympanic steroid injections as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Otol Neurotol.* 2011; 32: 774-9.

BIBLIOGRAFÍA

129. Li P, Zeng X-L, Ye J, et al. Intratympanic methylprednisolone improves hearing function in refractory sudden sensorineural hearing loss: A control study. *Audiol Neurotol.* 2011; 16: 198-202.
130. Wycherly BJ, Thompkins JJ, Kim HJ. Early posttreatment audiometry underestimates hearing recovery after intratympanic steroid treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Int J Otolaryngol.* 2011; 2011: 1-6.
131. Dispenza F, De Stefano A, Costantino C, et al. Sudden sensorineural hearing loss: Results of intratympanic steroids as salvage treatment. *Am J Otolaryngol.* 2013; 34: 296-300.
132. Dallan I, Fortunato S, Casani AP, et al. Long-term follow up of sudden sensorineural hearing loss patients treated with intratympanic steroids: audiological and quality of life evaluation. *J Laryngol Otol.* 2014; 128: 669-73.
133. Kordiš Š, Battelino S. The role of high dose intratympanic dexamethasone as salvage therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Int Adv Otol.* 2017; 13: 318-21.
134. Zanetti D, Di Bernardino F, Nassif N, et al. Intratympanic steroid delivery by an indwelling catheter in refractory severe sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx.* 2018; 45: 227-33.
135. Covelli E, Altabaa K, Verillaud B, et al. Intratympanic steroids as a salvage therapy for severe to profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2018; 138: 966-71.
136. Kakehata S, Sasaki A, Oji K, et al. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otol Neurotol.* 2006; 27: 604-8.
137. Fitzgerald DC, McGuire JF. Intratympanic steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007; 116: 253-6.
138. Filipo R, Attanasio G, Russo FY, et al. Intratympanic steroid therapy in moderate sudden hearing loss: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Laryngoscope.* 2013; 123: 774-8.
139. Rauch SD, Halpin CF, Antonelli PJ, et al. Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial. *JAMA.* 2011; 305: 2071-9.

BIBLIOGRAFÍA

140. Zhao D, Tong B, Wang Q, et al. A comparison of effects of systemic and intratympanic steroid therapies for sudden sensorineural hearing loss: A meta-analysis. *J Otol.* 2016; 11: 18-23.
141. Qiang Q, Wu X, Yang T, et al. A comparison between systemic and intratympanic steroid therapies as initial therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137: 598-605.
142. Lai D, Zhao F, Jalal N, Zheng Y. Intratympanic glucocorticosteroid therapy for idiopathic sudden hearing loss: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e8955.
143. Ahn JH, Yoo MH, Yoon TH, et al. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? *Laryngoscope.* 2008; 118: 279-82.
144. Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone+ high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2008; 29: 453-60.
145. Arslan N, Oğuz H, Demirci M, et al. Combined intratympanic and systemic use of steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: *Otol Neurotol.* 2011; 32: 393-7.
146. Zhou Y, Zheng H, Zhang Q, et al. Early transtympanic steroid injection in patients with poor prognosis idiopathic sensorineural sudden hearing loss. *ORL.* 2011; 73: 31-7.
147. Gundogan O, Pinar E, Imre A, et al. Therapeutic efficacy of the combination of intratympanic methylprednisolone and oral steroid for idiopathic sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 149: 753-8.
148. Lim HJ, Kim YT, Choi SJ, et al. Efficacy of 3 different steroid treatments for sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013; 148: 121-7.
149. Battaglia A, Lualhati A, Lin H, et al. A prospective, multi-centered study of the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with combination therapy versus high-dose prednisone alone: a 139 patient follow-up. *Otol Neurotol.* 2014; 35: 1091-8.

BIBLIOGRAFÍA

150. Hobson CE, Alexander TH, Harris JP. Primary treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with intratympanic dexamethasone. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 24: 407-12.
151. Gao Y, Liu D. Combined intratympanic and systemic use of steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273: 3699-711.
152. Han X, Yin X, Du X, et al. Combined intratympanic and systemic use of steroids as a first-line treatment for sudden sensorineural hearing loss: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Otol Neurotol.* 2017; 38: 487-95.
153. Redondo Martinez J. Hipoacusia súbita: nueva pauta corticoidea intratimpánica precoz. [Tesis]. [valencia]: Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universidad de Valencia; 2018.
154. Hoffman RA, Li C-LJ. Tetracaine topical anesthesia for myringotomy. *Laryngoscope.* 2001; 111: 1636-8.
155. Verdonck J, Desloovere C. Intratympanic lidocaine instillation for Menière's disease. *B-ENT.* 2011; 7(3): 157-64.
156. Plaza G, Herraiz C, De los Santos G. Miringotomía bajo anestesia tópica con fenol. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2000; 51: 553-6.
157. Freeman SRM, Iseli CE, Kerr MBA, et al. Phenol application for tympanic membrane anaesthesia. *Clin Otolaryngol.* 2008; 33: 166-7.
158. Siegel LG. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 1975; 8: 467-73.
159. Marx M, Younes E, Chandrasekhar SS, et al. International consensus (ICON) on treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018; 135(1S): S23-8.
160. Rauch SD. Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004; 37: 1061-74.
161. Yang J, Wu H, Zhang P, et al. The pharmacokinetic profiles of dexamethasone and methylprednisolone concentration in perilymph and plasma following systemic and local administration. *Acta Otolaryngol.* 2008; 128: 496-504.

BIBLIOGRAFÍA

162. Salt AN, Hartsock JJ, Hou J, Piu F. Comparison of the pharmacokinetic properties of triamcinolone and dexamethasone for local therapy of the inner ear. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 347.
163. Rousset F, Kokje VBC, Coelho MDC et al. Poly-lactic acid-based biopolymer formulations are safe for sustained intratympanic dexamethasone delivery. *Otol Neurotol.* 2019; 40: e739-46.
164. Creber NJ, Eastwood HT, Hampson AJ, et al. Adjuvant agents enhance round window membrane permeability to dexamethasone and modulate basal to apical cochlear gradients. *Eur J Pharm Sci.* 2019; 126: 69-81.
165. Rybak LP, Dhukhwa A, Mukherjea D, Ramkumar V. Local drug delivery for prevention of hearing loss. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 300.
166. Plontke SK. Diagnostics and therapy of sudden hearing loss. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Feb 19; 16: Doc05.
167. Plaza G. Novedades terapéuticas en sordera súbita. En: Plaza Mayor G. *Sordera súbita: Diagnóstico y tratamiento.* Madrid: ERGON; 2018. p. 259-67.
168. Jimenez Morales, J. Enfoque etiopatogénico de la sordera súbita idiopática. Aspectos médicos y psicosociales [Tesis]. [Sevilla]: Universidad de Sevilla; 2015.
169. López-Jurado I. Estudio de la eficacia de la oxigenoterapia hiperbárica en el tratamiento de la sordera brusca [Tesis]. [España]: Universidad de Zaragoza; 2015.
170. Lee JB, Choi SJ, Park K, et al. The efficiency of intratympanic dexamethasone injection as a sequential treatment after initial systemic steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268: 833-9.
171. Plontke SK, Löwenheim H, Mertens J, et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope.* 2009; 119: 359-69.
172. Teranishi M, Katayama N, Uchida Y, et al. Thirty-year trends in sudden deafness from four nationwide epidemiological surveys in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2007; 127: 1259-65.

BIBLIOGRAFÍA

173. Okada M, Hato N, Nishio S, et al. The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Otolaryngol.* 2017; 137(sup565): S30-3.
174. Bogaz EA, Maranhão AS de A, Inoue DP, et al. Variables with prognostic value in the onset of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015; 81: 520-6.
175. Hara JH, Zhang JA, Gandhi KR, et al. Oral and intratympanic steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018; 3: 73-7.
176. Plaza G, Herraiz C. Intratympanic Steroids for Treatment of Sudden Hearing Loss after Failure of Intravenous Therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137: 74-8.
177. Tsai Y-J, Liang J-G, Wu W-B, et al. Intratympanic injection with dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol.* 2011; 125: 133-7.
178. Lara A, Alcaraz M, Plaza G. Tratamiento sistémico corticoide en la sordera súbita idio-pática. En: Plaza Mayor G. *Sordera súbita: Diagnóstico y tratamiento.* Madrid: ERGON; 2018. p. 181-9.
179. Narozny W, Kuczkowski J, Kot J, et al. Prognostic factors in sudden sensorineural hearing loss: our experience and a review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006; 115: 553-8.
180. Aoki D, Takegoshi H, Kikuchi S. Evaluation of super-high-dose steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134: 783-7.
181. Westerlaken BO, de Kleine E, van der Laan B, Albers F. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss using pulse therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Laryngoscope.* 2007; 117: 684-90.
182. Eftekharian A, Amizadeh M. Pulse steroid therapy in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A randomized controlled clinical trial. *Laryngoscope.* 2016; 126: 150-5.
183. Nosrati-Zarenoe R, Hultcrantz E. Corticosteroid treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Randomized triple-blind placebo-controlled trial. *Otol Neurotol.* 2012; 33: 523-31.

BIBLIOGRAFÍA

184. Hultcrantz E, Nosrati-Zarenoe R. Corticosteroid treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: analysis of an RCT and material drawn from the Swedish national database. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol.* 2015; 272: 3169-75.
185. Amarillo E, Plaza G. Tratamiento intratimpánico en la sordera súbita idiopática como rescate tras fracaso del tratamiento sistémico. En: Plaza Mayor G. *Sordera súbita: Diagnóstico y tratamiento.* Madrid: ERGON; 2018. p. 217-30.
186. Xenellis J, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, et al. Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a control study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134: 940-5.
187. Carreño F, García V, Valverde J. Audífonos y generadores de ruido. En: Manrique Rodríguez M, Marco Algarra J. *Audiología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial 2014.* Madrid: CYAN, Proyectos Editoriales; 2014. p. 307-22.
188. Kordiš Š, Battelino S. The role of high dose intratympanic dexamethasone as salvage therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Int Adv Otol.* 2017; 13: 318-21.
189. Taha A, Shlamkovitch N, Abu-Eta R, et al. High dose of intratympanic steroids for sudden sensorineural hearing loss salvage. *Otol Neurotol.* 2019 Sep 6. doi: 10.1097/MAO.0000000000002386.
190. Suzuki H, Wakasugi T, Kitamura T et al. Comparison of 2 and 4 Intratympanic Steroid Injections in the Treatment of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2018; 127: 235-40.
191. Sugihara EM, Evans MA, Neumann M, Babu SC. The effect of intratympanic steroid injection frequency in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol.* 2018; 39: 688-92.
192. O'Connell BP, Hunter JB, Haynes DS. Current concepts in the management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 24: 413-9.
193. Chu CH, Chiou SR, Wang MC, et al. The efficacy of concurrent or sequential intravenous and intratympanic steroid for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol.* 2018; 23: 277-84.

BIBLIOGRAFÍA

194. Tsounis M, Psillas G, Tsalighopoulos M, et al. Systemic, intratympanic and combined administration of steroids for sudden hearing loss. A prospective randomized multicenter trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018; 275: 103-10.
195. O'Connor C, García M, Casado J. Factores pronósticos en la sordera súbita. En: Plaza Mayor G. *Sordera súbita: Diagnóstico y tratamiento*. Madrid: ERGON; 2018. p.181-9.
196. Suzuki H, Mori T, Hashida K, et al. Prediction model for hearing outcome in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011; 268: 497-500.
197. Arjun D, Neha G, Surinder K S, et al Sudden Sensorineural Hearing Loss; Prognostic Factors. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2015; 27: 355-9.
198. Uysal İÖ, Müderris T, Polat K, et al. Is the time from the onset to the treatment a prognostic indicator for hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg KBB J Ear Nose Throat*. 2015; 25: 70-6.
199. Ganesan P, Kothandaraman PP, Swapna S, et al. A retrospective study of the clinical characteristics and post-treatment hearing outcome in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Res [Internet]*. 2017 Feb 15 [cited 2019 Sep 6];7(1). Disponible en: <http://www.audiologyresearch.org/index.php/audio/article/view/168>.
200. Xie S, Qiang Q, Mei L, He C, Feng Y, Sun H, Wu X. Multivariate analysis of prognostic factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss treated with adjuvant hyperbaric oxygen therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018; 275: 47-51.
201. Bulğurcu S, Şahin B, Akgül G, et al. The effects of prognostic factors in idiopathic sudden hearing loss. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018; 22: 33-7.
202. Attanasio G, Russo FY, Di Porto E et al. Prediction of hearing recovery in sudden deafness treated with intratympanic steroids. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018; 38: 453-9.
203. Huy PTB, Sauvaget E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss is not an otologic emergency. *Otol Neurotol*. 2005; 26: 896-902.

BIBLIOGRAFÍA

204. Ayache S, Tramier B, Michel L, Strunski V. The emergency in the management of sudden hearing loss; still of present interest? A study of 109 cases of sudden deafness. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2008; 129: 259-62.
205. Muñoz-Proto F, Carnevale C, Bejarano-Panadés N, et al. Manejo de hipoacusia neurosensorial súbita en atención primaria. *SEMERGEN - Med Fam*. 2014; 40: 149-54.
206. Hughes CK, Fischer J, Esquivel CR, Laury AM. Sudden sensorineural hearing loss in the Department of Defense. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 159: 354-8.
207. Anyah A, Mistry D, Kevern E, Markiewicz K. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Average time elapsed before presentation to the otolaryngologist and effectiveness of oral and/or intratympanic steroids in late presentations. *Cureus*. 2017; 9: e1945.
208. Kang WS, Yang CJ, Shim M, et al. Prognostic factors for recovery from sudden sensorineural hearing loss: A retrospective study. *J Audiol Otol*. 2017; 21: 9-15.
209. Attanasio G, Covelli E, Cagnoni L, et al. Does age influence the success of intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden deafness? *Acta Otolaryngol*. 2015; 135: 969-73.
210. Ahmadzai N, Kilty S, Cheng W, et al. A systematic review and network meta-analysis of existing pharmacologic therapies in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *PLoS One*. 2019; 14: e0221713.
211. Yu H, Li H. Association of vertigo with hearing outcomes in patients with sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 144: 677-83.
212. Wei FQ, Wen L, Chen K, et al. Different prognoses in patients with profound sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2019; 139: 598-603.
213. Suzuki H, Kawaguchi R, Wakasugi T, et al. Efficacy of intratympanic steroid on idiopathic sudden sensorineural hearing loss: An analysis of cases with negative prognostic factors. *Am J Audiol*. 2019; 28: 308-14.
214. García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Lobo D, et al. Adverse effects of glucocorticoid therapy for inner ear disorders. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec*. 2008; 70: 271-4.

BIBLIOGRAFÍA

215. Liu YC, Chi FH, Yang TH, Liu TC. Assessment of complications due to intratympanic injections. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 2: 13-6.

ANEXOS

11 ANEXOS

11.1 ANEXO I. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



Hospital Universitario
de Fuenlabrada

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN

APR-18/07

D. Tomás Sebastián Viana, Secretario del Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado:

“Estudio retrospectivo sobre la eficacia del tratamiento con corticoide intratimpánico como rescate en la sordera súbita idiopática.”

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta dicho Estudio, y como investigador principal:

Dra. Viviana Elizabeth Amarillo Espitia
del Servicio de Otorrinolaringología
del Complejo Hospitalario La Mancha Centro

Co-Investigador: Dr. Guillermo Plaza Mayor
del Servicio de Otorrinolaringología
del Hospital Universitario de Fuenlabrada

Fuenlabrada, 16 de mayo de 2018



Firmado: D. Tomás Sebastián Viana
Secretario Técnico CEI

11.2 ANEXO II. CUADERNO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Numero asignado de paciente: _____

Fecha de diagnóstico: ___/___/___

Fecha de inicio de los síntomas: ___/___/___

Fecha de nacimiento: ___/___/___

Sexo: Femenino: ___ Masculino ___

Síntomas asociados:

Tinnitus: _____ Vértigo: _____

Antecedentes:

Otológicos: Hipoacusia previa conocida: ___, Enf. De Ménière: _____, Cirugía otológica
previa: ___ otro: ___ Cual?: _____

HTA: ___ DM: ___ ICTUS: ___ cardiopatía o coronariopatía: _____ Enfermedad inmuni-
taria: _____

Fármacos: _____

Fumador: Si: _____ No: _____

Exploración:

Otoscipoa normal: si ___ no: _____

Timpanograma Curva: Tipo A: ___ Tipo As: ___ Tipo Ad: ___ Tipo B: _____ Tipo C: _____

Pruebas complementarias:

Analítica (se marca con una X el valor alterado:

Hemograma ___, VSG ___, ANAS ___, anti-dsDNA ___, Anti-Ro ___, Factor
reumatoide ___, complemento C3 ___ y C4 ___, subpoblaciones linfocitarias
CD4+ ___ y CD8+ ___, anticuerpo anticardiolipina IgG ___ e IgM ___, serolo-
gía luética VDRL ___ y FTAabs ___, CMV IgM ___ IgG ___, VEB anti AgCV-
IgM ___ IgG _____.

RMN: Normal _____ Anormal: _____ Hallazgos: _____

ANEXOS

Tratamiento sistémico inicial:

Vía: Oral: _____ Intravenosa: _____

Corticoide utilizado:

Prednisona _____ Metilprednisolona _____ Deflazacort: _____

Otro: _____

Dosis: _____

Fecha inicio tratamiento: ___/___/___

Fecha fin de tratamiento: ___/___/___

Efectos secundarios: _____

Tratamiento IT de rescate:

Fecha 1º Infiltración: ___/___/___

Fecha 2ª infiltración: ___/___/___

Fecha 3º infiltración: ___/___/___

Corticoide utilizado:

Hidrocortisona _____ Metilprednisolona _____ Dexametasona: _____

Otro: _____

Dosis: _____ mg _____ cc

Efectos secundarios: _____

ANEXOS

Audiometrías:

Diagnóstico: Fecha: ____/____/____

- Oído sano: Derecho ____ Izquierdo: ____
 - Via aérea: 250 Hz: ____ dB, 500 Hz: ____ dB, 1000 Hz: ____ dB, 2000Hz ____ dB, 4000 Hz ____ dB y 8000 Hz ____ dB.
 - PTA: _____.
 - Via ósea: dB, 500 Hz: ____ dB, 1000 Hz: ____ dB, 2000Hz ____ dB, 4000 Hz ____ dB
- Oído afecto: Derecho ____ Izquierdo: ____
 - Via aérea: 250 Hz: ____ dB, 500 Hz: ____ dB, 1000 Hz: ____ dB, 2000Hz ____ dB, 4000 Hz ____ dB y 8000 Hz ____ dB.
 - PTA: _____.
 - Via ósea: dB, 500 Hz: ____ dB, 1000 Hz: ____ dB, 2000Hz ____ dB, 4000 Hz ____ dB

7º Día: Fecha: ____/____/____

- Oído afecto: Derecho ____ Izquierdo: ____
 - Via aérea: 250 Hz: ____ dB, 500 Hz: ____ dB, 1000 Hz: ____ dB, 2000Hz ____ dB, 4000 Hz ____ dB y 8000 Hz ____ dB.
 - PTA: _____.
 - Via ósea: dB, 500 Hz: ____ dB, 1000 Hz: ____ dB, 2000Hz ____ dB, 4000 Hz ____ dB

1º infiltración: Fecha: ____/____/____

ANEXOS

- Oído afecto: Derecho ___ Izquierdo: ___
 - Via aérea: 250 Hz: ___dB, 500 Hz: ___dB, 1000 Hz: ___dB, 2000Hz ___dB, 4000 Hz ___dB y 8000 Hz ___dB.
 - PTA: _____.
 - Via ósea: dB, 500 Hz: ___dB, 1000 Hz: ___dB, 2000Hz ___dB, 4000 Hz ___dB

6 meses: Fecha: ___/___/___

- Oído afecto: Derecho ___ Izquierdo: ___
 - Via aérea: 250 Hz: ___dB, 500 Hz: ___dB, 1000 Hz: ___dB, 2000Hz ___dB, 4000 Hz ___dB y 8000 Hz ___dB.
 - PTA: _____.
 - Via ósea: dB, 500 Hz: ___dB, 1000 Hz: ___dB, 2000Hz ___dB, 4000 Hz ___dB

2 años: Fecha: ___/___/___

- Oído afecto: Derecho ___ Izquierdo: ___
 - Via aérea: 250 Hz: ___dB, 500 Hz: ___dB, 1000 Hz: ___dB, 2000Hz ___dB, 4000 Hz ___dB y 8000 Hz ___dB.
 - PTA: _____.
 - Via ósea: dB, 500 Hz: ___dB, 1000 Hz: ___dB, 2000Hz ___dB, 4000 Hz ___dB

11.3 ANEXO III. PUBLICACIONES DE LA DOCTORANDA SOBRE EL TEMA

11.3.1 ARTÍCULO PUBLICADO EN REVISTA INDEXADA EN LA JCR.

Acta Oto-Laryngologica

Intratympanic steroids for combined treatment of idiopathic sudden hearing loss: when is it too late?

Elizabeth Amarillo, Andres Navarro, Estefania Hernández-García & Guillermo Plaza

To cite this article: Elizabeth Amarillo, Andres Navarro, Estefania Hernández-García & Guillermo Plaza (2019): Intratympanic steroids for combined treatment of idiopathic sudden hearing loss: when is it too late?, Acta Oto-Laryngologica

Published online: 24 May 2019.

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1614222>

RESEARCH ARTICLE



Intratympanic steroids for combined treatment of idiopathic sudden hearing loss: when is it too late?

Elizabeth Amarillo^{a,b}, Andres Navarro^c, Estefania Hernández-García^{b,c} and Guillermo Plaza^{b,c}

^aOtolaryngology Department, Complejo Hospitalario La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Spain; ^bRey Juan Carlos University, International doctoral school. Madrid, Spain; ^cOtolaryngology Department, Fuenlabrada University Hospital. Fuenlabrada, Spain

ABSTRACT

Background: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL) requires early treatment.

Objective: To describe our experience on intratympanic steroid treatment (ITS) of ISSNHL analyzing the delay to start therapy as prognostic factor.

Material and methods: We perform a retrospective study on ISSNHL treated with systemic steroids without full recovery on PTA (pure tone average) according to Siegel criteria. They were divided into two different groups: one group that additionally received ITS as combined therapy (treatment group), and another without it (control group). We analyzed the hearing recovery at 6 months and 2 years, and the influence of the delay to start ITS in the recovery.

Results: After ITS was added, further complete recovery was achieved in 10 patients of the treatment group. After 6 months, PTA improvement in the treatment group was 10.84 dB, compared to 1.13 dB in the control group ($p < .0001$). Nevertheless, patients starting such combination of oral steroids and ITS within 8 days of diagnosis had an additional gain of 15 dB in the first 6 months, that increased to 19.17 dB after 24 months ($p < .022$).

Conclusions: When ITS was added within the first 8 days, a significantly better and more stable response was obtained.

ARTICLE HISTORY

Received 26 March 2019

Accepted 28 April 2019

KEYWORDS

Intratympanic; corticosteroids; sudden; sensorineural; hearing loss; idiopathic

Introduction

Idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL) usually presents as an acute unilateral deafness, with an abrupt onset, generally within 3 days, of more than 30-dB hearing loss at three consecutive frequencies. The etiology of ISSNHL remains unknown, but viral infection, vascular compromise, and immunologic diseases are the most discussed causes. The treatment of ISSNHL remains controversial and different approaches have been suggested: steroids, vasodilator, antiviral agents, diuretics, and low-salt diets. Nevertheless, the spontaneous recovery rate without treatment ranges from 30% to 60%, most resolving within two weeks after onset [1].

As a result of its anti-inflammatory effect, systemic steroid therapy is currently the mainstay of the treatment for ISSNHL. Despite oral or intravenous steroid therapy for two weeks, ~30–50% of patients show no response [1]. Based on animal studies, intratympanic steroid treatment (ITS) have been proposed as rescue treatment for ISSNHL [2,3]. They allow introducing steroids through the tympanic membrane, resulting in reduced systemic steroid toxicity and higher perilymph steroid level selectively [2–5].

However, it is controversial when ITS should be started. First, it was used as a rescue therapy when systemic treatments failed [4,5]. Then, some authors promoted its use as

first-line therapy in all ISSNHL cases, as standing alone treatment [6–8]. Finally, several authors have reported their use as a combined therapy in ISSNHL, with consistent results in several meta-analysis [9–14].

The purpose of this study is to evaluate the effect of adding ITS to oral steroids in patients with ISSNHL, analyzing several prognostic factors, mainly the delay to start such combined therapy.

Material and methods

This retrospective study has involved 125 consecutive patients, affected by unilateral ISSNHL, enrolled between January 2006 and December 2014, presenting with ISSNHL at a University hospital. The present study was approved by our Institutional Review Board.

We collected demographic and clinic variables to determine possible risk factors, including a complete clinical history, physical and audiological examination, syphilis serology, autoimmune antibody test, and magnetic resonance imaging, that were all negative. Patients were excluded if ISSNHL might be caused by infection, trauma, Meniere's disease, tumors, and autoimmune diseases. In addition, we searched for the delay to start ITS.

Table 1. Siegel's criteria used to define audiological improvement in ISSNHL.

Complete recovery	Final hearing level better than 25 dB
Partial recovery	More than 15 dB of gain, final hearing 25–45 dB
Slight improvement	More than 15 dB of gain, final hearing poorer than 45 dB
No recovery	Less than 15 dB of gain, final hearing poorer than 75 dB

The standard assessment included pure tone and impedance audiometry. Pure-tone average (PTA) was calculated as the average of the thresholds at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 8 kHz. We registered tonal audiometry at different time intervals: at diagnosis, seven days after having established systemic steroids treatment, a month after initiating ITS, at six months and two years. The audiological variations were assessed according to Siegel's criteria (Table 1).

All cases were initially treated with oral steroids, with 1 mg/Kg/day of methylprednisolone per day during 5 days, followed by descending doses during a total of 30 days. Rest, stop smoking, and low-salt diet were also advised. Those cases presenting with vertigo or showing PTA worse than 70 dB were also treated with intravenous methylprednisolone according to the Spanish ISSNHL consensus. After systemic therapy, 16 patients achieved complete response according to Siegel criteria, and did not require any further treatment, as previously reported.

Those systemic failures that did not recover hearing completely (109 patients), showing less than 25 dB of PTA, were offered ITS, simultaneous to oral steroid descending doses. However, only 76 patients (60.8%) accepted ITS, and then became the *treatment group*, whereas the other 33 cases became the *control group*. Time lapse between the onset of systemic steroids and the start of ITS were analyzed.

ITS was performed at supine position under a microscope. After confirming an intact tympanic membrane, local anesthesia was achieved with topical phenol (88% phenol, prepared by our Pharmacy Unit). Using a 22-gauge spinal needle and 1-ml syringe, a posteroinferior puncture was made for perfusion. Methylprednisolone (40 mg/ml) was instilled through this site in the amount of 0.3–0.5 ml. The patient was instructed to avoid swallowing or moving in the supine position with the head tilted 45° to the healthy side for 15 min.

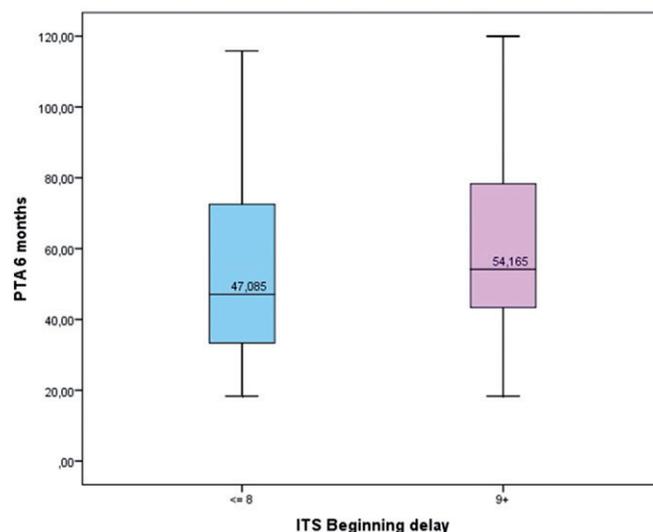
Statistical analysis was done after SPSS 23.0, with a .05 significance. Qualitative variables were compared with X^2 and McNemar test, whereas quantitative ones were done with t Student and Wilcoxon nonparametric test, as required. Using multinomial logistic regression different factors confounders that could influence the results were analyzed, such factors are: the presence of tinnitus or vertigo, high blood pressure, smoking, or diabetes mellitus.

Results

At diagnosis of ISSNHL, initial mean PTA was 72.25 dB (SD: 22.85). When analyzed by groups, in the control group initial PTA was 68.1 dB (SD: 3.87), while in the treatment group it was 74.0 dB (SD: 2.64), a non-significant difference ($p > .05$).

Table 2. Multinomial logistic regression after ISSNHL.

	RR	p	CI 95%
Recovery ITS	8.52	<.05	1.04–70.61
Smoke	0.34	.66	0.11–1.07
Intravenous treatment	3.33	.063	0.93–11.84
Tinnitus	0.30	.056	0.09–1.03
High blood pressure	0.55	.49	0.10–2.93
DM	2.54	.421	0.26–24.73
Vertigo	0.81	.827	0.12–5.25

**Figure 1.** Final PTA after 6 months of ITS. Left bar shows cases having ITS within 8 days of diagnosis, right bar shows cases treated after 9 days, a non-significant difference.

After systemic steroid administration, PTA obtained in the control group was 53.13 dB (SD: 4.25) and 66.11 dB (SD: 2.67) in the treatment group, demonstrating a significant difference ($p < .01$), that suggests that worse cases were more prone to accept ITS.

Of those 109 failures after systemic treatment, only 76 patients (60.8%) accepted the ITS procedure. Time lapse between onset of systemic corticosteroids and the start of intratympanic treatment varied from 5 to 15 days from the day of diagnosis.

After ITS treatment, the averaged of dB recovered in the treatment group was 10.84 dB (SD: 1.72). On the other hand, the averaged improvement obtained in the control group was 1.13 dB (SD: 1.47). This difference was statistically significant ($p < .0001$), and consistent between audiometries at first month and after 6 months. From these 76 patients who received ITS, 10 (13.15%) obtained a complete recovery, with an average gain of 21.5 dB after 6 months. None of the patients in the control group obtained a full recovery.

In addition, by analyzing the results obtained on the audiometry under Siegel criteria after 6 months of diagnosis, using multinomial logistic regression, a resultant relative risk (RR) of 8.52 (CI: 95% 1.03–70.61, $p < .05$) in the treatment group treated with ITS was obtained, while other variables were non-significant (Table 2).

Statistical non-parametric test confirmed that onset of ITS after 8 days was related to shorter hearing improvement: 15 dB vs. 7 dB on average (Figure 1) after 6 months, but without statistical significance ($p = .503$). However, the

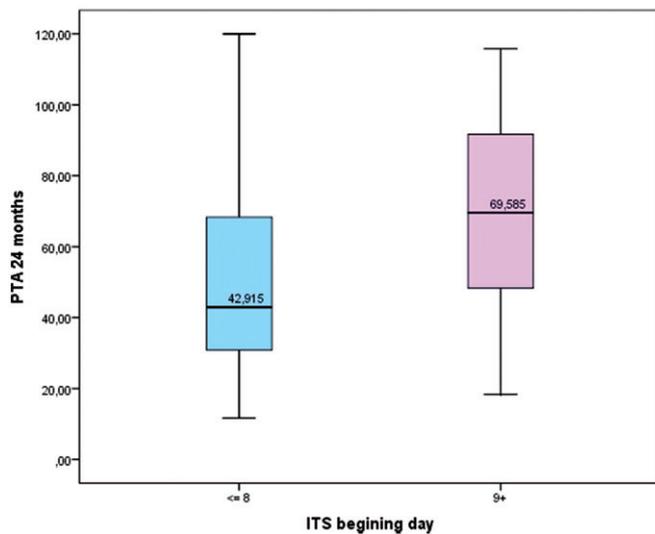


Figure 2. Final PTA after 24 months of ITS. Left bar shows cases having ITS within 8 days of diagnosis, right bar shows cases treated after 9 days, a significant difference.

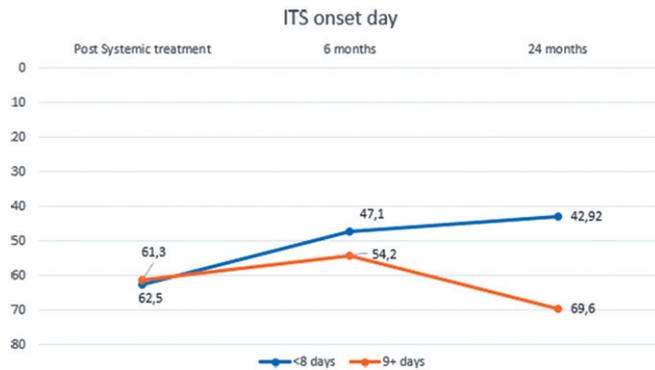


Figure 3. Evolution of PTA after ITS treatment. Blue line shows cases treated with ITS within the first 8 days after diagnosis, and red line shows those treated later than 9 days.

hearing improvement increased 4.17 additional dB at the two-year control audiometry when ITS had been started before 8 days, with a statistical significance in Mann Whitney $p=0.022$ (Figure 2).

In summary, from an initial population of 125 cases, systemic steroid treatment achieved complete recovery of hearing in 16 cases (12.8%), whereas combining oral steroids and ITS allowed an additional mean hearing recovery of 15 dB in the first 6 months, that increased to a total of 19.17 dB after 24 months (Figure 3). Nevertheless, after ITS complete recovery following Siegel's criteria was achieved in 10 further patients, given a total of complete recovery cases of 26 out of 125 patients (20.8%).

No relevant secondary effects were reported after a total of intratympanic injections. Burning sensation and pain were minimal when methylprednisolone was instilled, and there were 3 cases of perforated eardrum.

Discussion

For many years, systemic steroid therapy has been widely used for the treatment of ISSNHL [1]. More recently,

various reports and meta-analysis on the effect of ITS in ISSNHL have been published showing optimal results when combining both regimens [14]. Most authors use such combined treatment since the first moment of diagnosis, because the delay to establishment of treatment has been shown to be a very important prognostic factor in ISSNHL [1,13].

In 2008, Battaglia et al. [7] were the first to show that combined treatment obtained better results, and later confirmed these good results in a multicentric study [12]. Later, some randomized controlled trials have shown that combining oral and intratympanic steroids result in better audiologic recovery of most patients, as summarized in the meta-analysis by Han et al. [14]. This study included 14 studies, they showed how the combined treatment is associated to better hearing results, with a significant odds ratio (OR) of 2.5 (95%CI: 1.95–2.1) and a mean difference in dB of 13 (95%CI: 9.24–16.77). Our results are similar after 6 months, but even better after 24 months (19.17 dB improvement), as compared to those cases only treated orally.

Nevertheless, in our Public Health System most patients are first screened through Primary Care, and therefore frequently treated only orally during the first days [15]. Only once they are evaluated thoroughly at ENT Departments, intratympanic treatment may be added. This usually happens several days after initial diagnosis and start of oral treatment. Our work shows how this regimen can be very useful [15,16]. It may avoid unnecessary injections for those oral responders, which may also include spontaneous improvements during the first five days. Furthermore, it also results in improving the total number of patients achieving a complete recovery and a partial recovery. Our work showed that 16 cases improved before ITS was offered, thus avoiding unnecessary ITS. Also, we showed that adding ITS to oral treatment obtained better hearing results eight times more than when they were not combined.

However, a delay of more than 7 days before starting treatment of ISSNHL has been reported to lead to a significantly worse hearing outcome. In a previous work, we reported that starting rescue ITS after 7 days was related to shorter hearing improvement [17]. As shown in this study and the literature, adding intratympanic steroid injections to oral therapy is very useful as primary treatment of ISSNHL, if done within the first week after diagnosis [7,12,14].

Attanasio et al. [18] have shown how, on average, each day of delay from the onset of hearing loss to the beginning of ITS decreases the probability of success by 2–3%. Hara et al. [19] have found that an earlier time-to-treatment was statistically correlated towards improved outcomes. As time-to-treatment increased by each day, change in PTA decreased by 0.324 (95% CI: 0.12–0.52). Similarly, we have found that earlier combined treatment increased hearing recovery, and this effect was more intensive in the long term.

Nevertheless, it is not totally clear whether this effect is actually from the natural pathophysiological course of

ISSNHL, a concurrent effect of the combined therapy or a delayed effect of systemic steroid previous treatment. Having a control group that did not receive such combined therapy allowed us to show its direct benefit most related to ITS.

Although this a retrospective study, these favorable results suggest us to recommend treating every ISSNHL with ITS, if the hearing improvement is not achieved shortly after an oral regimen of steroids is started, as combined therapy. Future controlled studies will allow confirming these findings.

Conclusion

In our series, combined treatment with systemic and intratympanic steroids enhanced the hearing recovery in patients with ISSNHL. When ITS were added within the first 8 days after diagnosis, a significantly better and more stable response was obtained.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

References

- [1] Rauch SD. Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37:1061–1074.
- [2] Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope.* 1999;109:1–17.
- [3] Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol.* 2001;22:18–23.
- [4] Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, et al. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope.* 2007;117:3–15.
- [5] Moon IS, Lee JD, Kim J, et al. Intratympanic dexamethasone is an effective method as a salvage treatment in refractory sudden hearing loss. *Otol Neurotol.* 2011;32:1432–1436.
- [6] Kakehata S, Sasaki A, Oji K, et al. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otol Neurotol.* 2006; 27:604–608.
- [7] Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2008;29:453–460.
- [8] Qiang Q, Wu X, Yang T, et al. A comparison between systemic and intratympanic steroid therapies as initial therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2017;137:598–605.
- [9] Park MK, Lee CK, Park KH, et al. Simultaneous versus subsequent intratympanic dexamethasone for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145: 1016–1021.
- [10] Gundogan O, Pinar E, Imre A, et al. Therapeutic efficacy of the combination of intratympanic methylprednisolone and oral steroid for idiopathic sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149:753–758.
- [11] Lim HJ, Kim YT, Choi SJ, et al. Efficacy of 3 different steroid treatments for sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148: 121–127.
- [12] Battaglia A, Lualhati A, Lin H, et al. A prospective multi-centered study of the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with combination therapy versus high-dose prednisone alone: a 139 patient follow-up. *Otol Neurotol.* 2014;35: 1091–1098.
- [13] Hobson CE, Alexander TH, Harris JP. Primary treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with intratympanic dexamethasone. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 24:407–412.
- [14] Han X, Yin X, Du X, Sun C. Combined intratympanic and systemic use of steroids as a first-line treatment for sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Otol Neurotol.* 2017;38:487–495.
- [15] Herrera M, García Berrocal JR, García Arumí A, et al. Actualización del consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita idiopática [Consensus update about idiopathic sudden hearing loss diagnosis and treatment]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018. doi:10.1016/j.otorri.2018.04.010
- [16] Amarillo E, Hernando M, Eisenberg G, et al. Eficacia del corticoide intratimpánico como tratamiento de rescate en sordera súbita neurosensorial idiopática [Intratympanic steroids as rescue treatment in idiopathic sudden hearing loss]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018. doi:10.1016/j.otorri.2018.04.009
- [17] Plaza G, Herraiz C. Intratympanic steroids for treatment of sudden hearing loss after failure of intravenous therapy. *Otolaryngol Head Neck Surgery.* 2007;137:74–78.
- [18] Attanasio G, Covelli E, Cagnoni L, et al. Does age influence the success of intra-tympanic steroid treatment in idiopathic sudden deafness? *Acta Otolaryngol.* 2015;135:969–973.
- [19] Hara JH, Zhang JA, Gandhi KR, et al. Oral and intratympanic steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018;3:73–77.

11.3.2 ARTÍCULO PUBLICADO REVISTA INDEXADA EN SJR.

Acta Otorrinolaringol Esp. 2018

Eficacia del corticoide intratimpánico como tratamiento de rescate en sordera súbita neurosensorial idiopática

Elizabeth Amarillo, Mónica Hernando, Gustavo Eisenberg, Mónica Granda y Guillermo Plaza

Recibido el 1 de febrero de 2018; aceptado el 18 de abril de 2018

To link to this article: <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2018.04.009>



ARTÍCULO ORIGINAL

Sordera súbita: encuesta nacional en España



Elizabeth Amarillo^a, Estefanía Hernández-García^a, Mayte Herrera^a,
José Ramón García Berrocal^b, Ana García Arumí^c, Enrique Durio^d y Guillermo Plaza^{a,*}

^a Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^b Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

^c Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona España

^d Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Getafe Getafe, Madrid, España

Recibido el 17 de diciembre de 2014; aceptado el 25 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 19 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Sordera súbita;
Criterios
diagnósticos;
Tratamiento;
Encuesta

Resumen

Introducción: El objetivo de nuestro estudio es identificar las actitudes diagnósticas y terapéuticas que se llevan a cabo en los diferentes servicios de otorrinolaringología (tanto de ámbito privado como público) en España con respecto a la sordera súbita. Esto permitirá establecer una base que ayude a generar un nuevo consenso a nivel nacional, unificando criterios para el tratamiento, diagnóstico y seguimiento de esta patología.

Material y métodos: Se realizó una encuesta anónima por Internet, dirigida a otorrinolaringólogos españoles a nivel nacional (n=2.029 especialistas afiliados a la SEORL), recopilando en 33 preguntas diferentes aspectos en relación a los criterios diagnósticos, pruebas complementarias, pautas de tratamiento y factores pronósticos en la sordera súbita, según los diferentes protocolos instaurados y experiencia de los participantes en la encuesta.

Resultados: Participaron 293 otorrinolaringólogos españoles de forma anónima (14% del total). Respecto a criterios diagnósticos, destaca el requerimiento de confirmar una hipoacusia neurosensorial (91,1%), de inicio en menos de tres días (75%) y afectación de tres frecuencias consecutivas (76,4%). Más de la mitad de los participantes solicitan resonancia magnética de CAI/APC (68,7%), y el 88,2% utiliza contraste con gadolinio en esta prueba. El factor pronóstico que se consideró con mayor frecuencia en la encuesta fue la demora hasta inicio del tratamiento con un 84,8%. Respecto al tratamiento empleado en casos primarios, la gran mayoría de los encuestados (99,7%) coinciden en la administración de corticoides. La vía oral es la más utilizada (66%), seguida de la administración intravenosa (29,6%), e intratimpánica (1,4%). El 92% no han tenido complicaciones mayores con el tratamiento corticoide sistémico. La vía intratimpánica es empleada en un 70% como rescate en fracasos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gplaza.hflr@salud.madrid.org (G. Plaza).

KEYWORDS

Sudden deafness;
Diagnostic criteria;
Treatment;
Survey

Conclusiones: En España, existe actualmente una importante disparidad en el uso de los medios diagnósticos en la sordera súbita y un mayor acuerdo en el uso de corticoides como su tratamiento. Sería necesario implementar medidas que permitan un mejor abordaje, homogéneo y consensuado de esta patología.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. Todos los derechos reservados.

Sudden hearing loss: National survey in Spain**Abstract**

Introduction: The objective of our study was to identify the diagnostic and therapeutic approaches in the different ENT Departments of Spain with respect to sudden deafness. We wanted to establish a basis to help to create a new nation-wide consensus, unifying treatment, diagnostic and follow-up criteria for this disease.

Methods: We carried out an anonymous Internet survey, addressing Spanish ENT doctors nationwide (n = 2,029), gathering in 33 questions different aspects about diagnostic criteria, additional tests, treatment procedures and prognostic factors in sudden deafness, according to the different protocols and experience of the participants in the survey.

Results: A total of 293 Spanish ENT doctors (14%) took part anonymously. In relation to diagnostic criteria, the most noteworthy was the requisite of a confirmed neurosensorial loss (91.1%) followed by "initiated in less than three days" (75%) and 3 consecutive frequencies affected (76.4%). More than half of the participants requested an MRI of the IAC/CPA (68.7%) and 88.2% used gadolinium in this test. The prognostic factor most frequently considered was delay in commencement of treatment onset (84.8%).

As far as treatment of primary deafness, most of the responders agreed on the use of corticosteroids (99.7%). Oral administration was the most widely used (66%), followed by intravenous (29.6%) and intratympanic (1.4%) administration. Ninety-two percent had not had any major complications with systemic steroids. Intratympanic treatments were used by 70% of responders for rescue in failure.

Conclusions: In Spain there is currently a significant disparity of concepts regarding the diagnosis of sudden deafness, and more agreement as to using steroids as their treatment. This highlights the need to implement measures to promote a better approach, which would be homogeneous and consensual, to this condition.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial. All rights reserved.

Introducción

Tal como quedaba definido en el consenso sobre sordera súbita idiopática (SSI) que fue publicado en 2011¹, se considera como aquella hipoacusia neurosensorial o perceptiva de inicio súbito, en menos de 72 horas, con pérdida de más de 30 dBs, al menos en tres frecuencias consecutivas de la audiometría tonal, sin otros antecedentes otológicos previos. Dicho concepto es compartido por los otros consensos y guías clínicas recientemente publicados, como el norteamericano², o recientemente actualizados como el alemán³.

Sin embargo, no todos los autores en su epidemiología este concepto, lo que provoca diferencias en su epidemiología, ni en todos los lugares hay el mismo conocimiento o difusión del mismo entre los sanitarios y la población general^{1,4}. Así, en Japón, en donde se cuenta con una base de datos multicéntrica con más de 4.753 pacientes con SSI, según un trabajo publicado en 2014⁵, la incidencia de esta patología alcanza a 60 pacientes por 100.000 habitantes y año. Sin

embargo, esta incidencia es menor en Estados Unidos, donde es estimada en 27 casos por 100.000 habitantes y año, si bien puede llegar a ser de 77 casos por cada 100.000 habitantes y año en pacientes mayores de 65 años⁶. Por ahora, no hay datos al respecto en España.

Estas diferencias son aún más marcadas en cuanto al enfoque diagnóstico y al protocolo terapéutico. Esto ha quedado bien reflejado en varias encuestas publicadas sobre las pautas médicas más habituales entre los otorrinolaringólogos de diversos países como Reino Unido⁷ o Estados Unidos⁸. Como respuesta a la etiología más aceptada, que es la autoinmune⁹, si bien los corticoides son la terapia de más aceptada, y la vía de administración, el tipo de corticoide, la dosis y pautas administradas, varían de manera importante entre los diferentes servicios de otorrinolaringología¹⁰.

Por otra parte, se ha descrito en la literatura la existencia de recuperación espontánea de la SSI, e incluso se han publicado estudios en los cuales no se encuentran diferencias significativas entre la recuperación auditiva obtenida en

pacientes tratados y aquellos en los que se decidió abstención terapéutica o placebo, lo que podría estar en relación con este fenómeno^{2,8,11}. Esto sugiere la necesidad de realizar mayores estudios clínicos para demostrar la eficacia de los tratamientos actualmente utilizados.

Por tanto, a pesar de los consensos publicados, la persistencia de falta de uniformidad en los criterios diagnósticos y el tratamiento instaurado en la SSI pone de relieve la necesidad de formalizar e implementar protocolos de práctica clínica basados en la evidencia¹⁻³, así como la necesidad de formar a los médicos de atención primaria en el reconocimiento de esta patología, ya que son ellos los que determinan la mayor o menor demora hasta el diagnóstico^{1,12}.

Para ello, mediante una encuesta anónima dirigida a otorrinolaringólogos españoles a nivel nacional, nuestro objetivo es conocer el estado actual en España para elaborar un nuevo consenso nacional sobre el diagnóstico y tratamiento de la SSI.

Material y métodos

Como preparación a la renovación del consenso nacional en el diagnóstico de la SSI, el grupo de trabajo que desarrolló el publicado en 2011 decidió elaborar una encuesta sobre el diagnóstico y tratamiento de la SSI en España y difundirla entre los especialistas españoles para poder recoger la opinión del mayor número posible de especialistas en Otorrinolaringología en todo el territorio nacional en aras al mayor consenso posible.

Tomando como referencia algunas encuestas ya realizadas en otros países, como en Reino Unido o EE UU., se elaboró una primera versión de la encuesta que fue evaluada por 15 especialistas en Otorrinolaringología para su crítica y mejora.

La versión final de la encuesta, disponible en el enlace de Internet: http://www.ifmec.com/images/cursos/Sordera_sbta_en_Espaa_2014.pdf, incluía 33 preguntas sobre la SSI. Tras unas primeras preguntas orientadas a determinar el carácter demográfico de los respondedores, el resto se referían al concepto, la incidencia, las pruebas complementarias, los factores pronósticos y el tratamiento de la SSI. La mayoría de las preguntas eran de respuesta única, si bien otras incluían opciones multirespuesta o textos abiertos, con la idea de recoger la máxima y la más diversa información posible.

Con el objetivo de obtener el mayor número de respuestas y preservar el carácter anónimo de las mismas, se diseñó la encuesta a través del portal de Internet E-ENCUESTA que permite su difusión online, su explotación estadística y su carácter anónimo.

Una vez preparada, gracias a la colaboración de la Sociedad Española de Otorrinolaringología, entre el 15 de septiembre y el 1 de noviembre de 2014, se enviaron tres sucesivos correos electrónicos a todos los otorrinolaringólogos españoles que suscriben de la misma o mediante un correo electrónico vigente, con una muestra total de 2.029 especialistas. En dichos mensajes, se ofrecía un enlace online a la encuesta para ser contestada en 10-15 minutos de forma anónima.

Las respuestas fueron remitidas de forma automática al servidor de E-ENCUESTA, a través de un sistema de recolección de datos y posteriormente transferidas a una base de datos de Excel, que permite su explotación y análisis descriptivo.

Resultados

Se realizó una encuesta anónima a través de Internet a la cual respondieron 293 otorrinolaringólogos españoles (14% del total encuestados) que trabajan en el ámbito público y/o privado (fig. 1A). La experiencia en el tratamiento de pacientes con SSI, incluyendo los años de residencia, fue superior a 10 años en el 65% de los encuestados (fig. 1B).

Respecto a cuántos pacientes con SSI se atendían cada año en los centros a los que pertenecen los participantes, el 50% atiende entre 5 y 15, el 24,3% atiende entre 16 y 30 pacientes al año, entre 31 y 50 en el 11,1%, más de 50 pacientes en el 3,1% y menos de 5 en el 11,5% de los casos.

A la pregunta de *¿encuentra útil el consenso sobre SSI que fue publicado en Acta Otorrinolaringológica Española en 2011?*, el 92% respondió afirmativamente. De estos, el 73,7% afirmó seguir las recomendaciones de dicho consenso en su centro, mientras que el resto reconoció que no las seguían.

El 48,9% de los participantes creían que es necesario revisar los criterios para el diagnóstico de una SSI. Así, respecto a las características necesarias para dicho diagnóstico, la mayoría de los encuestados eligieron varias de las opciones (fig. 2A), destacando con el 91,1% la presencia de hipoacusia neurosensorial, seguida del inicio en menos de tres días (75%), afectación de tres frecuencias consecutivas (76,4%) y umbral auditivo peor a 30 dBs (62,3%).

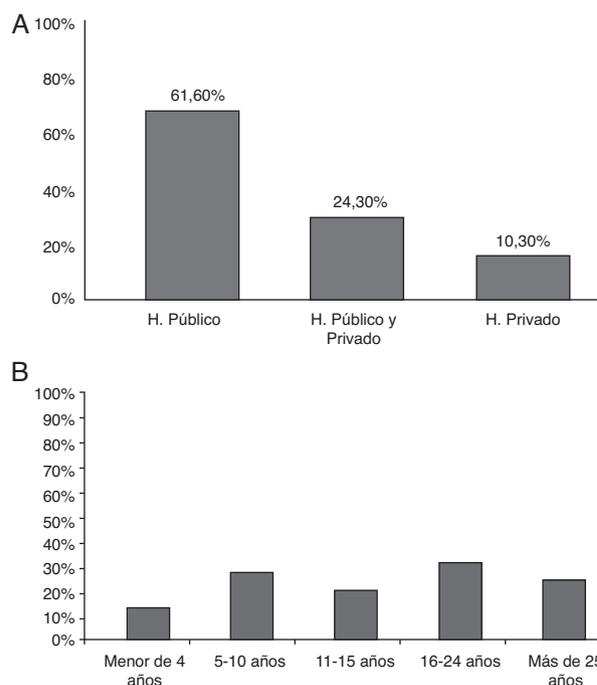


Figura 1 A) Distribución por hospitales. B) Experiencia de los encuestados.

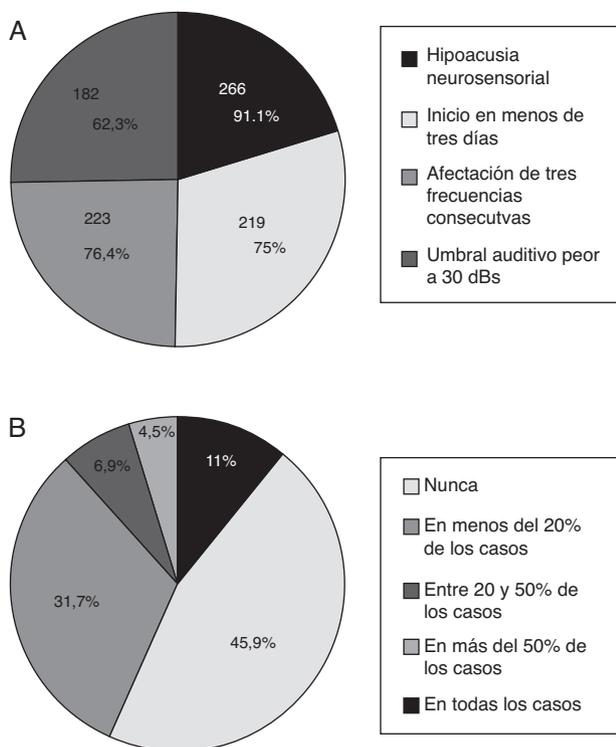


Figura 2 A) Características necesarias para el diagnóstico de la SSI. B) Realización de audiometría verbal en el diagnóstico de la SSI.

Dentro de los comentarios libres a esta pregunta se encontraron respuestas como la presencia de distorsión auditiva y taponamiento, afectación de RM de menos de tres frecuencias consecutivas, afectación de RM de menos de tres frecuencias consecutivas, afectación de RM de menos de tres frecuencias consecutivas e inicio súbito aunque hayan transcurrido más de 3 semanas desde el inicio de los síntomas y la consulta.

Ante una SSI, además de verificar que la otoscopia es normal, el 78,6% de los encuestados realizó acumetría sistemáticamente. Una vez verificada la hipoacusia neurosensorial en la audiometría tonal, el 45,9% de los participantes nunca realizaba audiometría verbal, el 31,7% lo hacen en menos del 20% de los casos, el 6,9% realizaban audiometría verbal entre 20 y 50% de los casos, 4,5% en más del 50% de los casos y solo el 11% en todos los casos (fig. 2B).

Respecto a pruebas complementarias como potenciales evocados, videonistagmografía, electrococleografía, y VEMP, el 42,3% no realizaban ninguna de las anteriores. Los potenciales evocados, la VNG y VEMP fueron solicitados por el 24,5, 8 y 1% de los participantes respectivamente.

Ninguno se apoyaba en la electrococleografía como prueba complementaria.

A su vez, el 48,8% solicitaban hemograma, bioquímica general, coagulación y perfil autoinmune básico incluyendo ANA antes de iniciar el tratamiento de una sordera súbita en su práctica habitual; el 26,4% solicitaba solo hemograma, bioquímica general y coagulación; el 7,2% perfil autoinmune avanzado con pruebas como el Ag HS70; sin embargo, hasta un 27,1% de los encuestados no pedían ninguna analítica previa al tratamiento. El 91,2% de los otorrinolaringólogos encuestados consideraban que no es útil determinar el fibrinógeno en una sordera súbita.

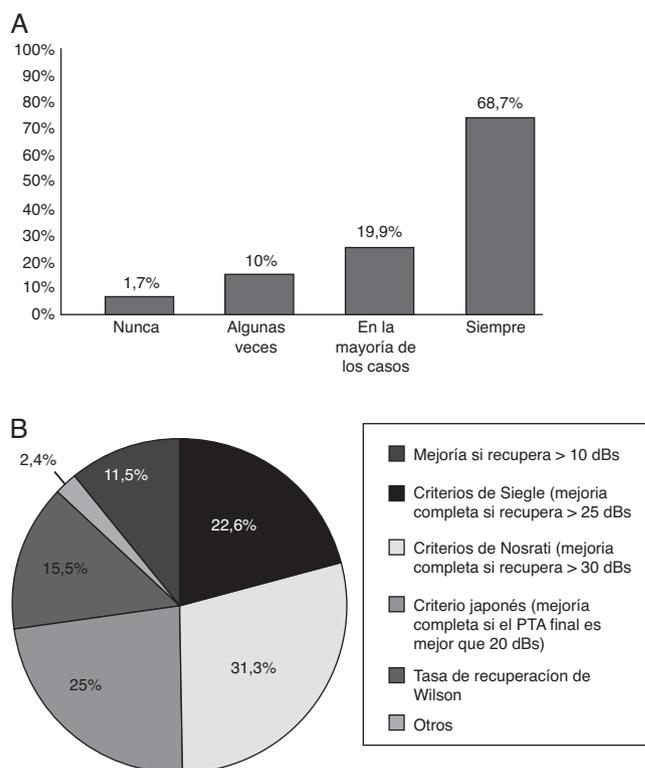


Figura 3 A) Indicación de RM en el diagnóstico de la SSI. B) Criterios de recuperación empleados en la evaluación de la respuesta al tratamiento de la SSI.

Con respecto a las pruebas de imagen (fig. 3A), la mayoría de los participantes, 68,7% solicitaban RM de CAI/APC una vez confirmado el diagnóstico de sordera súbita, en contraposición al 1,7% que nunca solicitaban esta prueba, el 19,9% solo en la mayoría de los casos y el 10% solo algunas veces. El 47,9% de los participantes realizaba esta prueba utilizando gadolinio en la mayoría de los casos y el 40,3% lo utilizaba siempre. Solamente el 1,7% realizaba la resonancia el día del diagnóstico, todos los demás la realizaban en la primera semana (32,1%), durante el primer mes (34,8%), y en menos de 6 meses en el caso del 25,8% de los encuestados.

Según la experiencia de los otorrinolaringólogos participantes en esta encuesta, existen varios factores que influyen en el pronóstico de la SSI siendo el más relevante la demora hasta iniciar tratamiento con un 84,8%; sin embargo, la edad (61,9%), y la presencia de vértigo (65,7%) son factores que alcanzaron también una alta puntuación como determinantes del pronóstico. Los acúfenos, la mayor afectación en frecuencias graves y otros fueron relacionados con el pronóstico en menor medida, por el 27, 22,8 y 15,9% de los participantes respectivamente.

Para determinar la mejoría del paciente con SSI (fig. 3B), el 31,3% de los participantes empleaba los criterios de Siegle, el 25% utilizaba los criterios de Nosrati, el 22,6% usaba la mejoría en dBs como los criterios de recuperación de Wilson, el 15,5% consideraba como la mejoría completa según el criterio japonés si el PTA es menor de 20 dB al finalizar el tratamiento, solo el 2,4% empleaba la tasa de recuperación de Wilson y, finalmente, el 11,5% utilizaba otros criterios.

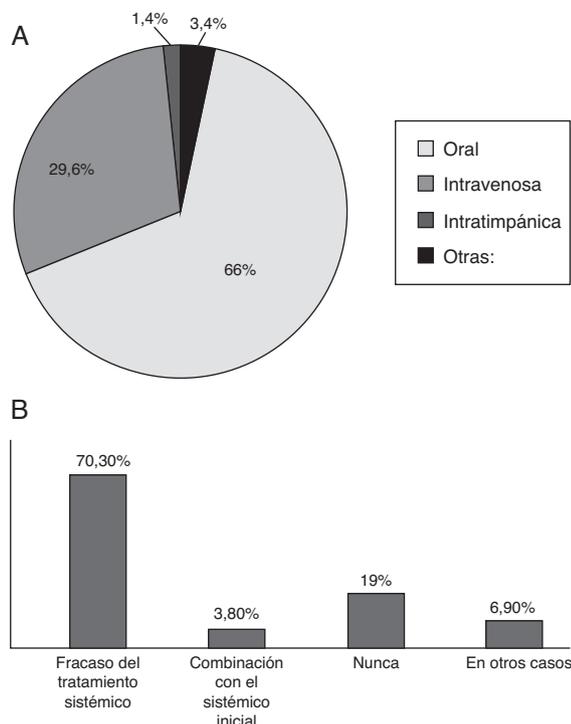


Figura 4 A) Vía de administración de corticoides como tratamiento primario de la SSI. B) Indicaciones de los corticoides por vía intratimpánica.

En relación al tratamiento empleado de forma primaria, la gran mayoría de los encuestados coincidían en la administración de corticoides en la SSI, correspondiendo al 99,7% de los participantes. De estos (fig. 4A), la vía oral era la más utilizada por el 66%, la vía intratimpánica (1,4%), sin embargo el 3,4% utilizaba otras vías de administración.

Respecto al régimen de esteroides orales utilizados en la SSI, el 34,9% utilizaba prednisona en dosis de 1 mg/Kg peso, 7 días máximo y pauta descendente; el 26,1% utilizaba prednisona a iguales dosis, pero más de 7 días y pauta descendente. Otros corticoides como el deflazacort (23,6%) y la metilprednisolona (13,4%) también son utilizados.

En cuanto a los corticoides intravenosos, cuando son usados, los encuestados los usaban en el 77,8% a dosis de 1 mg/Kg/ día de metilprednisolona, mientras que solo el 12,3% de los participantes administra pulsos de 500 mg de metilprednisolona /día, y el 9,9% utiliza otras pautas de administración. El 92% no han tenido complicaciones mayores con el tratamiento con corticoides sistémicos.

En la SSI, el 70,3% de los participantes utilizaban los corticoides intratimpánicos (fig. 4B) como rescate de fracaso de tratamiento sistémico, el 3,8% como combinación con el tratamiento sistémico inicial, el 19% no los utilizaba nunca y el 6,9% los administra en otros casos. El régimen utilizado con más frecuencia fue el semanal con el 71,7%, seguido de la pauta a días alternos (6,7%) y la pauta diaria (3,2%); sin embargo, un 18,4% de los encuestados no usa corticoides intratimpánicos. El corticoide más utilizado para la infiltración intratimpánica según nuestra encuesta fue la metilprednisolona a dosis de 40 mg en el 38,7%, seguida de dexametasona 4 mg (29,8%), dexametasona 8 mg (17,2%),

metilprednisolona a dosis de 20 mg (9,7%) y otros corticoides utilizados por el 4,6% de los encuestados. Las dosis administradas de corticoides intratimpánicos son tres en el 47% de los casos, según respuesta (a demanda) en el 27,6%, seis infiltraciones en el 2,85, mientras que el 4,2% utiliza otra pauta diferente.

El 94% de los participantes en nuestra encuesta respondieron que no han tenido complicaciones mayores con el tratamiento de la sordera súbita con corticoides administrados por vía intratimpánica.

Los consentimientos informados recomendados para corticoides sistémicos e intratimpánicos en el consenso sobre sordera súbita que fue publicado en Acta Otorrinolaringológica Española en 2011 fueron utilizados habitualmente por el 40,8% de los otorrinolaringólogos que respondieron nuestra encuesta.

Otras terapias como el oxígeno hiperbárico y la timpanotomía exploradora nunca fueron indicadas por el 84,4% (244/289) y 93,7% (269/287) de los participantes respectivamente, si bien el 13,8% utilizan oxígeno hiperbárico algunas veces y el 1% siempre.

Aún se continúan utilizando en algunos casos otros tratamientos sistémicos de forma habitual en la SSI como respondieron nuestros encuestados en el 55,3% para el caso de los vasodilatadores, en el 12,7% para los antivirales, en el 12,3% para el AAS, en el 2,8% para el carbógeno. Hasta un 20% de los encuestados utilizaba otro tipo de tratamiento sistémico en esta patología.

Dentro de las sugerencias que predominaron en nuestra encuesta se encontraban la necesidad de implicar a los médicos de atención primaria y de urgencias en el diagnóstico y requerimiento de tratamiento de esta patología. También varios de los participantes coincidieron en considerar que se requiere revisar el protocolo actual y establecer uno consistente a su vez, se menciona la necesidad de realizar estudios multicéntricos y realizar un mejor registro de casos con una base de datos nacional.

Discusión

La SSI es una patología que se presenta habitualmente en las urgencias de los servicios de Otorrinolaringología, generalmente tras derivación por el médico de Atención Primaria. Su incidencia no ha sido aún establecida con exactitud⁴⁻⁶, lo cual podría ser consecuencia de la falta de consenso respecto a los criterios diagnósticos y definición de la enfermedad² y a la escasez de trabajos al respecto. De hecho, en la revisión de la literatura realizada por Alexander y Harris, hasta 1984 solamente se encontraron tres artículos que examinaban la incidencia de la SSI⁶.

Por ello, tal como solicitan los especialistas encuestados, sería necesario revisar y unificar los criterios diagnósticos y terapéuticos de la SSI, como se ha hecho en otras patologías con el mismo impacto, como la enfermedad de Menière. Y, además, difundir de forma adecuada estos criterios sobre la Atención Primaria, con el objetivo de aumentar su implicación en el diagnóstico de esta patología reduciendo su demora hasta iniciar tratamiento¹².

A través de esta encuesta, en el ámbito nacional, la incidencia recogida es de más de 15 casos por año en cada

hospital en la mitad de los encuestados; es decir, atienden al menos un caso cada mes. Sin embargo, este dato no permite estimar la incidencia de la SSI en nuestro país. Para conocer la incidencia real de la SSI en España, sería necesario diseñar un registro de los casos de SSI que se presenten en algunas regiones o áreas seleccionadas.

Por otra parte, aunque existe un consenso publicado desde 2011¹, solo es seguido en la práctica clínica habitual por un 75% de los encuestados. Por tanto, esta encuesta debería servir para recoger las opiniones y necesidades de una gran mayoría de otorrinolaringólogos en España, de forma preparatoria a un nuevo consenso.

En cuanto al diagnóstico, y al contrario de lo que se recomienda en todas las guías y consensos, hasta la mitad de los otorrinolaringólogos encuestados no realizan nunca audiometría verbal ante una SSI, y solo poco más del 10% la hacen en todos los casos. Siguiendo los consensos publicados, sería necesario concienciar a los especialistas en España de que se debe hacer una audiometría verbal antes e iniciar el tratamiento y, al menos, al acabar el mismo (aunque se realicen audiometrías tonales intermedias de forma más frecuente)^{1,2}.

De forma similar, hasta un 30% de los encuestados no realizan una RM como estudio complementario en los casos de hipoacusia perceptiva súbita para poder afirmar su carácter idiopático como SSI. Este problema es común en otras series publicadas como la de Nosrati-Zarenoe et al. de Suecia, en la cual la RM es usada solo en el 38% de los casos⁴. Sin embargo, la mayoría de los estudios sugieren realizar una RM en todos los casos, incluso en aquellos con recuperación completa, por la posibilidad de presencia de schwannoma vestibular, aunque rara vez comienza de esta forma^{1,2,10}. Es importante recordar que la SSI es por definición un diagnóstico que puede ser hecho únicamente tras excluir otras causas de sordera de las cuales se encuentra el neurinoma del acústico⁴.

Dado que la SSI puede ser el resultado de múltiples etiologías, se han propuesto varias hipótesis causales, dentro de las que se encuentran el origen viral, vascular y autoinmune, por lo que el tratamiento continúa siendo un tema controvertido^{1,2}. Por otra parte, la tasa de recuperación espontánea varía en la literatura del 32 al 89%^{4,10}; esto hace que la mejoría conseguida con el tratamiento instaurado no siempre sea respuesta al tratamiento en sí mismo, sino que podría estar en relación con este fenómeno. Por el contrario, la mayor parte de los autores consideran que el peor pronóstico se asocia a una mayor demora en el inicio del tratamiento tras el comienzo de la sintomatología^{1-3,7,8}, lo cual está a favor de dar tratamiento oportuno en la sordera súbita, como queda expresado en nuestra encuesta.

En este sentido, los datos obtenidos en esta encuesta reflejan que en España la inmensa mayoría de los otorrinolaringólogos prescriben corticoides sistémicos como primer tratamiento en los pacientes con SSI, siendo más frecuente la administración por vía oral. No obstante, en contra de diversos consensos y guías, hasta el 55% prescribe también vasodilatadores y un 12% antivirales. Esta situación es común, y se repite en las encuestas anglosajonas^{5,6,8}. Como también se sugiere en las encuestas anglosajonas^{5,6,8}. Sería necesario divulgar mejor estos estudios para reducir este dato.

A pesar de la recomendación del consenso, avalada en textos básicos de la especialidad como el Anniko¹³,

solo el 12% de los encuestados utiliza pulsos de 500 g de metilprednisolona en los casos severos. En este sentido, parece necesario difundir más esta propuesta, de especial utilidad en casos de hipoacusia con PTA peor de 70 dBs, como ya se publicó en 1999⁹, si bien la dosis y duración de estos megapulsos de esteroides intravenosos deben definirse mejor, mediante más trabajos de investigación^{14,15}.

Respecto al rescate de los pacientes que han fracasado tras tratamiento sistémico, la mayoría de los encuestados utiliza corticoides intratimpánicos, si bien, como las encuestas anglosajonas, no hay uniformidad en los protocolos⁸. Sin embargo, casi una quinta parte de los especialistas reconoce que todavía no usa la vía intratimpánica como rescate, en cuanto se remarca la abundante literatura existente al respecto. Como esta a la abundante literatura existente al respecto. Como se a la abundante literatura existente, es fundamental establecer esta pauta de rescate timpánico como muy recomendable.

Aunque puede parecer que la tasa de respuesta a la encuesta es baja, debe destacarse que esta encuesta es la que ha podido recoger un mayor número de participantes, en comparación con encuestas realizadas en otros países como EE. UU.⁸ o Reino Unido^{7,10}. Esto ha sido debido a su difusión online y anónima, lo que da aún más validez a sus resultados.

Finalmente, como la encuesta refleja, para poder realizar estudios que nos permitan establecer con certeza el tratamiento más adecuado en esta patología, es importante como primera medida unificar criterios diagnósticos, determinar el tipo de pruebas complementarias necesarias para valorar ya sea su etiología o el pronóstico de la enfermedad, y a su vez establecer un protocolo de tratamiento consensuado que permita valorar y analizar a medio plazo el beneficio real obtenido con esta terapia.

Por último, para lograr estos objetivos sería conveniente con este fin crear un registro de SSI en nuestros hospitales, de forma voluntaria, recolectando un conjunto mínimo de datos, como ya se había propuesto en el consenso sobre diagnóstico y tratamiento de la SSI de 2011¹, y enviarlos a un registro comunitario, mediante el adecuado soporte informático. Para ello, una posibilidad sería hacer de la SSI una enfermedad de declaración o notificación obligatoria, mediante codificación según el sistema CIE-9, con el código 388-2, como en el registro de Taiwán, que ya acumula más de 50.000 casos de SSI¹⁶.

Conclusión

En España, a la luz de esta encuesta, existe actualmente una importante disparidad en el uso de los medios diagnósticos en la sordera súbita y un mayor acuerdo en el uso de corticoides como su tratamiento. Sería necesario implementar medidas que permitan un mejor abordaje, homogéneo y consensuado de esta patología.

Gracias a esta encuesta, desde el grupo de trabajo en SSI, que está abierto a la participación de aquellos especialistas en Otorrinolaringología interesados en el campo, hemos comenzado a renovar el consenso nacional en el diagnóstico y tratamiento de la SSI.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Plaza G, Durio E, Herráiz C, Rivera T, García-Berrocá JR, Asociación Madrileña de ORL. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011;62:144–57.
2. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:S1Y35.
3. Michel O. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. [The revised version of the German guidelines «sudden idiopathic sensorineural hearing loss»]. *Laryngorhinootologie*. 2011;90:290–3.
4. Nosrati-Zarene R, Arlinger S, Hultcrantz E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: results drawn from the Swedish national database. *Acta Otolaryngol*. 2007;127:1168–75.
5. Nakashima T, Sato H, Gyo K, Hato N, Yoshida T, Shimono M, et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Otolaryngol*. 2014;134:1158–63.
6. Alexander TH, Harris JP. Incidence of sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013;34:1586–9.
7. Jarvis SJ, Giangrande V, John G, Thornton AR. Management of acute idiopathic sensorineural hearing loss: a survey of UK ENT consultants. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011;31:85–9.
8. Coelho DH, Thacker LR, Hsu DW. Variability in the management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:813–7.
9. García-Berrocá J, Ramírez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111:989–97.
10. Stobbs N, Goswamy J, Ramamurthy L. Our experience: how are we managing sudden sensorineural hearing loss in the United Kingdom? *Clin Otolaryngol*. 2014;39:385–8.
11. Nosrati-Zarene R, Hultcrantz E. Corticosteroid treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: randomized triple-blind placebo-controlled trial. *Otol Neurotol*. 2012;33:523–31.
12. Muñoz-Proto F, Carnevale C, Bejarano-Panadés N, Ferrán-de la Cierva L, Mas-Mercant S, Sarria-Echegaray P. Manejo de hipoacusia neurosensorial súbita en atención primaria. *Semergen*. 2014;40:149–54.
13. Lamm K. Sudden Sensorineural Hearing Loss (Including Perilymphatic Fistula). En: Anniko M, Bernal-Sprekelsen M, Bonkowsky V, Bradley P, Iurato S, editores. *Otorhinolaryngology, head and neck surgery (European Manual of Medicine)*. Berlin: Springer; 2010. p. 111–6.
14. Aoki D, Takegoshi H, Kikuchi S. Evaluation of super-high-dose steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:783–7.
15. Egli Gallo D, Khojasteh E, Gloor M, Hegemann SC. Effectiveness of systemic high-dosed dexamethasone therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol*. 2013;18:161–70.
16. Wu CM, Lee KJ, Chang SL, Weng SF, Lin YS. Recurrence of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a retrospective cohort study. *Otol Neurotol*. 2014;35:1736–41.