

# TESIS DOCTORAL



## **“HIPOACUSIA SÚBITA: NUEVA PAUTA CORTICOIDEA INTRATIMPÁNICA PRECOZ”**

Programa de doctorado 3139. Medicina.

**Doctorando: Jaume Redondo Martínez**

**Directores:**

**Dr. Francisco Javier García Callejo**

**Prof. Jaime Marco Algarra**

Julio 2018



Servicio de Otorrinolaringología.

Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Departamento de Cirugía.

Universidad de Valencia.

Título:

“HIPOACUSIA SÚBITA: NUEVA PAUTA CORTICOIDEA  
INTRATIMPÁNICA PRECOZ”

Autor:

Ldo. Jaime Redondo Martínez

Directores:

Dr. Francisco Javier García Callejo

Prof. Jaime Marco Algarra





**JAIME MARCO ALGARRA**, Catedrático de Otorrinolaringología del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina i Odontología de la Universidad de Valencia,

**FRANCISCO JAVIER GARCÍA CALLEJO**, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia.

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo presentado por D. **Jaume Redondo Martínez**, titulado “Hipoacusia súbita: nueva pauta corticoidea intratimpánica precoz ” ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Valencia, a 25 de Julio del 2018.

Fdo.: Prof. Jaime Marco Algarra

Fdo.: Dr. Francisco Javier García Callejo



*A Ana.*

*A mi familia.*



## **AGRADECIMIENTOS**

A los directores de esta tesis doctoral, Profesor Jaime Marco Algarra y Doctor Francisco Javier García Callejo.

Al servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico de Valencia, en especial a los residentes.

A la Profesora María Teresa Rábena Pérez, del departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Facultad de Ciencias Matemáticas de la Universidad de Valencia.



# ÍNDICE GENERAL

|   |    |
|---|----|
| Lista de abreviaturas y siglas.....                     | 15 |
| Lista de tablas.....                                    | 17 |
| Lista de figuras.....                                   | 19 |
| <br>  |    |
| 1 INTRODUCCIÓN.....                                     | 21 |
| 1.1 Breve recuerdo histórico.....                       | 23 |
| 1.2 Definición y diagnóstico de hipoacusia súbita.....  | 24 |
| 1.3 Fisiopatología de hipoacusia súbita.....            | 28 |
| 1.4 Incidencia de la hipoacusia súbita.....             | 34 |
| 1.5 Pronóstico.....                                     | 35 |
| 1.6 Tratamiento y estado actual de la cuestión.....     | 38 |
| 1.7 Justificación del estudio.....                      | 41 |
| 1.8 Objetivos del estudio.....                          | 45 |
| <br>  |    |
| 2 METODOLOGÍA.....                                      | 47 |
| 2.1 Tipo de estudio y área.....                         | 49 |
| 2.2 Obtención de la muestra.....                        | 49 |
| 2.2.1 Participantes.....                                | 49 |
| 2.2.2 Criterios de inclusión.....                       | 51 |
| 2.2.3 Criterios de exclusión.....                       | 51 |
| 2.2.4 Pacientes retrospectivos:.....                    | 52 |
| 2.2.5 Pacientes prospectivos.....                       | 55 |
| 2.3 Nuevo protocolo.....                                | 56 |
| 2.4 Terapia intratimpánica.....                         | 64 |
| 2.5 Analítica sanguínea.....                            | 67 |
| 2.6 Audiometrías.....                                   | 75 |
| 2.7 Cuestionarios subjetivos de calidad de vida.....    | 78 |
| 2.8 Generación de la base de datos.....                 | 84 |
| 2.9 Valoración de la recuperación de los pacientes..... | 86 |
| 2.10 Estadística.....                                   | 90 |
| 2.10.1 Definición de la muestra.....                    | 90 |
| 2.10.2 Definición de subgrupos.....                     | 94 |
| 2.10.3 Procedimientos estadísticos.....                 | 96 |

|  |     |
|--|-----|
| 3 RESULTADOS.....  | 99  |
| 3.1 Estadística descriptiva.....                                     | 101 |
| 3.1.1 Edad.....  | 101 |
| 3.1.2 Sexo.....  | 102 |
| 3.1.3 Oído afecto.....   | 103 |
| 3.1.4 Tiempo al diagnóstico.....                                     | 104 |
| 3.1.5 Tratamiento administrado a cada grupo.....                     | 105 |
| 3.1.6 Factores de riesgo al diagnóstico.....                         | 107 |
| 3.1.7 Época del año.....   | 109 |
| 3.1.8 Analítica sanguínea al diagnóstico.....                        | 110 |
| 3.2 Audiometría al diagnóstico.....                                  | 117 |
| 3.3 Audiometría a los 6 meses.....                                   | 119 |
| 3.4 Efectividad del nuevo protocolo.....                             | 121 |
| 3.4.1 Mejoras según PTA.....   | 121 |
| 3.4.2 Mejoría según frecuencia.....                                  | 122 |
| 3.4.3 Evolución de Protocolo en comparación con Antiguos.....        | 125 |
| 3.4.4 Evolución de Protocolo en comparación con Rescate.....         | 129 |
| 3.4.5 Audiometría verbal.....  | 131 |
| 3.4.6 Mejoría según escalas de recuperación.....                     | 135 |
| 3.4.7 Evolución de audiometría tonal.....                            | 157 |
| 3.4.8 Recuperación acumulada.....                                    | 158 |
| 3.5 Evolución de acúfeno, plenitud y vértigo con el tratamiento..... | 161 |
| 3.6 Afectación de la vida del paciente (tests subjetivos).....       | 165 |
| 3.7 Complicaciones durante el tratamiento.....                       | 167 |
| 3.8 Análisis multivariante.....                                      | 168 |
| <br>   |     |
| 4 DISCUSIÓN.....   | 171 |
| 4.1 Estadística descriptiva.....                                     | 173 |
| 4.1.1 Homogeneidad de la muestra.....                                | 173 |
| 4.1.2 Factores de riesgo al diagnóstico.....                         | 176 |
| 4.1.3 Época del año.....   | 177 |
| 4.1.4 Analítica sanguínea.....                                       | 177 |
| 4.2 Audiometría tonal al diagnóstico.....                            | 179 |
| 4.3 Audiometría tonal a los 6 meses.....                             | 181 |
| 4.4 Audiometría verbal.....  | 182 |
| 4.5 Mejoría según las escalas de recuperación.....                   | 183 |
| 4.6 Evolución de audiometría tonal.....                              | 192 |
| 4.7 Recuperación acumulada.....                                      | 193 |
| 4.8 Evolución de acúfeno, plenitud y vértigo con el tratamiento..... | 194 |



|  |     |
|--|-----|
| 4.9 Afectación de la vida del paciente (tests subjetivos)..... | 196 |
| 4.10 Complicaciones durante el tratamiento.....                | 197 |
| 4.11 Análisis multivariante.....                               | 199 |
| 4.12 Tratamiento actual.....                                   | 201 |
| 5 CONCLUSIONES.....  | 207 |
| 6 ANEXOS.....  | 211 |
| 7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                              | 223 |



## Lista de abreviaturas y siglas

|        |  |
|--------|--|
| 1M     | Punto de control tras un mes                 |
| 3M     | Punto de control tras tres meses             |
| 6M     | Punto de control tras 6 meses                |
| AM-111 | Ligando de la c-Jun N-terminal Kinasa        |
| ANA    | Anticuerpos Antinucleares                    |
| dB     | Decibelio                                    |
| Dco    | Punto de control al diagnóstico              |
| DE     | Desviación estándar                          |
| GHSQ   | <i>Glasgow Health Status Questionnaires</i>  |
| HHIA   | <i>Hearing Handicap Inventory For Adults</i> |
| Hz     | Herzio                                       |
| IGF    | Factor de crecimiento <i>insulina-like</i>   |
| IT     | Tratamiento intratimpánico                   |

|              |   |
|--------------|---|
| IV           | Tratamiento intravenoso   |
| <i>NIDCD</i> | <i>National Institute of Deafness and Other<br/>Communication Disorders</i> |
| PTA          | Media de tonos puros (de <i>pure tone average</i> en inglés)                |
| RM           | Rango medio   |
| RMN          | Resonancia Magnética Nuclear  |
| TC           | Tomografía Computarizada  |
| Tto          | Punto de control tras finalizar tratamiento                                 |
| VIH          | Virus de la Inmunodeficiencia Humana  |

## Lista de tablas

|   |     |
|---|-----|
| Tabla 1: Fórmula de cálculo de la puntuación del test GHSQ.....   | 79  |
| Tabla 2: General Help Seeking Questionnaire (GHSQ). Parte 1.....  | 80  |
| Tabla 3: General Help Seeking Questionnaire (GHSQ). Parte 2.....  | 81  |
| Tabla 4: Test Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA).....   | 83  |
| Tabla 5: Criterios de la escala de recuperación de Siegel.....  | 87  |
| Tabla 6: Criterios de la escala de recuperación de Furuhashi.....   | 87  |
| Tabla 7: Criterios de la Tasa de Recuperación.....  | 88  |
| Tabla 8: Alteraciones analíticas (virus).....   | 111 |
| Tabla 9: Alteraciones analíticas (autoinmunidad).....   | 112 |
| Tabla 10: Alteraciones analíticas (poblaciones linfocitarias).....  | 113 |
| Tabla 11: Alteraciones analíticas (inmunidad).....  | 113 |
| Tabla 12: Alteraciones analíticas (hemograma).....  | 114 |
| Tabla 13: Alteraciones analíticas (bioquímica).....   | 116 |
| Tabla 14: Alteraciones analíticas (coagulación).....  | 117 |
| Tabla 15: Comparación de las medias por frecuencia de la audiometría al diagnóstico. Test de Kuskal-Wallis.....       | 118 |
| Tabla 16: Mejoría audiométrica por frecuencia del grupo Antiguos.....   | 123 |
| Tabla 17: Mejoría audiométrica por frecuencia del grupo Rescate.....  | 124 |
| Tabla 18: Mejoría audiométrica por frecuencia del grupo Protocolo.....  | 125 |
| Tabla 19: Comparación por frecuencias de la audiometría al diagnóstico (grupo Antiguos y Protocolo).....              | 127 |
| Tabla 20: Comparación por frecuencias de la audiometría a los 6 meses (grupo Antiguos y Protocolo).....               | 127 |
| Tabla 21: Diferencias absolutas entre las medias por frecuencia a los 6 meses de los grupos Protocolo y Antiguos..... | 128 |
| Tabla 22: Comparación por frecuencias de la audiometría al diagnóstico (grupo Rescate y Protocolo).....               | 130 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabla 23: Comparación por frecuencias de la audiometría a los 6 meses (grupos Rescate y Protocolo).....                 | 131 |
| Tabla 24: Tratamiento intratimpánico recibido por el grupo Protocolo.....   | 136 |
| Tabla 25: Dosis intratimpánicas recibida por cada paciente del grupo Protocolo.<br>.....                                | 138 |
| Tabla 26: Desglose de efectividad del tratamiento en las tres escalas en función del grupo principal.....               | 142 |
| Tabla 27: Desglose de efectividad del tratamiento en las tres escalas en función del tratamiento intravenoso.....       | 146 |
| Tabla 28: Desglose de efectividad del tratamiento en las tres escalas en función del tratamiento intratimpánico.....    | 150 |
| Tabla 29: Desglose de efectividad del tratamiento en las tres escalas en función del tratamiento recibido. Parte 1..... | 155 |
| Tabla 30: Desglose de efectividad del tratamiento en las tres escalas en función del tratamiento recibido. Parte 2..... | 156 |
| Tabla 31: Comparativa de los resultados del grupo Protocolo con otros estudios.<br>.....                                | 187 |
| Tabla 32: Detalles de la comparativa de los resultados del grupo Protocolo con otros estudios.....                      | 188 |

## Lista de figuras

|  |     |
|--|-----|
| Figura 1: Formas clínicas de hipoacusia súbita en función del patrón audiométrico..... | 33  |
| Figura 2: Protocolo antiguo de tratamiento.....  | 55  |
| Figura 3: Nuevo protocolo de tratamiento corticoideo intratimpánico precoz....         | 56  |
| Figura 4: Fórmula para el cálculo de la Tasa de Recuperación.....                      | 88  |
| Figura 5: Obtención de la muestra retrospectiva (grupo Antiguos).....                  | 91  |
| Figura 6: Obtención de la muestra prospectiva (grupo Protocolo y Rescate)....          | 93  |
| Figura 7: Media de edad al diagnóstico por grupo.....                                  | 102 |
| Figura 8: Distribución por sexos en función del grupo (porcentajes).....               | 103 |
| Figura 9: Distribución por lado afecto en función del grupo.....                       | 104 |
| Figura 10: Media de días transcurridos al diagnóstico por grupo.....                   | 105 |
| Figura 11: Frecuencia de factores de riesgo al diagnóstico.....                        | 108 |
| Figura 12: Número de pacientes diagnosticados por mes.....                             | 110 |
| Figura 13: Media de PTA al diagnóstico por grupo.....                                  | 118 |
| Figura 14: Audiometría tonal al diagnóstico por grupo.....                             | 119 |
| Figura 15: Media del PTA a los 6 meses por grupo.....                                  | 120 |
| Figura 16: Audiometría tonal a los 6 meses por grupo.....                              | 121 |
| Figura 17: Evolución del PTA del diagnóstico a los 6 meses por grupo.....              | 122 |
| Figura 18: Mejoría audiométrica del grupo Antiguos.....                                | 123 |
| Figura 19: Mejoría audiométrica del grupo Rescate.....                                 | 124 |
| Figura 20: Mejoría audiométrica de grupo Protocolo.....                                | 125 |
| Figura 21: Audiometría tonal media al diagnóstico (grupos Antiguos y Protocolo).....   | 126 |
| Figura 22: Audiometría tonal media a los 6 meses (grupos Antiguos y Protocolo).....    | 128 |
| Figura 23: Audiometría tonal al diagnóstico (grupos Rescate y Protocolo).....          | 129 |
| Figura 24: Audiometría tonal a los 6 meses (grupos Rescate y Protocolo).....           | 130 |

|  |     |
|--|-----|
| Figura 25: Evolución de la audiometría verbal en el grupo Protocolo.....   | 133 |
| Figura 26: Evolución de la audiometría verbal en el grupo Rescate.....   | 134 |
| Figura 27: Efectividad de los grupos Rescate y Protocolo.....  | 139 |
| Figura 28: Efectividad de los grupos Antiguos y Protocolo.....   | 141 |
| Figura 29: Efectividad de los grupos Protocolo, CONIV y SINIV.....   | 145 |
| Figura 30: Efectividad de los grupos Protocolo, SINIT y CONIT.....   | 149 |
| Figura 31: Comparación de la efectividad del grupo Protocolo con los<br>subgrupos IVORIT, IVOR, ORIT y Oral..... | 154 |
| Figura 32: Evolución del PTA medio en grupo Protocolo.....   | 157 |
| Figura 33: Éxitos terapéuticos acumulados según escala de Siegel.....  | 159 |
| Figura 34: Éxitos terapéuticos acumulados según escala de Furuhashi.....   | 160 |
| Figura 35: Éxitos terapéuticos acumulados según tasa de recuperación.....  | 160 |
| Figura 36: Evolución del acúfeno en el grupo Protocolo.....  | 161 |
| Figura 37: Evolución de la plenitud en el grupo Protocolo.....   | 162 |
| Figura 38: Evolución del vértigo en el grupo Protocolo.....  | 163 |
| Figura 39: Evolución de acúfeno, plenitud y vértigo en grupo Antiguos.....                                       | 164 |
| Figura 40: Evolución del test HHIA.....  | 165 |
| Figura 41: Evolución del test GHSQ.....  | 167 |



# **1 INTRODUCCIÓN**



## 1.1 Breve recuerdo histórico

La hipoacusia súbita o sordera súbita es una patología que ha sido objeto de debate desde hace años, al conocerse muy poco de ella. El primero en hablar de pérdidas de audición de manera brusca fue Menière en 1861 (citado por Lazarini y Camargo en 2006) (1). Fue Politzer quien describió posteriormente, en 1887, lo que denominó crisis angioneurótica del octavo par, y que se correspondía con una descripción de casos que hoy en día se considerarían sordera súbita. Pasaron más de 30 años hasta que Kobrak, en 1922, documentó el primer caso de hipoacusia súbita de causa indeterminada.

Fue De Kleyn 1944 (2) quien hizo la primera descripción de una serie de pacientes con hipoacusia súbita neurosensorial, aunque atribuyó la hipoacusia a daños cerebrales causados por déficits vitamínicos. El tratamiento de la misma no fue reportado hasta 1950, momento en el cual Hilger introdujo los corticoides como posible tratamiento de la hipoacusia súbita (3). Finalmente, Wilson estableció en 1980 los corticoides como tratamiento de referencia (gold standard) (4).

## 1.2 Definición y diagnóstico de hipoacusia súbita

La definición de hipoacusia o sordera súbita no es universal ni cerrada. De hecho, ha ido evolucionando con el tiempo hasta hallarse en este momento unos criterios relativamente constantes en la literatura, y que nos facilitan a los facultativos el diagnóstico de esta enfermedad con límites tan difusos.

De acuerdo a la literatura (5–9), la Sociedad Madrileña de Otorrinolaringología, definió en el consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita, publicado en el año 2011 (10) esta patología como aquellas pérdidas de audición que cumplieran los siguientes tres criterios:

- Pérdida neurosensorial de más de 30 dB.
- Afectación de al menos tres frecuencias consecutivas.
- Instauración en menos de 72 horas.

Stachler et al. (11) coinciden con estos criterios diagnósticos en una guía de práctica clínica publicada en Estados Unidos en el año 2012. Por el contrario, otras organizaciones científicas, como el National Institute of Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD), aún en 2015, comparten los dos primeros criterios pero no especifican el tiempo de instauración de la sordera. Otros, como Pons (12) en el año 2011, reducen a 24 horas el tiempo de instauración.

Por otra parte, se define como sordera súbita probable (13,14) aquella hipoacusia neurosensorial o perceptiva en la que solo se afectan 2 o 3 frecuencias, con pérdidas de 10 a 20 dBs, aparecidas en menos de 12 horas. Esta definición incluye aquellas sorderas apreciadas al levantarse por la mañana, que se recuperan rápidamente, y que en muchas ocasiones no dan lugar a consultas médicas.

No debemos olvidar que la sordera súbita es, en primer lugar, un diagnóstico de exclusión. Para su diagnóstico será necesario descartar en primer lugar cualquier patología otológica que justifique la hipoacusia. Para ello será imprescindible la realización de una otoscopia que descarte una causa orgánica de la misma. A su vez, la acimetría puede ser muy útil en la práctica clínica a la hora de hacer el diagnóstico diferencial con una hipoacusia de transmisión.

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una prueba diagnóstica muy útil en la sordera súbita (12), ya que nos sirve como herramienta para descartar patología orgánica que justifique la hipoacusia. En caso de hallar causas etiológicas orgánicas mediante esta prueba, asumiríamos que no estamos ante un caso de sordera súbita idiopática, sino ante una pérdida de audición justificable por una causa orgánica (lesiones ocupantes de espacio (15), desmielinización (16), fistulas laberínticas (17), hemorragias intralaberínticas (12), etc). Además, la RMN se debe solicitar para descartar neurinomas del nervio vestibulococlear (18) que causen la clínica. Esta prueba se debe realizar lo antes posible para

descartar patología aguda como la hemorragia intralabérintica (19), cuyos signos radiológicos desaparecen rápidamente con el tiempo.

Por otra parte, la audiometría tonal liminar nos aportará el diagnóstico de hipoacusia neurosensorial. En caso de que el paciente tenga algún registro audiométrico previo, se utilizará éste como referencia a la hora de valorar la pérdida auditiva acontecida. En caso de no tener audiometrías previas, se utilizará el oído sano como referencia (10).

En el momento que no se halla una causa probable de la sordera, consideramos que estamos ante un cuadro de hipoacusia súbita idiopática. El Dr. García Callejo definió la sordera súbita idiopática (20) de la siguiente manera: “Aquella sordera de percepción -mayormente por deterioro coclear- que se instaura en un oído en un período de tiempo especialmente reducido sin poderse filiar su etiología, lo cual condicionará su diagnóstico por exclusión de otras causas. Esta patología es susceptible además de asociar a la clínica de pérdida auditiva, que el individuo detecta fácilmente, un cortejo sintomático estato-acústico variable. Su capacidad de reversibilidad y recurrencia permiten el desarrollo de protocolos de pronóstico y tratamiento de rápida aplicación destinados a la prevención y recuperación funcional del trastorno neurosensorial”

La sordera súbita puede ocurrir tanto en sujetos normo-oyentes como en individuos con hipoacusia neurosensorial previa y la duración que el episodio emplea en establecerse oscila desde unas pocas horas hasta tres días.

En las formas infantiles (10,21) es conveniente descartar la presencia de un síndrome del acueducto vestibular dilatado mediante un TC (tomografía computarizada) de oído en aquellos casos en los que se asocie un antecedente traumático reciente, aunque éste fuera de baja intensidad.

Las formas bilaterales (10,22–25) suelen estar causadas por enfermedades sistémicas, tales como autoinmunes (sarcoidosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogan, enfermedad inmunomediada de oído interno, etc), infecciosas (mononucleosis infecciosa, sífilis, meningitis, infección por VIH, etc.), neoplásicas (linfomatosis malignas, meningitis carcinomatosas, leucemia, etc.) o vasculares (aneurisma intracraneal, hidrocefalia, ictus, periarteritis nodosa, antecedente de raquianestesia, etc.).

Las formas evolutivas (26) se tratan probablemente de episodios de hipoacusia que cumplen los criterios diagnósticos de sordera súbita, pero que forman parte de la evolución de otras entidades que presentan manifestaciones auditivas, como es la enfermedad de Menière y la hipoacusia neurosensorial fluctuante.

Pese al establecimiento de unos criterios de diagnóstico concisos, en un primer momento, pueden ser un problema para el diagnóstico de sordera súbita las hipoacusias fluctuantes idiopáticas, el síndrome del acueducto vestibular

ensanchado o la enfermedad de Menière, ya que estas entidades pueden cumplir dichos criterios sin tratarse de la patología en cuestión.

### **1.3 Fisiopatología de hipoacusia súbita**

En una revisión de Chau del año 2010 (27), se desconocía el diagnóstico etiológico de la sordera súbita en un 71% de los pacientes (sordera súbita idiopática). Aquellas en las que se halló un agente etiológico representaron el 29 % restante: infecciosa (12.8%), enfermedad auditiva (4.7%), trauma (4.2%), vascular o hematológica (2.8%) neoplásica (2.3%),y otras causas (2.2%).

Para explicar el origen de las sorderas súbitas existen varias teorías etiopatogénicas, siendo las tres primeras las más ampliamente aceptadas:

1. Teoría de la infección vírica (28): Existen evidencias de infecciones víricas por virus varicela-zóster, virus herpes simple tipo 1 (29), enterovirus (30), parotiditis, rubeola, citomegalovirus e influenza B relacionadas con la sordera súbita (31). A su vez, es frecuente el antecedente de catarro de vías aéreas superiores. Pese a ello no se ha demostrado que la incidencia de la sordera súbita sea mayor en determinadas épocas del año (32), coincidiendo con la mayor incidencia de determinados virus. Por otra parte, el tratamiento con antivirales como aciclovir no se considera efectivo (28,33).



2. Alteración de la microcirculación del oído interno: Existen factores de riesgo comprobados que facilitan la aparición de la sordera brusca: Los factores de riesgo cardiovasculares (tabaco, alcohol, lípidos) parecen estar relacionados con un mayor riesgo de desarrollar hipoacusia neurosensorial (6,27,34). A su vez, niveles bajos de folatos en suero podrían actuar como factor de riesgo para hipoacusia neurosensorial y sordera brusca (35). Por otro lado, el factor V de Leiden y el polimorfismo del gen MTHFR están presentes con más frecuencia en pacientes con Hipoacusia de percepción y sordera brusca, como demuestran varios estudios sugiriendo que la protrombofilia hereditaria es factor de riesgo independiente para la sordera súbita (36,37).

3. Teoría de enfermedad inmuno-mediada (38): En 1958 Lehnhardt (39) y en 1959 Kikuchi (40) ya apuntaron a la etiología autoinmune de algunas hipoacusias neurosensoriales. En 1979 McCabe (41) definió la hipoacusia de origen autoinmune como una entidad clínica. El Dr. García Callejo, en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, recopiló 230 casos de sordera súbita desde el año 1990, con acopio de información clínica, epidemiológica, de laboratorio, iconográfica y audiométrica (22–25,42,43). Se utilizó la técnica de Western-Blott para identificación en suero de la proteína HSP-70 como maniobra complementaria en el diagnóstico del desorden en más de 120 casos. Ello permitió disponer de resultados que ayudan a entender, si no la etiología, sí al menos su fisiopatología. Un 24% de casos mostraban positividad en sangre periférica para estas proteínas de choque térmico, frente al 0,1% de la población

normoacúsica (más de 9000 controles) y el 2,3% entre 600 presbiacúsicos mayores de 70 años. Al margen de estos resultados, llamaba la atención la correlación entre una adecuada respuesta a la corticoterapia sistémica entre los pacientes con identificación positiva de dicha proteína en suero. La positivización en cuadros de sordera súbita idiopática de tests in vitro aplicados en el seguimiento de hipoacusias u otra patología de filiación autoinmune, la bilateralidad -aunque no sincrónica-, el carácter recidivante de algunos episodios, la respuesta óptima de algunos casos a la corticoterapia, la detección creciente de anticuerpos anticocleares en patología vásculo-tensional y la asociación concomitante de otras afecciones autoinmunes (colitis ulcerosa, lupus eritematoso diseminado, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, policondritis recidivante, panarteritis nodosa, enfermedad de Wegener, enfermedad de Harada, en especial el síndrome de Cogan), dan cuerpo a la posibilidad del origen autoinmune de la sordera brusca (20,42).

Las siguientes tres teorías han sido defendidas y estudiadas por múltiples autores, pero no gozan de la amplia aceptación que tienen las tres primeras teorías expuestas.

4. Teoría de la rotura de membranas, descrita por Simmons (44) en 1968, en la cual se justifica la pérdida auditiva por rotura de la membrana de Reissner, de la membrana tectoria o de la membrana del sáculo. Ello llevaría a una pérdida del equilibrio hidroelectrolítico del oído interno, cambios en la conducción de la vibración del oído interno o cambios en la complianza del mismo (1). En estos

casos, la recuperación se asociaría a una restitución de la anatomía por reparación y curación de las roturas.

5. Teoría de la respuesta al estrés coclear, postulada en 2005 por Merchant, por la cual una activación del factor nuclear Kappa B sería el responsable de activar de manera anómala vías de estrés celular intracoclear (28,45). Ello llevaría a la pérdida del equilibrio hidroelectrolítico celular a causa de las citoquinas y proteínas proinflamatorias segregadas.

6. Teoría psicoafectiva: Neuser y Knoop, en 1986 (46), demostraron una mayor prevalencia de sucesos estresantes y problemas emocionales en los pacientes con hipoacusia súbita. En 1990 Bernal Sprekelsen et al. (47) describieron un suceso estresante reciente en el 90% de una serie de pacientes diagnosticados de hipoacusia súbita. Más recientemente, Chung et al. (48) describieron que un alto porcentaje de pacientes con hipoacusia súbita presentaban ansiedad, siendo esta afección más frecuente que en la población normal.

A pesar de estas teorías, la mayor parte de los pacientes atendidos por hipoacusias de instauración brusca son diagnosticados de sordera súbita idiopática, al no hallarse ningún indicio de causa subyacente. En algunas series se describe que éste es el caso de alrededor del 90% de los pacientes (7,11).

Existen diferentes formas clínicas en las que se presenta la sordera súbita, en función de las frecuencias afectadas por el déficit auditivo (10). Estas formas clínicas se muestran en la Figura 1:

- A: Sordera súbita con HNS en frecuencias graves (mejor pronóstico).
- B: Sordera súbita con HNS pantonal.
- C: Sordera súbita con HNS en frecuencias agudas.
- D: Sordera súbita con HNS en frecuencias medias.
- E: Sordera súbita con restos auditivos (cofosis).

Se piensa que las pérdidas en frecuencias agudas y medias tienen mal pronóstico, mientras que las pérdidas en frecuencias graves y pantonales presentan un pronóstico mejor.

Por otra parte, la audiometría verbal (10) está adquiriendo peso en la monitorización de la evolución auditiva de la sordera súbita, dado que es más representativa de la incapacidad del paciente en su vida cotidiana que la audiometría tonal.

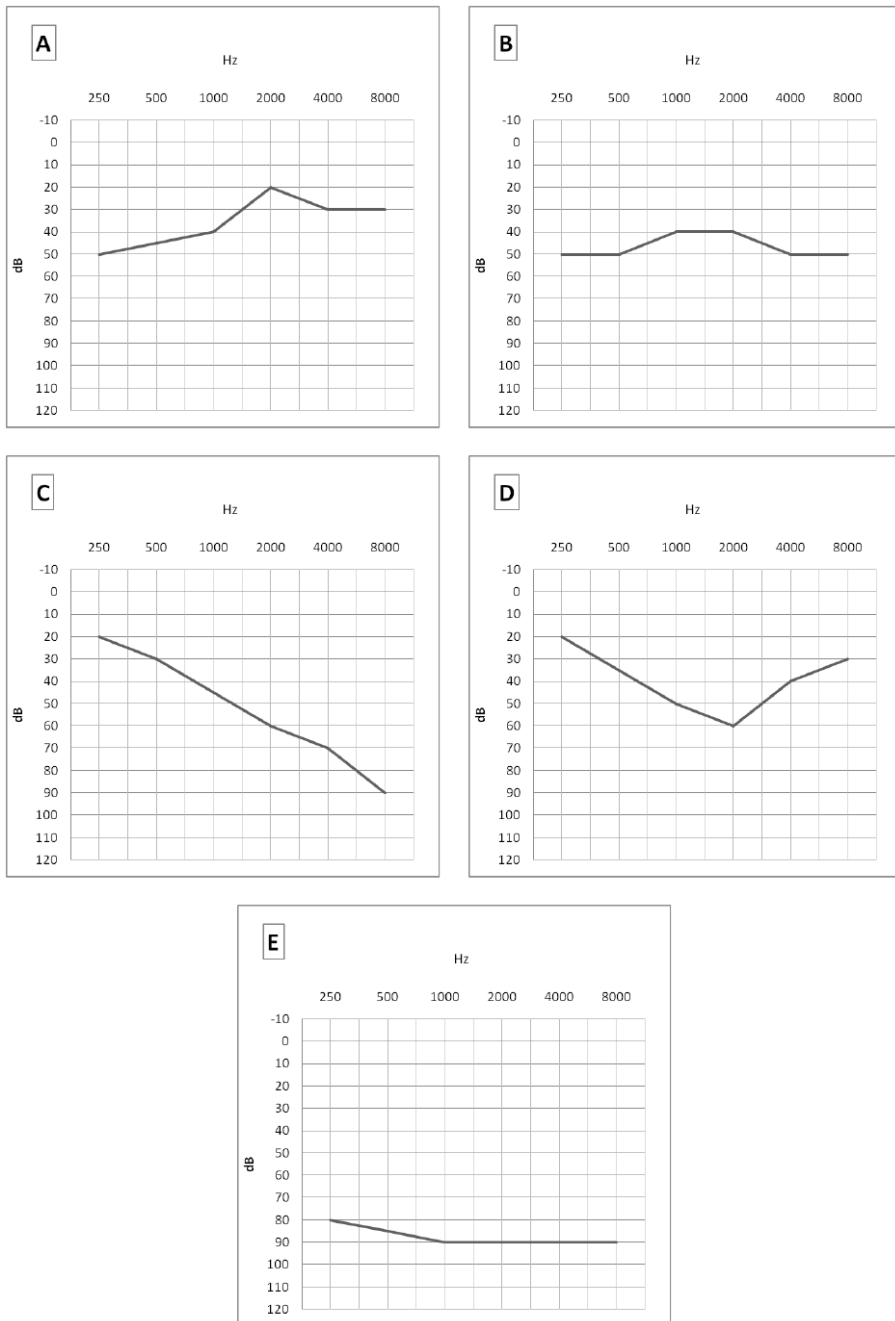


Figura 1: Formas clínicas de hipoacusia súbita en función del patrón audiométrico.

Finalmente, una batería analítica puede ser útil para el diagnóstico de patologías o infecciones víricas recientes que justifiquen la hipoacusia (10). Para filiar una etiología autoinmune son útiles el recuento linfocitario y la cuantificación del complemento, así como autoanticuerpos sistémicos como los anticuerpos antinucleares (ANA) o el factor reumatoide (20).

## **1.4 Incidencia de la hipoacusia súbita**

No existe un registro nacional español sobre los casos de sordera súbita. Por tanto, los datos de los que disponemos son parciales, y proceden de la Encuesta Nacional Española de sordera súbita de 2015 (49). Tenemos, no obstante, los datos obtenidos de registros en otros países. En 1984 en Estados Unidos, Byl et al. estimaron la incidencia de la hipoacusia súbita en 5 a 20 casos por cada 100.000 habitantes y año (50). Clásicamente, esta es la incidencia que se ha considerado. Más recientemente, Alexander et al. llevaron a cabo un registro de nuevos casos de sordera súbita durante 2006 y 2007, aumentando la incidencia en Estados Unidos a 27 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año (51). Otros autores como Wu et al. estimaron en 2006 en Taiwan una incidencia de 8 casos por 100.000 habitantes y año (52) a partir de una base de datos nacional. En Japón se estima incidencia de hasta 60 casos por 100.000 habitantes y año (53), según registros nacionales e incluyendo clínicas privadas de la zona analizada. La incidencia más elevada descrita la encontramos en Alemania,

donde se estima una incidencia entre 27 y 300 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año (54,55).

Estas diferencias tan amplias se justifican por los distintos criterios de inclusión defintorios de la sordera súbita en función del área geográfica y por el infradiagnóstico que se hace de esta entidad a nivel de atención primaria. A su vez, al no haber registros nacionales en todos los países, muchos casos son diagnosticados pero no registrados, y la incidencia se ve infraestimada.

La hipoacusia súbita se presenta más frecuentemente durante la quinta y sexta década de la vida (53). La incidencia en la infancia es baja, sobre unos 10 casos por cada 100.000 habitantes y año (51,57,58). No se han encontrado diferencias de incidencia por sexo (5,34). Hasta el 90% de los pacientes se diagnostican de sordera súbita idiopática, al no hallarse causa alguna que justifique la patología (7,34).

## **1.5 Pronóstico**

La historia natural de la sordera súbita es variable, probablemente debido a que las causas de la misma son múltiples. Se sospecha que hasta un 65% de los pacientes pueden encontrar mejoría espontánea (50,59,60). En ocasiones, esto sucede sin recibir tratamiento médico, y en muchas ocasiones sin acudir al

médico. Algunos de ellos lo hacen en los primeros tres días. Otros, presentan una mejoría espontánea más progresiva, en una o dos semanas de evolución.

Es difícil pronosticar el porcentaje de pacientes que van a recuperar. Atendiendo a la literatura publicada, las cifras son muy variables. Desde estudios en los cuales únicamente se alcanza la recuperación parcial o total en un tercio de los pacientes (61) hasta estudios en los que lo hacen el 84% de los pacientes (62). Incluso hay trabajos que no hallan diferencias entre el pronóstico de la enfermedad sin tratamiento y el pronóstico con tratamiento corticoideo oral (63,64). Pese a ello, la mayoría de los trabajos, describen recuperaciones entre el 40% el 70% habitualmente (65–71). Si atendemos a este criterio, la mayoría de los pacientes no recuperan la audición sin tratamiento. Incluso un 10% de los pacientes presentan un empeoramiento de la misma pese a ser tratados de manera correcta (72).

A pesar de que el pronóstico de un paciente con hipoacusia súbita es difícil de valorar, hay determinados factores en el momento del diagnóstico que han demostrado en algunos trabajos influir en la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. A continuación se enumeran los principales factores pronósticos (10):

- La edad avanzada del paciente (>60 años) es un factor de mal pronóstico (5,73–77).



- Los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, etc.) (6,27,34) son de mal pronóstico.
- La exposición a traumas sonoros es de mal pronóstico.
- Intensidad de la pérdida inicial: cuanto mayor es el grado de pérdida, peor es el pronóstico de recuperación de la función auditiva.
- Tipo de curva audiométrica: el porcentaje de recuperación es mejor en las sorderas pantonales o en graves.
- Función auditiva del oído sano: el pronóstico de recuperación del oído afecto por la sordera súbita es peor si el oído contralateral presenta otra patología.
- Sintomatología asociada: la presencia de síntomas vestibulares suelen indicar peor pronóstico, ya que implican una afectación de todo el laberinto.
- Precocidad en la instauración del tratamiento: en la mayoría de los estudios es uno de los factores pronósticos más importante, siendo una instauración precoz un factor de buen pronóstico (76,78). No obstante, pocos autores cuestionan este hecho, al no hallar relación entre el tiempo transcurrido hasta el tratamiento y el resultado del mismo (79).

- Rapidez en la aparición de mejoría clínica: una mejoría clínica precoz suele implicar un mejor pronóstico y una mayor recuperación de los umbrales auditivos.

## **1.6 Tratamiento y estado actual de la cuestión**

Actualmente, el tratamiento corticoideo para la hipoacusia súbita sigue siendo el de referencia. Aunque hace escasos años el reposo y la corticoterapia intravenosa eran un tratamiento habitual, actualmente no se encuentran recomendados en las guías como tratamiento inicial, salvo en pacientes con hipoacusia súbita severa ( $>70$  dB), en oído único o con cuadro vertiginoso intenso asociado (10).

La corticoterapia intratimpánica ha ido cobrando fuerza durante los últimos años, estando recomendada como rescate en la mayoría de las guías (10,11). Pese a ello, hay una gran cantidad de literatura en los últimos años que explora los resultados de la corticoterapia inicial, ya sea combinada con corticoide sistémico o aislada, obteniéndose resultados no inferiores a la corticoterapia sistémica clásica. De hecho, una guía de práctica clínica alemana ya recomienda una terapia inicial que incluye corticoterapia intratimpánica (80).

Se ha demostrado que se alcanza una mayor concentración de corticoide en el oído interno tras un tratamiento intratimpánico que tras una terapia sistémica

(81–87). Es por ello que muchos autores defienden esta terapia frente a la sistémica, al obtener mayor concentración de corticoide en el órgano objetivo sin las complicaciones de utilizar corticoterapia sistémica a altas dosis (88).

Algunos autores, con el objetivo de aumentar el número de administraciones de corticoide intratimpánico han propuesto técnicas alternativas a la punción transtimpánica, como la colocación de implantes liberadores de corticoides a nivel de la ventana redonda (89), la infiltración de corticoterapia a través de tubos de ventilación (90,91), o la infiltración corticoidea en oído medio por vía endoscópica nasal a través de la trompa de Eustaquio (92). Todas estas técnicas no son más que variantes de la administración de corticoide transtimpánico convencional que buscan reducir las complicaciones o la incomodidad de la punción transtimpánica.

La Cochrane realizó una revisión del tratamiento antiviral en la hipoacusia brusca en 2012 sin hallar una efectividad significativa (93). Tampoco halló efectividad significativa en el tratamiento con oxígeno hiperbárico (94) ni en el tratamiento con vasodilatadores y sustancias vasoactivas (95). Ni siquiera el tratamiento corticoideo tiene una efectividad clara en un metaanálisis de la Cochrane, al no quedar clara su efectividad por ser las muestras de los estudios demasiado pequeñas (96). No obstante, hay una gran cantidad de literatura que halla efectividad significativa en el tratamiento con corticoides, destacando el trabajo de Wilson en 1980, en el cual se comparó corticoides orales frente a placebo (4).

Por último, los estudios más recientes acerca del tratamiento de la hipoacusia súbita están utilizando como principios activos más novedosos el AM-111 (ligando de la c-Jun N-terminal Kinasa) (97) y el factor de crecimiento *insulina-like* (IGF) (98,99).

Como hemos comentado, actualmente, las investigaciones en este campo tienden a buscar terapias locales, ya sean por punción transtimpánica u otros medios, con el objetivo de aumentar la concentración de fármaco en el oído interno disminuyendo en lo posible las complicaciones de la corticoterapia sistémica a dosis elevadas.

Dado que los tratamientos con antivirales, vasodilatadores, vitaminas, oxígeno hiperbárico y otras terapias no han conseguido demostrar efectividad, hace unos años que se han reducido los estudios con estas terapias. Por el contrario, nuevos agentes, como el AM-111 y el IGF han aparecido en el plano internacional, con investigaciones que sugieren buenos resultados. Por el momento, está por ver qué lugar pueden ocupar en el algoritmo terapéutico de la hipoacusia súbita.

A día de hoy, a nivel clínico, el mayor debate científico al respecto del tratamiento de hipoacusia súbita es en qué momento administrar los corticoides intratimpánicos y en qué pauta. Como veremos a continuación, no hay un consenso al respecto, por lo que la variedad de pautas posológicas utilizadas es muy grande.

## 1.7 Justificación del estudio

Pese a que cada vez están cobrando más fuerza los corticoides intratimpánicos en el algoritmo terapéutico de la hipoacusia súbita, no existe un consenso acerca de la pauta posológica más eficaz. Hay autores que recomiendan este tratamiento como rescate tras fallar el tratamiento sistémico (100), mientras que hay algunas guías (Arnold, 2014) (80) que recomiendan iniciar el tratamiento asociando la terapia intratimpánica desde el inicio. Hay autores que sugieren una dosis única semanal durante 3 semanas (66,101), mientras que otros agrupan las 3 dosis en la primera semana (102–104).

Mientras que algunos autores sugieren la utilización de prednisolona (104) o metilprednisolona (67,68,105) como principio activo para las punciones transtimpánicas, otros recomiendan la utilización de dexametasona (62,65,69–71,101,106). Tampoco están establecidas las dosis ni la duración idónea del tratamiento intratimpánico. Mientras que algunos autores que administran hasta 8 dosis de dexametasona intratimpánica consecutivas (62,65), otros administran únicamente 3 dosis a razón de una por semana (101).

El consenso para el diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita (10) publicado en 2011 por la Sociedad Madrileña de Otorrinolaringología sugiere tratamiento intratimpánico únicamente en caso de contraindicación de corticoterapia sistémica o de fracaso de este tratamiento tras una semana. Recomienda utilizar infiltraciones de metilprednisolona o de dexametasona en

pauta de una infiltración semanal durante 3 semanas. En cuanto al tiempo máximo tras el cual se trataría a un paciente, considera un diagnóstico tardío cuando éste se produce entre uno y tres meses tras el inicio del cuadro, y un diagnóstico muy tardío cuando se produce tras tres meses del inicio del cuadro. En este último caso, se recomienda una evaluación individualizada de cada paciente para valorar si se lleva a cabo un tratamiento o no.

Ante esta situación, se plantea la siguiente disyuntiva: si se ha demostrado la eficacia del tratamiento intratimpánico en la sordera súbita (62,107–110), y la precocidad en la instauración del tratamiento es un factor de buen pronóstico conocido desde hace mucho tiempo (111,112), ¿porqué no administrar este tratamiento de manera precoz, y así aunar estos dos factores que son estadísticamente significativos en lo que a la efectividad del tratamiento se refiere? Por otra parte, ¿y si hay pacientes que no responden al tratamiento porque la dosis intratimpánica ha sido insuficiente?

En base a esta reflexión nació la idea de llevar a cabo esta nueva pauta de corticoterapia intratimpánica precoz asociada a tratamiento oral, con el objetivo de utilizar todos los factores de buen pronóstico a nuestro alcance para tratar de aumentar el porcentaje de éxitos terapéuticos. Se consideró que el tratamiento combinado con pautas semanales de tres infiltraciones intratimpánicas (que podían alcanzar las 5 semanas en función de la respuesta del paciente) era suficiente como para que ningún paciente quedara infratratado.

Los estudios con mayor número de infiltraciones intratimpánicas que hemos hallado en nuestra revisión bibliográfica utilizaron 8 dosis consecutivas de dexametasona (62,65). La dosis máxima alcanzada con nuestra pauta es casi el doble que la descrita por estos autores, ya que alcanzaríamos las 15 infiltraciones en la quinta semana de tratamiento. Además, el equilibrio riesgo-beneficio parecía justificado, al ser el porcentaje de complicaciones de las infiltraciones intratimpánicas muy bajo (113–115).

Si bien es cierto que no conocemos estudios con mayor número de infiltraciones, sí que hay estudios que utilizan tratamientos intratimpánicos más duraderos (hasta 14 días) (116), pero que requieren intervenciones quirúrgicas para esta administración tan prolongada, como la colocación de un implante liberador de corticoide sobre la ventana redonda (89) un catéter transtimpánico que permite la instilación frecuente de corticoide (117) o un tubo de ventilación (116,118).

El protocolo que se sugiere busca ser asequible y factible para que cualquier paciente que acuda a un servicio de ORL pueda ser tratado con corticoterapia transtimpánica intensa independientemente del día del año y la hora en que acontezca la sordera súbita. Es por ello que se descartó la utilización de tubos de ventilación o cualquier técnica quirúrgica para la administración del corticoide intratimpánico. En esta línea, se eligió para la infiltración intratimpánica ampollas de dexametasona 40 mg/5ml, al ser esta una preparación muy habitual en los centros médicos de nuestro país. Por tanto, para cumplir este protocolo

únicamente se necesita un facultativo especialista disponible para realizar la infiltración durante los días laborables, ya que se plantean 3 inyecciones en los 5 primeros días. Esta pauta hace que en centros sin especialista de guardia, el paciente pueda ser tratado el siguiente día laborable, recibiendo igualmente 3 infiltraciones en la primera semana, lo cual ya triplica la dosis intratimpánica sugerida por el consenso para el diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita (10) para la primera semana.

Desafortunadamente, hasta hace un tiempo las pautas utilizadas para el tratamiento de la sordera súbita eran muy dispares, asociando tratamientos que recientemente no se han demostrado efectivos (vasodilatadores, antivirales, vitaminas) y utilizando diferentes corticoides a dosis muy dispares. Ello hace que los datos antiguos de los que disponemos sean poco homogéneos. Este hecho, unido a la baja incidencia de la enfermedad y a unos criterios estrictos de inclusión necesarios para estudios fiables, hace que el tamaño de las muestras sea pequeño.

El objetivo de este trabajo es doble. Por una parte, se pretende exponer de manera meticulosa (y por tanto fácilmente reproducible para otros profesionales) un nuevo protocolo de tratamiento de la hipoacusia súbita y sus resultados. Este protocolo alcanza unas dosis acumuladas de corticoterapia intratimpánica superiores a las estudiadas hasta el momento. Por otra parte se comparará con los datos obtenidos de los pacientes tratados en los últimos años. Se hará una comparación inicial del nuevo protocolo con el total de pacientes antiguos



estudiados. Posteriormente, dividiremos los pacientes antiguos en grupos cada vez más homogéneos para repetir dicha comparación.

## **1.8 Objetivos del estudio**

### **Objetivo primario:**

- Valorar la efectividad de los corticoides intratimpánicos precoces coadyuvantes, en comparación con las diferentes actuaciones terapéuticas previas, que han ido variando en los últimos años, debido a los avances que ha habido en el tratamiento de esta enfermedad.

### **Objetivos secundarios:**

- Valorar la efectividad de los corticoides intratimpánicos precoces coadyuvantes, en comparación con los pacientes con más de dos semanas de tiempo de evolución, en los que se siguió el mismo protocolo de tratamiento.
- Análisis estadístico de la evolución de la audiometría tonal y verbal en pacientes con sordera súbita.

- Análisis de las diferentes pautas posológicas empleadas en el tratamiento corticoideo, tanto intravenosas, como orales e intratimpánicas.
- Análisis estadístico de los parámetros obtenidos en las analíticas sanguíneas realizadas a los pacientes en la fase aguda de la enfermedad, previas a cualquier tratamiento corticoideo.
- Análisis estadístico de diferentes factores epidemiológicos y su relación con el grado de patología o la efectividad del tratamiento.
- Análisis estadístico del periodo de tiempo a partir del cual deja de producirse mejoría y cabe esperar alcanzar un estado estacionario en los pacientes que responden al tratamiento.
- Análisis estadístico de la afectación de esta patología en la vida cotidiana del paciente, mediante la utilización de tests normalizados como el Hearing Handicap Inventory For Adults (HHIA) y el Glasgow Health Status Questionnaires (GHSQ).
- Valoración de la presencia y evolución en el tiempo de síntomas acompañantes: acúfeno, plenitud y vértigo.
- Valoración de la frecuencia de complicaciones de la infiltración intratimpánica repetida.

## **2 METODOLOGÍA**



## **2.1 Tipo de estudio y área**

El estudio que se presenta se trata de un estudio de cohortes retrospectivo y prospectivo.

Por una parte se llevó a cabo una investigación retrospectiva para el análisis de los tratamientos administrados para la sordera súbita en los últimos 6 años (antes del inicio de este estudio) y los resultados obtenidos con ellos.

Por otra parte, el establecimiento de un nuevo protocolo estricto de diagnóstico, pruebas complementarias y el tratamiento más actual recomendado en la literatura científica, nos permitió un análisis objetivo de la epidemiología, clínica, hallazgos analíticos, y la evolución audiométrica tonal y verbal de los pacientes. Dicho protocolo se inició en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario de Valencia de manera absoluta el día 1 de Diciembre de 2015.

## **2.2 Obtención de la muestra**

### **2.2.1 Participantes**

Los pacientes correspondientes a la cohorte retrospectiva no tuvieron participación activa en el estudio, sino que se obtuvieron las variables a analizar de las historias clínicas de los mismos.

Por otro lado, los pacientes correspondientes a la cohorte prospectiva, participaron activamente en el estudio. Los pacientes nuevos que llegaban a nuestro servicio y cumplían estrictamente los criterios de inclusión del estudio eran informados acerca del mismo, ofreciéndose información acerca de su enfermedad, su pronóstico y sus posibles tratamientos. A todos ellos se les ofreció libremente la opción de formar parte del estudio. Una vez explicada la metodología, y firmando los pacientes un consentimiento informado, se les presentó un cronograma con las próximas citas a las que tenían que acudir para recibir el tratamiento con la pauta establecida en nuestro protocolo y realizar las pruebas necesarias.

Pese a que todos los pacientes que recibimos con diagnóstico de hipoacusia súbita tuvieron las mismas opciones terapéuticas, no todos se encuentran incluidos en nuestra muestra, bien fuera porque rechazaran el tratamiento o bien porque con posterioridad al inicio del estudio se observaran indicios de que la sordera podía tener otra etiología.

Todos los pacientes estudiados, tanto retrospectivos como prospectivos, debían cumplir una serie de criterios de inclusión para formar parte del estudio. A su vez, en el momento en que se observaban indicios de algún criterio de exclusión, dichos pacientes eran excluidos del estudio, continuando sin embargo el tratamiento adecuado. Los pormenores de estos requisitos se encuentran detallados en los siguientes apartados. Más adelante se detallarán los procesos de obtención de la muestra y descarte de pacientes.

### **2.2.2 Criterios de inclusión**

De acuerdo con la definición de hipoacusia súbita (4), los criterios de inclusión fueron:

- Hipoacusia en al menos tres frecuencias consecutivas.
- Hipoacusia de más de 30 dB en dichas frecuencias.
- Instauración del cuadro en menos de tres días.

Absolutamente todos los pacientes del estudio cumplen estos tres requisitos.

### **2.2.3 Criterios de exclusión**

- Más de 14 días de evolución desde el inicio del cuadro en pacientes antiguos revisados (en pacientes nuevos se estableció un grupo de rescate para los que no cumplían este criterio).
- Cualquier patología que pudiera justificar la hipoacusia (posible otosclerosis, posible enfermedad de Menière...).
- Pacientes con cualquier causa subyacente hallada posteriormente al diagnóstico inicial.
- Alteraciones estructurales en resonancia magnética nuclear que justificaran la clínica.

- Controles audiométricos insuficientes para valorar la respuesta del tratamiento. Se consideró imprescindible en todos los pacientes la presencia de al menos una audiometría previa al tratamiento y otra tras haber finalizado el mismo, realizada entre el mes 1 y 6 tras el diagnóstico.

De acuerdo con otros estudios (102), se consideraron para el estudio retrospectivo aquellos pacientes con menos de dos semanas de evolución (tiempo desde el inicio del cuadro menor o igual a 14 días). No se incluyeron en el grupo de pacientes antiguos individuos con más tiempo de evolución al diagnóstico. No obstante, sí que se ofreció formar parte del estudio a pacientes de nuevo diagnóstico que cumplían el resto de requisitos.

Este hecho se realizó con el objetivo de garantizar el mejor tratamiento para todos los pacientes, incluyendo aquellos que por múltiples razones llegaban a nuestro servicio con más tiempo de evolución del deseado. Estos pacientes se incluyeron en un grupo de tratamiento de rescate, como se detallará más adelante.

#### **2.2.4 Pacientes retrospectivos:**

Para formar la muestra de pacientes antiguos (o retrospectiva), se llevó a cabo una búsqueda de todos aquellos pacientes con historia clínica en nuestro centro en cuyo diagnóstico figuraran los términos “hipoacusia” o sordera” y “súbita” o “brusca”, con el objetivo de ampliar el abanico de sinónimos por los cuales se



conoce a esta enfermedad. Esta búsqueda abarcó el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Enero de 2010 y el 30 de Noviembre de 2015.

Una vez obtenida la lista de pacientes, se llevó a cabo una revisión minuciosa de las historias clínicas de los mismos. El objetivo de esta primera fase era descartar aquellos pacientes con diagnóstico de hipoacusia súbita que no cumplieran los criterios de inclusión, que presentaran algún criterio de exclusión o que con el transcurso del tiempo hubiesen sido diagnosticados de otra enfermedad que justificara la clínica, como enfermedad de Menière u otosclerosis.

Se comprobó también la ausencia de lesiones orgánicas en la resonancia magnética nuclear de conductos auditivos internos en todos los pacientes incluidos en el estudio.

Tras la formación de la muestra retrospectiva se procedió a la recolección de datos clínicos, analíticos, audiométricos y evolutivos de los pacientes, de acuerdo con la base de datos que se pretendía generar. Todas las variables estudiadas fueron las descritas en el nuevo protocolo. Aquellas de las que no se disponía información en los pacientes retrospectivos se registraron en blanco.

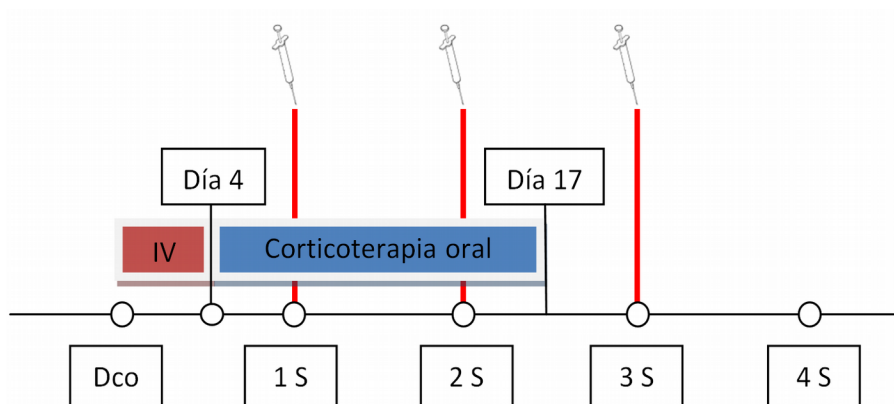
Dado que hasta la fecha no se había seguido un protocolo tan unificado de tratamiento y seguimiento de los pacientes, hay diferentes pautas de tratamiento en los pacientes tratados antes del establecimiento del nuevo protocolo. Este hecho nos obliga a agrupar los pacientes en función del tipo de tratamiento

recibido. Trataremos de analizar grupos con la mayor homogeneidad posible, agrupándolos diferentes formas que se detallarán en el apartado de definición de subgrupos.

Pese a las diferencias observadas en el tratamiento recibido por los pacientes retrospectivos, el protocolo utilizado habitualmente consistía en un ingreso hospitalario para tratamiento intravenoso durante 4 días de media, seguido por un tratamiento oral con corticoides de 13 días de duración de media. En los casos en lo que no se apreciaba mejoría tras el inicio sistémico del tratamiento se iniciaba el tratamiento intratimpánico de rescate entre el día 4 y el día 7 de evolución. En caso de no apreciarse mejoría se repetían las infiltraciones de corticoide intratimpánico una vez por semana hasta un total de tres dosis.

Los pacientes que no recibieron tratamiento intratimpánico de rescate fueron aquellos que o bien recuperaron con el tratamiento sistémico o bien rechazaron la técnica al ofrecérsela como rescate. Aquellos pacientes que no fueron tratados con corticoide intravenoso son los que tenían patologías múltiples o edad avanzada que contraindicaban el ingreso, o bien aquellos que rechazaron voluntariamente el ingreso hospitalario. Como se entiende de ello, a pesar de haber un protocolo de tratamiento en los pacientes retrospectivos, estas dos variables son las que hacen que el grupo Antiguos tenga subgrupos en función del tratamiento recibido.

En la Figura 2 se representa gráficamente el protocolo de tratamiento para la hipoacusia súbita utilizado durante el periodo de tiempo analizado en nuestro estudio retrospectivo.



*Figura 2: Protocolo antiguo de tratamiento. En rojo, se indica la duración del tratamiento intravenoso. En azul, se representa el tratamiento oral. Con líneas rojas, se marcan las infiltraciones intratimpánicas. En la línea temporal se detallan las semanas (s).*

## 2.2.5 Pacientes prospectivos

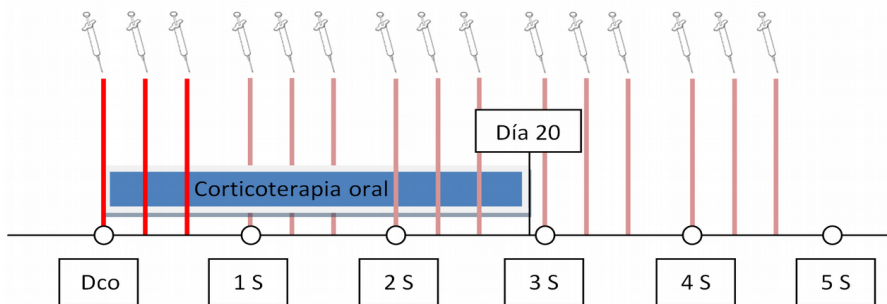
La cohorte prospectiva de este estudio está formada por los pacientes que acudieron a nuestro servicio desde Julio de 2015 y que se incluyeron en el protocolo que detallaremos a continuación. Los pacientes que acudieron desde esta fecha hasta el 1 de Diciembre de 2015 (día en que se instauró definitivamente este protocolo para todos los pacientes) y en los que no se siguió estrictamente las pautas del protocolo fueron incluidos en la muestra retrospectiva.

## 2.3 Nuevo protocolo

A continuación, se expone de manera detallada el protocolo de actuación ante pacientes con sordera súbita en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (Diciembre de 2015 hasta la actualidad).

Como se aprecia en la Figura 3, al alcanzar la tercera semana tras el diagnóstico, con el nuevo protocolo la dosis de corticoide sistémico es ligeramente superior al protocolo antiguo, mientras que la dosis intratimpánica recibida en caso de no mejoría previa es el triple (9 infiltraciones en lugar de 3).

Este protocolo fue aplicado para la cohorte prospectiva de pacientes, diferenciándose dos grupos: “Protocolo” y “Rescate”. El manejo de los pacientes se realizó siguiendo el esquema detallado a continuación:



*Figura 3: Nuevo protocolo de tratamiento corticoideo intratimpánico precoz. En azul, se representa el tratamiento oral. En rojo, se marcan las infiltraciones intratimpánicas. En la línea temporal se detallan las semanas (s).*

## ***Primera visita: Diagnóstico (Dco)***

Al diagnóstico.

1. Anamnesis completa: se elaboró una plantilla informática para el registro de los siguientes datos:

- Edad y sexo del paciente.
- Tiempo de evolución hasta el diagnóstico.
- Lado afecto.
- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, dislipemia o *diabetes mellitus*.
- Suceso desencadenante del cuadro, si lo hubiera.
- Presencia de los siguientes síntomas acompañantes a la hipoacusia: acúfeno, plenitud y vértigo.

2. Audiometría tonal con:

- Oído sano
- Vía aérea de oído patológico (con enmascaramiento contralateral)

- Vía ósea del oído patológico (con enmascaramiento contralateral)
3. Audiometría verbal a 35, 50, 65 y 80 dB. Enmascaramiento contralateral al explorar el oído patológico a 50, 65 y 80 dB.
  4. Rellenar tests subjetivos GHSQ (General Help Seeking Questionnaire) y HHIA (Hearing Handicap Inventory for Adults) adaptados al español (Tests al diagnóstico).
  5. Análítica previa a primera dosis de cualquier tratamiento.
  6. Solicitar resonancia magnética nuclear de conductos auditivos internos.
  7. Corticoterapia sistémica oral con Deflazacort en pauta decreciente a dosis de:
    - 1.5 mg/kg/día 5 días.
    - 1 mg/kg/día 5 días
    - 0.5 mg/kg/día 5 días
    - 0.25 mg/kg/día 5 días
  8. Planear fechas para corticoides intratimpánicos (dexametasona 8 mg/ml):

- Menos de 2 semanas de evolución (menor o igual a 14 días): 3 dosis (idealmente en días consecutivos) en un plazo máximo de 5 días. Estos pacientes se considerarán del grupo “Protocolo”
  
- Más de 2 semanas de evolución (mayor a 14 días): se administrarán igualmente 3 dosis (idealmente en días consecutivos) en un plazo máximo de 5 días. Estos pacientes se considerarán del grupo “Rescate”
  
- En todos los casos se realizará una audiometría una semana tras iniciar la pauta y se repetirán 3 infiltraciones en un máximo de 5 días si no se aprecia mejoría o si ésta es incompleta. Si tras la segunda tanda de corticoides intratimpánicos no ha mejorado o no ha recuperado umbrales deseables, se ofrecerá al paciente la posibilidad de seguir infiltrando corticoides intratimpánicos con la misma pauta semanal hasta que el paciente decida dejar el tratamiento o se considere lesivo seguir con las infiltraciones debido al estado del tímpano. El número máximo de infiltraciones que se considera es de 15 dosis, a razón de 3 dosis semanales durante 5 semanas, momento en el cual se detendría el tratamiento.

## ***Segunda visita (3D)***

Dos o tres días después de tercera dosis de corticoides intratimpánicos, aproximadamente una semana tras el diagnóstico:

9. Anamnesis: acúfeno, plenitud y vértigo.
  
10. Audiometría tonal de vía aérea de oído patológico con enmascaramiento contralateral.
  
11. Audiometría verbal de oído patológico a 35, 50, 65 y 80. Enmascarar a 50, 65 y 80 dB.
  
12. Si se ha terminado ya la pauta intratimpánica se rellenarán los cuestionarios GHSQ y HHIA (Tests tras tratamiento). Si no es así, estos cuestionarios se completarán tras la última dosis de tratamiento intratimpánico.
  
13. En caso de no mejoría o recuperación incompleta se ofrecerá nueva pauta corticoidea intratimpánica en la misma pauta que la previa y se realizará cronograma (3 dosis, idealmente en días consecutivos, en un plazo máximo de 5 días).



### ***Sucesivas visitas (6D, 9D, 12D y 15D)***

Dos o tres días después de última infiltración de la pauta semanal anterior de corticoides intratimpánicos. Se indica con un número, seguido de una D el número de infiltraciones intratimpánicas recibidas hasta el momento:

14. Anamnesis: acúfeno, plenitud y vértigo.
15. Audiometría tonal de vía aérea de oído patológico con enmascaramiento.
16. Audiometría verbal de oído patológico a 35, 50, 65 y 80. Enmascarar a 50, 65 y 80 dB.
17. Si se ha terminado ya la pauta intratimpánica se rellenarán los cuestionarios GHSQ y HHIA. Si no es así, estos cuestionarios se completarán tras la última dosis de tratamiento intratimpánico.
18. En caso de nueva pauta intratimpánica, se repetirá este procedimiento dos o tres días después de la tercera dosis semanal hasta la recuperación completa, el deseo del paciente de detener el tratamiento, la contraindicación médica o que el número total de dosis sea 15.

### ***Visita Mensual (1M)***

19. Anamnesis: acúfeno, plenitud y vértigo.
20. Audiometría tonal de vía aérea de oído patológico con enmascaramiento contralateral.
21. Audiometría verbal de oído patológico a 35, 50, 65 y 80. Enmascarar a 50, 65 y 80 dB.

### ***Visita a los 3 Meses (3M)***

22. Anamnesis: acúfeno, plenitud y vértigo.
23. Audiometría tonal de vía aérea de oído patológico con enmascaramiento.
24. Audiometría verbal de oído patológico a 35, 50, 65 y 80. Enmascarar a 50, 65 y 80 dB.
25. Rellenar tests (Tests tras 3 meses).

### ***Visita a los 6 meses (6M)***

26. Anamnesis: acúfeno, plenitud y vértigo.
27. Audiometría tonal de vía aérea de oído patológico con enmascaramiento.

28. Audiometría verbal de oído patológico a 35, 50, 65 y 80. Enmascarar a 50, 65 y 80 dB.

29. Citar para revisiones anuales. Fin del seguimiento en el estudio.

Se quiere resaltar que todas las audiometrías realizadas a los pacientes incluidos en el nuevo protocolo fueron llevadas a cabo en la misma cabina insonorizada y con el mismo audiómetro debidamente calibrado. La pauta de infiltraciones de dexametasona intratimpánica fue planificada de manera muy meticulosa para cada uno de los pacientes, con el objetivo de administrar la pauta prevista independientemente del día que el paciente llegara a urgencias y de los días no laborables en los que se debería realizar alguna infiltración. De este modo, todos los pacientes incluidos en los grupos “Protocolo” y “Rescate” fueron tratados con pautas de corticoterapia intratimpánica semanales de 3 dosis en un mínimo de 3 días y un máximo de 5 días.

Con el objetivo de conseguir la máxima homogeneidad a la hora de explorar y tratar a los pacientes, la mayoría de los estudios realizados e infiltraciones fueron llevadas a cabo por el mismo profesional.

## 2.4 Terapia intratimpánica

La punción de corticoterapia intratimpánica se llevó a cabo bajo anestesia tópica con xilocaína (Xilonibsa®). Todos los pacientes fueron informados verbalmente de los posibles beneficios y los posibles efectos secundarios de las punciones. Posteriormente, tras decidir aceptar el tratamiento, firmaron un consentimiento informado para punción transtimpánica, en el cual se especificaba que no había una garantía de mejorar con el tratamiento y que podía haber efectos adversos, como vértigo, otalgia, otorragia, empeoramiento de la hipoacusia o perforación timpánica yatrógena.

A continuación se describirá el procedimiento utilizado para la aplicación de este tratamiento:

1. Exploración exhaustiva del oído afecto mediante microscopio: este proceso incluye la limpieza de los posibles restos de cerumen, así como el examen visual de la membrana timpánica. Debido a la utilización de anestesia tópica, este punto es importante a la hora de descartar posibles perforaciones timpánicas, que de haberlas, podrían facilitar la difusión del anestésico tópico al oído interno con el consiguiente vértigo periférico yatrógeno.
2. Anestesia tópica: esta técnica presenta diferencias en función de si se trata del primer pinchazo o de si es una dosis sucesiva:

- En el primero de los casos, la anestesia tópica empleada (Xilonibsa®), se aplica al paciente mediante dosificador en *spray*, hasta rellenar el conducto auditivo externo. A continuación, es necesario dejar al paciente tumbado con la cabeza lateralizada hacia el lado sano con el objetivo de que la anestesia no se derrame y haga su efecto durante al menos 20 minutos. Posteriormente, se aspirarían los restos de anestesia y se secaría el conducto con una torunda de algodón colocada en el extremo de una pinza de caja.
- En los pinchazos sucesivos, al ser tan cercanos en el tiempo, la alta probabilidad de que persista la perforación secundaria al pinchazo previo nos obliga a ser más cautelosos a la hora de anestesiar al paciente, dado el aumento del riesgo de difusión de la anestesia al oído interno. Es por ello que se utilizó un algodón impregnado en xilocaína para anestesiar el área timpánica que utilizaríamos posteriormente para la inoculación de la medicación intratimpánica. El algodón se colocó mediante pinzas de caja sobre el cuadrante posteroinferior del tímpano, intentando alcanzar si era posible también el cuadrante anteroinferior, con el objetivo de maximizar el efecto anestésico. Este algodón se dejaba un mínimo de 20 minutos para que el efecto anestésico fuera suficiente. Tras ello, se retiraba dicho algodón húmedo para secar con otra torunda seca y

asegurarse de que ya no quedaba anestésico en el conducto auditivo.

3. Para la infiltración se utilizaron jeringuillas de insulina sin aguja de 1 cm<sup>3</sup>. A éstas se les acoplaba una aguja de punción lumbar de 22 G. Para una mayor maniobrabilidad se doblaba la aguja de punción lumbar unos 30°, de manera que el orificio del bisel de la aguja apuntara hacia la pared posterior del conducto auditivo externo. Se buscaba con ello, por una parte, exponer la máxima superficie del bisel de la aguja hacia la caja del oído medio para evitar fugas de líquido a través del orificio de entrada de la aguja. Por otra parte, al utilizar una jeringuilla con aguja angulada, se facilita la visión a través del microscopio, ya que los dedos del facultativo y la jeringuilla no se interponen entre el microscopio y el otoscopio colocado en el conducto auditivo. La punción se realizó sobre el cuadrante posteroinferior del tímpano, controlando en todo momento la elevación del nivel hidroaéreo provocada con la inoculación de la medicación. La punción se detuvo en el momento en que el corticoide rebosaba por el orificio de entrada de la aguja o en el momento en que se acababa el contenido de la jeringuilla (1 ml).
4. Reposo del paciente en posición de decúbito lateral con giro cefálico hacia el lado sano durante al menos 20 minutos, con el objetivo de aumentar el tiempo de exposición de la ventana redonda al corticoide.

## **2.5 Analítica sanguínea**

A continuación procederemos a detallar la manera de recoger los datos analíticos de los pacientes estudiados.

### ***Cohorte prospectiva***

La muestra sanguínea para la analítica se obtuvo previamente a cualquier tratamiento previo, a excepción de los pacientes de rescate que ya hayan sido tratados previamente a ser atendidos en nuestro servicio.

### ***Cohorte retrospectiva***

Dado que previamente al establecimiento del protocolo no estaban definidos de manera tan firme los parámetros a investigar analíticamente, cada paciente contaba con analíticas sanguíneas compuestas por diferentes variables. Por tanto, en los pacientes antiguos se llevó a cabo una recopilación de datos de la analítica realizada en los primeros 5 días tras el diagnóstico, a partir de una revisión exhaustiva de las historias clínicas. Las variables ausentes quedaron en blanco y los cálculos se realizaron en porcentaje, y no en número absoluto. De esta manera, cada dato se analizó en función del número de pacientes que contaban con la medición del mismo.

## ***Variables analizadas***

La analítica sanguínea solicitada consta de los siguientes 82 parámetros. Cada una de las variables se registró en la base de datos con una de las opciones detalladas a continuación. Se indicará entre paréntesis las siglas utilizadas habitualmente para algunos de ellos.

- **Serología**

1. Anticuerpo anti-*Treponema Pallidum*: Positivo/Negativo
2. IgG Citomegalovirus: Positivo/Negativo
3. IgM Citomegalovirus: Positivo/Negativo
4. IgG Virus Varicela-Zóster: Positivo/Negativo
5. IgM Virus Varicela-Zóster: Positivo/Negativo
6. IgM Virus Herpes Simple 1 y 2: Positivo/Negativo
7. IgG Antígeno de la Cápside Viral del Virus de Epstein-Barr (VCA): Positivo/Negativo
8. IgM Antígeno de la Cápside Viral del Virus de Epstein-Barr (VCA): Positivo/Negativo



9. Anti Antígeno Nuclear del Virus de Epstein-Barr (EBNA):  
Positivo/Negativo

10. IgG Parotiditis: Positivo/Negativo

11. IgM Parotiditis: Positivo/Negativo

12. IgG Virus Herpes Simple 2: Positivo/Negativo

13. IgG Virus Herpes Simple 1: Positivo/Negativo

- **Analítica Autoinmune**

14. Factor Reumatoide: Alto/Normal

15. Cribado de Anticuerpos Antinucleares (ANA): Alto/Normal

16. Anticuerpo anti-dsDNA (IgG): Alto/Normal

17. Anticuerpo anti-nDNA: Alto/Normal

18. Anticuerpo anti-SM: Alto/Normal

19. Anticuerpo anti-RNP: Alto/Normal

20. Anticuerpo anti-Ro (SSa): Alto/Normal

21. Anticuerpo anti-La (SSb): Alto/Normal

- 22. Anticuerpo anti-Histonas: Alto/Normal
- 23. Anticuerpo anti-ribosomas: Alto/Normal
- 24. Anticuerpo anti-Scl 70: Alto/Normal
- 25. Anticuerpo anti-Centrómero B: Alto/Normal
- 26. Anticuerpo anti-Jo1: Alto/Normal

- **Poblaciones linfocitarias**

- 27. CD3 % PL: Alto/Normal/Bajo
- 28. CD3 abs: Alto/Normal/Bajo
- 29. CD4 % PL: Alto/Normal/Bajo
- 30. CD4 abs: Alto/Normal/Bajo
- 31. CD8 % PL: Alto/Normal/Bajo
- 32. CD8 abs: Alto/Normal/Bajo
- 33. CD4+CD8+PL: Alto/Normal/Bajo
- 34. CD4+CD8+: Alto/Normal/Bajo
- 35. CD4/CD8: Alto/Normal/Bajo

- **Inmunidad**

36. Factor del Complemento C3: Alto/Normal/Bajo

37. Factor del Complemento C4: Alto/Normal/Bajo

38. Inmunoglobulina G (IgG): Alto/Normal/Bajo

39. Inmunoglobulina A (IGA): Alto/Normal/Bajo

40. Inmunoglobulina M (IGM): Alto/Normal/Bajo

- **Hemograma**

41. Leucocitos (Número absoluto): Alto/Normal/Bajo

42. Porcentaje de Neutrófilos (%): Alto/Normal/Bajo

43. Porcentaje de Linfocitos (%): Alto/Normal/Bajo

44. Porcentaje de Monocitos (%): Alto/Normal/Bajo

45. Porcentaje de Eosinófilos (%): Alto/Normal/Bajo

46. Porcentaje de Basófilos (%): Alto/Normal/Bajo

47. Porcentaje de Granulocitos Inmaduros (%): Alto/Normal/Bajo

48. Neutrófilos (Número absoluto): Alto/Normal/Bajo
49. Linfocitos (Número absoluto): Alto/Normal/Bajo
50. Monocitos (Número absoluto): Alto/Normal/Bajo
51. Eosinófilos (Número absoluto): Alto/Normal/Bajo
52. Basófilos (Número absoluto): Alto/Normal/Bajo
53. Granulocitos Inmaduros (Número absoluto): Alto/Normal/Bajo
54. Hematíes: Alto/Normal/Bajo
55. Hemoglobina: Alto/Normal/Bajo
56. Hematocrito: Alto/Normal/Bajo
57. Volumen Corpuscular Medio: Alto/Normal/Bajo
58. Ancho de Distribución Eritrocitaria: Alto/Normal/Bajo
59. Hemoglobina Corpuscular Media (HCM): Alto/Normal/Bajo
60. Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM):  
Alto/Normal/Bajo
61. Plaquetas: Alto/Normal/Bajo

62. Plaquetocrito: Alto/Normal/Bajo

63. Volumen Plaquetar Medio: Alto/Normal/Bajo

64. Ancho de Distribución Plaquetaria: Alto/Normal/Bajo

65. Cociente de Granulocitos Inmaduros: Alto/Normal/Bajo

- **Bioquímica**

66. Glucosa: Alto/Normal/Bajo

67. Urea: Alto/Normal/Bajo

68. Creatinina: Alto/Normal/Bajo

69. Sodio: Alto/Normal/Bajo

70. Potasio: Alto/Normal/Bajo

71. Cloro: Alto/Normal/Bajo

72. Proteína C Reactiva (PCR): Alto/Normal/Bajo

73. Anticuerpos antiestreptolisina O (ASLO): Alto/Normal/Bajo

- **Coagulación**

74. Tiempo de Protrombina: Alto/Normal/Bajo

75. Ratio Tiempo de Protrombina: Alto/Normal/Bajo

76. Índice de Quick: Alto/Normal/Bajo

77. *International Normalized Ratio* (INR): Alto/Normal/Bajo

78. Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT):  
Alto/Normal/Bajo

79. Razón del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (Tiempo de  
APTT): Alto/Normal/Bajo

80. Tiempo de Trombina (TT): Alto/Normal/Bajo

81. Razón del Tiempo de Trombina (TT Razón): Alto/Normal/Bajo

82. Fibrinógeno: Alto/Normal/Bajo

\* Los parámetros Anti-dsDNA (IgG), nDNA, Anti-SM, Anti-RNP, Anti-Ro (Ssa), Anti-La (Ssb), Anti-Histonas, Anti-ribosomas, Anti-Scl 70, Anti-

Centrómero B y Anti-Jo1 se consideraron negativos cuando el cribado de anticuerpos antinucleares (ANA) fue negativo.

\* Todos aquellos valores ausentes en pacientes antiguos fueron omitidos, dejando en blanco su hueco en la base de datos. A partir de la analítica realizada al diagnóstico de estos casos, se rellenaron todas las variables disponibles que se encontraban dentro del protocolo analítico descrito.

## **2.6 Audiometrías**

### ***Cohorte prospectiva***

Todos los pacientes incluidos en el protocolo fueron explorados en una cabina insonorizada siguiendo las normas ISO 8253-1 y ANSI S3.1 y con un audiómetro Interacoustics AC40®. En el momento del diagnóstico 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.

El oído afecto por la sordera súbita 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. El oído sano se exploró sin enmascaramiento.

La audiometría verbal se realizó a 4 intensidades diferentes para cada oído (35, 50, 65 y 80 dB). Cada intensidad se exploró con listas de 20 palabras bisilabas diferentes, obtenidas de las listas de Marrero y Cárdenas, expresando mediante porcentajes los resultados (palabras acertadas frente al total de palabras emitidas). El oído sano se exploró sin enmascaramiento, mientras que el oído patológico se exploró con enmascaramiento en las intensidades de 50, 65 y 80 dB. No se consideró necesario realizar enmascaramiento en las audiometrías verbales a 35 dB. Dicho enmascaramiento se calculó mediante la fórmula de Martin, consistente en restar a la intensidad del estímulo verbal 40 dB y sumarle la mayor diferencia entre la vía aérea y la ósea del oído enmascarado.

Como se especifica en el apartado de “Nuevo Protocolo”, se realizaron audiometrías a los pacientes al diagnóstico, tras cada pauta corticoidea intratimpánica de 3 dosis semanales, tras un mes, tras tres meses y tras 6 meses. Por tanto, cada paciente incluido en el protocolo tiene un mínimo de 5 audiometrías.

### ***Cohorte retrospectiva***

Al no haber un seguimiento unificado para los pacientes, las audiometrías tonales de control se realizaban en diferentes momentos en función del paciente.



Es por ello, que para el seguimiento audiométrico, y con el objetivo de poder comparar estos pacientes con los seguidos con el nuevo protocolo, agruparemos las audiometrías de los pacientes antiguos de la siguiente manera:

- 0 Dosis (0D): aquella audiometría previa a cualquier dosis de tratamiento intratimpánico, ya tratados con corticoides sistémicos. La utilizaremos para valorar el estado previo al rescate intratimpánico al analizar la recuperación acumulada con cada uno de los tratamientos recibidos.
- X dosis (XD): para X un número entero que defina la cantidad de inyecciones IT recibidas por el paciente en el momento de la audiometría.
- Tras tratamiento (Tto): aquella audiometría realizada tras la finalización del tratamiento, incluyendo todas las dosis de corticoterapia intratimpánica de rescate.
- 1 mes (1M): de 20 a 75 días desde la atención del paciente.
- 3 meses (3M): de 75 a 150 días desde la atención del paciente.
- 6 meses (6M): más de 150 días desde la atención del paciente.

Dado que no se realizaba anteriormente, no disponemos de audiometrías verbales de los pacientes retrospectivos.

## **2.7 Cuestionarios subjetivos de calidad de vida**

Los cuestionarios utilizados para valorar la calidad de vida del paciente fueron el GHSQ (General Help Seeking Questionnaire) y el HHIA (Hearing Handicap Inventory for Adults), ambos adaptados al español. Fueron contestados por cada paciente incluido en el protocolo en el momento del diagnóstico, tras finalizar el tratamiento intratimpánico (independientemente del número de dosis administradas) y tras haber pasado 3 meses desde el diagnóstico de la enfermedad.

En el GHSQ se calculan tres puntuaciones diferentes: general, social y de salud física. Las preguntas relativas a dichas puntuaciones específicas aparecen resaltadas en los colores indicados a continuación, y se calculan de la manera indicada en la Tabla 1, expresándose como un porcentaje. Se entiende por “suma” el total de puntos contestados por el paciente en el conjunto de las preguntas de cada puntuación.

|                         |                                  |
|-------------------------|----------------------------------|
| Puntuación general:     | $(\text{Suma}/12 - 1) \times 25$ |
| Puntuación social:      | $(\text{Suma}/3 - 1) \times 25$  |
| Puntuación salud física | $(\text{Suma}/3 - 1) \times 25$  |

*Tabla 1: Fórmula de cálculo de la puntuación del test GHSQ.*

En la Tabla 2 y la Tabla 30 se detallan las preguntas que conforman este cuestionario y junto con las respuestas y cada una de las puntuaciones asociadas a las mismas. En el cuestionario entregado al paciente, no se diferenciaron las preguntas de cada puntuación, ni se indicaron los puntos que representaba cada respuesta, con el objetivo de no inducir al paciente en sus respuestas.

|  |                          |                    |                          |                                 |
|--|--------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------------|
| 1. ¿Con qué frecuencia alguna dificultad con su problema de audición afecta las cosas que hace?                    |                          |                    |                          |                                 |
| Frecuentemente   | Casi la mitad del tiempo | Ocasionalmente     | Rara vez                 | Nunca                           |
| 1  | 2                        | 3                  | 4                        | 5                               |
| 2. ¿Cuánto le afecta su problema de audición la vida cotidiana?  |                          |                    |                          |                                 |
| De ningún modo   | Muy poco afectada        | Un poco afectada   | Moderadamente afectada   | Muy afectada                    |
| 5  | 4                        | 3                  | 2                        | 1                               |
| 3. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe mejor su visión del futuro?                                       |                          |                    |                          |                                 |
| Optimista  | Un poco optimista        | No puede decidir   | Un poco pesimista        | Pesimista                       |
| 5  | 4                        | 3                  | 2                        | 1                               |
| 4. ¿Cuántas veces se siente incomodo/a en compañía de otras personas como resultado de algún problema de audición? |                          |                    |                          |                                 |
| Frecuentemente o todo el tiempo  | Casi la mitad del tiempo | Ocasionalmente     | Rara vez                 | Nunca                           |
| 1  | 2                        | 3                  | 4                        | 5                               |
| 5. ¿Su confianza en sí mismo se ha visto afectada por su problema de audición?                                     |                          |                    |                          |                                 |
| De ningún modo   | Muy poco afectada        | Un poco afectada   | Moderadamente afectada   | Muy afectada                    |
| 5  | 4                        | 3                  | 2                        | 1                               |
| 6. ¿Con qué frecuencia algún problema de audición afecta sus relaciones con otros?                                 |                          |                    |                          |                                 |
| Nunca  | Rara vez                 | Ocasionalmente     | Casi la mitad del tiempo | Frecuentemente o todo el tiempo |
| 5  | 4                        | 3                  | 2                        | 1                               |
| 7. ¿Cuánto apoyo recibe de sus amigos?   |                          |                    |                          |                                 |
| Mucho apoyo  | Bastante apoyo           | Suficiente apoyo   | Algo de apoyo            | Poco o nada                     |
| 5  | 4                        | 3                  | 2                        | 1                               |
| 8. ¿Cuántas veces consulta al médico por algún motivo?   |                          |                    |                          |                                 |
| 7 o más veces al año   | 5 ó 6 veces al año       | 3 ó 4 veces al año | Una o dos veces al año   | Nunca                           |
| 1  | 2                        | 3                  | 4                        | 5                               |
| 9. ¿Cuántas veces algún problema de audición afecta su seguridad con respecto a oportunidades de trabajo?          |                          |                    |                          |                                 |
| Nunca  | Rara vez                 | Ocasionalmente     | Casi la mitad del tiempo | Frecuentemente o todo el tiempo |
| 5  | 4                        | 3                  | 2                        | 1                               |

Tabla 2: General Help Seeking Questionnaire (GHSQ). Parte 1.

| 10. ¿Cuántas veces algún problema de audición le hace sentir cohibido/a?                |                                |                                      |                            |                        |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Frecuentemente o todo el tiempo   | Casi la mitad del tiempo       | Ocasionalmente                       | Rara vez                   | Nunca                  |
| 1   | 2                              | 3                                    | 4                          | 5                      |
| 11. ¿Cuántas personas realmente se preocupan por usted?                                 |                                |                                      |                            |                        |
| Más de 6 personas   | 5 ó 6 personas                 | 3 ó 4 personas                       | Una o dos personas         | Ninguna                |
| 5   | 4                              | 3                                    | 2                          | 1                      |
| 12. Si, hay una epidemia de resfriados o infecciones ¿cuántas veces las suele coger?    |                                |                                      |                            |                        |
| Frecuentemente o todo el tiempo   | Casi la mitad del tiempo       | Ocasionalmente                       | Rara vez                   | Nunca                  |
| 1   | 2                              | 3                                    | 4                          | 5                      |
| 13. ¿ Con que frecuencia tiene que tomar medicinas por cualquier razón?                 |                                |                                      |                            |                        |
| Frecuentemente o todo el tiempo   | Casi la mitad del tiempo       | Ocasionalmente                       | Rara vez                   | Nunca                  |
| 1   | 2                              | 3                                    | 4                          | 5                      |
| 14. ¿Algún problema de audición afecta la manera de como se siente usted consigo mismo? |                                |                                      |                            |                        |
| Sentimientos nunca afectados  | Sentimientos un poco afectados | Sentimientos moderadamente afectados | Sentimientos muy afectados | Sentimientos afectados |
| 5   | 4                              | 3                                    | 2                          | 1                      |
| 15. ¿Cuánto apoyo recibe de su familia?   |                                |                                      |                            |                        |
| Mucho apoyo   | Bastante apoyo                 | Suficiente apoyo                     | Algo de apoyo              | Poco o nada            |
| 5   | 4                              | 3                                    | 2                          | 1                      |
| 16. ¿Cuántas veces tiene inconvenientes causados por algún problema de audición?        |                                |                                      |                            |                        |
| A diario  | Una o dos a la semana          | Una o dos al mes                     | Menos de 6 veces al año    | Nunca                  |
| 1   | 2                              | 3                                    | 4                          | 5                      |
| 17. ¿Cuántas veces toma parte en actividades sociales?                                  |                                |                                      |                            |                        |
| Más de 3 veces al día   | Una o dos al día               | Una o dos la semana                  | Una o dos al mes           | Menos de 3 al mes      |
| 5   | 4                              | 3                                    | 2                          | 1                      |
| 18. ¿Cuántas veces se siente propenso a retirarse de acontecimientos sociales?          |                                |                                      |                            |                        |
| Frecuentemente o todo el tiempo   | Casi la mitad del tiempo       | Ocasionalmente                       | Rara vez                   | Nunca                  |
| 1   | 2                              | 3                                    | 4                          | 5                      |

Tabla 3: General Help Seeking Questionnaire (GHSQ). Parte 2.

Por otro lado, en el test HHIA, se calcula la puntuación total al sumar los valores de cada una de las respuestas, siendo 0 el valor de la respuesta “No”, 2 el valor de la respuesta “A veces” y 4 el valor de la respuesta “Sí”. La puntuación más baja (menor afectación de la calidad de vida) es 0, mientras que la más alta es 100.

La suma de la puntuación de las respuestas a las preguntas marcadas con la letra “S” conforman la puntuación social, mientras que la suma de la puntuación de las respuestas a preguntas marcadas con la letra “E” conforman la puntuación emocional. La suma de ambas es equivalente a la puntuación total. De esta manera, en este test también obtenemos tres puntuaciones: la total, la social y la emocional. En la Tabla 4 se muestra el formulario entregado a los pacientes.

| HHIA  |  | Sí | A veces | No |
|-------|--|----|---------|----|
| S-1.  | ¿Su problema de audición le hace hablar menos por teléfono de lo que le gustaría?                          |    |         |    |
| E-2.  | ¿Su problema de audición le hace sentir incómodo cuando conoce gente nueva?                                |    |         |    |
| S-3.  | ¿Su problema de audición le hace evitar grupos de gente?   |    |         |    |
| E-4.  | ¿Su problema de audición le hace estar irritable?  |    |         |    |
| E-5.  | ¿Su problema de audición le hace sentirse frustrado cuando habla con los miembros de su familia?           |    |         |    |
| S-6.  | ¿Su problema de audición le dificulta el asistir a una fiesta?   |    |         |    |
| S-7.  | ¿Su problema de audición le causa dificultad al escuchar o entender a compañeros de trabajo o clientes?    |    |         |    |
| E-8.  | ¿Se siente incapacitado por tener un problema de audición?   |    |         |    |
| S-9.  | ¿Su problema de audición le causa dificultad cuando visita amigos, familiares o vecinos?                   |    |         |    |
| E-10. | ¿Su problema de audición le provoca frustración al hablar con compañeros de trabajo o clientes?            |    |         |    |
| S-11. | ¿Su problema de audición le causa problemas en las películas o el teatro?                                  |    |         |    |
| E-12. | ¿Su problema de audición le hace estar nervioso?   |    |         |    |
| S-13. | ¿Su problema de audición le hace visitar amigos, familiares o vecinos con menos frecuencia de lo habitual? |    |         |    |
| E-14. | ¿Su problema de audición le hace discutir con su familia?  |    |         |    |
| S-15. | ¿Su problema de audición le produce problemas para escuchar la TV o la radio?                              |    |         |    |
| S-16. | ¿Su problema de audición le hace ir de compras menos de lo que le gustaría?                                |    |         |    |
| E-17. | ¿Algún problema o dificultad relacionado con su audición le hace sentirse decepcionado?                    |    |         |    |
| E-18. | ¿Su problema de audición le hace querer estar solo?  |    |         |    |
| S-19. | ¿Su problema de audición le hace hablar con sus familiares menos de lo que le gustaría?                    |    |         |    |
| E-20. | ¿Siente alguna dificultad con su problema de audición o interfiere en su vida social?                      |    |         |    |
| S-21. | ¿Su problema de audición le causa dificultades al estar en un restaurante con familiares o amigos?         |    |         |    |
| E-22. | ¿Su problema de audición le hace sentirse deprimido?   |    |         |    |
| S-23. | ¿Su problema de audición le hace ver la TV o escuchar la radio menos de lo que le gustaría?                |    |         |    |
| E-24. | ¿Su problema de audición le hace sentir incómodo cuando habla con amigos?                                  |    |         |    |
| E-25. | ¿Su problema de audición le hace sentirse apartado cuando está con un grupo de gente?                      |    |         |    |

*Tabla 4: Test Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA).*

## 2.8 Generación de la base de datos

Tras la recopilación de los datos obtenidos con los procesos explicados en los apartados anteriores se comenzó a construir la base de datos. De cada paciente que cumplía los criterios, se registraron múltiples variables que incluían edad, sexo, oído afecto, factores de riesgo, desencadenante, síntomas, tratamientos, (fármaco, vía de administración y duración del tratamiento) analíticas sanguíneas audiometría tonal, audiometría verbal, y otras variables que detallaremos más adelante.

El gran volumen de información con el que se trabajó requirió la generación de una base de datos. Se utilizó el programa informático Libre Office Base 5 para generar una base de datos de tipo relacional. En este tipo de bases de datos se utilizan diferentes tablas que se relacionan entre sí mediante claves primarias y claves foráneas o ajenas. La clave primaria de la tabla raíz es el número de historia clínica, mediante el cual relacionamos los datos generales del paciente con cada una de las otras tablas registradas. Aquellas variables que pueden ser múltiples para un mismo paciente dentro de una misma tabla (múltiples audiometrías, síntomas en diferentes momentos...) fueron asociadas a un número identificativo automático como clave primaria para individualizar cada una de las variables de toda la base de datos.

Las tablas utilizadas en nuestra base de datos agrupan variables similares cada una, como se especifica a continuación:



- Tabla de Pacientes: recoge el número de identificación del paciente (que será el que lo relacione con cada una de las variables de toda la base de datos), el grupo al que pertenece, si ha tenido una recaída, si está afecto el oído contralateral, la fecha del diagnóstico y el grado de recuperación logrado 6 meses tras el diagnóstico según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación.
- Tabla de Analíticas Sanguíneas: en ella se recoge la información obtenida de las analíticas sanguíneas que se realizaron a los pacientes en los primeros 3 días desde la atención del paciente en nuestro servicio. En el grupo de pacientes nuevo todas las analíticas se obtuvieron el mismo día del diagnóstico de la enfermedad y antes de cualquier tratamiento por parte de nuestro servicio. Existe como máximo una analítica por paciente. Las 82 variables registradas en esta tabla se detallan en el apartado 2.5: Analítica sanguínea.
- Tabla de antecedentes y tratamientos: agrupa las variables edad, sexo, lado afecto, hipertensión arterial, dislipemia, *diabetes mellitus*, hipoacusia previa, patología vascular, desencadenante, los principios activos del corticoide intravenoso, corticoide oral y corticoide intratimpánico utilizados.
- Tabla de audiometrías: contiene todas las audiometrías realizadas a los pacientes del estudio. Todos los pacientes disponen como mínimo de

una audiometría al diagnóstico y otra audiometría tras la finalización del tratamiento. La mayoría de los pacientes, no obstante, tienen varias audiometrías a lo largo del tiempo. A pesar de que algunos tienen audiometrías tras mucho tiempo de evolución, en este estudio utilizaremos como audiometría final la realizada a partir de los 6 meses. Los pacientes del grupo Protocolo y del grupo Rescate, además de la audiometría tonal disponían de los datos obtenidos mediante audiometría verbal.

- Tabla de Tests subjetivos de calidad de vida: esta tabla agrupa los resultados de los tests subjetivos completados por los pacientes incluidos en el nuevo protocolo al diagnóstico, tras finalizar el tratamiento y tras tres meses de evolución (tests GHSQ y HHIA).

## **2.9 Valoración de la recuperación de los pacientes**

Habitualmente, para valorar la mejoría que presentan los pacientes con sordera súbita se utilizan escalas. Las más habituales, y recomendadas por el “consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita” (10) (elaborado por la Sociedad Madrileña de Otorrinolaringología en 2010), son la escala de Siegel, la escala de Furuhashi y la tasa de recuperación.

La escala de Siegel es una escala gradual que fue propuesta en los años 70 para valorar el grado de recuperación de los pacientes con sordera súbita en

función de dos parámetros: el número de dB recuperados en la media de tonos puros (PTA, de *pure tone average* en inglés) y el propio PTA final. Es la escala más estricta, de manera que habitualmente con ella es más difícil considerar que un paciente alcance el éxito terapéutico. Sus criterios se muestran en la Tabla 5.

| Criterios de Siegel                  |  |                     |
|--------------------------------------|--|---------------------|
| Recuperación auditiva promedio (PTA) |  |                     |
| Recuperación completa                | $\leq 25$ dB                           | Éxito terapéutico   |
| Recuperación parcial                 | Mejoría $>15$ dB y PTA final: 25-45 dB |                     |
| Ligera recuperación                  | Mejoría $>15$ dB y PTA final $>45$ dB  | Fracaso terapéutico |
| No recuperación                      | Mejoría $<15$ dB o PTA final $>75$ dB  |                     |

*Tabla 5: Criterios de la escala de recuperación de Siegel.*

Por otra parte, la escala de Furuhashi fue elaborada por el comité de Sordera Súbita de Japón en los años 80 y valora tan solo los dB de mejora en el PTA. Se diferencia fundamentalmente de la escala de Siegel en que no depende del PTA final, y denomina al segundo grado de mejoría “recuperación marcada”, en lugar de “recuperación parcial”. Sus criterios se muestran en la Tabla 6.

| Criterios de Furuhashi               |                           |                     |
|--------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Recuperación auditiva promedio (PTA) |                           |                     |
| Recuperación completa                | $\leq 25$ dB o = que sano | Éxito terapéutico   |
| Recuperación marcada                 | Mejoría $>30$ dB          |                     |
| Ligera recuperación                  | Mejoría entre 10 y 30 dB  | Fracaso terapéutico |
| No recuperación                      | Mejoría $<10$ dB          |                     |

*Tabla 6: Criterios de la escala de recuperación de Furuhashi.*

Finalmente, la tasa de recuperación es una escala que se basa en un cociente que tiene en cuenta, no solo el oído patológico, sino también el oído sano. Dicha fórmula se muestra en la Figura 4 a continuación.

$$\frac{\text{PTA inicial} - \text{PTA final}}{\text{PTA inicial} - \text{PTA inicial contralateral}} \times 100$$

*Figura 4: Fórmula para el cálculo de la Tasa de Recuperación.*

Ello tiene la ventaja de que sus resultados se pueden interpretar como un porcentaje de recuperación, pero el inconveniente de que únicamente se puede aplicar en pacientes con el oído contralateral sano. Por tanto, y como veremos más adelante, no todos los pacientes de este estudio han podido ser valorados con esta escala.

Es la escala menos estricta de las tres, siendo más sencillo que un paciente se encuentre en uno de los dos primeros grados de mejoría. En función del porcentaje de mejoría calculado se definen también 4 grados de recuperación, que se detallan en la Tabla 7.

|                              | Tasa de Recuperación  |                     |
|------------------------------|-----------------------|---------------------|
|                              | Porcentaje de mejoría |                     |
| Recuperación completa        | >90%                  | Éxito terapéutico   |
| Recuperación buena           | 51-90%                |                     |
| Ligera recuperación          | 21-50%                | Fracaso terapéutico |
| Pobre o ninguna recuperación | 0-20%                 |                     |

*Tabla 7: Criterios de la Tasa de Recuperación.*

Como detallaremos en la discusión de este trabajo, algunos autores consideran en sus estudios que el paciente ha recuperado audición cuando se califica según las escalas como recuperación “completa”, “parcial”/“marcada”/“buena” (según la nomenclatura de cada escala) y “ligera” determinadas por estas tres escalas. Por el contrario, consideran fracasos terapéuticos únicamente a aquellos pacientes que cumplen los criterios de “no recuperación”.

De acuerdo con otros muchos trabajos, en nuestro caso consideraremos que los pacientes que han recuperado audición de manera exitosa son aquellos que presentan tan solo una recuperación “completa” o una recuperación “parcial”/“marcada”/“buena” según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación respectivamente. Para evitar confusiones con la terminología utilizada, hablaremos de “éxito terapéutico” en aquellos pacientes que cumplan estos criterios. Aquellos pacientes que cumplan criterios de recuperación ligera, así como los que se clasifiquen como “no recuperación”, serán considerados fracasos terapéuticos.

Siguiendo el patrón explicado previamente, y que se detalla en las tablas 5, 6 y 7, en el análisis de resultados que se llevó a cabo se calificó a cada paciente como éxito terapéutico o no en función del grado de recuperación que alcanzó en cada una de las tres escalas descritas.

## **2.10 Estadística**

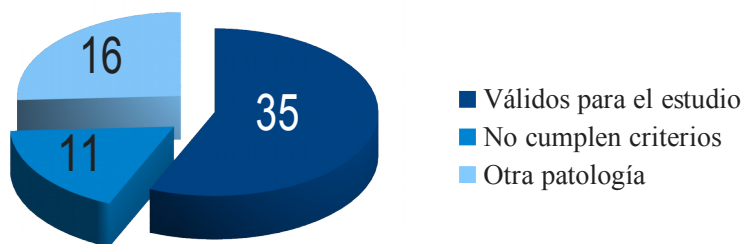
### **2.10.1 Definición de la muestra**

Como se ha comentado en apartados anteriores, la muestra estudiada en esta tesis doctoral se divide en un grupo de estudio retrospectivo y otro grupo de estudio prospectivo.

#### ***Cohorte retrospectiva***

Por una parte, se incluyeron en la cohorte retrospectiva todos aquellos pacientes con diagnóstico de sordera súbita y que cumplían los criterios de inclusión para el estudio. Se realizó para ello una búsqueda informática por diagnóstico de todos aquellos pacientes atendidos por nuestro servicio de ORL desde el 1 de Enero de 2010 al 30 de Noviembre de 2015. Los criterios de búsqueda fueron las palabras “hipoacusia” o “sordera” y “súbita” o “brusca” en el campo “diagnóstico”. De una lista inicial más extensa, un total de 62 pacientes fueron seleccionados para su posterior revisión, descartándose en este primer filtro diagnósticos duplicados o incorrectos. De estos 62 pacientes, 27 fueron descartados: 11 de ellos no fueron válidos para el estudio por no cumplir los criterios de inclusión por falta de información y 16 fueron rechazados por presentar otras patologías como enfermedad de Menière, otosclerosis o accidentes cerebrovasculares. En algunos de estos pacientes la hipoacusia fue el síntoma inicial, para posteriormente manifestarse otra enfermedad, motivo por el cual fueron descartados. Globalmente, un 43,55% de los pacientes retrospectivos

con diagnóstico de hipoacusia súbita fueron descartados para el estudio por no cumplir estrictamente los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente, 35 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para formar parte del grupo de pacientes Antigo. Estos datos se representan en la Figura 5.



*Figura 5: Obtención de la muestra retrospectiva (grupo Antiguos).*

### ***Cohorte prospectiva***

Por otra parte, la cohorte prospectiva de este estudio se formó con los pacientes diagnosticados de hipoacusia súbita que se incluyeron en el nuevo protocolo desde el 1 de Julio de 2015 hasta el 31 de Mayo de 2017, momento en el cual se dejó de incluir pacientes en el estudio. A partir de ese día y hasta el 31 de Noviembre de 2017, se realizaron las revisiones de aquellos pacientes que no habían terminado aún el estudio. El protocolo de nuevo tratamiento se inició el 1 de Julio de 2015, pero no fue hasta el 1 de Diciembre de 2015 que todos los pacientes fueron incluidos en él de manera reglada. Es por ello que durante este periodo de tiempo tan solo se incluyeron en el grupo Protocolo aquellos pacientes tratados estrictamente según las pautas especificadas. Los pacientes

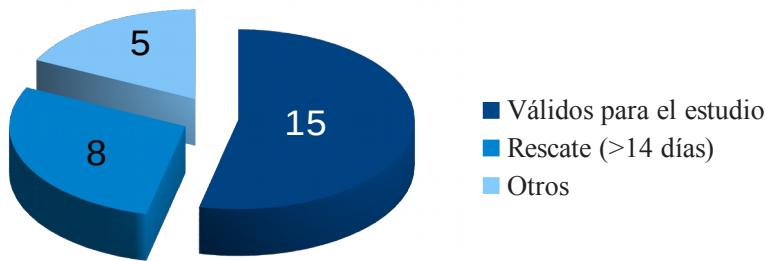
que no fueron tratados estrictamente de acuerdo a lo previsto en el protocolo se incluyeron en el grupo retrospectivo.

Durante este intervalo de tiempo, 28 pacientes fueron diagnosticados de hipoacusia súbita, al cumplir los criterios de inclusión. De ellos, 8 pacientes no acudieron en los primeros 14 días de evolución, por lo que no se incluyeron en el grupo “Protocolo”. No obstante, se incluyó a estos pacientes en otro grupo denominado “Rescate”, con el objetivo de administrarles la misma pauta de tratamiento y obtener unos registros equivalentes a los del primer grupo. Otros 5 pacientes fueron excluidos del estudio por los siguientes motivos:

- Simulación o conversión sospechada inicialmente y confirmada tras potenciales evocados de tronco cerebral compatibles con normoacusia.
- Otitis media serosa en el momento del diagnóstico, con mejoría tras drenaje transtimpánico.
- Sordera súbita probable, al presentar tan solo 2 frecuencias con pérdidas de 30 o más dB.
- Hallazgo en resonancia magnética nuclear de conductos auditivos internos de neurinoma del nervio estatoacústico del lado afecto.
- Rechazo de tratamiento de cualquier tipo y a participar en el estudio.



Por tanto, un total de 13 pacientes fueron excluidos del grupo Protocolo por no cumplir los criterios de inclusión y exclusión. Globalmente, ello representa un 46,43% de los pacientes prospectivos con diagnóstico inicial de hipoacusia súbita. Dentro de este porcentaje de pacientes se incluyen los que se incluyeron en el grupo “Rescate”, ya que el único criterio que no cumplían era la evolución menor de 14 días. Estos datos se representan en la Figura 6.



*Figura 6: Obtención de la muestra prospectiva (grupo Protocolo y Rescate).*

Podemos apreciar que en ambos grupos hubo que descartar más de un 40% de los pacientes que inicialmente habían sido diagnosticados de hipoacusia súbita, lo cual nos demuestra la dificultad que existe a la hora de conseguir muestras que cumplan estrictamente los criterios mínimos necesarios para realizar estudios.

## 2.10.2 Definición de subgrupos

A continuación se detallará la denominación y características de cada uno de los grupos de pacientes que posteriormente se analizarán y compararán estadísticamente.

### *Cohorte retrospectiva (35 pacientes)*

Incluye los siguientes subgrupos:

1. Grupo “Antiguos”: se incluye en este grupo a todos los pacientes retrospectivos, independientemente del tratamiento recibido (35 pacientes).
2. En función de si recibieron corticoterapia intratimpánica o no, independientemente de la modalidad de corticoterapia sistémica:
  - Sistémicos: “SINIT” (18 Pacientes)
  - Sistémicos + corticoterapia intratimpánica: “CONIT” (17 pacientes)
3. En función de la vía de administración sistémica. En este caso se entiende la administración de corticoide intratimpánico como un rescate ofrecido por el facultativo que podía ser o no aceptado por el paciente. Por tanto, no todos los pacientes recibieron dicho tratamiento aunque se les ofreciera como opción de rescate.

- Corticoterapia intravenosa y oral  $\pm$  corticoterapia de rescate: “CONIV” (23 pacientes)
  - Corticoterapia oral  $\pm$  corticoterapia intratimpánica de rescate: “SINIV” (12 pacientes)
4. En función estrictamente del tratamiento recibido, siendo estos grupos más pequeños pero más homogéneos:
- Grupo de Tratamiento Intravenoso + Tratamiento Oral + Tratamiento Intratimpánico: “IVORIT” (11 pacientes)
  - Grupo de Tratamiento Intravenoso + Tratamiento Oral: “IVOR” (12 pacientes)
  - Grupo de Tratamiento Oral + Tratamiento Intratimpánico: “ORIT” (6 pacientes)
  - Grupo de Tratamiento Oral: “Oral” (6 pacientes)

***Cohorte prospectiva (23 pacientes)***

1. Grupo que cumple estrictamente los criterios de inclusión y exclusión del estudio: “Protocolo” (15 pacientes)
2. Grupo que únicamente incumple el criterio de tiempo de evolución, siendo éste mayor de 14 días: “Rescate” (8 pacientes)

### **2.10.3 Procedimientos estadísticos**

Se ha utilizado el paquete ofimático LibreOffice para la recopilación de datos y su posterior análisis. Se utilizó el programa LibreOffice Calc para realizar una hoja de cálculo con las variables de cada paciente. El programa LibreOffice Base se utilizó para integrar dichas hojas de cálculo individuales en una gran base de datos. Finalmente, se utilizó el paquete estadístico PSPP para la realización de la mayoría de los análisis estadísticos de esta tesis. Únicamente se utilizó el programa estadístico SPSS® 24 por parte de un colaborador externo para la realización de la regresión logística del análisis multivariante, por lo que se puede decir que la mayoría de este trabajo ha sido realizado con software libre.

A la hora de realizar comparaciones entre las medias de dos muestras con variables cuantitativas, se han llevado a cabo tests no paramétricos, ya que estos resultan más adecuados para tamaños muestrales pequeños, como es nuestro caso. Por tanto, en el caso de comparaciones de la media de dos variables cuantitativas se recurrió al test de Mann-Whitney en el caso de ser muestras independientes y al test de Wilcoxon cuando se trataba de muestras apareadas. En el caso de comparaciones de múltiples medias se utilizó el test de Kruskal-Wallis. Por su parte, el test de Friedman se utilizó para la comparación de variables cuantitativas no dicotómicas apareadas. Pese a que habitualmente en las pruebas no paramétricas cuantitativas se utilizan las medianas y los rangos

medios, detallaremos también las medias y desviaciones estándar para mayor comodidad del lector.

La comparación de variables cualitativas en función del grupo se realizó mediante la prueba Chi cuadrado de Pearson, aplicando la corrección de Fisher en los casos que la requerían.

Para el análisis multivariante se utilizó la regresión logística, con el objetivo de valorar qué variables de las muchas recogidas podían tener efecto en el resultado del tratamiento.



### **3 RESULTADOS**



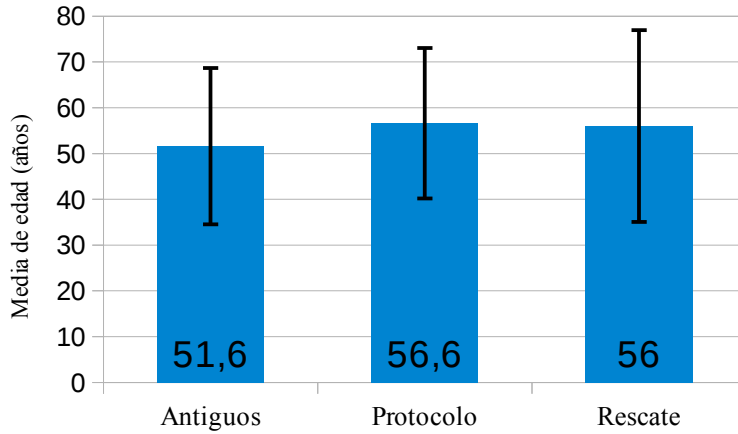


## **3.1 Estadística descriptiva**

En primer lugar se muestran las comparativas entre el grupo Protocolo y los grupos Antiguos y Rescate en cuanto a edad, sexo y tiempo de evolución al diagnóstico, con el objetivo de valorar la homogeneidad de los mismos. Independientemente del grupo, se analizarán los factores de riesgo cardiovasculares, así como la frecuencia de hipoacusia previa y las alteraciones analíticas halladas en los primeros 5 días tras el diagnóstico. Se analizará también la existencia de factores desencadenantes de la enfermedad. Finalmente, se valorará la media audiométrica inicial de los grupos.

### **3.1.1 Edad**

Se compara la edad al diagnóstico de los grupos Antiguos, Rescate y Protocolo mediante el test de Kruskal-Wallis. La media de edad fue  $51,6 \pm 17,08$  años en el grupo Antiguos, y  $56 \pm 20,94$  años en el grupo Rescate y  $56,6 \pm 16,43$  años en el grupo Protocolo. No se hallan diferencias significativas entre los grupos ( $p > 0.05$ ). Los detalles estadísticos se encuentran en el Anexo 1, mientras que las medias y desviaciones estándar se representan en la Figura 7.

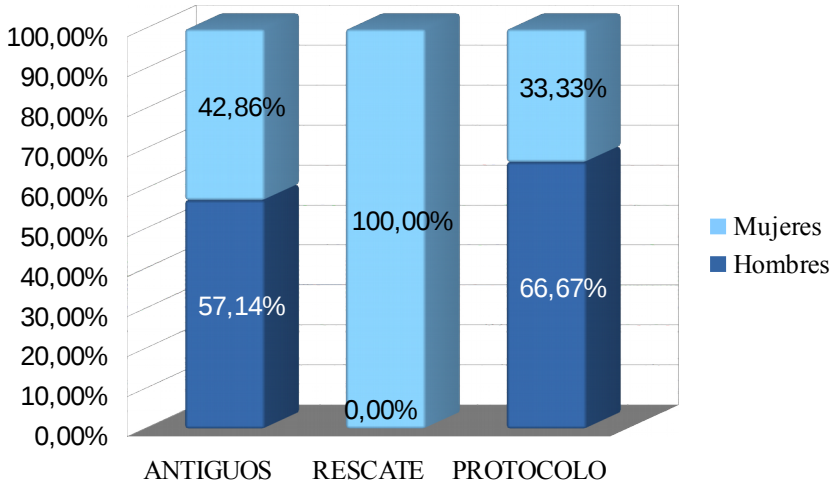


*Figura 7: Media de edad al diagnóstico por grupo.*

### 3.1.2 Sexo

Se compara el porcentaje de hombres y mujeres del grupo Protocolo con los grupos Antiguos y Rescate respectivamente mediante un test Chi cuadrado con test exacto de Fisher (Anexo 2). Mientras que en el grupo protocolo hubo un 33,33% de mujeres por un 66,67% de hombres, en el grupo Antiguos hubo un 42,86% de mujeres por un 57,14% de hombres. El grupo Rescate, por su parte, estaba compuesto en su totalidad por mujeres.

No se aprecian diferencias significativas entre el grupo Protocolo y el grupo Antiguos. Por el contrario, el 100% de los pacientes incluidos en el grupo de Rescate fueron mujeres, siendo esta diferencia significativa con el grupo de pacientes de Protocolo. La distribución por sexos en cada grupo se representa en la Figura 8.



*Figura 8: Distribución por sexos en función del grupo (porcentajes)*

### 3.1.3 Oído afecto

Se analiza el lado del oído afecto y su distribución en los tres grupos. En el grupo de Antiguos hay un 48,57% de oídos derechos por un 51,43% de oídos izquierdos afectados. En el grupo de Rescate se estudiaron un 25% de oídos derechos y un 75% de izquierdos. El grupo Protocolo está formado por un 40% de oídos derechos y un 60% de oídos izquierdos. No se halló significación estadística en la comparación entre los grupos con el test de Chi cuadrado con corrección de Fischer ( $p > 0,05$ ). En global, un 43,10% de los oídos estudiados fueron derechos, por un 56,90% de oídos izquierdos. Estos resultados se representan en la Figura 9.

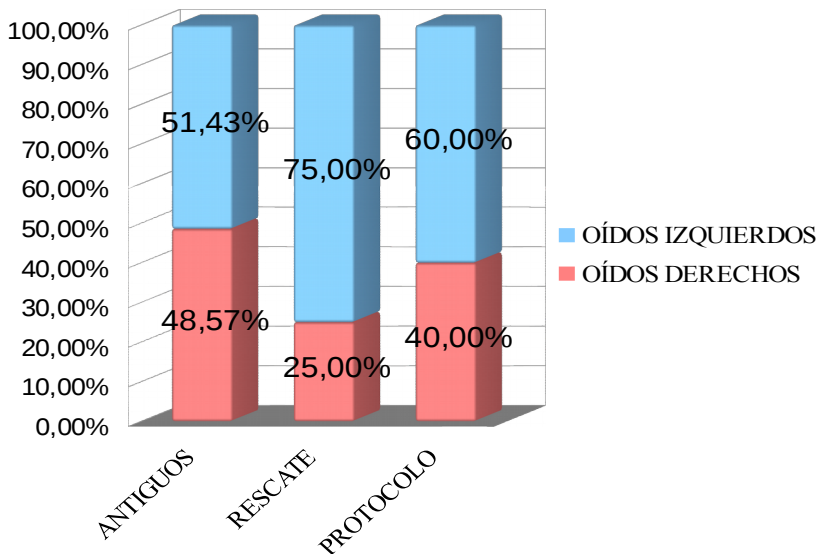


Figura 9: Distribución por lado afecto en función del grupo.

### 3.1.4 Tiempo al diagnóstico

Se compara el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento en función del grupo a estudio. Tras comprobar mediante el test de Kruskal-Wallis una diferencia significativa entre los tres grupos ( $p < 0,001$ ), se realiza el test de Mann Whitney para valorar la diferencia del grupo Protocolo con los otros grupos.

El tiempo medio de enfermedad hasta el diagnóstico fue de  $4,27 \pm 4,35$  días en el caso del grupo Protocolo, siendo mayor que el tiempo transcurrido en el caso del grupo Antiguos ( $1,89 \pm 2,68$  días) de manera significativa ( $p < 0,001$ ). Por

otro lado, el tiempo medio del grupo Rescate fue de  $45,38 \pm 35,27$  días. También se aprecia significación estadística en su comparación con el grupo Protocolo ( $p < 0,001$ ). Los detalles de esta comparación se muestran en el Anexo 3 y se representan gráficamente en la Figura 10.

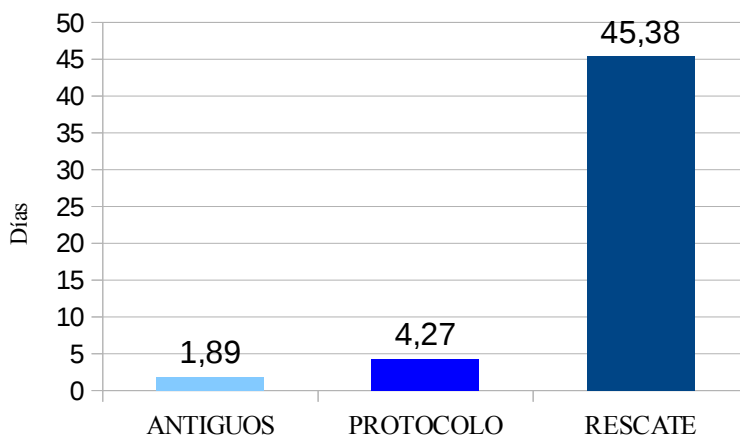


Figura 10: Media de días transcurridos al diagnóstico por grupo.

### 3.1.5 Tratamiento administrado a cada grupo

En este apartado especificaremos cuáles fueron las dosis de tratamiento corticoideo administrado a cada grupo. En el grupo Protocolo, que es el que ha centrado nuestra investigación, todos los pacientes han recibido un total 20 días de corticoterapia oral con deflazacort, iniciando a dosis de 1,5 mg/kg/día y disminuyendo cada 5 días la dosis. Cada paciente recibió una pauta semanal de 3 infiltraciones intratimpánicas en los primeros 5 días. A aquellos que no mejoraron se les ofreció repetir esta pauta hasta completar 5 semanas como máximo. De media, cada paciente recibió  $5,2 \pm 4,38$  punciones intratimpánicas

de dexametasona a concentración de 8 mg/ml. Más adelante, en la Tabla 25 se detallarán las dosis intratimpánicas recibidas por cada uno de los pacientes. Aclaremos en este punto que un paciente presentó una recaída tras finalizar el tratamiento, y antes del control del primer mes. Tras ello, únicamente fue tratado con corticoterapia intratimpánica, que se computó en el registro del tratamiento recibido. Ningún paciente del grupo Protocolo recibió tratamiento intravenoso.

El grupo de pacientes Antiguos recibió una media de  $4,52 \pm 1,41$  días de corticoterapia intravenosa con metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día. Esta media excluye aquellos pacientes antiguos que no recibieron corticoterapia intravenosa, ya fuera por contraindicación de la misma o por rechazo del paciente. Posteriormente fueron tratados con una media de  $12,29 \pm 4,26$  días de corticoterapia oral en pauta descendente (31 de ellos fueron tratados con deflazacort, mientras que 4 de ellos recibieron prednisona). Ello hace una media total de 16,81 días de corticoterapia sistémica (intravenosa y oral), más de 3 días menos que la terapia oral recibida por el grupo Protocolo. A aquellos pacientes que recibieron corticoterapia intratimpánica (17 de ellos) se les realizó una media de  $2,71 \pm 0,99$  infiltraciones.

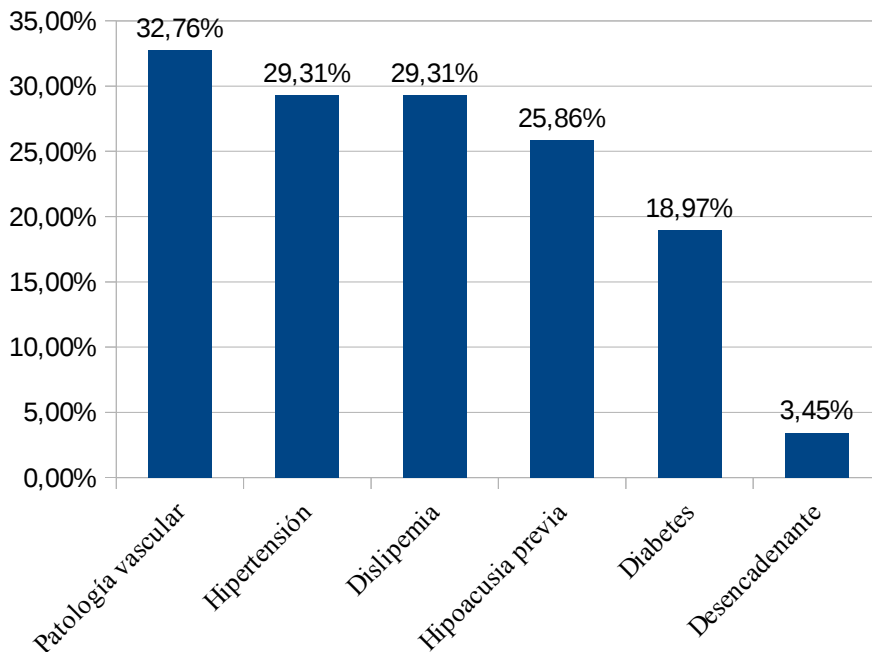
Por último, el grupo de pacientes Rescate recibió 20 días de corticoterapia oral, en la misma pauta que la descrita para el grupo Protocolo. Al igual que en estos, se inició una pauta semanal de 3 infiltraciones intratimpánicas en los primeros 5 días. A aquellos que no mejoraron se les ofreció repetir esta pauta hasta completar 5 semanas como máximo. La media de infiltraciones de

dexametasona intratimpánica fue de  $5,88 \pm 3,18$ . Ningún paciente del grupo Rescate recibió tratamiento intravenoso.

### **3.1.6 Factores de riesgo al diagnóstico**

Para valorar la presencia de determinados factores de riesgo de los pacientes, analizaremos en este punto la frecuencia con la que se presentaron en el momento del diagnóstico. Valoraremos conjuntamente a todos los pacientes integrados en el estudio, tanto Antiguos, como Protocolo y Rescate, ya que los factores de riesgo son independientes de las variables que definen cada uno de estos grupos. Todos ellos suman un total de 58 pacientes.

Como se aprecia en la Figura 11, el factor de riesgo más frecuente observado fue la patología vascular, que se presentó en 19 pacientes (32,76%). La patología venosa periférica en miembros inferiores se describió en 6 casos, la patología coronaria en 4 casos, la arteriopatía periférica femoral en 3 casos, la fibrilación auricular en 2 casos, accidentes cerebrovasculares previos a la sordera en 2 casos, patología cervical osteoarticular en un caso, tromboflebitis en un caso y un angioma venoso temporo-parietal derecho en un caso (previamente diagnosticado y del lado contralateral a la sordera). Uno de los pacientes presentaba simultáneamente fibrilación auricular y accidente cerebrovascular antiguo.



*Figura 11: Frecuencia de factores de riesgo al diagnóstico.*

En cuanto al resto de factores de riesgo, en segundo lugar, y con el mismo número de casos, 17, encontramos la hipertensión arterial y la dislipemia. Ambas estaban presentes al diagnóstico en un 29,31% de los pacientes. Completando los factores de riesgo cardiovascular, un 18,97% de los pacientes eran diabéticos.

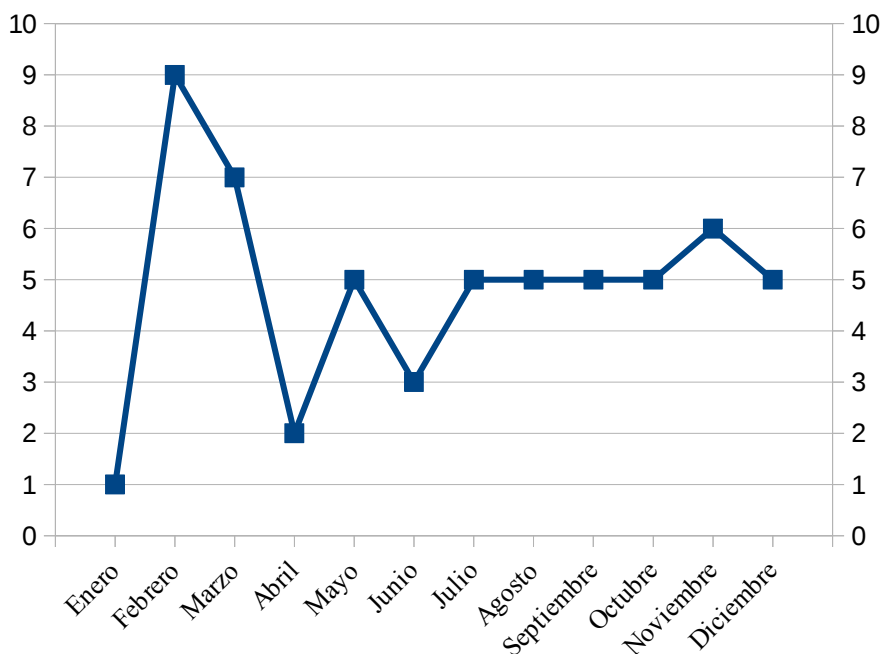
Un 25,86% de los pacientes presentaban ya una hipoacusia en el momento del diagnóstico. De estos 16 pacientes con hipoacusia previa, en 12 casos la pérdida auditiva era del lado contralateral al de la hipoacusia brusca, en 3 era en el mismo oído y en un caso era bilateral.



Pese a que no es un factor de riesgo como tal, dos pacientes supusieron un factor desencadenante de su hipoacusia (resfriado previo y estrés tras muerte de familiar de primer grado). Ello representa un 3,45% del total de pacientes estudiados. Todos los demás respondieron negativamente a la pregunta de si había alguna causa a la que atribuyeran el inicio de la hipoacusia.

### **3.1.7 Época del año**

Al analizar el número de pacientes diagnosticados de hipoacusia súbita en función del mes se obtiene la gráfica de la Figura 12. En ella, se aprecia un aumento de la incidencia en los meses de febrero y marzo. No obstante, tan solo un paciente fue diagnosticado de hipoacusia súbita en enero. El resto de meses no muestran grandes variaciones. La media de pacientes por estación fue: 5,66 en invierno, 4,33 en primavera, 5 en verano y 5,33 en otoño.



*Figura 12: Número de pacientes diagnosticados por mes.*

### **3.1.8 Análítica sanguínea al diagnóstico**

A continuación vamos a exponer el porcentaje de resultados alterados en las analíticas revisadas y realizadas. Recordemos en las analíticas realizadas al grupo protocolo y rescate se tomó la muestra sanguínea previa a cualquier tratamiento. En cambio, se incluyeron en la revisión de los pacientes Antiguos aquellas analíticas realizadas en los primeros 5 días de evolución.

Como se aprecia en la Tabla 8, los anticuerpos más habituales presentes en los pacientes con hipoacusia súbita fueron las IgG contra el virus varicela-zóster y contra el VCA (antígeno de la cápside viral) del virus de Epstein-Barr. También

en un porcentaje elevado de los casos se hallaron anticuerpos tipo IgG contra el virus de la parotiditis, el Virus Herpes Simple tipo 1 y el citomegalovirus. En menor medida encontramos elevado el anticuerpo contra el EBNA (antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr), el cual indica una infección antigua. Todos estos resultados sugieren infecciones antiguas o crónicas, que no hacen pensar en una causa vírica como desencadenante de la patología. No obstante, es relevante el hallazgo de la IgM contra Virus Herpes Simple tipo 1 y 2 elevada en un 12,50% de los casos (3 pacientes positivos). Este hecho indica una infección aguda o una reactivación por parte de uno de estos dos virus (el anticuerpo es común y no distingue el subtipo). Ello sugiere dicha infección como causa probable de la hipoacusia brusca.

| Virus       | Positivos (%) |
|-------------|---------------|
| IgG VVZ     | <b>95,83%</b> |
| IgG VCA     | <b>92,86%</b> |
| IgG Parot   | <b>91,67%</b> |
| IgG VHS1    | <b>87,50%</b> |
| IgG CMV     | <b>74,07%</b> |
| Anti EBNA   | <b>66,67%</b> |
| IgM VHS 1y2 | <b>12,50%</b> |
| IgG VHS2    | <b>12,50%</b> |
| Ac antiTrep | 0,00%         |
| IgM CMV     | 0,00%         |
| IgM VVZ     | 0,00%         |
| IgM VCA     | 0,00%         |
| IgM Patot   | 0,00%         |

*Tabla 8: Alteraciones analíticas (virus).*

Las causas autoinmunes de la hipoacusia súbita han sido descritas por diversos autores (5–9,13,14,36,119,120). El cribado contra los ANA (anticuerpos antinucleares) resultó positivo en un 13,16% de los pacientes (5 en total). No obstante, en 4 de los 5 casos no se hallaron anticuerpos específicos positivos. El paciente restante tenía anticuerpos positivos contra dsDNA (IgG), nDNA y anti-Ro (SSa). En la Tabla 9 se detallan los resultados de la analítica sanguínea de autoinmunidad.

| Autoinmunidad     | Positivos (%) |
|-------------------|---------------|
| ANA Cribado       | <b>13,16%</b> |
| Anti-dsDNA (IgG)  | <b>2,63%</b>  |
| nDNA              | <b>2,63%</b>  |
| Anti-Ro (SSa)     | <b>2,63%</b>  |
| Factor Reumatoide | 0,00%         |
| Anti-SM           | 0,00%         |
| Anti-RNP          | 0,00%         |
| Anti-La (SSb)     | 0,00%         |
| Anti-Histonas     | 0,00%         |
| Anti-ribosomas    | 0,00%         |
| Anti-Scl 70       | 0,00%         |
| Anti-Centrómero B | 0,00%         |
| Anti-Jo1          | 0,00%         |

*Tabla 9: Alteraciones analíticas (autoinmunidad).*

En cuanto a la distribución de las poblaciones linfocitarias, no hallamos ningún resultado patológico (Tabla 10).

| Poblaciones linfocitarias | Alto (%) | Bajo (%) |
|---------------------------|----------|----------|
| CD3 % PL                  | 0        | 0        |
| CD3 abs                   | 0        | 0        |
| CD4 % PL                  | 0        | 0        |
| CD4 abs                   | 0        | 0        |
| CD8 % PL                  | 0        | 0        |
| CD8 abs                   | 0        | 0        |
| CD4+CD8+PL                | 0        | 0        |
| CD4+CD8+                  | 0        | 0        |
| CD4/CD8                   | 0        | 0        |

*Tabla 10: Alteraciones analíticas (poblaciones linfocitarias).*

También analizamos los parámetros analíticos de inmunidad, que incluyen los factores C3 y C4 del complemento y las inmunoglobulinas G,A y M. Se hallaron pocas alteraciones analíticas, siendo la más llamativa la elevación del factor 4 del complemento en un 26,47% de los pacientes (Tabla 11).

| Inmunidad | Alto (%)      | Bajo (%)     |
|-----------|---------------|--------------|
| C3        | <b>5,88%</b>  | <b>5,88%</b> |
| C4        | <b>26,47%</b> | <b>2,94%</b> |
| IgG       | <b>8,33%</b>  | 0,00%        |
| IGA       | <b>8,00%</b>  | 0,00%        |
| IGM       | 0,00%         | 0,00%        |

*Tabla 11: Alteraciones analíticas (inmunidad).*

El hemograma realizado a los pacientes arrojó algunos datos llamativos, que se detallan en la Tabla 12. En un 10,87% de los pacientes se apreció una leucocitosis. En global, hasta un 28,26% de los pacientes presentaron neutrofilia (en porcentaje). Por su parte, los linfocitos estaban por debajo del porcentaje normal y por debajo del número absoluto normal en un 21,74% de los casos. El

| Hemograma         | Alto (%)      | Bajo (%)      |
|-------------------|---------------|---------------|
| Leucocitos        | <b>10,87%</b> | <b>2,17%</b>  |
| Neutrófilos (%)   | <b>28,26%</b> | <b>8,70%</b>  |
| Linfocitos (%)    | 0,00%         | <b>21,74%</b> |
| Monocitos (%)     | <b>15,22%</b> | <b>8,70%</b>  |
| Eosinófilos (%)   | <b>6,52%</b>  | <b>8,70%</b>  |
| Basófilos (%)     | 0,00%         | <b>17,39%</b> |
| Gran Inmad (%)    | 0,00%         | 0,00%         |
| Neutrófilos (Abs) | <b>19,57%</b> | <b>2,17%</b>  |
| Linfocitos (Abs)  | 0,00%         | <b>21,74%</b> |
| Monocitos (Abs)   | <b>8,70%</b>  | <b>6,52%</b>  |
| Eosinófilos (Abs) | <b>4,35%</b>  | <b>26,09%</b> |
| Basófilos (Abs)   | 0,00%         | <b>10,87%</b> |
| Gran Inmad (Abs)  | 0,00%         | <b>2,27%</b>  |
| Hematíes          | <b>2,17%</b>  | <b>26,09%</b> |
| Hemoglobina       | <b>13,04%</b> | <b>4,35%</b>  |
| Hematocrito       | 0,00%         | <b>10,87%</b> |
| VCM               | <b>2,17%</b>  | <b>4,35%</b>  |
| Anch distr erit   | 0,00%         | 0,00%         |
| HCM               | <b>30,43%</b> | <b>6,52%</b>  |
| CHCM              | <b>2,17%</b>  | 0,00%         |
| Plaquetas         | <b>2,17%</b>  | <b>4,35%</b>  |
| Plaquetocrito     | <b>6,52%</b>  | 0,00%         |
| Vol plaq med      | <b>30,43%</b> | 0,00%         |
| Anch distr plaq   | 0,00%         | 0,00%         |
| Gran Inmad coc    | 0,00%         | 0,00%         |

Tabla 12: Alteraciones analíticas (hemograma).

número absoluto de neutrófilos estaba elevado en 19,57% de los casos, mientras que el de monocitos estaba elevado en un 15,22% de los casos y disminuido en un 8,70% de los casos. Tanto los eosinófilos como los basófilos presentaron tendencia a la baja, tanto en porcentaje como en número absoluto. Estos datos son compatibles con alteraciones infecciosas agudas por agentes bacterianos (en aquellos casos con elevación del porcentaje de neutrófilos) y por agentes víricos (en aquellos casos con elevación del porcentaje de monocitos). En cualquier caso, estamos hablando de variaciones inespecíficas y es muy difícil estimar qué grado de relación guardan con la etiología de la hipoacusia.

Mientras que la hemoglobina estuvo por encima de los límites normales en un mayor número de casos que por debajo de los mismos, los hematíes sí que se encontraron en un 26,09% de los casos por debajo de los límites normales, estando el hematocrito disminuido hasta en un 10,87% de los pacientes. Es llamativo que hasta en un 30,43% de los pacientes se hallan elevadas tanto la hemoglobina corpuscular media como (HCM) como el volumen plaquetar medio. El número de plaquetas y el plaquetocrito no mostraron variaciones relevantes, así como tampoco lo hicieron el ancho de distribución eritrocitaria, el ancho de distribución plaquetar y el cociente de granulocitos inmaduros. El aumento de la hemoglobina corpuscular media y del volumen plaquetar medio, así como la disminución del hematocrito son factores que pueden tener influencia en los cambios de viscosidad de la sangre.

En cuanto a la bioquímica, tan solo un 10,53% de los pacientes presentaron una PCR elevada. El resto de valores no muestran alteraciones relevantes. Únicamente, la glucosa estaba elevada en sangre hasta en un 38,46% de los pacientes, pero esto es claramente atribuible a que la muestra sanguínea no se obtuvo en ayunas, al obtenerse de manera urgente previamente al tratamiento en muchos de los casos. Estos datos se detallan en la Tabla 13.

| Bioquímica | Alto (%)      | Bajo (%)     |
|------------|---------------|--------------|
| Glucosa    | <b>38,46%</b> | 0,00%        |
| Urea       | <b>7,50%</b>  | <b>5,00%</b> |
| Creatinina | <b>2,50%</b>  | <b>2,50%</b> |
| Sodio      | 0,00%         | <b>2,56%</b> |
| Potasio    | <b>2,56%</b>  | 0,00%        |
| Cloro      | 0,00%         | <b>5,13%</b> |
| PCR        | <b>10,53%</b> | 0,00%        |
| ASLO       | <b>3,23%</b>  | 0,00%        |

*Tabla 13: Alteraciones analíticas (bioquímica)*

La coagulación sanguínea podría tener relación con la etiología vascular de la hipoacusia súbita. De los resultados obtenidos, resalta el tiempo de protrombina elevado hasta en un 45,71% de los casos. El fibrinógeno y el APTT también se encuentran elevados en un 15,38% y en un 11,11% de los casos respectivamente. El resto de cifras no parecen tener grandes variaciones respecto a la normalidad. Estos datos se detallan en la Tabla 14.



| Coagulación     | Alto (%)      | Bajo (%)      |
|-----------------|---------------|---------------|
| TP              | <b>45,71%</b> | 0,00%         |
| Ratio TP        | <b>5,71%</b>  | 0,00%         |
| Índice de Quick | <b>2,86%</b>  | <b>5,71%</b>  |
| INR             | <b>5,71%</b>  | 0,00%         |
| APTT            | <b>7,41%</b>  | <b>11,11%</b> |
| APTT Razón      | 0,00%         | <b>3,70%</b>  |
| TT              | 0,00%         | 0,00%         |
| TT Razón        | <b>3,85%</b>  | 0,00%         |
| Fibrinógeno     | <b>15,38%</b> | <b>3,85%</b>  |

*Tabla 14: Alteraciones analíticas (coagulación).*

### 3.2 Audiometría al diagnóstico

En primer lugar, y con el objetivo de evaluar la homogeneidad de los grupos, se muestra la comparación de la media de tonos puros (PTA) de la audiometría al diagnóstico por grupo, siendo la media  $76,38 \pm 18,73$  en el grupo Antiguos,  $65,11 \pm 21,84$  en el grupo Rescate y  $67,61 \pm 21,75$  en el grupo Protocolo (Figura 13). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con el test de Kruskal-Wallis (Anexo 4).

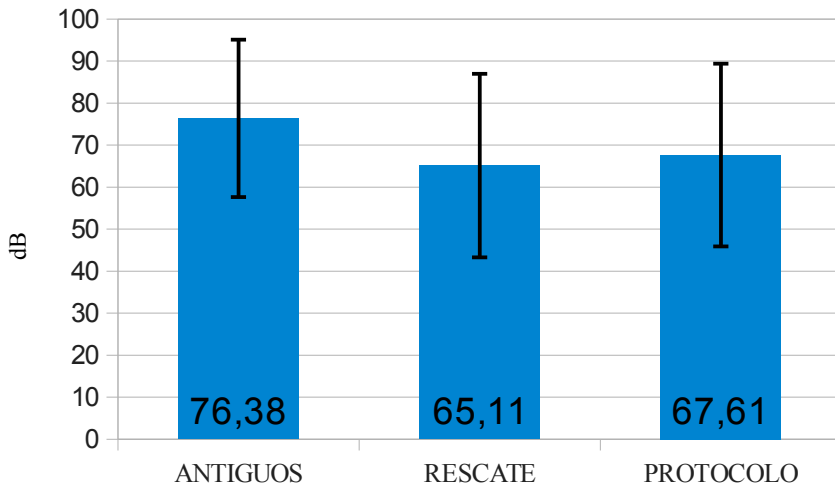


Figura 13: Media de PTA al diagnóstico por grupo.

En la Figura 14 se muestra la comparación de la media audiométrica por frecuencias al diagnóstico de los grupos Protocolo, Antiguos y Rescate respectivamente. Para ello se llevó a cabo el test de Kruskal-Wallis, sin hallarse en ningún caso diferencias estadísticamente significativas. Más adelante, se comparará el grupo protocolo con cada uno de los otros grupos individualmente. En la Tabla 15 se muestra la media y desviación estándar por cada una de las frecuencias y los grupos estudiados, así como la significación estadística del test empleado. En el Anexo 5 se detallan las medianas y los rangos medios empleados para los cálculos por cada una de las frecuencias.

|       | 250 Hz       |       | 500 Hz       |       | 1000 Hz      |       | 2000 Hz      |       | 4000 Hz      |       | 8000 Hz      |       |
|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
|       | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    |
| ANT   | <b>68,71</b> | 18,68 | <b>75,43</b> | 19,34 | <b>79,57</b> | 23,65 | <b>77,71</b> | 24,51 | <b>79,71</b> | 26,98 | <b>77,14</b> | 24,89 |
| RES   | <b>60</b>    | 25,63 | <b>66,88</b> | 20,52 | <b>63,75</b> | 18,08 | <b>63,13</b> | 27,77 | <b>65</b>    | 33,17 | <b>71,88</b> | 29,15 |
| PROT  | <b>62,67</b> | 28,09 | <b>73</b>    | 20,07 | <b>71</b>    | 24,22 | <b>66,33</b> | 27,61 | <b>63</b>    | 28,57 | <b>69,67</b> | 20,74 |
| Sign. | 0,273        |       | 0,348        |       | 0,136        |       | 0,165        |       | 0,103        |       | 0,436        |       |

Tabla 15: Comparación de las medias por frecuencia de la audiometría al diagnóstico. Test de Kuskal-Wallis.

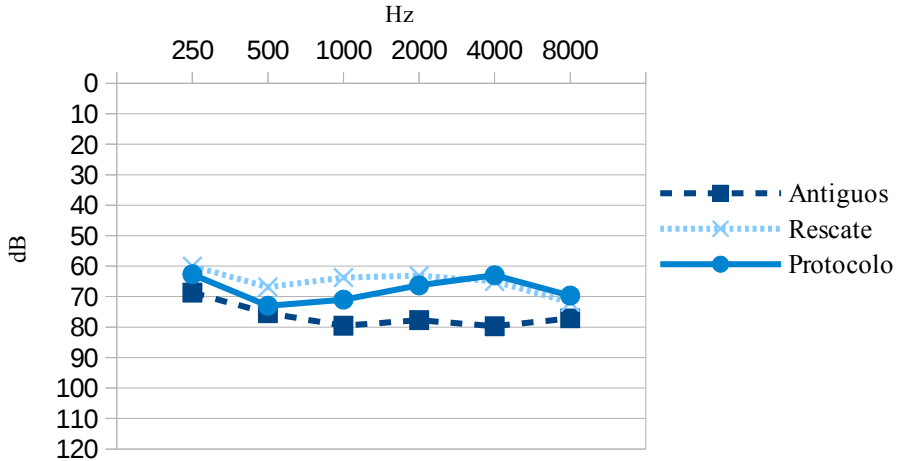
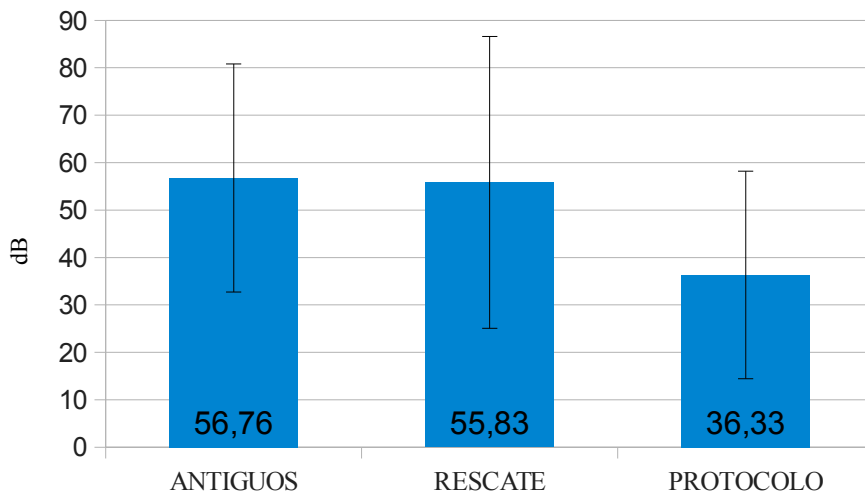


Figura 14: Audiometría tonal al diagnóstico por grupo.

### 3.3 Audiometría a los 6 meses

#### *Audiometría a los 6 meses del diagnóstico*

En primer lugar se muestra la comparación de los PTA a los 6 meses de los grupos Antiguos, Rescate y Protocolo (Figura 15). El PTA medio fue de  $56,76 \pm 24,04$  dB en el grupo Antiguos,  $55,83 \pm 30,76$  dB en el grupo Rescate y  $36,33 \pm 21,88$  dB en el grupo Protocolo. La diferencia fue estadísticamente significativa con el test de Kruskal-Wallis. Al realizar individualmente la comparación del grupo Protocolo con el grupo Antiguos y del grupo Protocolo con el grupo Rescate se halló significación estadística en ambos casos mediante el test de Mann-Whitney con la corrección de Bonferroni (Anexo 6).



*Figura 15: Media del PTA a los 6 meses por grupo.*

En la Figura 16 se muestra la gráfica audiométrica media por frecuencias del grupo Protocolo, Antiguos y Rescate a los 6 meses. Como se aprecia, existe una diferencia clara entre la audiometría media a los 6 meses del grupo Protocolo y la audiometría media a los 6 meses de los grupos Antiguos y Rescate. Cada frecuencia será analizada por separado al comparar el grupo Protocolo con los grupos Antiguos y Rescate respectivamente en los apartados 3.4.3 y 3.4.4.

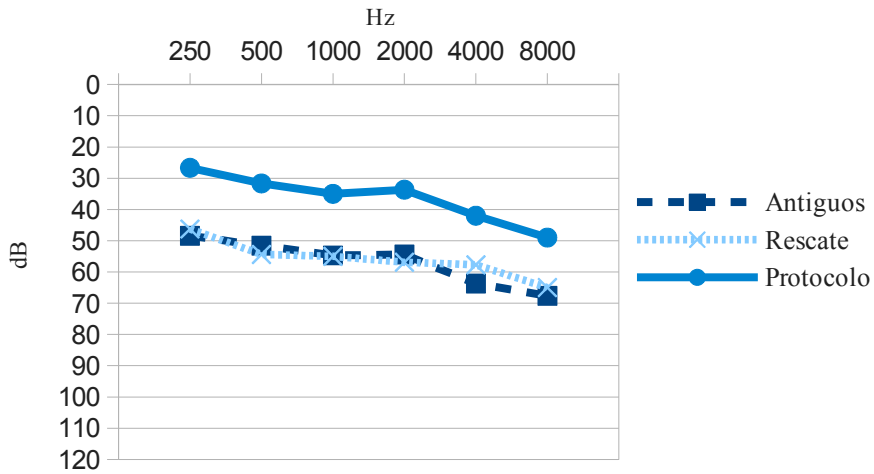


Figura 16: Audiometría tonal a los 6 meses por grupo.

### 3.4 Efectividad del nuevo protocolo

Habiendo analizado hasta el momento las características audiométricas al diagnóstico y a los 6 meses, procederemos ahora a analizar la mejoría presentada durante el transcurso de ese tiempo por parte de los tres grupos principales de estudio.

#### 3.4.1 Mejorías según PTA

En la Figura 17 se muestran las comparaciones de las medias audiométricas (PTA) a los 6 meses con las medias audiométricas al diagnóstico de cada grupo, con el objetivo de valorar si hubo un cambio respecto al estado inicial de los pacientes. Para ello se utilizó el test de Wilcoxon para muestras apareadas. Las

medias y desviaciones estándar de cada grupo al diagnóstico y a los 6 meses, ya descritas previamente, se encuentran detalladas en el Anexo 4 y el Anexo 6.

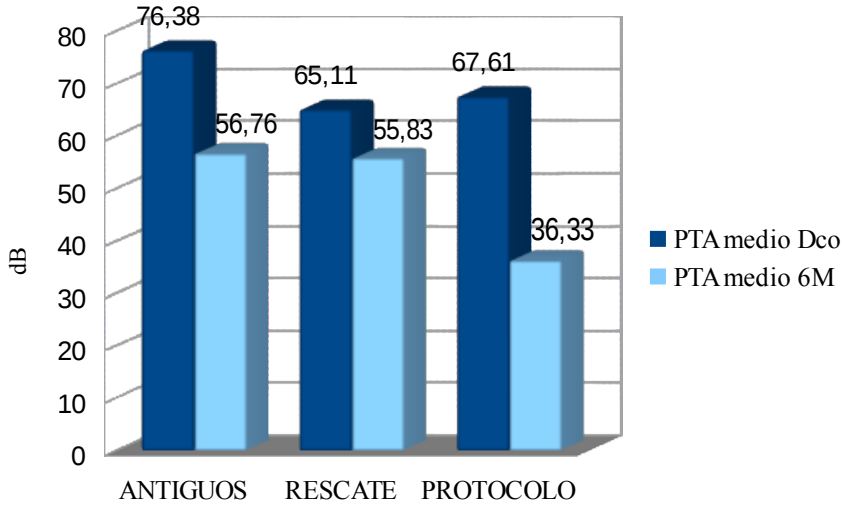


Figura 17: Evolución del PTA del diagnóstico a los 6 meses por grupo.

En los grupos Antiguos y Protocolo las diferencias entre el PTA inicial y el PTA final fueron significativas. Por el contrario, la mejoría observada en el grupo Rescate no mostró significación estadística. Estos cálculos se encuentran detallados en el Anexo 7.

### 3.4.2 Mejoría según frecuencia

#### *Grupo Antiguos:*

La Figura 18 muestra la comparación entre la audiometría al diagnóstico y la audiometría a los 6 meses del grupo Antiguos. Como se aprecia en la Tabla 16, al comparar las medias de cada frecuencia mediante el test de Wilcoxon para

muestras apareadas, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en todas las frecuencias del audiograma.

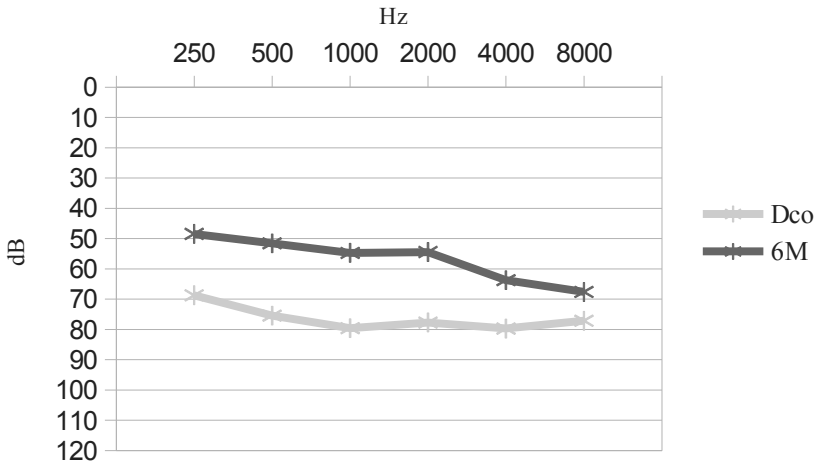


Figura 18: Mejoría audiométrica del grupo Antiguos.

|                | 250 Hz | 500 Hz | 1000 Hz | 2000 Hz | 4000 Hz | 8000 Hz |
|----------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|
| Dco            | 68,71  | 75,43  | 79,57   | 77,71   | 79,71   | 77,14   |
| 6M             | 48,43  | 51,57  | 54,71   | 54,43   | 63,71   | 67,61   |
| Sign. Wilcoxon | <0,001 | <0,001 | <0,001  | <0,001  | 0,001   | 0,004   |

Tabla 16: Mejoría audiométrica por frecuencia del grupo Antiguos.

### **Grupo Rescate:**

La Figura 19 muestra la comparación entre la audiometría al diagnóstico y la audiometría a los 6 meses del grupo Rescate. Como se aprecia en la Tabla 17, al comparar las medias de cada frecuencia mediante el test de Wilcoxon para muestras apareadas, no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en ninguna de las frecuencias.

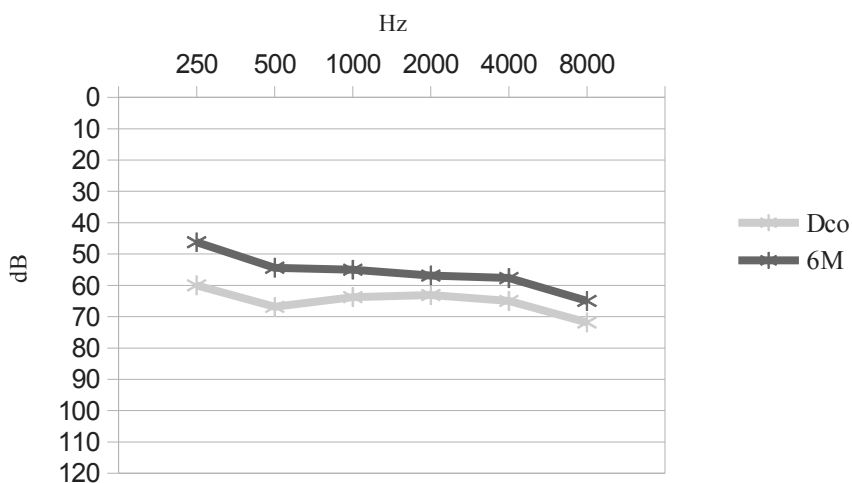


Figura 19: Mejoría audiométrica del grupo Rescate.

|                | 250 Hz | 500 Hz | 1000 Hz | 2000 Hz | 4000 Hz | 8000 Hz |
|----------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|
| Dco            | 60     | 66,88  | 63,75   | 63,13   | 65      | 71,88   |
| 6M             | 46,25  | 54,38  | 55      | 56,88   | 57,7    | 65      |
| Sign. Wilcoxon | 0,074  | 0,125  | 0,348   | 0,27    | 0,31    | 0,482   |

Tabla 17: Mejoría audiométrica por frecuencia del grupo Rescate.

### **Grupo Protocolo:**

La Figura 20 muestra la comparación entre la audiometría al diagnóstico y la audiometría a los 6 meses del grupo Protocolo. Como se aprecia en la Tabla 18, al comparar las medias de cada frecuencia mediante el test de Wilcoxon para muestras apareadas, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en todas las frecuencias del audiograma.



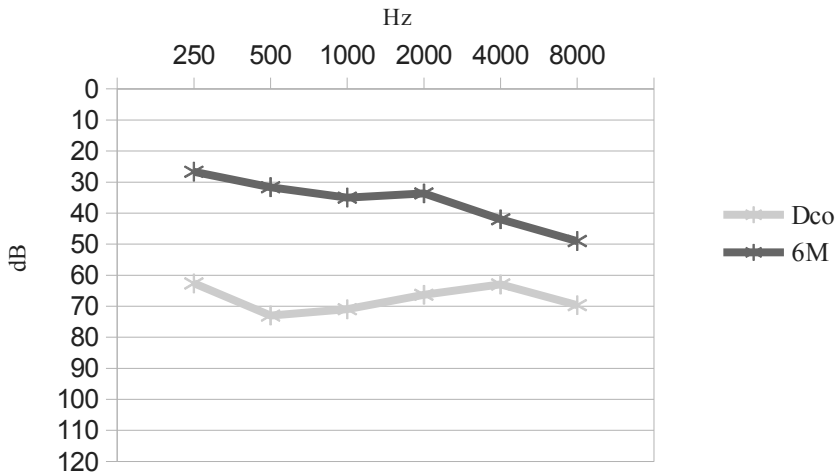


Figura 20: Mejoría audiométrica de grupo Protocolo.

|                | 250 Hz | 500 Hz | 1000 Hz | 2000 Hz | 4000 Hz | 8000 Hz |
|----------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|
| Dco            | 62,67  | 73     | 71      | 66,33   | 63      | 69,67   |
| 6M             | 26,67  | 31,67  | 35      | 33,67   | 42      | 49      |
| Sign. Wilcoxon | 0,002  | 0,001  | 0,001   | 0,001   | 0,01    | 0,01    |

Tabla 18: Mejoría audiométrica por frecuencia del grupo Protocolo.

### 3.4.3 Evolución de Protocolo en comparación con Antiguos

Con el objetivo de valorar la homogeneidad de ambas muestras al diagnóstico, se compararon las medias audiométricas por frecuencia al inicio del estudio. En la Figura 21 se muestran las diferencias entre las audiometrías medias al diagnóstico de los grupos Antiguos y Protocolo.

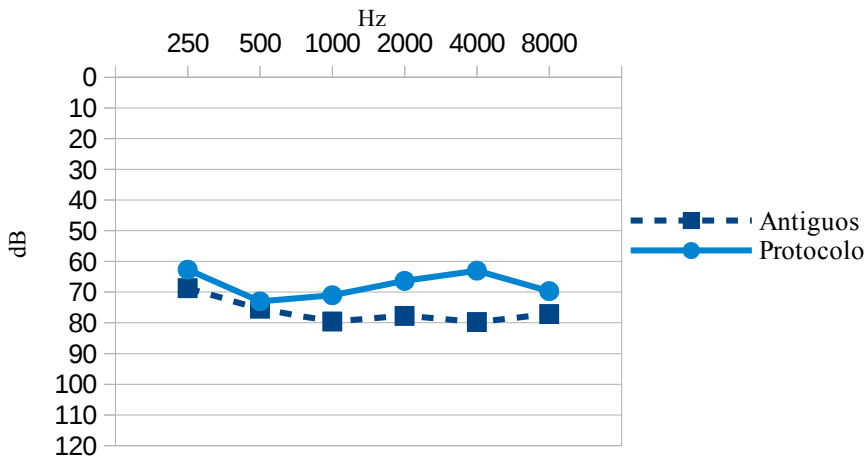


Figura 21: Audiometría tonal media al diagnóstico (grupos Antiguos y Protocolo).

Se comparó mediante el test Mann-Whitney cada una de las medias por frecuencia, en función del grupo estudiado. Únicamente en 4000 Hz se hallaron diferencias significativas ( $p=0,048$ ). No obstante, al hacer un análisis de interacción frecuencia-grupo, se apreció que la interacción no era significativa. Ello sugiere que la diferencia en 4000 Hz se debe a resultados experimentales aleatorios. En la Tabla 19 se detallan las medias, desviaciones estándar y significación estadística de las diferencias por cada frecuencia del audiograma. En el Anexo 5 se detallaban previamente las medianas y los rangos medios utilizados para la realización de los cálculos.

|       | 250 Hz       |       | 500 Hz       |       | 1000 Hz      |       | 2000 Hz      |       | 4000 Hz      |       | 8000 Hz      |       |
|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
|       | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    |
| ANT   | <b>68,71</b> | 18,68 | <b>75,43</b> | 19,34 | <b>79,57</b> | 23,65 | <b>77,71</b> | 24,51 | <b>79,71</b> | 26,98 | <b>77,14</b> | 24,89 |
| PROT  | <b>62,67</b> | 28,09 | <b>73</b>    | 20,07 | <b>71</b>    | 24,22 | <b>66,33</b> | 27,61 | <b>63</b>    | 28,57 | <b>69,67</b> | 20,74 |
| Sign. | 0,287        |       | 0,565        |       | 0,194        |       | 0,146        |       | 0,048        |       | 0,196        |       |

*Tabla 19: Comparación por frecuencias de la audiometría al diagnóstico (grupo Antiguos y Protocolo).*

Para valorar la posible diferencia entre ambos grupos tras haber transcurrido 6 meses desde el diagnóstico, se repitieron los mismos cálculos para la audiometría media de ambos grupos transcurrido este tiempo. Como se aprecia en la Figura 22 y la Tabla 20, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en todas las frecuencias de la audiometría media realizada a los 6 meses por grupo, mediante el test de Mann-Whitney. Las medianas y los rangos medios utilizados para la realización de los cálculos se detallan en el Anexo 8. Los mejores umbrales se obtuvieron en el grupo Protocolo, siendo la diferencia media absoluta de decibelios por frecuencia de  $20,41 \pm 1,23$  dB.

|       | 250 Hz       |       | 500 Hz       |       | 1000 Hz      |       | 2000 Hz      |       | 4000 Hz      |       | 8000 Hz      |       |
|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
|       | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    |
| ANT   | <b>48,43</b> | 26    | <b>51,57</b> | 25,63 | <b>54,71</b> | 27,3  | <b>54,43</b> | 29,67 | <b>63,71</b> | 28,58 | <b>67,61</b> | 27,21 |
| PROT  | <b>26,67</b> | 24,76 | <b>31,67</b> | 25,05 | <b>35</b>    | 24,28 | <b>33,67</b> | 22,64 | <b>42</b>    | 24,19 | <b>49</b>    | 28,23 |
| Sign. | 0,005        |       | 0,008        |       | 0,017        |       | 0,018        |       | 0,016        |       | 0,049        |       |

*Tabla 20: Comparación por frecuencias de la audiometría a los 6 meses (grupo Antiguos y Protocolo).*

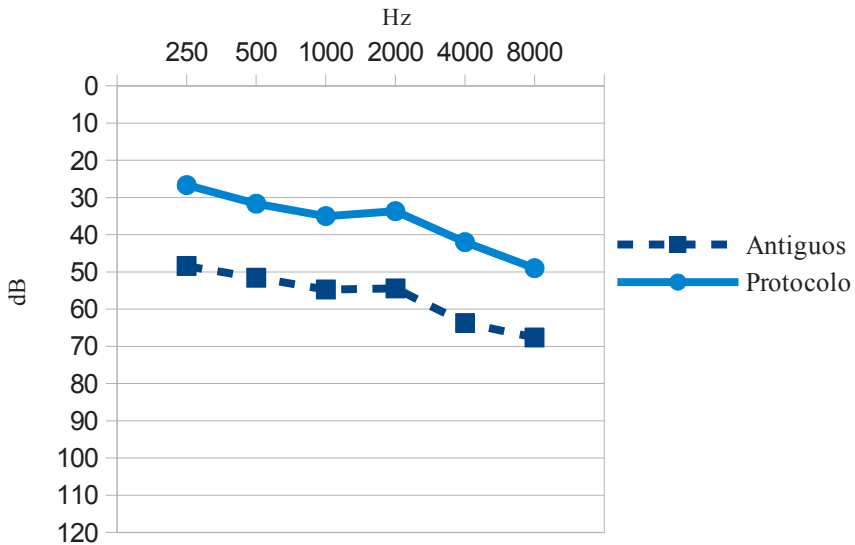


Figura 22: Audiometría tonal media a los 6 meses (grupos Antiguos y Protocolo).

Las diferencias absolutas entre las medias a los 6 meses por cada una de las frecuencias se detalla en la Tabla 21.

|                         | 250 Hz | 500 Hz | 1000 Hz | 2000 Hz | 4000 Hz | 8000 Hz |
|-------------------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|
| Diferencia entre medias | 21,76  | 19,9   | 19,71   | 20,76   | 21,71   | 18,61   |

Tabla 21: Diferencias absolutas entre las medias por frecuencia a los 6 meses de los grupos Protocolo y Antiguos

### 3.4.4 Evolución de Protocolo en comparación con Rescate

Con el objetivo de valorar la homogeneidad de ambas muestras al diagnóstico, se compararon las medias audiométricas por frecuencia al inicio del estudio. En la Figura 23 se muestran las diferencias entre las audiometrías medias al diagnóstico de los grupos Protocolo y Rescate.

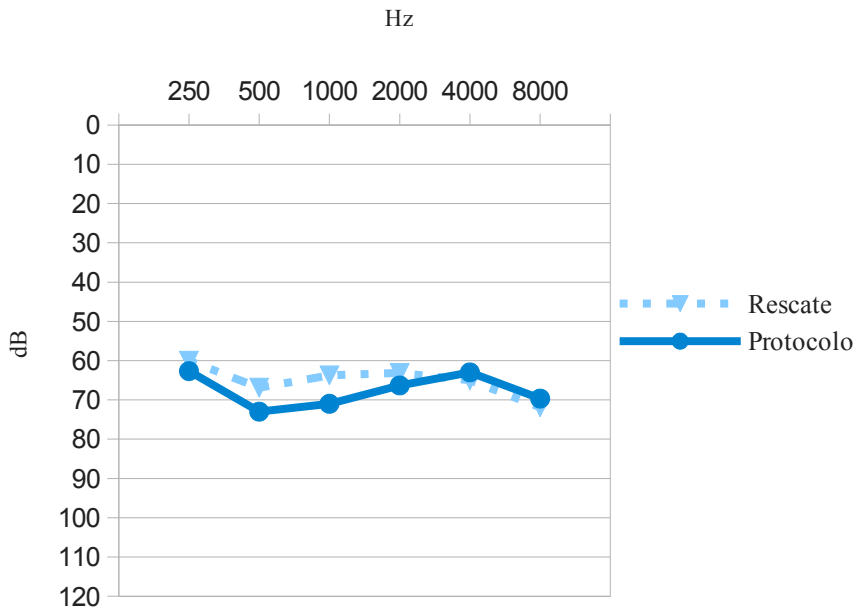


Figura 23: Audiometría tonal al diagnóstico (grupos Rescate y Protocolo).

Se comparó mediante el test Mann-Whitney cada una de las medias por frecuencia, en función del grupo estudiado. No se hallaron diferencias significativas en ninguna de las frecuencias. En la Tabla 22 se detallan las medias, desviaciones estándar y significación estadística de las diferencias para

cada frecuencia del audiograma. En el Anexo 5 se detallan las medianas y los rangos medios utilizados para la realización de los cálculos.

|       | 250 Hz       |       | 500 Hz       |       | 1000 Hz      |       | 2000 Hz      |       | 4000 Hz   |       | 8000 Hz      |       |
|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|-----------|-------|--------------|-------|
|       | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    | Media        | DE    | Media     | DE    | Media        | DE    |
| RES   | <b>60</b>    | 25,63 | <b>66,88</b> | 20,52 | <b>63,75</b> | 18,08 | <b>63,13</b> | 27,77 | <b>65</b> | 33,17 | <b>71,88</b> | 29,15 |
| PROT  | <b>62,67</b> | 28,09 | <b>73</b>    | 20,07 | <b>71</b>    | 24,22 | <b>66,33</b> | 27,61 | <b>63</b> | 28,57 | <b>69,67</b> | 20,74 |
| Sign. | 0,626        |       | 0,269        |       | 0,399        |       | 0,627        |       | 0,974     |       | 0,581        |       |

Tabla 22: Comparación por frecuencias de la audiometría al diagnóstico (grupo Rescate y Protocolo).

Siguiendo la estructura del apartado anterior, para valorar la posible diferencia entre ambos grupos tras haber transcurrido 6 meses desde el diagnóstico, se compararon de nuevo las medias por frecuencia de ambos grupos transcurrido este tiempo. En la Figura 24 se muestran las diferencias entre las audiometrías medias a los 6 meses de los grupos Protocolo y Rescate.

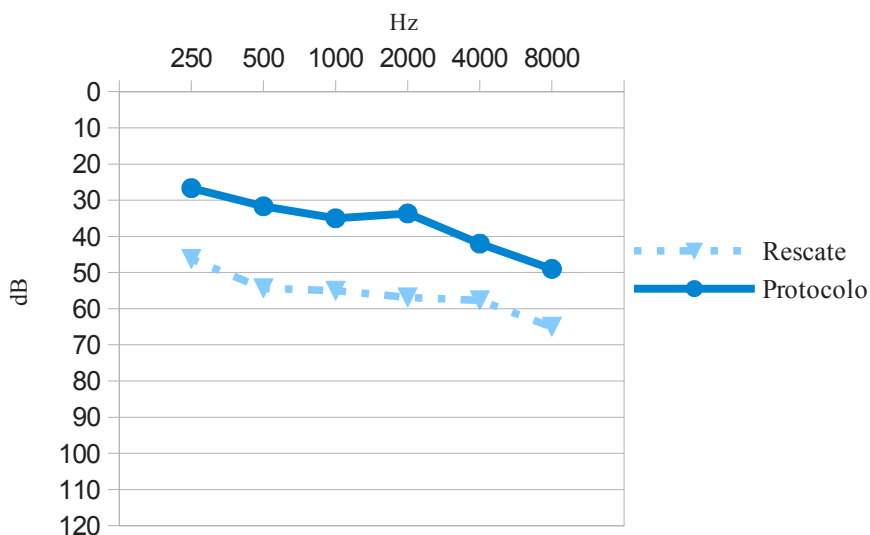


Figura 24: Audiometría tonal a los 6 meses (grupos Rescate y Protocolo)

Se comparó mediante el test Mann-Whitney cada una de las medias por frecuencia, en función del grupo estudiado. En todas las frecuencias se halló diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ). En la Tabla 23 se detallan las medias, desviaciones estándar y significación estadística de las diferencias por cada frecuencia del audiograma. Las medianas y los rangos medios utilizados para la realización de los cálculos se detallan en el Anexo 9.

|       | 250 Hz       |       | 500 Hz       |       | 1000 Hz   |       | 2000 Hz      |       | 4000 Hz     |       | 8000 Hz   |       |
|-------|--------------|-------|--------------|-------|-----------|-------|--------------|-------|-------------|-------|-----------|-------|
|       | Media        | DE    | Media        | DE    | Media     | DE    | Media        | DE    | Media       | DE    | Media     | DE    |
| RES   | <b>46,25</b> | 25,6  | <b>54,38</b> | 30,87 | <b>55</b> | 35,56 | <b>56,88</b> | 36,74 | <b>57,7</b> | 34,43 | <b>65</b> | 34,23 |
| PROT  | <b>26,67</b> | 24,76 | <b>31,67</b> | 25,05 | <b>35</b> | 24,28 | <b>33,67</b> | 22,64 | <b>42</b>   | 24,19 | <b>49</b> | 28,23 |
| Sign. | <0,001       |       | <0,001       |       | <0,001    |       | <0,001       |       | <0,001      |       | <0,001    |       |

Tabla 23: Comparación por frecuencias de la audiometría a los 6 meses (grupos Rescate y Protocolo).

### 3.4.5 Audiometría verbal

La audiometría verbal se realizó con las listas de palabras de Marrero y Cárdenas a 35, 50, 65 y 80 dB de intensidad. A cada intensidad se exploró la comprensión de 20 palabras. Se utilizaron 20 listas diferentes de manera aleatoria. Se asoció a la exploración enmascaramiento contralateral a 50, 65 y 80 dB. Los resultados se expresan como porcentaje de palabras identificadas correctamente por el paciente. Cualquier error en la repetición de la palabra fue considerado como fallo, incluyendo aquellos errores en el plural de las mismas.

Al diagnóstico se obtuvieron las siguientes medias: 8% ( $\pm 21,45$ ) a 35 dB; 17,60% ( $\pm 33,03$ ) a 50 dB; 25% ( $\pm 39,05$ ) a 65 dB; y 39,33% ( $\pm 39,77$ ) a 80 dB.

Tras finalizar el tratamiento intratimpánico de cada paciente se obtuvieron las siguientes medias: 44% ( $\pm$  42,14) a 35 dB; 64,33% ( $\pm$  43,17) a 50 dB; 73% ( $\pm$  39,41) a 65 dB; y 86,33% ( $\pm$  21,67) a 80 dB.

Tras un mes del diagnóstico se obtuvieron las siguientes medias: 48,33% ( $\pm$  44,51) a 35 dB; 58,67% ( $\pm$  44,70) a 50 dB; 68,33% ( $\pm$  42,91) a 65 dB; y 81,33% ( $\pm$  31,02) a 80 dB.

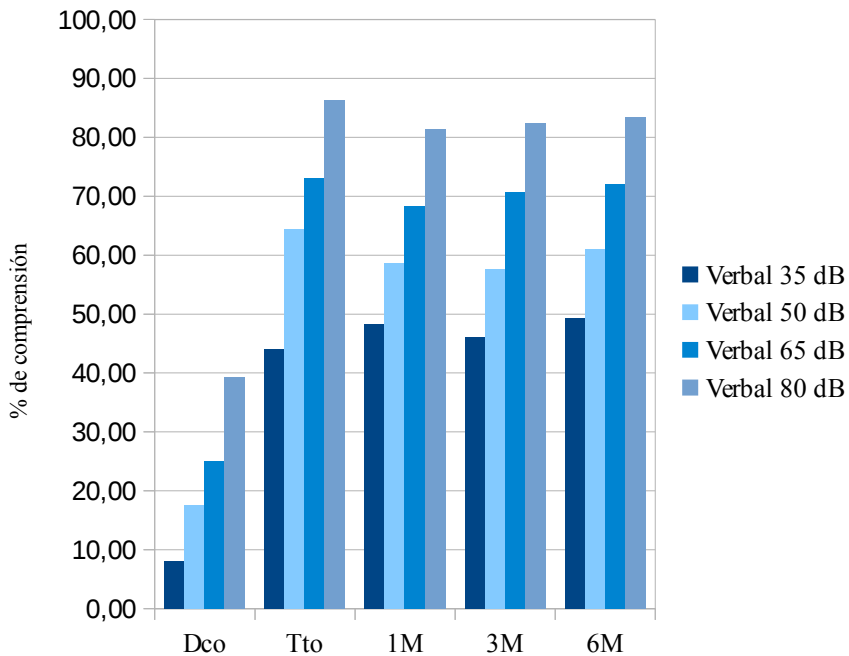
Tras tres meses del diagnóstico se obtuvieron las siguientes medias: 46% ( $\pm$  45,32) a 35 dB; 57,67% ( $\pm$  44,99) a 50 dB; 70,67% ( $\pm$  42,80) a 65 dB; y 82,40% ( $\pm$  34,69) a 80 dB.

A los 6 meses del diagnóstico se obtuvieron las siguientes medias: 49,29% ( $\pm$  45,53) a 35 dB; 61% ( $\pm$  44,41) a 50 dB; 72% ( $\pm$  43,79) a 65 dB; y 83,33% ( $\pm$  32,88) a 80 dB.

En la Figura 25 se representa el porcentaje de aciertos en la audiometría verbal al diagnóstico, tras completar tratamiento, primer mes, tercer mes y sexto mes tras el diagnóstico. Como se aprecia, la mejoría en la comprensión verbal de los pacientes es muy marcada entre el estudio realizado al diagnóstico y el realizado tras finalizar el tratamiento. Para realizar los cálculos hemos considerado las puntuaciones de la audiometría verbal como una variable cuantitativa, al ser un valor numérico derivado del resultado de un test. Existen diferencias estadísticamente significativas por el test de Wilcoxon entre la media de comprensión verbal en cada una de las intensidades al diagnóstico y la media

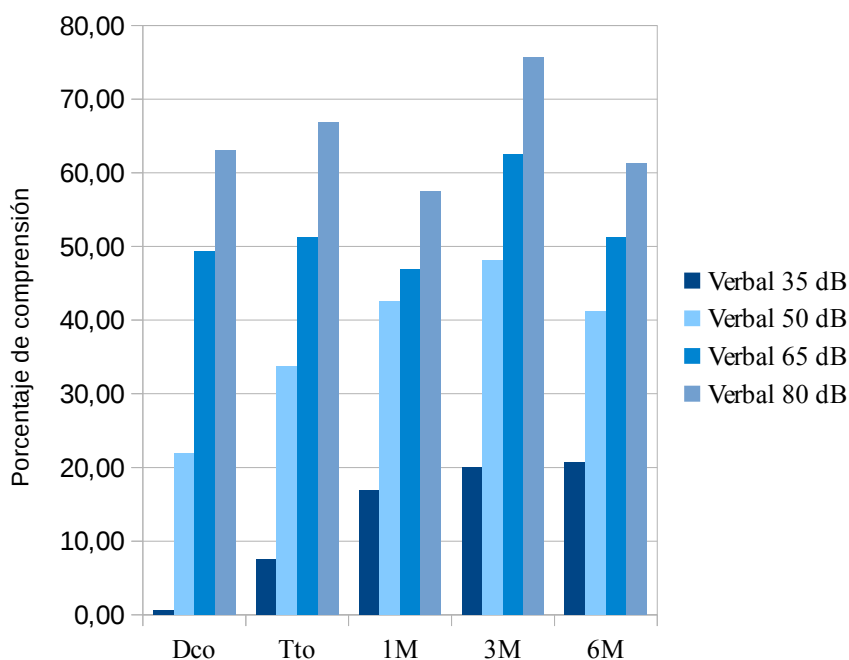


de cada una de las intensidades tras el tratamiento ( $p < 0,05$  en todas las intensidades). Al primer mes apreciamos un leve empeoramiento. Éste se justifica por el paciente que tuvo una recaída justo antes del primer mes. No obstante, se aprecia una estabilidad en cuanto a comprensión verbal entre la revisión tras el tratamiento y la revisión a los 6 meses del diagnóstico. De hecho, las diferencias entre la comprensión verbal tras el tratamiento, no fueron representativas en ninguna de las intensidades frente a la comprensión verbal al mes, los tres meses y los 6 meses ( $p > 0,05$  en el test de Friedman en todas las intensidades).



*Figura 25: Evolución de la audiometría verbal en el grupo Protocolo.*

Por otra parte, en el Anexo 10 se detallan las medias y desviaciones estándar de los porcentajes de comprensión verbal en función del tiempo de evolución, así como los resultados de la comparación de las medias de cada una de las intensidades al diagnóstico frente a las mismas tras el tratamiento (test de Wilcoxon) y de las diferentes intensidades tras el tratamiento frente a uno, tres y 6 meses (test de Friedman).



*Figura 26: Evolución de la audiometría verbal en el grupo Rescate.*

El grupo Rescate también fue seguido mediante audiometrías verbales en cada una de las revisiones. En este caso, la media del porcentaje de comprensión a cada una de las intensidades no mostró diferencias con ninguno de los controles posteriores. En la Figura 26 se aprecia una leve mejoría progresiva de la

comprensión verbal a 35 y 50 dB. A 65 y 80 dB los cambios que se aprecian con el tiempo siguen un patrón irregular.

En este grupo no se apreció significación estadística con el test de Wilcoxon al comparar los resultados al diagnóstico con los resultados tras el tratamiento ( $p>0,05$ ). Por otra parte, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los puntos de control tras el tratamiento, tras uno, 3 y 6 meses con el test de Friedman ( $p>0,05$ ). Por tanto, no se ha podido demostrar que en el grupo Rescate haya habido una mejora significativa en la comprensión verbal con el tratamiento administrado.

En el Anexo 11. se detallan las medias y desviaciones estándar de los porcentajes de comprensión verbal en función del tiempo de evolución, así como los resultados de la comparación de las medias de cada una de las intensidades al diagnóstico frente a las mismas tras el tratamiento (test de Wilcoxon) y de las diferentes intensidades tras el tratamiento frente a uno, tres y 6 meses (test de Friedman).

### **3.4.6 Mejoría según escalas de recuperación**

En el apartado 2.9: Valoración de la recuperación de los pacientes, se detallan los grados de recuperación en función de cada una de las tres escalas que hemos utilizado, así como la forma en la que se calculan. Una vez obtenido el grado de mejoría de cada paciente para cada escala, se clasificaron como éxitos

terapéuticos aquellos pacientes con “recuperación completa” o recuperación “parcial”/“marcada”/“buena” (según la nomenclatura de cada escala).

Posteriormente, se comparó el porcentaje de éxitos terapéuticos del grupo Protocolo con el mismo parámetro para cada uno de los demás grupos de pacientes. En cada uno de los casos se utilizaron los criterios de recuperación de Siegel, Furuhashi y Tasa de Recuperación. Para ello se llevó a cabo la prueba Chi cuadrado con test exacto de Fisher. Cada uno de los grupos se definió con detalle en el apartado 2.10.2: Definición de subgrupos.

### ***Efectividad del grupo Protocolo***

El grupo Protocolo alcanzó el éxito terapéutico a los 6 meses en un 73,33%, un 80% y un 75% según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación, respectivamente. Todos los pacientes recibieron 20 días de corticoterapia oral, detallada anteriormente. Por otra parte, 9 de los 15 pacientes (un 60%) del grupo Protocolo necesitaron únicamente 3 dosis de corticoterapia intratimpánica.

| Tratamiento              | N.º de pacientes | Recuperación                    |
|--------------------------|------------------|---------------------------------|
| Éxito con 3 dosis        | 9                | Éxito terapéutico               |
| Rechazan más tratamiento | 2                | No mejoría                      |
| Reciben más dosis        | 4                | 1 no mejora                     |
|                          |                  | 2 alcanzan el éxito terapéutico |
|                          |                  | 1 mejora parcialmente           |
| Total                    | 15               |                                 |

*Tabla 24: Tratamiento intratimpánico recibido por el grupo Protocolo.*

Como se detalla en la Tabla 24, de los 6 pacientes en los que no se alcanzó el éxito terapéutico, 2 rechazaron seguir con las pautas semanales de corticoterapia intratimpánica, sin presentarse con el tiempo mejoría hasta la evaluación de los 6 meses. Los 4 restantes recibieron nuevas infiltraciones hasta alcanzar el éxito terapéutico o las 15 dosis máximas previstas en total. Uno de ellos había alcanzado el éxito terapéutico en las tres escalas de recuperación tras el tratamiento. No obstante, recidivó antes del primer mes y se alcanzó un total de 10 dosis intratimpánicas, para conseguir finalmente una recuperación ligera en la escala de Siegel, marcada en la escala de Furuhashi y buena en la tasa de recuperación. Ello implica que el éxito terapéutico alcanzado tras finalizar el tratamiento intratimpánico era del 80% también en la escala de Siegel, pero la recaída de este paciente justo antes del primer mes redujo este porcentaje a un 73,33% a los 6 meses, ya que pese a administrar un tratamiento intratimpánico de rescate únicamente se logró una recuperación ligera. De los otros 3 pacientes que recibieron más dosis intratimpánicas, 2 alcanzaron recuperación completa en todas las escalas, mientras que uno no alcanzó recuperación alguna. Por tanto, 3 de 4 pacientes (75%) tratados con nuevas pautas semanales de corticoterapia intratimpánica encontraron mejoría, pese a no haber recuperado con la primera pauta de 3 dosis en una semana. En la Tabla 25 se detalla el número de punciones que recibió cada paciente, así como el total, la media y la desviación estándar.

| Paciente       | Dosis |
|----------------|-------|
| 1              | 15    |
| 2              | 15    |
| 3              | 10    |
| 4              | 5     |
| 5              | 3     |
| 6              | 3     |
| 7              | 3     |
| 8              | 3     |
| 9              | 3     |
| 10             | 3     |
| 11             | 3     |
| 12             | 3     |
| 13             | 3     |
| 14             | 3     |
| 15             | 3     |
| Total          | 78    |
| Media          | 5,2   |
| Desv. Estándar | 4,38  |

*Tabla 25: Dosis intratimpánicas recibida por cada paciente del grupo Protocolo.*

***Comparación de la efectividad del tratamiento del grupo Protocolo respecto del grupo Rescate a los 6 meses:***

Según la escala de recuperación de Siegel, el 73,33% de los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico, en comparación con el 25% de pacientes del grupo Antiguos. Esta diferencia fue significativa al realizar el test Chi cuadrado con test exacto de Fisher de una cola.

Según la escala de recuperación de Furuhashi, el 80% de los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico, en comparación con el 12,5%

de pacientes del grupo Antiguos. Esta diferencia fue significativa al realizar el test Chi cuadrado con test exacto de Fisher de una cola.

Según la tasa de recuperación, el 75% de los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico, en comparación con el 14,29% de pacientes del grupo Antiguos. Esta diferencia fue significativa al realizar el test Chi cuadrado con test exacto de Fisher de una cola.

Estos datos se representan en la Figura 27. Los cálculos se especifican en el Anexo 12.

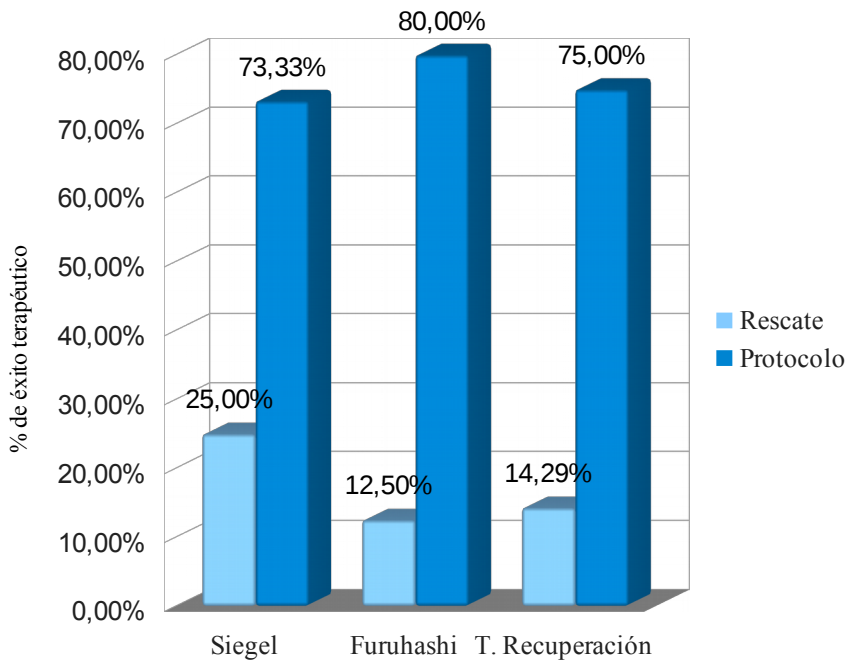


Figura 27: Efectividad de los grupos Rescate y Protocolo.

### ***Comparación de la efectividad del tratamiento del grupo Protocolo respecto del grupo Antiguos a los 6 meses:***

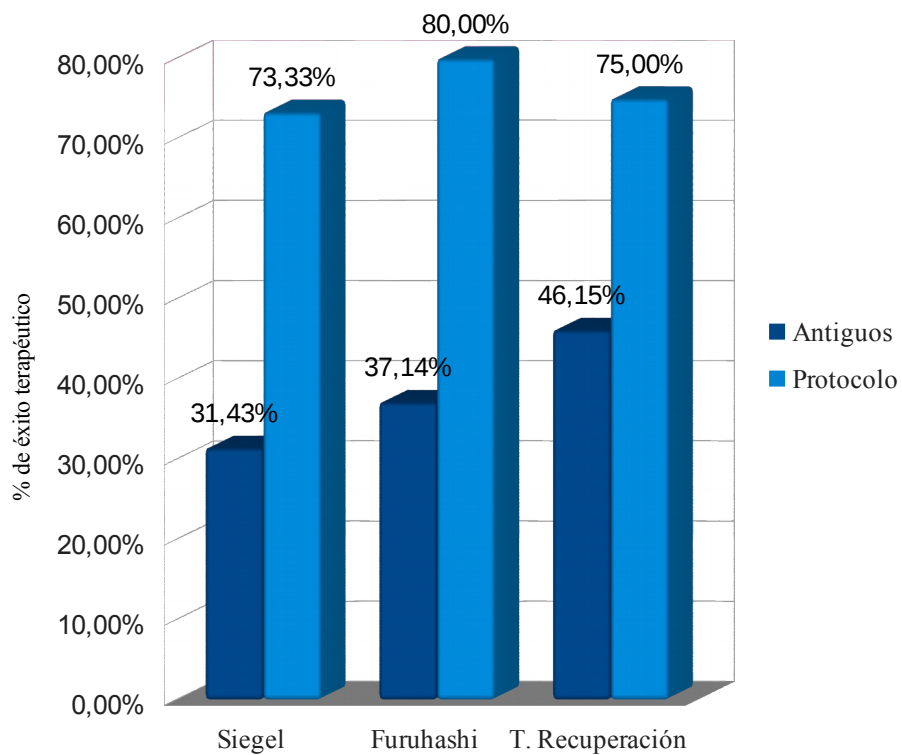
Según la escala de recuperación de Siegel, el 73,33% de los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico, en comparación con el 31,43% de pacientes del grupo Antiguos. Esta diferencia fue significativa al realizar el test Chi cuadrado con test exacto de Fisher de una cola.

Según la escala de recuperación de Furuhashi, el 80% de los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico, en comparación con el 37,14% de pacientes del grupo Antiguos. Esta diferencia fue significativa al realizar el test Chi cuadrado con test exacto de Fisher de una cola.

Según la tasa de recuperación, el 75% de los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico, en comparación con el 46,15% de pacientes del grupo Antiguos. Esta diferencia no fue significativa al realizar el test Chi cuadrado con test exacto de Fisher de una cola. Dada la gran diferencia que apreciamos entre ambos grupos, atribuimos al tamaño muestral la ausencia de significación estadística en esta comparación.

Estos datos se representan en la Figura 28. Los cálculos se especifican en el Anexo 13. En la Tabla 26 se detalla en número absoluto y en porcentaje la recuperación de los pacientes de los grupos Protocolo, Antiguos y Rescate según las tres escalas de recuperación.





*Figura 28: Efectividad de los grupos Antiguos y Protocolo.*

|                   | GRUPO PROTOCOLO (15) |                | GRUPO ANTIGUOS (35) |                | GRUPO RESCATE (8) |                |
|-------------------|----------------------|----------------|---------------------|----------------|-------------------|----------------|
|                   | ESCALA DE SIEGEL     |                |                     |                |                   |                |
|                   | Nº de pacientes      | Porcentaje (%) | Nº de pacientes     | Porcentaje (%) | Nº de pacientes   | Porcentaje (%) |
| R. Completa       | 5                    | 33,33%         | 3                   | 8,57%          | 0                 | 0,00%          |
| R. Parcial        | 6                    | 40,00%         | 8                   | 22,86%         | 2                 | 25,00%         |
| R. Lígera         | 1                    | 6,67%          | 8                   | 22,86%         | 0                 | 0,00%          |
| No recuperación   | 3                    | 20,00%         | 16                  | 45,71%         | 6                 | 75,00%         |
| Total             | 15                   | 100,00%        | 35                  | 100,00%        | 8                 | 100,00%        |
| Éxito terapéutico | 11                   | 73,33%         | 11                  | 31,43%         | 2                 | 25,00%         |
|                   | ESCALA DE FURUHASHI  |                |                     |                |                   |                |
|                   | Nº de pacientes      | Porcentaje (%) | Nº de pacientes     | Porcentaje (%) | Nº de pacientes   | Porcentaje (%) |
| R. Completa       | 8                    | 53,33%         | 3                   | 8,57%          | 1                 | 12,50%         |
| R. Parcial        | 4                    | 26,67%         | 10                  | 28,57%         | 0                 | 0,00%          |
| R. Lígera         | 0                    | 0,00%          | 11                  | 31,43%         | 4                 | 50,00%         |
| No recuperación   | 3                    | 20,00%         | 11                  | 31,43%         | 3                 | 37,50%         |
| Total             | 15                   | 100,00%        | 35                  | 100,00%        | 8                 | 100,00%        |
| Éxito terapéutico | 12                   | 80,00%         | 13                  | 37,14%         | 1                 | 12,50%         |
|                   | TASA DE RECUPERACIÓN |                |                     |                |                   |                |
|                   | Nº de pacientes      | Porcentaje (%) | Nº de pacientes     | Porcentaje (%) | Nº de pacientes   | Porcentaje (%) |
| R. Completa       | 6                    | 50,00%         | 5                   | 19,23%         | 1                 | 14,29%         |
| R. Parcial        | 3                    | 25,00%         | 7                   | 26,92%         | 0                 | 0,00%          |
| R. Lígera         | 0                    | 0,00%          | 6                   | 23,08%         | 2                 | 28,57%         |
| No recuperación   | 3                    | 25,00%         | 8                   | 30,77%         | 4                 | 57,14%         |
| Total             | 12                   | 100,00%        | 26                  | 100,00%        | 7                 | 100,00%        |
| Éxito terapéutico | 9                    | 75,00%         | 12                  | 46,15%         | 1                 | 14,29%         |

Tabla 26: Desglose de efectividad del tratamiento en las tres escalas en función del grupo principal.

### ***Efectividad en función del tratamiento sistémico a los 6 meses:***

Con el objetivo de comparar el grupo Protocolo con pacientes antiguos que habían seguido un tratamiento más homogéneo, se clasificó a los pacientes del grupo Antiguos en función del tratamiento sistémico recibido. Teniendo en cuenta que a todos los pacientes que no mejoraron con tratamiento sistémico se les ofreció tratamiento intratimpánico de rescate, se distinguen dos grupos: aquellos que recibieron tratamiento sistémico con corticoide intravenoso y oral (con o sin tratamiento intratimpánico de rescate) y aquellos que tan solo recibieron corticoides orales (con o sin tratamiento intratimpánico de rescate). Se considera en este caso el tratamiento intratimpánico como una opción ofrecida a todos los pacientes que no habían presentado mejoría, habiendo pacientes que rechazaron este tratamiento.

- **Corticoides intravenosos + corticoides orales ± corticoides intratimpánicos de rescate (CONIV):** Mientras que los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico en un 73,33%, 80% y 75% según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación, los pacientes del grupo CONIV lo hicieron en un 39,13%, 47,83% y 47,06% respectivamente. La comparación de los resultados del grupo CONIV con el grupo Protocolo se detalla en el Anexo 14. Las diferencias fueron significativas en tanto en la escala de Siegel como en la de Furuhashi. No obstante, la diferencia en la tasa de recuperación,

pese a ser un 59,37% mayor en el grupo Protocolo, no fue significativa, probablemente por el limitado tamaño muestral

- **Corticoides orales ± corticoides intratimpánicos de rescate (SINIV):**

Mientras que los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico en un 73,33%, 80% y 75% según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación, los pacientes del grupo SINIV lo hicieron en un 16,67%, 16,67% y 44,44% respectivamente. La comparación de los resultados del grupo CONIV con el grupo Protocolo se detalla en el Anexo 15. De nuevo, fueron significativas las diferencias en las escalas de Siegel y Furuhashi, no siendo así en la tasa de recuperación.

En la Figura 29 se aprecian las diferencias en el porcentaje de éxitos terapéuticos obtenidos en los grupos Protocolo, CONIV y SINIV según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación. Como se aprecia, el grupo que recibió corticoterapia intravenosa además de la oral presenta unos resultados mejores que el que recibió únicamente terapia oral. En todos los casos existe una gran diferencia con los resultados del grupo Protocolo.

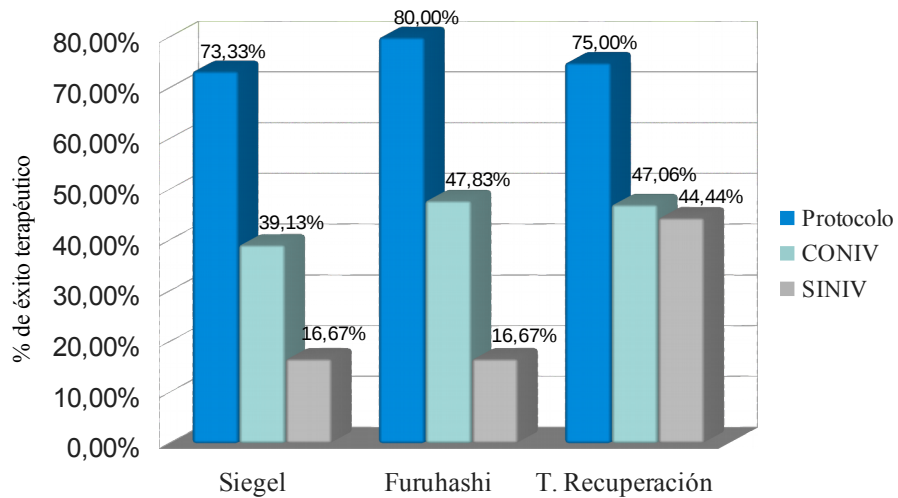


Figura 29: Efectividad de los grupos Protocolo, CONIV y SINIV.

En la Tabla 27 se detalla en número absoluto y en porcentaje la recuperación de los pacientes de los grupos CONIV y SINIV.

| Antiguos según tratamiento IV            |                      |                |                                     |                |
|--|----------------------|----------------|-------------------------------------|----------------|
| IV + Orales + IT de rescate (23) (CONIV) |                      |                | Orales + IT de rescate (12) (SINIV) |                |
|  | ESCALA DE SIEGEL     |                |                                     |                |
|  | Nº de pacientes      | Porcentaje (%) | Nº de pacientes                     | Porcentaje (%) |
| R. Completa                              | 2                    | 8,70%          | 1                                   | 8,33%          |
| R. Parcial                               | 7                    | 30,43%         | 1                                   | 8,33%          |
| R. Ligera                                | 6                    | 26,09%         | 2                                   | 16,67%         |
| No recuperación                          | 8                    | 34,78%         | 8                                   | 66,67%         |
| Total                                    | 23                   | 100,00%        | 12                                  | 100,00%        |
| Éxito terapéutico                        | 9                    | 39,13%         | 2                                   | 16,67%         |
|  | ESCALA DE FURUHASHI  |                |                                     |                |
|  | Nº de pacientes      | Porcentaje (%) | Nº de pacientes                     | Porcentaje (%) |
| R. Completa                              | 2                    | 8,70%          | 1                                   | 8,33%          |
| R. Marcada                               | 9                    | 39,13%         | 1                                   | 8,33%          |
| R. Ligera                                | 8                    | 34,78%         | 3                                   | 25,00%         |
| No recuperación                          | 4                    | 17,39%         | 7                                   | 58,33%         |
| Total                                    | 23                   | 100,00%        | 12                                  | 100,00%        |
| Éxito terapéutico                        | 11                   | 47,83%         | 2                                   | 16,67%         |
|  | TASA DE RECUPERACIÓN |                |                                     |                |
|  | Nº de pacientes      | Porcentaje (%) | Nº de pacientes                     | Porcentaje (%) |
| R. Completa                              | 4                    | 23,53%         | 1                                   | 11,11%         |
| R. Buena                                 | 4                    | 23,53%         | 3                                   | 33,33%         |
| R. Ligera                                | 6                    | 35,29%         | 0                                   | 0,00%          |
| No recuperación                          | 3                    | 17,65%         | 5                                   | 55,56%         |
| Total                                    | 17                   | 100,00%        | 9                                   | 100,00%        |
| Éxito terapéutico                        | 8                    | 47,06%         | 4                                   | 44,44%         |

Tabla 27: Desglose de efectividad del tratamiento en las tres escalas en función del tratamiento intravenoso.

### ***Efectividad en función del tratamiento intratimpánico a los 6 meses:***

En este apartado hemos clasificado los pacientes antiguos en función de si llevaron tratamiento intratimpánico de rescate o no. Por tanto, compararemos el porcentaje de éxito terapéutico del grupo Protocolo con dos grupos: el que recibió corticoides sistémicos (orales con o sin intravenosos asociados) sin corticoides intratimpánicos; y el que recibió corticoides sistémicos (orales con o sin intravenosos asociados) y corticoides intratimpánicos de rescate.

- **Tratamiento sistémico (orales ± intravenosos) (SINIT):** Mientras que los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico en un 73,33%, 80% y 75% según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación, los pacientes del grupo SINIT lo hicieron en un 44,44%, 50% y 61,54% respectivamente. La comparación de los resultados del grupo SINIT con el grupo Protocolo se detalla en el Anexo 16. Este grupo, como es esperable, es el grupo de pacientes antiguos que mejor resultados ofreció. Ello lo atribuimos al hecho de que este grupo está conformado principalmente por aquellos pacientes que no requirieron tratamiento intratimpánico de rescate, y en menor medida por aquellos pacientes que pese a no haber recuperado rechazaron la terapia transtimpánica. Este hecho hace que el grupo se defina naturalmente con pacientes que han presentado una mejor evolución. Pese a haber diferencias notables en las tres escalas evaluadas, no se encontró

significación estadística en las diferencias de ninguna escala con el grupo Protocolo.

- **Tratamiento sistémico (orales ± intravenosos) + corticoides intratimpánicos de rescate (CONIT):** Mientras que los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico en un 73,33%, 80% y 75% según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación, los pacientes del grupo SINIT lo hicieron en un 17,65%, 23,53% y 30,77% respectivamente. La comparación de los resultados del grupo SINIT con el grupo Protocolo se detalla en el Anexo 17. En las tres escalas se hallaron diferencias significativas.

En la Figura 30 se aprecian las diferencias en el porcentaje de éxitos terapéuticos obtenidos en los grupos Protocolo, SINIT y CONIT según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación. Como se aprecia, el grupo que recibió corticoterapia intratimpánica de rescate tuvo resultados peores que el grupo que no necesitó tratamiento de rescate con corticoides transtimpánicos. Como hemos explicado anteriormente, este hecho se relaciona con que estos grupos han sido determinados en gran parte por la evolución favorable o no de los pacientes con el tratamiento sistémico, quedando relegados al grupo CONIT aquellos pacientes con peor pronóstico y que recibieron corticoterapia intratimpánica de rescate. Por su parte, el grupo SINIT, se compone de pacientes que recuperaron (y que no se les tuvo que proponer una terapia intratimpánica de rescate) y de pacientes que



rechazaron esta opción terapéutica. Es por ello que este último grupo tiene mejores resultados. No obstante, como se aprecia en la Figura 30 el grupo Protocolo sigue teniendo el mejor porcentaje de éxito terapéutico en las tres escalas evaluadas.

En la Tabla 28 se detalla en número absoluto y en porcentaje la recuperación de los pacientes de los grupos CONIT y SINIT.

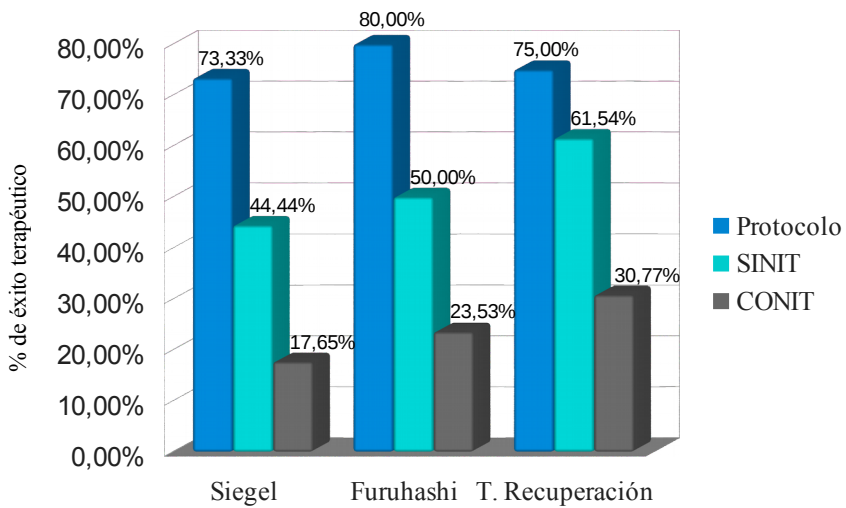


Figura 30: Efectividad de los grupos Protocolo, SINIT y CONIT.

|                   | Antiguos según tratamiento IT |                |                                  |                |
|-------------------|-------------------------------|----------------|----------------------------------|----------------|
|                   | IV u Orales (18)<br>(SINIT)   |                | IV u Orales + IT (17)<br>(CONIT) |                |
|                   | ESCALA DE SIEGEL              |                |                                  |                |
|                   | Nº de pacientes               | Porcentaje (%) | Nº de pacientes                  | Porcentaje (%) |
| R. Completa       | 1                             | 5,56%          | 2                                | 11,76%         |
| R. Parcial        | 7                             | 38,89%         | 1                                | 5,88%          |
| R. Ligera         | 3                             | 16,67%         | 5                                | 29,41%         |
| No recuperación   | 7                             | 38,89%         | 9                                | 52,94%         |
| Total             | 18                            | 100,00%        | 17                               | 100,00%        |
| Éxito terapéutico | 8                             | 44,44%         | 3                                | 17,65%         |
|                   | ESCALA DE FURUHASHI           |                |                                  |                |
|                   | Nº de pacientes               | Porcentaje (%) | Nº de pacientes                  | Porcentaje (%) |
| R. Completa       | 2                             | 11,11%         | 1                                | 5,88%          |
| R. Marcada        | 7                             | 38,89%         | 3                                | 17,65%         |
| R. Ligera         | 5                             | 27,78%         | 6                                | 35,29%         |
| No recuperación   | 4                             | 22,22%         | 7                                | 41,18%         |
| Total             | 18                            | 100,00%        | 17                               | 100,00%        |
| Éxito terapéutico | 9                             | 50,00%         | 4                                | 23,53%         |
|                   | TASA DE RECUPERACIÓN          |                |                                  |                |
|                   | Nº de pacientes               | Porcentaje (%) | Nº de pacientes                  | Porcentaje (%) |
| R. Completa       | 4                             | 30,77%         | 1                                | 7,69%          |
| R. Buena          | 4                             | 30,77%         | 3                                | 23,08%         |
| R. Ligera         | 1                             | 7,69%          | 5                                | 38,46%         |
| No recuperación   | 4                             | 30,77%         | 4                                | 30,77%         |
| Total             | 13                            | 100,00%        | 13                               | 100,00%        |
| Éxito terapéutico | 8                             | 61,54%         | 4                                | 30,77%         |

Tabla 28: Desglose de efectividad del tratamiento en las tres escalas en función del tratamiento intratimpánico.

### ***Efectividad en función del tratamiento administrado a los 6 meses:***

Buscando una homogeneidad máxima de los subgrupos de los pacientes antiguos, se dividieron en grupos determinados estrictamente por el tratamiento recibido. De esta manera, conseguimos una mayor homogeneidad de los grupos, aunque a costa de reducir las muestras a comparar, y por tanto, perdiendo potencia estadística. A continuación se comparan los porcentajes de éxito terapéutico del grupo Protocolo con cada uno de los subgrupos de tratamiento.

- **Corticoides intravenosos + orales + intratimpánicos (IVORIT):**

Mientras que los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico en un 73,33%, 80% y 75% según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación, los pacientes del grupo IVORIT lo hicieron en un 18,18%, 27,27% y 22,22% respectivamente. La comparación de los resultados del grupo IVORIT con el grupo Protocolo se detalla en el Anexo 18. En las tres escalas se hallaron diferencias significativas.

- **Corticoides intravenosos + orales (IVOR):**

Mientras que los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico en un 73,33%, 80% y 75% según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación, los pacientes del grupo IVOR lo hicieron en un 58,33%, 66,67% y 75% respectivamente. La comparación de los resultados del grupo IVOR con el grupo Protocolo se detalla en el Anexo 21. Este subgrupo, como es

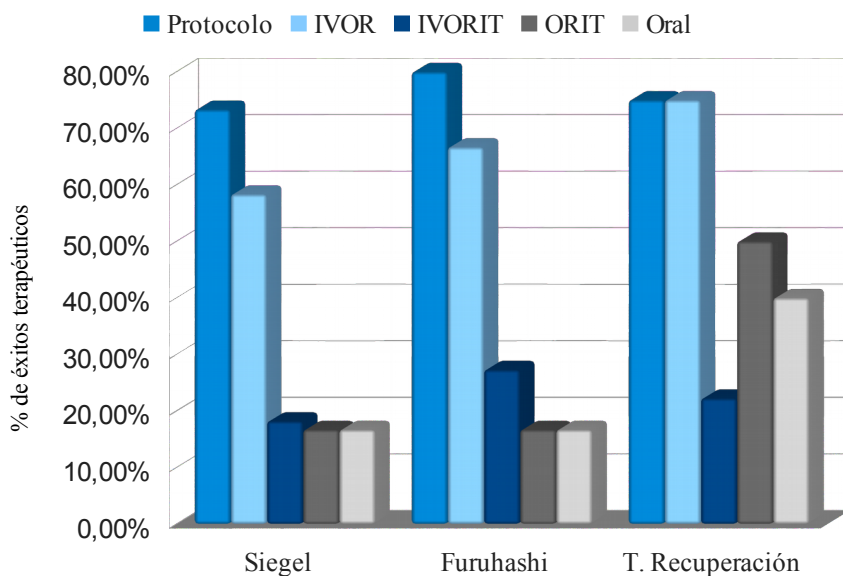
esperable, es el que mejor resultados ofreció de los pacientes antiguos. Al igual que el grupo SINIT, ello lo atribuimos al hecho de que este grupo se forma a partir de pacientes que recuperaron total o parcialmente con corticoterapia intratimpánica y oral, y en menor medida por aquellos pacientes que pese a no haber recuperado rechazaron la terapia transtimpánica. No se encontró significación estadística en las diferencias de ninguna escala con el grupo Protocolo.

- **Corticoides orales + intratimpánicos (ORIT):** Mientras que los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico en un 73,33%, 80% y 75% según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación, los pacientes del grupo ORIT lo hicieron en un 16,67%, 16,67% y 50% respectivamente. La comparación de los resultados del grupo ORIT con el grupo Protocolo se detalla en el Anexo 19. De nuevo, fueron significativas las diferencias en las escalas de Siegel y Furuhashi, no siendo así en la tasa de recuperación.
- **Corticoides orales (Oral):** Mientras que los pacientes del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico en un 73,33%, 80% y 75% según las escalas de Siegel, Furuhashi y tasa de recuperación, los pacientes del grupo Oral lo hicieron en un 16,67%, 16,67% y 40% respectivamente. La comparación de los resultados del grupo Oral con el grupo Protocolo se detalla en el Anexo 20. De nuevo, fueron

significativas las diferencias en las escalas de Siegel y Furuhashi, no siendo así en la tasa de recuperación.

Como se aprecia en la Figura 31, únicamente el grupo IVOR alcanza a igualar la efectividad del grupo Protocolo en la escala tasa de recuperación, no haciéndolo en las escalas de Siegel ni Furuhashi. No obstante, es de relevancia el hecho de que la escala tasa de recuperación es la escala más laxa de las tres que se han utilizado. Hay que recordar, además, que este grupo es el que mayor efectividad muestra por su formación a partir de pacientes con buen resultado terapéutico. Pese a ello, no supera los resultados del grupo Protocolo. Si completamos el grupo IVOR con el grupo IVORIT (aquellos pacientes que sí que recibieron el tratamiento intratimpánico de rescate al fallar el IV+Oral) se forma el grupo CONIV, que se corresponde mejor con la realidad de los pacientes con sordera súbita antiguos, ya que aúna los que recibieron tratamiento IV, oral e intratimpánico de rescate en caso de fracaso terapéutico. Como se detalla anteriormente, el grupo CONIV consigue resultados estadísticamente peores que el grupo Protocolo en cuanto a eficacia terapéutica se refiere.

Los otros subgrupos por tratamiento estricto consiguen unos resultados muy por debajo del grupo Protocolo. Como se ha detallado anteriormente todas las diferencias con el grupo Protocolo han sido estadísticamente significativas en las escalas de Siegel y Furuhashi a excepción del grupo IVOR. En la escala tasa de recuperación tan solo se obtuvo significancia estadística con el grupo IVORIT.



*Figura 31: Comparación de la efectividad del grupo Protocolo con los subgrupos IVORIT, IVOR, ORIT y Oral.*

En las Tablas 29 y 30 se detalla en número absoluto y en porcentaje la recuperación de los pacientes de los grupos IVORIT, IVOR, ORIT y Oral.

| Antiguos según tratamiento recibido (Parte 1) |                 |                |                 |                |
|---|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| IV + Orales (IVOR) (12)                       |                 |                | Oral (6)        |                |
| ESCALA DE SIEGEL                              |                 |                |                 |                |
|   | Nº de pacientes | Porcentaje (%) | Nº de pacientes | Porcentaje (%) |
| R. Completa                                   | 1               | 8,33%          | 0               | 0,00%          |
| R. Parcial                                    | 6               | 50,00%         | 1               | 16,67%         |
| R. Ligera                                     | 2               | 16,67%         | 1               | 16,67%         |
| No recuperación                               | 3               | 25,00%         | 4               | 66,67%         |
| Total   | 12              | 100,00%        | 6               | 100,00%        |
| Éxito terapéutico                             | 7               | 58,33%         | 1               | 16,67%         |
| ESCALA DE FURUHASHI                           |                 |                |                 |                |
|   | Nº de pacientes | Porcentaje (%) | Nº de pacientes | Porcentaje (%) |
| R. Completa                                   | 2               | 16,67%         | 0               | 0,00%          |
| R. Marcada                                    | 6               | 50,00%         | 1               | 16,67%         |
| R. Ligera                                     | 3               | 25,00%         | 2               | 33,33%         |
| No recuperación                               | 1               | 8,33%          | 3               | 50,00%         |
| Total   | 12              | 100,00%        | 6               | 100,00%        |
| Éxito terapéutico                             | 8               | 66,67%         | 1               | 16,67%         |
| TASA DE RECUPERACIÓN                          |                 |                |                 |                |
|   | Nº de pacientes | Porcentaje (%) | Nº de pacientes | Porcentaje (%) |
| R. Completa                                   | 4               | 50,00%         | 0               | 0,00%          |
| R. Parcial                                    | 2               | 25,00%         | 2               | 40,00%         |
| R. Ligera                                     | 1               | 12,50%         | 0               | 0,00%          |
| No recuperación                               | 1               | 12,50%         | 3               | 60,00%         |
| Total   | 8               | 100,00%        | 5               | 100,00%        |
| Éxito terapéutico                             | 6               | 75,00%         | 2               | 40,00%         |

Tabla 29: Desglose de efectividad del tratamiento en las tres escalas en función del tratamiento recibido. Parte 1.

| Antiguos según tratamiento recibido (Parte 2) |                 |                                   |                 |                |
|---|-----------------|-----------------------------------|-----------------|----------------|
| IV + Orales + IT de rescate (IVORIT) (11)     |                 | Orales + IT de rescate (ORIT) (6) |                 |                |
| ESCALA DE SIEGEL                              |                 |                                   |                 |                |
|   | Nº de pacientes | Porcentaje (%)                    | Nº de pacientes | Porcentaje (%) |
| R. Completa                                   | 1               | 9,09%                             | 1               | 16,67%         |
| R. Parcial                                    | 1               | 9,09%                             | 0               | 0,00%          |
| R. Ligera                                     | 4               | 36,36%                            | 1               | 16,67%         |
| No recuperación                               | 5               | 45,45%                            | 4               | 66,67%         |
| Total   | 11              | 100,00%                           | 6               | 100,00%        |
| Éxito terapéutico                             | 2               | 18,18%                            | 1               | 16,67%         |
| ESCALA DE FURUHASI                            |                 |                                   |                 |                |
|   | Nº de pacientes | Porcentaje (%)                    | Nº de pacientes | Porcentaje (%) |
| R. Completa                                   | 0               | 0,00%                             | 1               | 16,67%         |
| R. Marcada                                    | 3               | 27,27%                            | 0               | 0,00%          |
| R. Ligera                                     | 5               | 45,45%                            | 1               | 16,67%         |
| No recuperación                               | 3               | 27,27%                            | 4               | 66,67%         |
| Total   | 11              | 100,00%                           | 6               | 100,00%        |
| Éxito terapéutico                             | 3               | 27,27%                            | 1               | 16,67%         |
| TASA DE RECUPERACIÓN                          |                 |                                   |                 |                |
|   | Nº de pacientes | Porcentaje (%)                    | Nº de pacientes | Porcentaje (%) |
| R. Completa                                   | 0               | 0,00%                             | 1               | 25,00%         |
| R. Parcial                                    | 2               | 22,22%                            | 1               | 25,00%         |
| R. Ligera                                     | 5               | 55,56%                            | 0               | 0,00%          |
| No recuperación                               | 2               | 22,22%                            | 2               | 50,00%         |
| Total   | 9               | 100,00%                           | 4               | 100,00%        |
| Éxito terapéutico                             | 2               | 22,22%                            | 2               | 50,00%         |

Tabla 30: Desglose de efectividad del tratamiento en las tres escalas en función del tratamiento recibido. Parte 2.



### 3.4.7 Evolución de audiometría tonal

Los diferentes puntos de control del grupo Protocolo nos permiten valorar la evolución de la media de PTA a lo largo del tiempo. En la Figura 32 se expone la evolución del PTA medio en los diferentes puntos de control del estudio: diagnóstico (Dco), tras tratamiento (Tto), tras un mes (1M), tras 3 meses (3M) y tras 6 meses (6M). En el Anexo 22 se detallan los PTA medios y sus desviaciones estándar en cada uno de dichos puntos de control. Como vemos, no hay una variación notable desde el control tras finalizar el tratamiento hasta la última revisión a los 6 meses. La diferencia entre la media de PTA al diagnóstico y la media tras tratamiento fue estadísticamente significativa por el test de

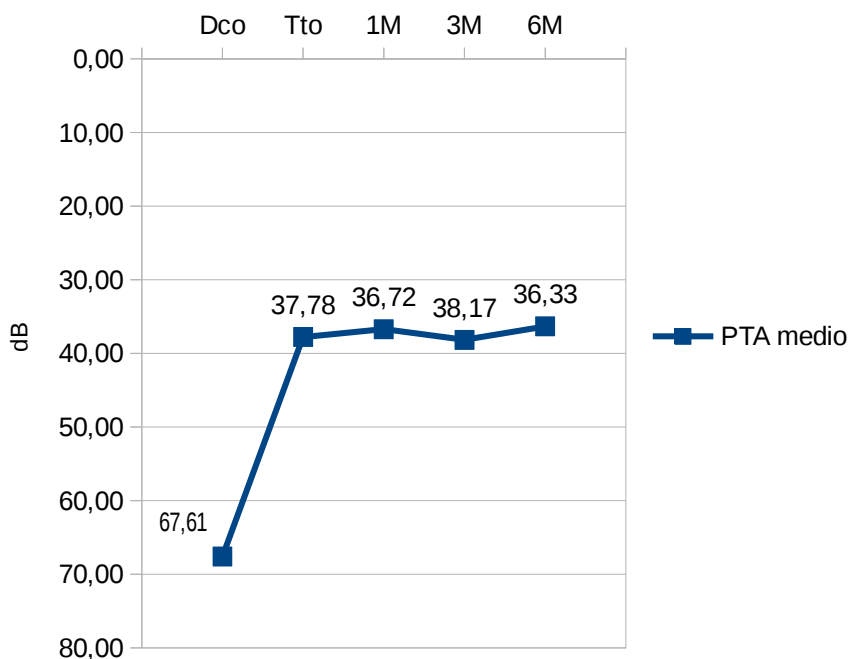


Figura 32: Evolución del PTA medio en grupo Protocolo.

Wilcoxon ( $p < 0,05$ ). Por el contrario, la diferencia entre la media de PTA tras tratamiento no fue significativa con ninguno de los controles posteriores ( $p > 0,05$ ). Asumimos, de esta manera, que el tratamiento administrado produjo una mejoría significativa, mientras que esta mejoría no se produjo con el tiempo tras finalizar el tratamiento.

### **3.4.8 Recuperación acumulada**

Dado que la evolución del tratamiento de la hipoacusia súbita se ha dirigido hacia un inicio precoz y conjunto del tratamiento sistémico e intratimpánico, es interesante plantearse qué porcentaje de éxito terapéutico se perdía al administrar los mismos tratamiento de manera progresiva. Para ello, analizaremos el porcentaje acumulado de éxitos terapéuticos obtenidos en el grupo CONIV, ya que es el grupo de pacientes que más tratamiento ha acumulado dentro del grupo Antiguos. Se calculará el porcentaje de éxitos alcanzado únicamente con tratamiento intravenoso, antes de iniciar el tratamiento oral. Posteriormente se calculará el porcentaje acumulado, sumando tanto los pacientes que no llevaron corticoterapia intratimpánica como los que sí lo hicieron.

Se mostrará posteriormente, a modo de referencia, el porcentaje de éxito terapéutico obtenido con la terapia sistémica oral e intratimpánica precoz del grupo Protocolo. Los porcentajes de éxito terapéutico mostrados por tratamiento administrado se calcularon respecto del total de pacientes del grupo CONIV. En las figuras 33, 34 y 35, según las escalas de mejoría de Siegel, Furuhashi y tasa

de recuperación respectivamente, se compara el porcentaje acumulado de éxitos terapéuticos del grupo CONIV con el del grupo Protocolo. Se aprecia en las tres escalas que a pesar de aumentar el éxito terapéutico con cada tratamiento añadido al intravenoso, éste sigue muy lejos del obtenido con el tratamiento del grupo Protocolo.

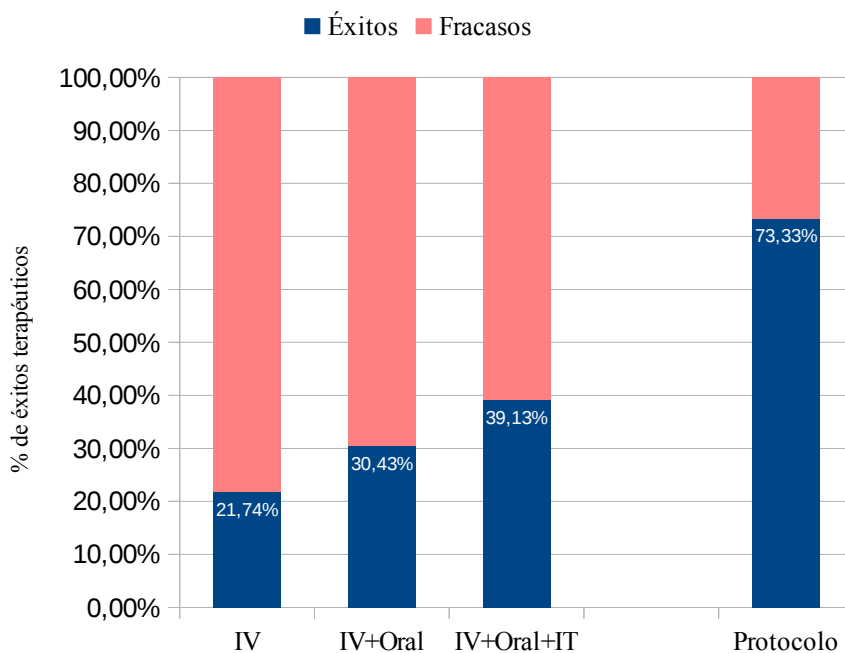


Figura 33: Éxitos terapéuticos acumulados según escala de Siegel.

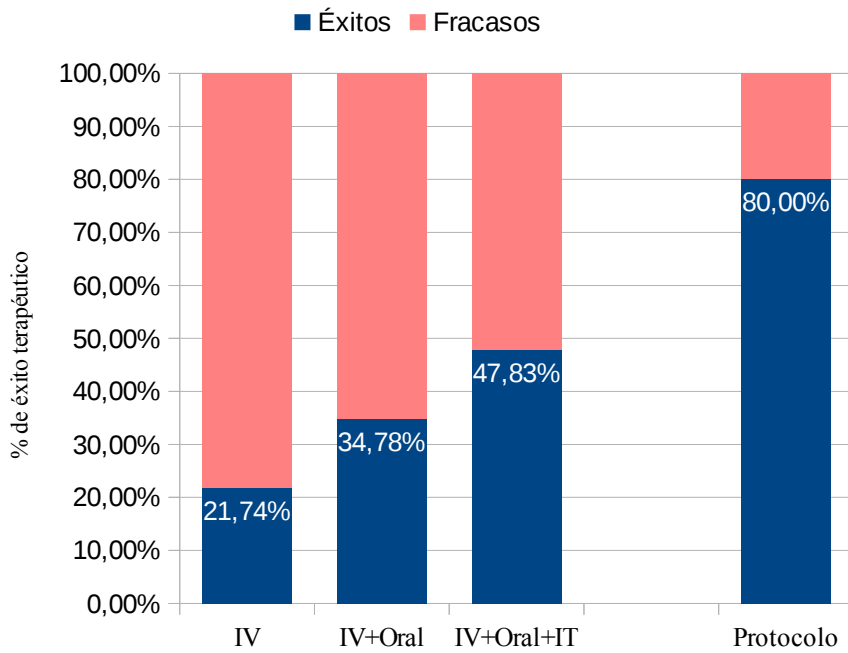


Figura 34: Éxitos terapéuticos acumulados según escala de Furuhashi.

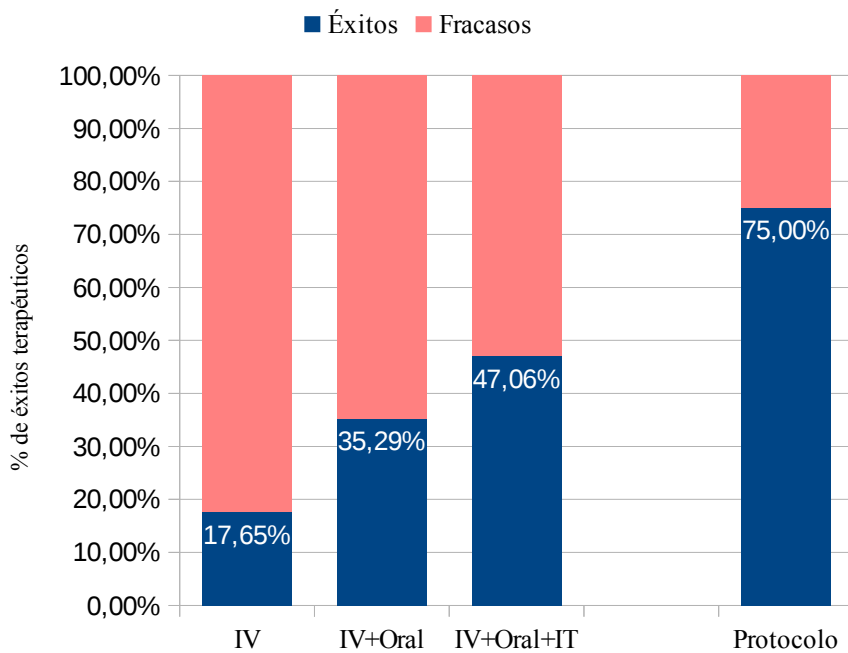


Figura 35: Éxitos terapéuticos acumulados según tasa de recuperación.

### 3.5 Evolución de acúfeno, plenitud y vértigo con el tratamiento

Los síntomas acompañantes más frecuentes en una hipoacusia súbita son el acúfeno, la plenitud ótica y el vértigo. En el grupo protocolo se llevó a cabo el registro de estos síntomas en cada una de las visitas, por lo que podemos apreciar la evolución de los mismos desde el diagnóstico hasta los 6 meses.

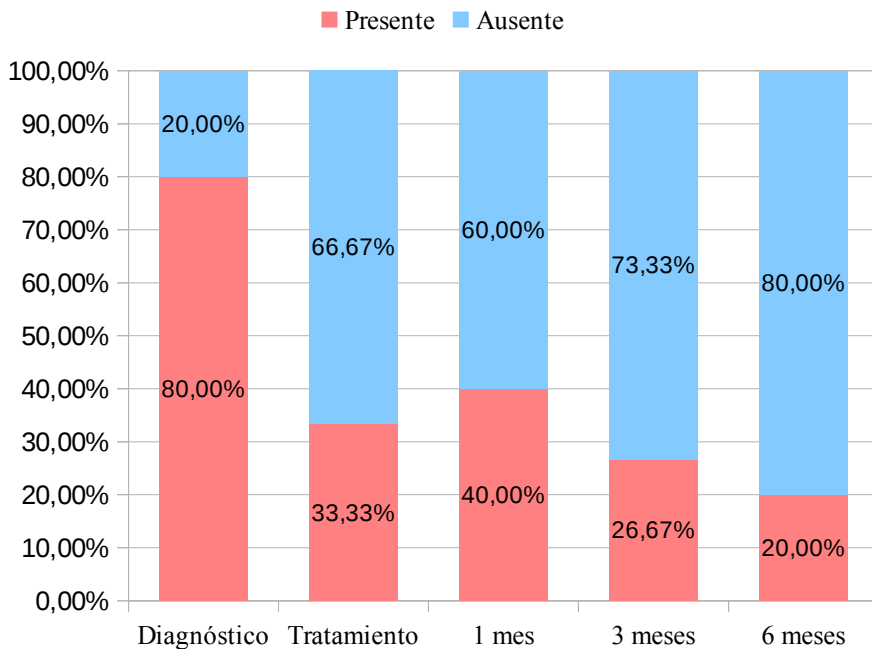


Figura 36: Evolución del acúfeno en el grupo Protocolo.

Mientras que al diagnóstico el acúfeno estaba presente en el 80% de los pacientes, tan solo un 33% lo presentaba tras finalizar el tratamiento. Al mes se aprecia un aumento de este porcentaje hasta 40% por la recaída observada en un

paciente. Posteriormente, la presencia de acúfeno se redujo a un 26,67% a los 3 meses y a un 20% a los 6 meses (Figura 36).

La plenitud ótica fue reportada por un 86,67% de los pacientes al diagnóstico. Posteriormente, se fue reduciendo, siendo reportada en un 60% tras el tratamiento, 40% tras un mes, 26,67% tras 3 meses y 20% tras 6 meses (Figura 37).

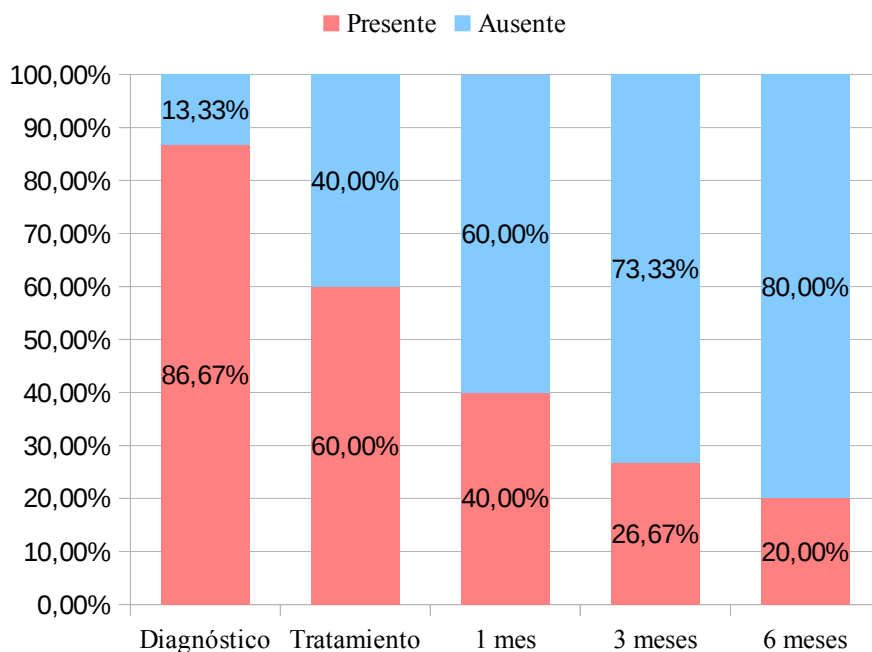
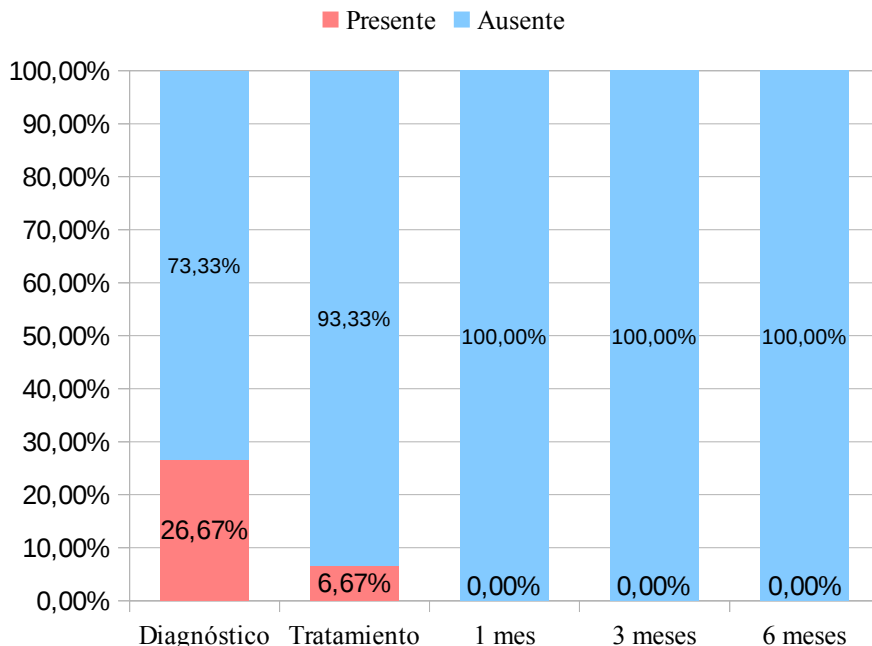


Figura 37: Evolución de la plenitud en el grupo Protocolo.

La sintomatología vertiginosa no solo fue el síntoma acompañante menos frecuente, sino que además fue el que mejor respuesta obtuvo al tratamiento. Se apreció en un 26,67% de los pacientes al diagnóstico, en un 6,67% tras el

tratamiento y en ninguno de los casos en las revisiones posteriores al mes, los 3 meses y los 6 meses (Figura 38).



*Figura 38: Evolución del vértigo en el grupo Protocolo.*

Por otra parte, la revisión de los pacientes del grupo Antiguos acerca de los síntomas acompañantes de la sordera no pudo ser tan reglada, ya que en las historias de algunos pacientes no se hacía mención a los mismos. Es por ello que tan solo mostraremos los resultados obtenidos al diagnóstico y a los 6 meses. Mientras que al diagnóstico sí que se registraron estos síntomas en todos los pacientes (35 en total), a los 6 meses únicamente se dispuso de esta información en 23 de ellos. Es por ello que expresaremos los resultados como porcentaje del total de registros en cada momento.

Al diagnóstico se notificó el acúfeno como síntoma acompañante en un 77,14% de los casos. A los 6 meses esta cifra se reducía a un 30,43%. La sensación de plenitud ótica pasó de un 45,71% al diagnóstico a un 4,35% a los 6 meses. Por último, el vértigo afectó a un 42,86% de los pacientes al diagnóstico, quedando como síntoma en un 4,35% de ellos a los 6 meses (Figura 39).

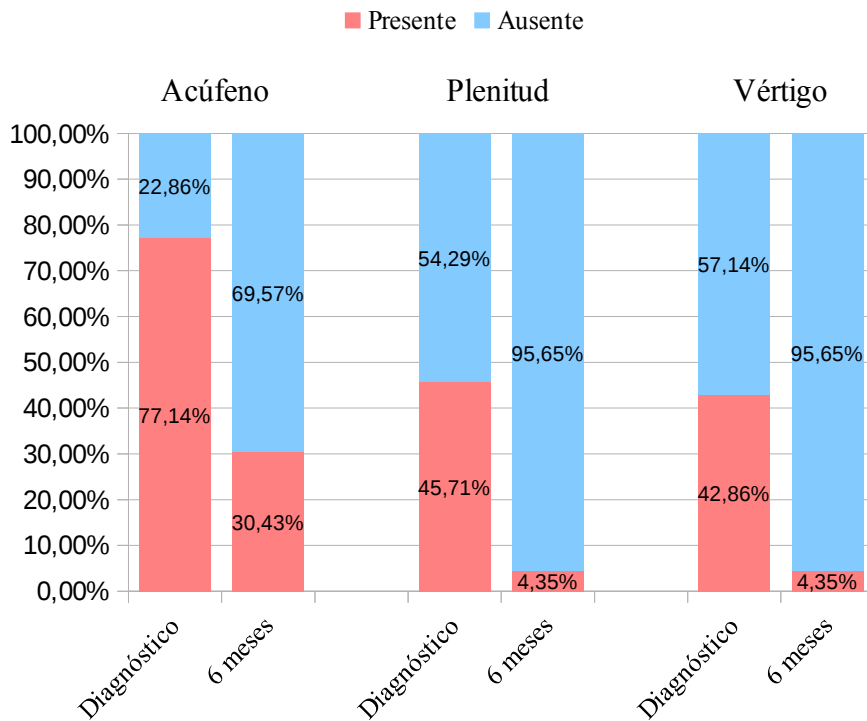


Figura 39: Evolución de acúfeno, plenitud y vértigo en grupo Antiguos.



### 3.6 Afectación de la vida del paciente (tests subjetivos)

Se analizaron los resultados obtenidos con los tests subjetivos HHIA (Hearing Handicap Inventory For Adults) y GHSQ (Glasgow Health Status Questionnaires) al diagnóstico (Dco), tras el tratamiento (Tto) y a los 3 meses (3M).

El test HHIA es un test subjetivo de afectación de la vida diaria por la hipoacusia en el cual la mejor puntuación posible es 0 y la máxima es 100. Como se aprecia en la Figura 40, el test HHIA evolucionó de un resultado que indica mayor limitación en la vida del paciente a uno mejor. Se pasó de un HHIA total medio al diagnóstico de 26,76% a uno de 18,10% tras el tratamiento y a uno de 19,67% tras 3 meses. Estas diferencias fueron significativas mediante el test de Friedman ( $p < 0,05$ ). No obstante, al realizar las comparaciones de

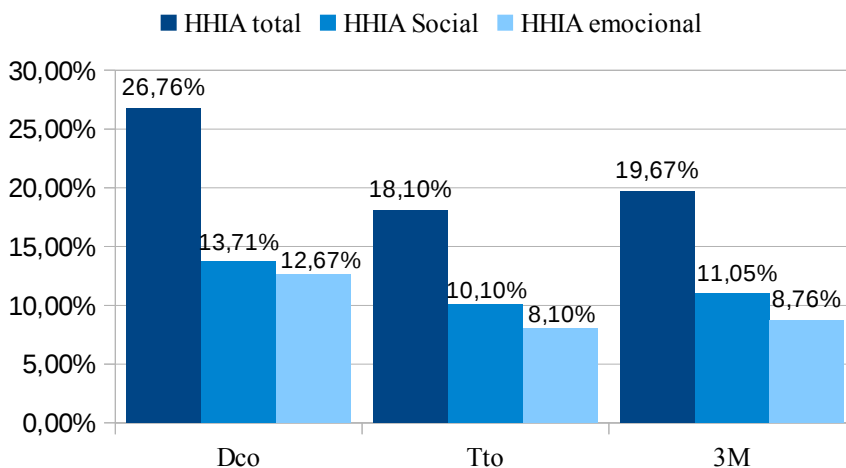
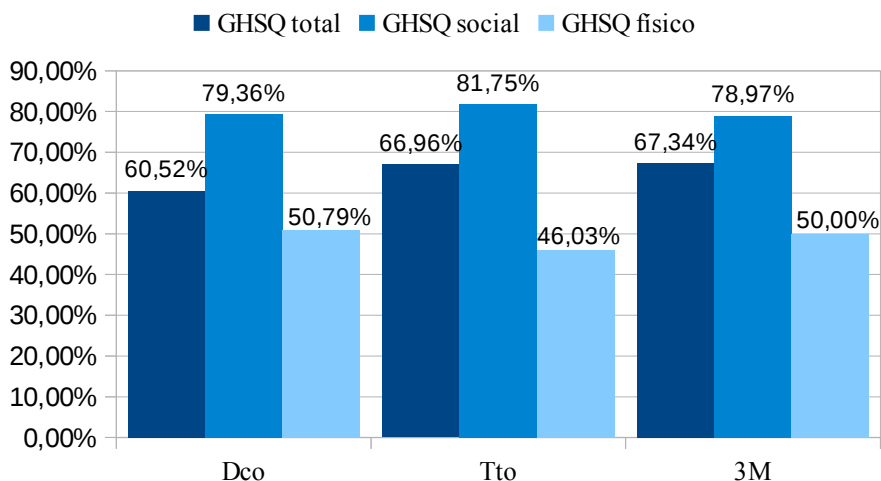


Figura 40: Evolución del test HHIA.

manera individual, la diferencia entre la media al diagnóstico y la media tras el tratamiento no resultó estadísticamente significativa al hacer el test de Wilcoxon para muestras apareadas ( $p < 0,05$ ). La ligera elevación del porcentaje de limitaciones a los tres meses tampoco resultó estadísticamente significativa por el test de Wilcoxon frente al control tras el tratamiento ( $p > 0,05$ ).

En cuanto a las subescalas social y emocional, el test de Friedman no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes controles, por lo que no se realizó el test de Wilcoxon para comparar cada control con el siguiente individualmente.

El test GHSQ es otro test subjetivo para valorar la afectación de la hipoacusia en la vida diaria del paciente. En este caso, la mejor puntuación es un 100% y la peor un 0%. En la Figura 41 se muestra la evolución del test GHSQ. Como vemos las puntuaciones obtenidas en los diferentes puntos de control son muy similares. No se obtuvo diferencia estadísticamente significativa al compararlas mediante el test de Friedman ( $p > 0,05$ ), por lo que no se realizó el test de Wilcoxon para comparar cada control con el siguiente individualmente. Este hecho no varió para cada una de las dos subescalas.



*Figura 41: Evolución del test GHSQ.*

### **3.7 Complicaciones durante el tratamiento**

Durante la realización del estudio se realizaron un total de 125 infiltraciones intratimpánicas de dexametasona a 23 pacientes (incluyendo los grupos Protocolo y Rescate). A excepción de la molestia del pinchazo y la sensación inicial de vértigo de segundos de duración que se produjeron en algunos pacientes, no se presentó ninguna complicación mayor. Ninguna de las incomodidades descritas anteriormente duró más allá del momento de la infiltración. De hecho, tan solo dos de los pacientes que entraron en el nuevo protocolo de tratamiento rechazaron las infiltraciones que se les ofrecieron tras finalizar la serie de 3 punciones en la primera semana. Tampoco se produjo vértigo a causa de la difusión de anestésico tópico al oído interno en ningún

paciente. Tras la revisión a los 6 meses de todos los pacientes podemos constatar que no se produjo ninguna perforación timpánica iatrógena a causa de la infiltración intratimpánica repetida. Debemos recordar que algunos pacientes han recibido hasta 15 punciones en un periodo de 5 semanas.

De todos los pacientes tratados en nuestra cohorte prospectiva (23), hubo dos recaídas. Ello representa un porcentaje de 8,70% de los pacientes tratados. Una de ellas fue en el grupo protocolo, mientras que la otra fue en el grupo Rescate. La del grupo protocolo sucedió un mes tras el diagnóstico. Había recuperado por completo previamente. Tras una nueva pauta corticoidea intratimpánica recuperó parcialmente. La del grupo rescate sucedió al tercer mes tras el diagnóstico y respondió por completo a una nueva punción aislada. En ambos casos estas infiltraciones se computaron en el recuento de cada paciente.

Por otra parte, en los pacientes antiguos se realizaron 46 punciones en un total de 17 pacientes. Tampoco se observó ninguna perforación timpánica transcurridos 6 meses del diagnóstico.

### **3.8 Análisis multivariante**

Con el objetivo de predecir el éxito terapéutico en base a una serie de variables al diagnóstico, como antecedentes personales, tiempo de evolución o desencadenante de la patología, se llevó a cabo un análisis de regresión logística.

Este análisis estadístico permite evaluar el grado de influencia de las variables predictoras sobre el resultado final y admite tanto variables cuantitativas como cualitativas. Para incluir estas últimas en el cálculo fue necesario convertirlas en variables binarias. Para cada individuo, el modelo calculado estima la probabilidad de alcanzar el éxito terapéutico en función de los datos del mismo al diagnóstico. La escala que se utilizó para determinar el éxito terapéutico fue la de Siegel, al ser la más estricta de las tres utilizadas en este estudio.

En primer lugar, se llevaron a cabo los cálculos para todos los pacientes de los grupos Antiguos y Protocolo. Las variables analizadas fueron las obtenidas al diagnóstico de la enfermedad: días de evolución, edad, sexo, lado afecto, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, hipoacusia previa, patología vascular, desencadenante, acúfeno, plenitud y vértigo. El modelo de regresión logística pronostica el éxito de un paciente en base a la probabilidad de éxito calculada, estimando éxito terapéutico si es igual o mayor a 0,5. El modelo obtenido resultó significativo ( $p=0,004$ ) y clasificaba correctamente al 84% de los individuos. Pese a ello, al analizar individualmente cada una de las variables estudiadas se obtuvo únicamente significación estadística en la patología vascular, siendo ésta un factor de mal pronóstico. Ello puede deberse a un solapamiento en la información proporcionada por las variables, lo cual indica que están muy relacionadas entre ellas. Es por ello que se llevó a cabo una selección de variables, creando sucesivos modelos al incorporar cada vez la variable que más mejoraba la predicción del modelo anterior, hasta que no se

pudo mejorar más en base a criterios como la *Deviance*. Dicho modelo de selección de variables incluyó por este orden: dislipemia (mal pronóstico), hipertensión arterial (buen pronóstico), desencadenante (mal pronóstico) y patología vascular (mal pronóstico), obteniendo un p-valor  $<0,0001$ . De esta manera, éstas son las variables con mayor peso a la hora de determinar el éxito terapéutico según nuestro modelo de regresión logística.

Al repetir el mismo proceso con el grupo Antiguos se obtuvieron los mismos resultados, a excepción de la patología vascular (que no fue considerada un factor relevante del modelo) y sin ningún factor significativo.

Del mismo modo, siguiendo el mismo proceso detallado previamente, la probabilidad de éxito del grupo Protocolo se describió con un modelo basado en las variables tiempo transcurrido hasta el diagnóstico (mal pronóstico) y patología vascular (mal pronóstico), no siendo ninguno significativo.

Por tanto, únicamente se ha hallado significación estadística en la patología vascular previa del paciente, teniendo peor pronóstico aquellos pacientes con antecedentes como varices o bypass arterial o cardíaco. En cualquier caso, ninguno de los factores analizados nos permite prever con cierta confianza las posibilidades de éxito terapéutico en cada uno de los pacientes con sordera súbita.

## **4 DISCUSIÓN**





El objetivo principal de esta tesis era valorar la efectividad de una nueva pauta corticoidea intratimpánica precoz asociada a corticoide oral. Los resultados obtenidos con el estudio de los datos son esperanzadores y sugieren una gran efectividad en nuestro trabajo de campo, cercana a algunos de los mejores resultados descritos en la literatura. Procederemos en este apartado a la discusión de los resultados expuestos en el apartado de Resultados y a contextualizar los resultados de nuestro estudio en comparación con los estudios más recientes en cuanto al tratamiento de la sordera súbita.

## **4.1 Estadística descriptiva**

### **4.1.1 Homogeneidad de la muestra**

En primer lugar, consideramos importante analizar la muestra de la que disponemos. Para ello, en el apartado 3.1: Estadística descriptiva se analizaron las características de cada grupo, con el objetivo de valorar las diferencias entre los grupos y la homogeneidad de las muestras.

El primer punto a valorar es la media edad de cada uno de los grupos. Ello es importante, al haberse demostrado la edad como un factor pronóstico negativo en numerosos estudios (5,73–77). Sin embargo, escasos autores no hallaron relación entre la edad y el grado de mejoría (72,121). Dicha media fue de  $51,6 \pm 17,08$  años en el grupo Antiguos,  $56 \pm 20,94$  años en el grupo Rescate y  $56,6 \pm$

16,43 años en el grupo Protocolo. Aunque estas diferencias no se apreciaron significativas con el test de Kruskal-Wallis, el grupo Protocolo fue el de mayor media de edad. Ello, según múltiples estudios sugiere un peor pronóstico. No obstante, al no haber sido significativa la diferencia, asumimos que en este sentido la muestra es homogénea.

En segundo lugar, analizamos el tiempo de evolución de la hipoacusia en el momento del diagnóstico. Pese a que la mayoría de autores demuestran que es un factor pronóstico de gran importancia a la hora de estimar la eficacia del tratamiento (50,73,74,77,121–124), hay escasas referencias que sugieren lo contrario (79). En el caso que nos ocupa, el tiempo medio de evolución al diagnóstico fue de  $1,89 \pm 2,68$  días en el grupo Antiguos, de  $4,27 \pm 4,35$  días en el grupo Protocolo y de  $45,38 \pm 35,27$  días en el grupo rescate. La diferencia de tiempo entre el grupo Antiguos y el grupo Protocolo fue estadísticamente significativa. Pese a que esto *a priori* podría sugerir un mejor pronóstico para el grupo Antiguos, hay estudios que sugieren que el inicio del tratamiento durante los primeros 14 día (62,67,102,104,125,126) de evolución son de buen pronóstico. Otros autores sugieren que el tiempo transcurrido para tratar al paciente con posibilidad de éxito se extiende hasta un mes (50). Por tanto, sería a partir de las dos semanas cuando estas diferencias podrían tener relevancia clínica. El grupo Rescate, minoritario, tiene un tiempo medio de evolución muy elevado y con valores muy dispares, ya que son pacientes que habían sobrepasado las dos semanas de evolución, pero se les ofrecía igualmente el

mismo tratamiento que al grupo Protocolo, con pocas expectativas de éxito. Como veremos más adelante, los resultados del tratamiento caen drásticamente en este grupo.

En tercer lugar analizamos el sexo de los pacientes. Mientras que en el grupo Antiguos hay un 57,14% de hombres y un 42,86% de mujeres, en el grupo Protocolo hay un 66,67% de hombres y un 33,33% de mujeres. Estas diferencias no fueron significativas, por lo que en este caso también podemos considerar homogéneos los dos principales grupos de comparación. Es llamativo el hecho de que todo el grupo Rescate está integrado por mujeres. Atribuimos este hecho al azar, ya que los estudios de prevalencia de la enfermedad no sugieren que sea más frecuente en un sexo que en otro (5,34). En cualquier caso, no se ha demostrado que el sexo influya en el pronóstico de los pacientes (75,123,127).

La última de las características básicas de la sordera que estudiamos fue la lateralidad de la misma. El grupo Antiguos se compone de un 51,43% de oídos izquierdos por un 48,57% de oídos derechos. Es el grupo más equilibrado en este sentido. EL grupo Protocolo tiene una distribución de 60% oídos izquierdos y 40% oídos derechos. Es una variación leve que no muestra significación estadística. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre el grupo Protocolo y el grupo Rescate.

De esta manera, vemos que las muestras de los dos grupos principales, Protocolo y Antiguos, no muestran grandes diferencias al diagnóstico. El grupo

Rescate, pese a mostrar diferencias en cuanto al sexo y (necesariamente) al tiempo de evolución al diagnóstico, no presenta diferencias significativas respecto a los dos grupos principales en cuanto a edad o lateralidad de la sordera.

#### **4.1.2 Factores de riesgo al diagnóstico**

En la literatura se describen algunos factores de riesgo para padecer una sordera súbita (6,27,34), entre los que se incluyen la patología cardiovascular, diabetes, hipertensión, dislipemia y el tabaco. De los 58 pacientes que hemos estudiado, casi un tercio presentaban alguna patología vascular. Ello podría relacionarse con la etiología vascular de la sordera súbita (22,128–133). A ello hay que sumar que el 29,31% de los pacientes padecía hipertensión arterial y dislipemia. En un gran número de pacientes ambas patologías se presentaban de manera simultánea. La diabetes estaba presente en un 18,97% de los pacientes. Estos factores de riesgo cardiovascular no han demostrado correlación con el grado de recuperación de los pacientes en la mayoría de los trabajos (72,123).

Tan solo dos pacientes atribuyeron la hipoacusia a un desencadenante. Uno de ellos lo asoció con un resfriado. Esta asociación está descrita en la literatura (27,30). El otro paciente que asoció la patología a un desencadenante refería un gran estrés y ansiedad debido a la muerte de un familiar cercano. Se ha descrito una mayor incidencia de trastornos de ansiedad en pacientes con sordera súbita que en la población normal (46–48).

### **4.1.3 Época del año**

Respecto a la incidencia de la enfermedad, no parece que haya una mayor frecuencia de casos en ninguna época del año en concreto (126,134). En el caso de Ryu et al. (126) el estudio se realizó en Corea del Sur, teniendo este país una latitud y un clima relativamente similar al de España. Escasos autores describen una mayor incidencia en primavera (127), siendo esta estación a la que mejor pronóstico atribuyen. Otros autores describen la asociación de la sordera con exposición al frío (135).

Analizando nuestros casos diagnosticados por mes del año (incluyendo todos los casos estudiados, independientemente del año) obtenemos una media de 4,83 casos por mes. En nuestro registro hay un mayor número de casos en febrero (9 pacientes) y marzo (7 pacientes) aunque tan solo un caso en enero. El resto del año tiene un número similar de casos. Si agrupamos los pacientes por estación y no por mes, las medias se igualan y no muestran diferencias marcadas. Por tanto, nuestra muestra, en la línea de la mayoría de estudios, no muestra un patrón estacional.

### **4.1.4 Analítica sanguínea**

De acuerdo con el consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita (10) y otros trabajos (24,42,119,120,136–142) se extrajo la muestra para la analítica antes de iniciar el tratamiento, con el objetivo de aumentar las posibilidades de hallazgos patológicos en la fase aguda.

La serología vírica únicamente mostró inmunoglobulinas de tipo M en el caso de los virus herpes simples 1 y 2 (3 pacientes, un 12,5%). Este hallazgo sugiere una primoinfección o una reactivación del virus y podría indicar que ésta ha sido la causa de la sordera súbita (32,130,139) y concuerda con la baja frecuencia de alteraciones en la serología vírica descrita por algunos autores (143). El resto de parámetros de la serología vírica no fueron de relevancia clínica, ya que sugerían una patología crónica o pasada.

La autoinmunidad es otra batería analítica útil para detectar la etiología de la sordera (23,41,136,139,144,145). La positividad del cribado de los anticuerpos antinucleares (ANA) no es por sí misma diagnóstica. En los casos positivos, el laboratorio amplía la batería de pruebas y realiza un estudio de anticuerpos autoinmunes. En nuestro estudio, 5 pacientes (un 13,51%) fueron positivos para el cribado de ANA. De ellos, únicamente un paciente dio positivo en anticuerpos específicos (simultáneamente anti-dsDNA, anti-nDNA y anti-Ro (SSa)). En este caso, la probabilidad de que la hipoacusia fuera de causa autoinmune es alta.

Las poblaciones linfocitarias, el complemento y las inmunoglobulinas no aportaron información relevante. Destaca el factor C4 del complemento por encima del rango de normalidad en un 26,47% de los casos. Ello tendría un significado incierto.

En cuanto al hemograma, es llamativo que hasta en un 30,43% de los pacientes se hallan elevadas tanto la hemoglobina corpuscular media como

(HCM) como el volumen plaquetar medio. No obstante, el número de plaquetas y el plaquetocrito no mostraron variaciones relevantes, así como tampoco lo hicieron el ancho de distribución eritrocitaria, el ancho de distribución plaquetar y el cociente de granulocitos inmaduros. El aumento de la hemoglobina corpuscular media y del volumen plaquetar medio, así como la disminución del hematocrito son factores que pueden tener influencia en los cambios de viscosidad de la sangre. Un aumento de viscosidad o el aumento de riesgo trombótico de la sangre se ha relacionado con la etiología de hipoacusia súbita (22,129,131,132,146).

La bioquímica sanguínea fue anodina, y de la coagulación únicamente resalta el tiempo de protrombina elevado hasta en un 45% de los casos. Pese a que es una cifra llamativa, este hecho no aumenta el riesgo trombótico, sino que lo disminuye.

## **4.2 Audiometría tonal al diagnóstico**

Una de las mayores dificultades para comparar los resultados de los diferentes trabajos entre sí es la heterogeneidad de cada una de las muestras. Mientras que algunos estudios trabajan únicamente con hipoacusias moderadas (147), otros lo hacen únicamente con severas (111,114,117,148–150). La mayoría de trabajos incluyen todas las hipoacusias que cumplen los criterios diagnósticos durante un periodo de tiempo determinado, como es nuestro caso. En otras ocasiones, pese

a seguir unos criterios de inclusión similares, las muestras obtenidas al diagnóstico de la enfermedad tienen unas características diferentes entre sí, lo cual dificulta la integración de los resultados de un modo global. Más adelante, realizaremos una comparación de nuestros resultados con algunos de los estudios más recientes, especificando las diferencias en la muestra o en el procedimiento.

Dicho esto, al comparar el PTA medio de cada uno de los tres grupos principales no hubo una diferencia estadísticamente significativa. Pese a ello, el grupo Antiguos tiene una media algo superior al grupo Protocolo (76,38 frente a 67,61). No obstante, la comparación entre estos dos grupos mediante el test de Mann-Whitney tampoco mostró significación estadística. En cualquier caso, el grupo Protocolo y Rescate (que tienen medias muy similares) se han creado a partir de todos los pacientes que han llegado a nuestro servicio durante dos años, de manera que podemos afirmar que es una media real. Con ello queremos matizar que el grupo Antiguos procede de una revisión clínica que es más susceptible de falta de información o de pérdida de pacientes por múltiples causas, y que puede a la postre generar alguna desviación en la media obtenida.

Es en la audiometría tonal por frecuencias donde encontramos una única diferencia estadísticamente significativa: en la media de 4000 Hz se halla diferencia entre el grupo Protocolo y Antiguos, siendo en este último grupo peor ( $p=0,048$ ). Pese a ello, al realizar un análisis de interacción frecuencia-grupo no se halla interacción significativa, lo que nos lleva a concluir que la diferencia en



4000 Hz se debe a la aleatoriedad de la muestra. Este hecho, unido a que en el resto de frecuencias no hubiera diferencias significativas nos lleva a concluir que los grupos Antiguos y Protocolo eran similares al diagnóstico.

### **4.3 Audiometría tonal a los 6 meses**

Es en la audiometría a los 6 meses del tratamiento donde encontramos los resultados más relevantes de este trabajo. Por una parte vemos que el PTA medio del grupo Protocolo es de 36,33 dB, frente a 56,76 dB en el grupo Antiguos y 55,83 dB en el grupo Rescate. La diferencia absoluta del PTA medio del grupo Protocolo con los grupos Antiguos y Rescates es de 20,43 dB y de 19,5 dB respectivamente. En términos relativos corregidos con las diferencias iniciales entre los grupos, el grupo Protocolo ha recuperado una media de 11,66 dB más que el grupo Antiguos y 22 dB más que el grupo Rescate. Ello nos conduce a pensar que el tratamiento administrado es significativamente más efectivo que el administrado previamente o que el que recibieron los pacientes con más de 14 días de evolución.

Mientras que en los grupos Protocolo y Antiguos sí que hay diferencias significativas entre la audiometría inicial y la final (tanto la media del PTA como de la audiometría en todas sus frecuencias), no sucede lo mismo con el grupo Rescate. No se halló significación estadística en ninguno de estos parámetros. Esto es algo esperable, ya que los pacientes incluidos en el grupo rescate

presentaban un tiempo de evolución al diagnóstico elevado, que en algunos casos superaban los 3 meses. No obstante, como detallaremos más adelante, hubo algunos casos de mejoría contra pronóstico.

## **4.4 Audiometría verbal**

Los únicos grupos de los que disponemos audiometrías verbales son Protocolo y Rescate. Pese a que la audiometría tonal es una prueba muy útil a la hora de diagnosticar y valorar la recuperación del paciente, no puede valorar la comprensión verbal del paciente. En los últimos tiempos se está comenzando a recomendar su uso para el seguimiento de los pacientes (10,151–155), ya que es una herramienta que puede ayudarnos a comprender el nivel de disfunción que presenta el paciente en su vida cotidiana.

Como es esperable, en el grupo Protocolo encontramos una mejora muy marcada entre la audiometría verbal al diagnóstico y la realizada tras el tratamiento. Mientras que al diagnóstico la comprensión verbal media es de un 39,33% a 80 dB, tras el tratamiento la comprensión verbal media a 35dB es de 44%. Esto es mejor comprensión verbal a 35 dB que inicialmente a 80 dB, y nos puede proporcionar una idea de la mejora tan clara que los pacientes percibirán en sus conversaciones diarias. De acuerdo con estudios que sugieren que no hay mejoría espontánea tras finalizar el tratamiento (102,147,156,157), en nuestros dos grupos no encontramos variaciones significativas en los controles

posteriores a finalizar nuestro protocolo. Ello apoya la hipótesis de que son poco frecuentes las mejorías tardías tras administrar tratamiento, y concuerda con los resultados obtenidos con la audiometría tonal, en la cual tampoco encontrábamos diferencia entre la audiometría post-tratamiento y el resto de controles posteriores.

En el grupo Rescate se aprecia una leve mejoría progresiva de la comprensión verbal a intensidades bajas (35 y 50 dB). Por el contrario, los cambios que se aprecian con el tiempo a 65 y 80 dB siguen un patrón irregular. Estos cambios no han sido significativos, por lo que no los consideramos relevantes, más aun cuando el grupo Rescate es muy heterogéneo en cuanto al tiempo de evolución al diagnóstico. Es por ello que muchos de los pacientes que lo integran tenían pocas expectativas de respuesta al tratamiento. Estos hallazgos no hacen sino reforzar la teoría de que el tiempo de instauración del tratamiento es un factor primordial en el pronóstico de una hipoacusia súbita (78,108).

## **4.5 Mejoría según las escalas de recuperación.**

Probablemente este apartado sea el más representativo del trabajo que hemos realizado y en el que mejor se diferencian los resultados obtenidos con el nuevo protocolo respecto a los pacientes tratados previamente. Además, la valoración de nuestros resultados siguiendo las escalas de recuperación nos permitirán compararlos con los de la mayoría de la literatura científica actual.

Las escalas de recuperación más utilizadas son las de Siegel, Furuhashi y la tasa de recuperación. La primera de ellas es la más estricta, ya que no solo utiliza el PTA recuperado sino que también se basa en umbrales mínimos. En cambio, en la escala de Furuhashi, los grados de mejoría se basan únicamente en el PTA recuperado. Ello quiere decir que un paciente puede haber recuperado un número de PTA suficiente para considerarse una recuperación marcada en la escala de Furuhashi, en la escala de Siegel puede alcanzar únicamente la recuperación ligera si el PTA final no es suficiente. Esto hace que casos de hipoacusias muy severas, a pesar de recuperar un gran número de decibelios no computan como recuperaciones parciales en la escala de Siegel, al no alcanzar unos umbrales mínimos.

Por el contrario, la tasa de recuperación es la menos estricta de las tres escalas. Tiene la ventaja de que da un resultado numérico y continuo, lo cual nos permite valorar la mejoría en una escala continua si no queremos utilizar los 4 grupos en los que clasifica al paciente. Tiene la desventaja de que requiere del oído contralateral sano para calcularse. Ello hace que no se pueda aplicar en todos los pacientes.

Recordemos en este punto que para evitar confusiones de nomenclatura hemos denominado “éxito terapéutico” al primer (recuperaciones completas) y al segundo escalón en cada una de las escalas (parcial/marcada/buena respectivamente). Los éxitos terapéuticos obtenidos según las escalas de recuperación en los principales grupos tratados son:

- Grupo Protocolo: 73,3% en la escala de Siegel, 80% en la escala de Furuhashi y 75% en la tasa de recuperación.
- Grupo Antiguos: 31,43% en la escala de Siegel, 37,14% en la escala de Furuhashi y 46,15% en la tasa de recuperación.
- Grupo Rescate: 25% en la escala de Siegel, 12,5% en la escala de Furuhashi y 14,29% en la tasa de recuperación.

Como se detalló en el apartado de resultados, la diferencia del grupo Protocolo con los grupos Antiguos y Rescate fue significativa con el test de Chi cuadrado con corrección de Fisher.

Las cifras de recuperaciones obtenidas en el grupo Protocolo son elevadas y están al nivel de los resultados expuestos por algunos de los estudios que han descrito mayores tasas de éxito (62,65–71,101,103,104,106,147,158). Tras una revisión bibliográfica extensa podemos afirmar que el porcentaje de éxito terapéutico obtenido con nuestro protocolo se encuentra por encima de la mayoría de los trabajos publicados. Y por supuesto son claramente superiores a las obtenidas por nuestro centro con el protocolo anterior (grupo Antiguos).

En la Tabla 31 se comparan los resultados obtenidos en el grupo Protocolo con los resultados de otros estudios. La cantidad de artículos existentes en la literatura científica es enorme. Por ello, para esta comparación hemos

seleccionado aquellos trabajos con los mejores resultados de grupos de pacientes que han recibido terapia intratimpánica (aislada o combinada).

Destaca sin duda el trabajo llevado a cabo por Filipo et al. (2010, 2013 y 2014) con varios artículos publicados acerca de la terapia única con corticoterapia intratimpánica. Los resultados obtenidos son muy prometedores y se lograron con una pauta de tres días consecutivos de prednisolona intratimpánica. Los resultados expuestos por Kakehata et al. (2010) alcanzan un contundente 84% de éxitos terapéuticos. En este caso, la fuerza del tratamiento se halla en la aplicación de dexametasona intratimpánica durante 8 días consecutivos. No obstante, este trabajo contrasta con el de Hong et al. (2009), en el cual se obtuvieron resultados muy inferiores (cerca de un 50% de éxitos en la escala de Siegel) con una pauta intratimpánica muy similar.

Los trabajos de Battaglia et al. (2008) y de Dispenza et al. (2011) también presentan buenos resultados, si bien los criterios de mejoría no son tan estrictos como las escalas de recuperación. El éxito global alcanzado por Plaza et al. (2007) con un tratamiento corticoideo intravenoso asociado a intratimpánico de rescate alcanza un 74% de éxitos. Esta cifra podría llegar a ser superior, teniendo en cuenta que la mitad de los pacientes a los que se les ofreció terapia intratimpánica de rescate la rechazaron. Más de la mitad de los pacientes que fueron infiltrados de rescate alcanzaron la recuperación.

Al resto de trabajos analizados no nos referiremos directamente. En la Tabla 31 se pueden consultar los resultados y características principales de cada uno. En la Tabla 32 se hallan detalles relevantes a la hora de comparar las muestras entre sí, como el tipo de tratamiento recibido o el tiempo máximo de evolución al diagnóstico.

| Estudio                       | ET Siegel                 | ET Furuhashi | ET Tasa | Otros                              | Terapia IT                        | Infiltraciones (total)            |
|-------------------------------|---------------------------|--------------|---------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Estudio actual Redondo (2018) | 73,33%                    | 80,00%       | 75,00%  | 80% >15 dB y 80% >10 dB            | Inicial combinada                 | 3 punciones en 5 días (3-15)      |
| Filipo (2013)                 |                           | 84,00%       |         |                                    | Inicial                           | 3 consecutivas                    |
| Filipo (2014)                 | 70,70%                    | 73,60%       |         |                                    | Inicial                           | 3 consecutivas                    |
| Filipo (2010)                 |                           | 79,40%       |         |                                    | Inicial                           | 3 consecutivas                    |
| Battaglia (2008)              |                           |              |         | 88% >15 dB                         | Inicial combinada                 | 3 semanales                       |
| Battaglia (2008)              |                           |              |         | 59% >15 dB                         | Inicial                           | 3 semanales                       |
| Dispenza (2011)               |                           |              |         | 80% > 10 dB                        | Inicial                           | 4 semanales                       |
| Hong (2009)                   | Sobre 50% (no especifica) |              |         |                                    | Inicial                           | 8 consecutivas                    |
| Plaza (2007)                  |                           |              |         | IV: 64%; IT 55%; Total: 74% >15 dB | Rescate combinada (todos)         | 3 semanales                       |
| Gundogan (2013)               | 64,8%                     |              |         |                                    | Inicial combinada                 | una cada 3 días (4)               |
| Kilic (2007)                  |                           |              |         | 73,6% >10 dB (IT de rescate)       | Rescate combinada (solo rescates) | una cada 3 días (5)               |
| Kakehata (2011)               |                           | 84,00%       |         | 95% >10 dB                         | Inicial                           | 8 consecutivas                    |
| Lim (2013)                    |                           |              | 55,00%  |                                    | Inicial combinada                 | 2 semanales durante 2 semanas (4) |
| Lim (2013)                    |                           |              | 40,00%  |                                    | Inicial                           | 2 semanales durante 2 semanas (4) |
| Arastou (2013)                |                           |              |         | 75% >15 dB                         | Inicial combinada                 | 2 semanales durante 2 semanas (4) |
| Koltsidopoulos (2013)         |                           |              |         | 67,39% >10 dB                      | Inicial combinada                 | 1 cada 2 días (3)                 |
| Arslan (2011)                 |                           |              |         | Sobre 70% >10 dB (no especifica)   | Inicial combinada                 | 5 a días alternos                 |

Tabla 31: Comparativa de los resultados del grupo Protocolo con otros estudios.

| Estudio                     | Pacientes  | IV                       | Oral                      | Principio activo                       | Evolución máxima |
|-----------------------------|------------|--------------------------|---------------------------|--|------------------|
| Estudio actual Redondo 2018 | 15         |                          | Deflazacort 20 días       | Dexametasona 8 mg/ml                   | 14               |
| Filipo (2013)               | 25         |                          |                           | Prednisolona 62,5 mg/ml                | 3                |
| Filipo (2014)               | 106        |                          |                           | Prednisolona 62,5 mg/ml                | 15               |
| Filipo (2010)               | 34         |                          |                           | Prednisolona 62,5 mg/ml                | 15               |
| Battaglia (2008)            | 19         |                          | Prednisolona oral 14 días | Dexametasona 12 mg/ml                  | 6 semanas        |
| Battaglia (2008)            | 19         |                          |                           | Dexametasona 12 mg/ml                  | 6 semanas        |
| Dispenza (2011)             | 25         |                          |                           | Dexametasona 4 mg/ml                   | No especifica    |
| Hong (2009)                 | 32         |                          |                           | Dexametasona 5 mg/ml                   | 15               |
| Plaza (2007)                | 50 (9 IT)  | Metilprednisolona 5 días |                           | Rescate:<br>Metilprednisolona 20 mg/ml | 30               |
| Gundogan (2013)             | 37         |                          | Metilprednisolona 14 días | Metilprednisolona 62,5 mg/ml           | 14               |
| Kilic (2007)                | 19 (19 IT) | Metilprednisolona 3 días | Metilprednisolona 21 días | Metilprednisolona 62,5 mg/ml           | No especifica    |
| Kakehata (2010)             | 19         |                          |                           | Dexametasona 4 mg/ml                   | No especifica    |
| Lim (2013)                  | 20         |                          | Prednisolona 14 días      | Dexametasona 5 mg/ml                   | No especifica    |
| Lim (2013)                  | 20         |                          |                           | Dexametasona 5 mg/ml                   | No especifica    |
| Arastou (2013)              | 36         |                          | Prednisolona 10 días      | Dexametasona 4 mg/ml                   | No especifica    |
| Koltsidopoulos (2013)       | 46         | Prednisolona 9 días      | Prednisolona 6 días       | Dexametasona 4 mg/ml                   | 20               |
| Arslan (2011)               | 85         | Metilprednisolona 1 día  | Prednisolona 8 días       | Metilprednisolona 125 mg/ml            | 30               |

*Tabla 32: Detalles de la comparativa de los resultados del grupo Protocolo con otros estudios.*



9 de 15 pacientes (un 60%) del grupo Protocolo alcanzaron el éxito terapéutico con las tres primeras dosis intratimpánicas. De los 6 restantes, dos rechazaron seguir con el tratamiento, y por tanto, no podemos pronosticar qué habría sucedido si hubiésemos continuado con el tratamiento intratimpánico. Pero sí que sabemos lo que pasó con los 4 pacientes que estuvieron de acuerdo en seguir adelante e insistir con la terapia intratimpánica. 2 de ellos, el 50%, alcanzaron el éxito terapéutico. Uno de ellos, el 25%, mejoró parcialmente. Y uno de ellos, el 25%, no recuperó en absoluto, siendo resistente al tratamiento. Hemos encontrado mejorías hasta en la infiltración número 9, es decir, tras 3 semanas de corticoterapia intratimpánica. Esto sugiere que con los protocolos de corticoterapia intratimpánica actuales, puede haber pacientes que no reciben la dosis suficiente para empezar a recuperar. No hemos encontrado trabajos con tratamientos intratimpánicos que se basen en un número de punciones tan elevado como el nuestro, siendo Hong et al. (2009) y Kakehata et al. (2010) los que mayor número de punciones proponen con una pauta de 8 días consecutivos de dexametasona intratimpánica.

En cuanto al grupo Rescate, pese a ser un grupo con bajas probabilidades de éxito terapéutico, 2 de 8 pacientes (un 25%) alcanzaron el éxito terapéutico según la escala de Siegel, uno (12,5%) según la escala de Furuhashi y uno (12,5%) según la tasa de recuperación. Son porcentajes bajos, pero que hay que contextualizar. De los dos pacientes que alcanzaron el éxito terapéutico según la escala de Siegel, uno llevaba 25 días de evolución, mientras que el otro llevaba

44 días. Pese a que a nivel colectivo este grupo no ha logrado grandes porcentajes de éxito, es cierto que a nivel individual se han logrado dos recuperaciones contra pronóstico, sobre todo la de 44 días de evolución. Ello nos hace pensar que pese a que las posibilidades de éxito disminuyen con el tiempo, hay un pequeño porcentaje de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento aunque éste fuera en fases tardías de la enfermedad. Joong Ho Ahn et al. describieron en 2008 los resultados del tratamiento intratimpánico con dexametasona de rescate, logrando una mejoría de más de 15 dB en un 30% en pacientes con 2 semanas a un mes de evolución, y en un 15,4% en pacientes con uno a dos meses de evolución (108). Este hecho concuerda con lo que propone el consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita (10): ofrecer tratamiento a los pacientes tardíos (entre uno y tres meses de evolución) y valorarlo individualmente si ya han transcurrido tres meses.

El objetivo inicial del estudio era valorar si una pauta constante y más intensa de corticoterapia intratimpánica asociada a terapia oral era capaz de sustituir la terapia intravenosa y simultáneamente mejorar los resultados finales. Por tanto, consideramos que este objetivo se ha cumplido ampliamente, ya que el porcentaje de éxitos en el grupo Protocolo ha aumentado frente a los resultados del grupo Antiguo un 233,31% en la escala de Siegel, un 215,4% en la escala de Furuhashi y un 162,51% en la tasa de recuperación. Además, los resultados obtenidos están cercanos a los artículos sobre tratamientos de sordera súbita más efectivos.

No hay que olvidar, además, el ahorro de recursos que presenta este protocolo frente al ingreso hospitalario que se realizaba anteriormente para tratamiento intravenoso. Cada paciente que estuvo ingresado supuso un gasto aproximado de 1500 euros de media (el ingreso medio fue de 3 días, con un coste aproximado de 500 euros diarios). Esto quiere decir que estimamos que con el grupo Protocolo se han ahorrado unos 22.500 euros en dos años. Estas cifras aumentarían aún más si incluyéramos a los pacientes del grupo Rescate.

Las terapias intratimpánicas tan agresivas requieren organización y recursos para garantizar que en cualquier momento del año el paciente será tratado con un protocolo estricto. Ello es difícil de conseguir, ya que requiere de una gran implicación de los profesionales y de la capacidad del servicio de absorber en cualquier momento un número de pacientes extra a su ya de por sí elevada carga asistencial. Pero a la vista de los resultados, el diagnóstico precoz de la sordera súbita unido a una atención individualizada, protocolizada y con corticoterapia intratimpánica intensiva, puede elevar la tasa de éxitos a unos niveles cercanos al 80%.

El hecho de haber utilizado las tres escalas más utilizadas en la cuantificación de la recuperación de la sordera permitirá al lector comparar con los resultados de muchos otros estudios para sacar sus conclusiones, al haberse calculado en las mismas condiciones. Hay que tener en cuenta, no obstante, que el criterio de éxito terapéutico no es uniforme, y hay artículos que consideran éxitos también los grados de recuperación ligera en las escalas. Esto, a su vez, concuerda con el

hecho de que se han descrito mejorías espontáneas de hasta un 65% de los pacientes (10,123,159), ya que la recuperación ligera se ha considerado como mejoría. En el caso que nos ocupa, nuestro equipo trató de ser más estricto en este campo y considerar la recuperación satisfactoria en aquellos casos englobados en los dos mejores grados de recuperación de cada escala, considerando las recuperaciones ligeras como fracasos. También es relevante valorar al comparar con otros autores los criterios de inclusión de los pacientes y las características de la muestra al diagnóstico. En especial, el tiempo máximo de evolución hasta el diagnóstico, la edad media de la muestra y el grado de sordera son de gran relevancia si pretendemos comparar estudios y que los pacientes que los integran tengan un pronóstico similar.

## **4.6 Evolución de audiometría tonal**

Los resultados que hemos obtenido en el grupo Protocolo, ponen de manifiesto casos en los que tras administrar hasta más de tres infiltraciones de dexametasona intratimpánica, el paciente no recupera. No obstante, tras insistir con la terapia intratimpánica descrita, algunos pacientes no inician su recuperación hasta la infiltración número 7, apreciándose mejorías progresivas hasta la infiltración número 9. A pesar de ello, también ha habido un paciente que no ha recuperado nada a pesar de haber agotado las 15 dosis intratimpánicas.

En concordancia con Filipo et al. (102), que no halló diferencias entre la audiometría tonal post-tratamiento y la audiometría al año, tampoco apreciamos mejoría en la media de la audiometría tonal tras finalizar el tratamiento. El hecho de que haya diferencias estadísticamente significativas entre el diagnóstico y la finalización del tratamiento nos lleva a asumir que el mismo ha sido efectivo. Por otra parte, la ausencia de significación estadística entre la audiometría media tras finalizar del tratamiento y la revisión a los 6 meses, nos llevan a asumir que no hubo una mejoría relevante espontánea tras finalizar el tratamiento.

## **4.7 Recuperación acumulada**

El estudio de la recuperación acumulada con cada tratamiento recibido se realizó con la idea de valorar si la aplicación de las diferentes vías de administración del tratamiento iban mejorando progresivamente el porcentaje de éxitos terapéuticos hasta alcanzar las cifras obtenidas con el protocolo. Se podría expresar también como la comparación de si los tratamientos de rescate (al suponerseles mayor efectividad) son igual de efectivos al aplicarse desde el inicio o al aplicarse de manera escalonada ante un fracaso del tratamiento anterior.

Los resultados obtenidos permiten apreciar que el porcentaje de pacientes que mejoran con corticoide oral tras haber recibido el intravenoso sin éxito es de un

8,69% en la escala de Siegel, 13,04% en la escala de Furuhashi y 17,64% en la tasa de recuperación. A estos porcentajes se le suman un porcentaje de pacientes que mejoran con corticoterapia intratimpánica de rescate tras fracasar con corticoterapia intravenosa y oral: un 8,7% en la escala de Siegel, un 13,05% en la escala de Furuhashi y un 11,77% en la tasa de recuperación.

Esto quiere decir que la efectividad de los corticoides intratimpánicos coadyuvantes precoces tienen hasta un 80% de efectividad inicial (escala de Furuhashi), mientras que presentan únicamente hasta un 13,05% de efectividad (escala de Siegel) al administrarlos como rescate.

Algunos estudios (102–104,160) muestran resultados con buena efectividad para tratamientos con corticoterapia intratimpánica inicial. Ello sugiere que podríamos estar perdiendo potencia terapéutica al usar este arma como un rescate y no como un tratamiento de inicio, ya sea aislado o combinado.

## **4.8 Evolución de acúfeno, plenitud y vértigo con el tratamiento**

El síntoma acompañante descrito por los pacientes del grupo Protocolo con mayor frecuencia fue la sensación de plenitud ótica o taponamiento. Hasta un 86,67% de los pacientes se quejó inicialmente de dicho síntoma. Un 80% de los pacientes presentaba también acúfeno de nueva aparición en el oído afecto.

Estas cifras concuerdan con lo descrito por otros autores, que hallaron en sus muestras unas incidencias de plenitud ótica y acúfeno muy similares a las de la nuestra (6,161).

En nuestra muestra, tan solo un 26,67% de los pacientes se quejaron de clínica vertiginosa o de inestabilidad al diagnóstico. Ello concuerda con la frecuencia descrita habitualmente en la literatura (6,74). Está descrito que hasta un 64% de pacientes con sordera súbita y vértigo presentan pruebas vestibulares alteradas (74,162).

La evolución en cuanto a estos síntomas acompañantes con el tratamiento y el tiempo fue favorable. Tras 6 meses de seguimiento, únicamente un 20% de los pacientes seguía presentando acúfenos y plenitud. Este hecho puede relacionarse directamente con la efectividad del tratamiento, ya que en otras series de pacientes con una menor tasa de recuperación el porcentaje de pacientes que presentan plenitud ótica o acúfeno tras el tratamiento es mayor (161). Aunque habitualmente el acúfeno presente al diagnóstico se ha considerado un factor de mal pronóstico (10,124,163), hay autores que consideran que puede ser un signo de buen pronóstico, y que es la duración del mismo la que indica unas bajas posibilidades de mejora (76,164–166). Ningún paciente tratado con el protocolo presentaba vértigo o inestabilidad tras 6 meses. En este sentido, algunos autores sugieren que la sordera súbita asociada a vértigo tiene peor pronóstico a nivel auditivo (60,166,167), pero mejor pronóstico a nivel vestibular que una neuritis vestibular (168).

Por otra parte, los pacientes del grupo Antiguos presentaron al diagnóstico en un 77,14% acúfeno, 45,71% plenitud ótica y 42,86% sensación vertiginosa. Tras 6 meses, un 30,43% de ellos seguía presentando acúfeno, 4,35% taponamiento y 4,35% vértigo. Dado que el éxito terapéutico fue bajo en el grupo Antiguos, estos datos sugieren que los síntomas acompañantes de la sordera súbita tienen buen pronóstico y van desapareciendo paulatinamente con el tiempo independientemente del éxito terapéutico logrado con el tratamiento (168).

#### **4.9 Afectación de la vida del paciente (tests subjetivos)**

Los resultados que arrojan los tests HHIA (Hearing Handicap Inventory For Adults) y GHSQ (Glasgow Health Status Questionnaires) a lo largo de la evolución de la hipoacusia súbita son confusos. Dado el éxito terapéutico logrado lo esperable sería una clara mejora de los resultados. Pese a que en el HHIA sí que hallamos una clara mejoría tras el tratamiento, ello no sucede con el test GHSQ. Atribuimos esto al hecho de que los pacientes en la fase aguda aún no son conscientes de las limitaciones que les produce la hipoacusia en su vida cotidiana, de manera que la gravedad de la afectación no aparece reflejada en los tests. Esto podría sumarse a un aumento de la limitación durante los primeros días de la enfermedad, que posteriormente se reflejara en los sucesivos tests.



Es difícil valorar la afectación de la calidad de vida de los pacientes en la fase más aguda de la sordera súbita. Por ello, es posible que los tests subjetivos utilizados, como la mayoría de los disponibles, enfoquen mejor las hipoacusias crónicas, en las cuales los pacientes ya son plenamente conscientes de cómo la hipoacusia afecta a su vida cotidiana.

Hay pocos artículos que exploran esta vertiente de la enfermedad (169). Además los tests utilizados para valorar la calidad de vida de los pacientes son diversos. Algunos autores utilizan, como nosotros, una variante del *Glasgow Benefit Index* (170) (en nuestro caso GHSQ), o el HHIA (171). Otros utilizan la versión corta del *Health Survey Version 2* (172) o un cuestionario del registro de calidad de otorrinolaringología sueco (173). Estos trabajos resaltan la importancia de valorar esta perspectiva de la enfermedad, ya que un buen resultado audiológico no siempre se acompaña de una buena calidad de vida (169,170,172), y hace que los pacientes demanden una rehabilitación audiológica desde una perspectiva médico-psico-social (173).

## **4.10 Complicaciones durante el tratamiento**

La baja tasa de complicaciones descrita en la literatura (113–115) sugiere que la terapia corticoidea intratimpánica es una técnica poco invasiva en la cual el balance riesgo-beneficio parece estar claramente justificado. Las complicaciones descritas en la literatura son: trauma de la membrana timpánica, perforación

timpánica (116,174), infección (116), desarticulación de la cadena de huesecillos, vértigo provocado por la difusión del anestésico a través de la ventana redonda, hemotímpano o lesiones del conducto auditivo externo (92). Ninguna de estas complicaciones se nos ha presentado tras un total de 125 infiltraciones. Con la terapia intratimpánica el aumento de éxitos terapéuticos es elevado y las complicaciones, poco frecuentes. El hecho de haber realizado hasta 15 infiltraciones intratimpánicas al mismo paciente en un periodo de 5 semanas nos da una idea de la capacidad de regeneración de la membrana timpánica ante perforaciones puntiformes causadas por agujas de 22G.

Tras una correcta anestesia con xilocaína durante 20 a 30 minutos, la punción y la infiltración del corticoide tan solo causa en algunos pacientes una ligera molestia que el paciente tolera sin problemas. En ocasiones es cierto que se genera una sensación vertiginosa fugaz, probablemente por la presión del líquido introducido en el oído medio sobre la membrana de la ventana redonda. Dicha sensación no dura más de unos segundos o algún minuto.

Si bien podría pasarse como un detalle sin importancia, si el propio profesional es el encargado de realizar las sucesivas infiltraciones al mismo paciente, tendrá una curva de aprendizaje para ese oído. De esta manera, con cada punción que pasa, el profesional conocerá mejor el oído y aprenderá a colocar el bisel de la aguja en la posición óptima para introducir la mayor cantidad de corticoide en el oído medio.

En ninguno de los casos hemos tenido problemas de falta de colaboración del paciente o de movimientos bruscos durante la infiltración intratimpánica. Ello nos hace suponer que es una técnica bien tolerada, pese al rechazo inicial que genera al paciente al plantearsele. No obstante, la mayoría de los pacientes que sufren una sordera súbita, probablemente debido al alto grado de preocupación que asocian, suelen aceptar el tratamiento.

## **4.11 Análisis multivariante**

La posibilidad de evaluar las probabilidades de éxito terapéutico de un paciente con sordera súbita desde el día de su diagnóstico en función de sus factores personales es un campo tratado con mucha frecuencia en la literatura científica. Pese a ello, los resultados obtenidos en los estudios son dispares y, en ocasiones, contradictorios.

En nuestro caso no hemos hallado ningún factor con significancia clínica a la hora de elaborar un modelo matemático por regresión logística que nos permitiera prever el resultado de un paciente concreto en función de sus características. Este hecho es muy habitual en la literatura, ya que en gran cantidad de trabajos sucede lo mismo. Incluso hay artículos en los que se halla significación estadística en factores que no son esperables o que han sido descartados por la mayoría de análisis realizados por otros autores. Algunos de estos casos serían el género, que en pocos trabajos es significativo con mejor

pronóstico para hombres (60,74), o la presencia de acúfeno, siendo éste de mal pronóstico en la mayoría de los trabajos, pero pareciendo un factor de buen pronóstico en escasos casos (124,164).

En cualquier caso, hay una serie de factores que son aceptados como de buen o mal pronóstico en función de las revisiones bibliográficas acerca de este aspecto. La mayoría de estos análisis estadísticos están realizados sobre muestras de gran tamaño que permiten valorar con mayor potencia estadística la influencia de estos factores en el resultado del tratamiento. Por ejemplo, es habitual que se describa como factores de buen pronóstico el poco tiempo hasta el inicio del tratamiento (74,78,111,112,121,124,166,175), la menor edad del paciente (5,73–77), la ausencia de vértigo al diagnóstico (121,124,166,176), la menor afectación auditiva (121,124,166,176) y la hipoacusia en graves o pantonal (121,176).

A pesar de que conocemos estos factores de buen y mal pronóstico de la hipoacusia súbita, no tenemos a día de hoy ningún modelo predictivo que nos permita estimar las probabilidades de éxito terapéutico en los pacientes con esta patología. De acuerdo con la literatura, el tiempo de evolución hasta la instauración del tratamiento es probablemente el factor pronóstico más determinante. A pesar de ello, es muy común que pacientes con buen pronóstico *a priori* no recuperen y que pacientes que presentan muchos factores de mal pronóstico sorprendentemente recuperen la audición. Esto es un hecho recurrente tanto en la literatura médica como en la práctica clínica diaria, y

responde, probablemente, a la gran cantidad de variables que condicionan que un paciente con sordera súbita se recupere.

## **4.12 Tratamiento actual**

El tratamiento idóneo para la hipoacusia súbita es un tema de debate constante en la literatura médica durante los últimos años. Ello se refleja en la gran cantidad de trabajos de revisión de bibliografía y metaanálisis que encontramos en los últimos años (66,177–180). Pese a la búsqueda de una pauta terapéutica unificada, hay multitud de artículos con resultados muy dispares. Desde estudios que no hallan diferencia entre placebo y tratamiento corticoideo oral (64,181) hasta aquellos que recomiendan únicamente el tratamiento intratimpánico sin asociar corticoide sistémico como se ha hecho en los últimos años (62,147). Dentro de aquellos artículos que recomiendan la utilización de la corticoterapia intratimpánica tampoco hay una homogeneidad en el corticoide ni en la pauta que se utiliza (62,67,107,108,110,177,182–184).

En los últimos años se ha tendido a realizar infiltraciones intratimpánicas de rescate tras una semana de fracaso del tratamiento sistémico, con una posología de una infiltración por semana (66,182). De esta manera, al mes del tratamiento, el paciente había recibido entre 20 y 25 días de corticoide sistémico, pero tan solo 3 dosis de corticoide intratimpánico. Es por ello que se decidió emprender

este estudio con la finalidad de valorar de la manera más objetiva posible la efectividad del tratamiento intratimpánico precoz combinado.

El aspecto más novedoso que aporta este trabajo es la intensidad del tratamiento intratimpánico, ya que se ofrecen infiltraciones de rescate hasta la quinta semana, acumulando hasta un máximo de 15 punciones, a razón de 3 por semana.

Algunos autores comenzaron a utilizar corticoides intratimpánicos con frecuencia superior a la semanal, como Gundogan en 2013 (67) o Kilic en 2007 (68), realizando infiltraciones cada 3 días. Arslan et al. En 2011 (158) comenzaron a realizar las punciones en días alternos, hasta alcanzar 5 dosis. La pauta de 3 punciones en una semana ya ha sido utilizada por diversos autores, como Ahn et al. En 2008 (185) y Koltsidopoulos et al. En 2013 (71). Simultáneamente, autores como Filipo et al. (103,104,147) han estado desde 2010 utilizando terapias cortas de 3 infiltraciones intratimpánicas en tres días consecutivos, sin asociar corticoterapia sistémica, y obteniendo resultados muy prometedores.

Por otra parte, el número máximo de punciones intratimpánicas que hemos encontrado en la bibliografía revisada es de 8, realizadas en días consecutivos, en sendos artículos de Hong et al. En 2009 (65) y Kakehata et al. En 2010 (62). Si a día de hoy se han utilizado terapias intratimpánicas con un mayor número de infiltraciones las desconocemos.

Respecto al principio activo y a la concentración del mismo, no hay una pauta única. La mayoría de los autores utilizan metilprednisolona o dexametasona. La prednisolona, aun siendo poco utilizada, ha conseguido también buenos resultados (104). El consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de sordera súbita (10) recomienda la utilización de metilprednisolona a una dosis de 40 mg/ml, o de dexametasona a dosis de 8 mg/ml, ambos en una pauta semanal durante 3 semanas. No obstante, algunos autores comienzan ya a recomendar el aumento de dosis o de infiltraciones. Alexander et al. (186) recomiendan la utilización de dexametasona a 24 mg/ml. Como se apreciaba en la Tabla 32 de la página 188, las concentraciones de los diferentes corticoides utilizadas en la literatura son muy variables.

Es lógico pensar que en los próximos tiempos los corticoides intratimpánicos comiencen a recomendarse como tratamiento inicial, lo cual ya estamos viendo en algunas guías respecto al tratamiento de esta patología (Arnold, 2014) (1). Por otra parte, también parece lógico que la concentración de los principios activos utilizados vaya en aumento, ya que ésta ha sido la evolución vista hasta el momento en la literatura. Por nuestra parte, queremos matizar que elegimos una concentración de dexametasona de 8 mg/ml al ser la más alta de la que disponíamos un preparado comercial en nuestro centro (dexametasona 40 mg/5 ml). Consideramos que este es uno de los puntos fuertes de nuestro trabajo, al utilizar preparados comerciales habituales al alcance de cualquier centro sanitario. Los autores que utilizan concentraciones mayores habitualmente

requieren un servicio de farmacia hospitalaria que prepare las dosis utilizadas, teniendo éstas una corta fecha de caducidad y debiendo prepararse a propósito con cada paciente nuevo que llega al servicio.

Los resultados que hemos obtenido con nuestro tratamiento ponen de manifiesto pacientes que no inician su recuperación hasta la punción número 7. Esto podría sugerir que hay pacientes que no recuperan audición porque no se les ha administrado suficiente corticoide intratimpánico. Es posible que cierto número de pacientes pudieran responder a un tratamiento con dosis más intensas o más numerosas de corticoterapia intratimpánica (186,187). Estudios multicéntricos con más pacientes serían interesantes para valorar este aspecto.

Por otra parte, también es llamativo el hecho de que ha habido un paciente que no ha recuperado nada a pesar de haber agotado las 15 dosis intratimpánicas. Ello podría relacionarse con una doble membrana en la ventana redonda, que dificulta la difusión del corticoide al oído interno (89,188). Aquí podría tener cabida el tratamiento mediante timpanotomías exploradoras. Se han obtenido buenos resultados en hipoacusias refractarias al tratamiento con implantes liberadores de corticoide (89) o con la administración continuada de corticoide intratimpánico a través de catéteres implantados sobre la ventana redonda (189). También se han utilizado con éxito desde hace unos años implantes liberadores de factor de crecimiento *insulin-like* (IGF) colocados quirúrgicamente sobre la ventana redonda (99,112,183). Todas estas técnicas han demostrado una eficacia elevada en caso de hipoacusias severas o refractarias al tratamiento. Por otra



parte, presentan el inconveniente de que requieren una intervención quirúrgica de urgencia para llevarse a cabo.

Actualmente está comenzando a utilizarse otra sustancia no corticoidea para el tratamiento de la hipoacusia súbita: el AM-111 (97). Éste es un ligando de la c-Jun N-terminal Kinasa, y ha sido utilizado con éxito mediante inyección intratimpánica de gel. Este tratamiento está todavía en estudio. Acaba de terminar la fase experimental en laboratorio, y apenas está comenzando a estudiarse en pacientes, por lo que habrá que seguir de cerca sus resultados para ver qué lugar ocupa finalmente en el protocolo de tratamiento de la sordera súbita.

Como tratamiento complementario al médico, algunos autores sugieren la terapia sonora (190,191). Esta terapia se basa en estimular todas las frecuencias de la cóclea afectada por la sordera mediante la aplicación de música a un volumen supraumbral del oído sano pero infraumbral del oído patológico. Por el momento, se necesitan más estudios para valorar la efectividad de la rehabilitación coclear por este medio.

Habiendo expuesto otras alternativas de tratamiento tópico en la sordera súbita, consideramos que el tratamiento propuesto en este estudio tiene una alta efectividad, a la vez que no requiere excesivos recursos ni intervenciones quirúrgicas para llevarse adelante. Este hecho hace que la pauta corticoidea intratimpánica precoz asociada a corticoterapia oral sea una buena alternativa

para tratar de manera protocolizada a los pacientes diagnosticados de sordera súbita.

Con la intención de ser útil para el lector, este estudio ha tratado de exponer de manera clara y detallada nuestro protocolo de terapia intratimpánica precoz combinada y los resultados del mismo, siguiendo las escalas más utilizadas en la literatura de este campo para facilitar la comparación con otros trabajos. No hay que olvidar que, a pesar de haberse estudiado los resultados de los pacientes atendidos por hipoacusia súbita durante más de dos años, el número de pacientes que cumplen unos mínimos criterios de uniformidad es muy limitado. No obstante, la meticulosidad y rigidez con la que se ha seleccionado a los pacientes y con la que se ha seguido el protocolo hace que nuestra pequeña muestra del grupo Protocolo sea muy homogénea. Por otra parte, la utilización de tests estadísticos no paramétricos sacrifican potencia estadística para detectar diferencias a cambio de mayor seguridad en los resultados. En base a los resultados obtenidos, consideramos que serían muy interesantes estudios multicéntricos con mayores tamaños muestrales para poder obtener unas conclusiones más sólidas y contrastadas.

## **5 CONCLUSIONES**



- El tratamiento corticoideo intratimpánico precoz combinado ha demostrado tener una buena efectividad en pacientes con hipoacusia súbita y poco tiempo de evolución.
- La corticoterapia intratimpánica parece ser efectiva al adelantar su aplicación y concentrar sus dosis en los primeros días.
- La terapia corticoidea intratimpánica ha demostrado tener una baja tasa de complicaciones y es bien tolerada por los pacientes, por lo que el balance riesgo-beneficio está justificado.
- La audiometría tonal y verbal son buenos indicadores de la evolución del paciente con sordera súbita y han mostrado cambios evidentes con el tratamiento administrado.
- La mayoría de las hipoacusias súbitas son idiopáticas, por lo que el porcentaje de pacientes en los cuales encontramos alteraciones analíticas es muy bajo.
- No parece que tras finalizar el tratamiento haya una mejoría espontánea a lo largo de la evolución del paciente hasta transcurridos 6 meses.
- Los tests subjetivos que valoran la calidad de vida del paciente existentes no parecen estar adecuados a hipoacusias agudas, por lo que

no son un buen indicador de la evolución de los pacientes. Tendrían cabida en la valoración de pacientes sin respuesta al tratamiento para valorar su limitación.

- Los síntomas acompañantes de la hipoacusia súbita, como acúfeno, plenitud ótica y vértigo, suelen desaparecer si el tratamiento es efectivo. En los casos con escaso éxito terapéutico también parecen tener una evolución favorable, sobre todo el vértigo.
- Se necesitan estudios multicéntricos que nos aseguren un tamaño muestral mayor para seguir avanzando hacia un protocolo unificado de tratamiento para la hipoacusia súbita.

## **6 ANEXOS**





|           | Media (años) | DE    | Mediana | Rango medio | Significación |
|-----------|--------------|-------|---------|-------------|---------------|
| ANTIGUOS  | 51,6         | 17,08 | 53      | 28,13       | 0,745         |
| RESCATE   | 56           | 20,94 | 59,5    | 31,94       |               |
| PROTOCOLO | 56,6         | 16,43 | 58      | 31,4        |               |

Anexo 1: Comparación de medias de edad por grupo. Test de Kruskal-Wallis.

|           | Hombres (porcentaje) | Mujeres (porcentaje) | Significación |
|-----------|----------------------|----------------------|---------------|
| ANTIGUOS  | 20 (57,14%)          | 15 (42,86%)          | >0,05         |
| PROTOCOLO | 10 (66,67%)          | 5 (33,33%)           |               |

|           | Hombres (porcentaje) | Mujeres (porcentaje) | Significación |
|-----------|----------------------|----------------------|---------------|
| RESCATE   | 0 (0%)               | 8 (100%)             | 0,003         |
| PROTOCOLO | 10 (66,67%)          | 5 (33,33%)           |               |

Anexo 2: Comparación por sexos del grupo Protocolo con los grupos Antiguos y Rescate. Test de Chi cuadrado con corrección de Pearson.

|           | Media de Días | DE   | Mediana | Rango medio | Significación |
|-----------|---------------|------|---------|-------------|---------------|
| ANTIGUOS  | 1,89          | 2,68 | 1       | 36,5        | 0,023         |
| PROTOCOLO | 4,27          | 4,35 | 3       | 26,5        |               |

|           | Media de Días | DE    | Mediana | Rango medio | Significación |
|-----------|---------------|-------|---------|-------------|---------------|
| RESCATE   | 45,38         | 35,27 | 34,5    | 4,5         | <0,001        |
| PROTOCOLO | 4,27          | 4,35  | 3       | 26,5        |               |

Anexo 3: Comparación del tiempo al diagnóstico del grupo Protocolo con los grupos Antiguos y Rescate. Test de Mann-Whitney.

|           | PTA medio | DE    | Mediana | Rango medio | Significación |
|-----------|-----------|-------|---------|-------------|---------------|
| ANTIGUOS  | 76,38     | 18,73 | 75,83   | 33,37       | 0,096         |
| RESCATE   | 65,11     | 21,84 | 62,91   | 22,63       |               |
| PROTOCOLO | 67,61     | 21,75 | 66,67   | 24,13       |               |

Anexo 4: Comparación del PTA medio por grupo al diagnóstico. Test de Kruskal-Wallis.

|       | 250 Hz  |       | 500 Hz  |       | 1000 Hz |       | 2000 Hz |       | 4000 Hz |       | 8000 Hz |       |
|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
|       | Mediana | RM    | Mediana | RM    | Mediana | RM    | Mediana | RM    | Mediana | RM    | Mediana | RM    |
| ANT   | 70      | 32,23 | 75      | 31,5  | 80      | 32,83 | 75      | 32,83 | 80      | 33,31 | 80      | 31,54 |
| RES   | 55      | 22,88 | 57,5    | 22    | 57,5    | 20,94 | 60      | 22,56 | 60      | 24,38 | 77,5    | 29,19 |
| PROT  | 65      | 26,67 | 70      | 28,83 | 70      | 26,3  | 70      | 25,43 | 60      | 23,33 | 70      | 24,9  |
| Sign. | 0,273   |       | 0,348   |       | 0,136   |       | 0,165   |       | 0,103   |       | 0,436   |       |

Anexo 5: Comparación de medianas y rangos medios por frecuencia de la audiometría al diagnóstico de los grupos Antiguos, Rescate y Protocolo. Test de Kruskal-Wallis. **RM**: rango medio.

|           | PTA medio | DE    | Mediana | Rango medio | Significación Kruskal-Wallis |
|-----------|-----------|-------|---------|-------------|------------------------------|
| ANTIGUOS  | 56,76     | 24,04 | 60,83   | 33,27       | 0,031                        |
| RESCATE   | 55,83     | 30,76 | 54,16   | 31,44       |                              |
| PROTOCOLO | 36,33     | 21,88 | 37,5    | 19,67       |                              |

|           | PTA medio | DE    | Mediana | Rango medio | Significación Mann-Whitney |
|-----------|-----------|-------|---------|-------------|----------------------------|
| ANTIGUOS  | 56,76     | 24,04 | 60,83   | 33,27       | <0,001                     |
| PROTOCOLO | 36,33     | 21,88 | 37,5    | 19,67       |                            |

|           | PTA medio | DE    | Mediana | Rango medio | Significación Mann-Whitney |
|-----------|-----------|-------|---------|-------------|----------------------------|
| RESCATE   | 55,83     | 30,76 | 54,16   | 31,44       | <0,001                     |
| PROTOCOLO | 36,33     | 21,88 | 37,5    | 19,67       |                            |

Anexo 6: Comparación del PTA medio por grupo a los 6 meses. Test de Kruskal-Wallis y Test de Mann-Whitney con corrección de Bonferroni.

|           | PTA medio Dco | PTA medio 6M | Sign. Wilcoxon |
|-----------|---------------|--------------|----------------|
| ANTIGUOS  | 76,38         | 56,76        | <0,001         |
| RESCATE   | 65,11         | 55,83        | 0,161          |
| PROTOCOLO | 67,61         | 36,33        | 0,001          |

Anexo 7: Diferencias entre PTA al Dco y PTA a los 6 meses. Test de Wilcoxon.

|       | 250 Hz  |       | 500 Hz  |       | 1000 Hz |       | 2000 Hz |       | 4000 Hz |       | 8000 Hz |       |
|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
|       | Mediana | RM    | Mediana | RM    | Mediana | RM    | Mediana | RM    | Mediana | RM    | Mediana | RM    |
| ANT   | 40      | 29,26 | 55      | 29,06 | 60      | 28,7  | 60      | 28,67 | 65      | 28,73 | 65      | 28,14 |
| PROT  | 15      | 16,73 | 20      | 17,2  | 30      | 18,03 | 30      | 18,1  | 50      | 17,97 | 60      | 19,33 |
| Sign. | 0,005   |       | 0,008   |       | 0,017   |       | 0,018   |       | 0,016   |       | 0,049   |       |

Anexo 8: Medianas y rangos medios por frecuencias de la audiometría a los 6 meses (grupo Antiguos y Protocolo). **RM**: rango medio. Test de Mann-Whitney.

|       | 250 Hz  |       | 500 Hz  |       | 1000 Hz |       | 2000 Hz |       | 4000 Hz |       | 8000 Hz |       |
|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
|       | Mediana | RM    | Mediana | RM    | Mediana | RM    | Mediana | RM    | Mediana | RM    | Mediana | RM    |
| RES   | 40      | 32,63 | 50      | 33,06 | 55      | 31,63 | 57,5    | 33,94 | 52,5    | 29,94 | 67,5    | 31,06 |
| PROT  | 15      | 18,8  | 20      | 19,23 | 30      | 20,53 | 30      | 20,23 | 50      | 20,9  | 60      | 22,1  |
| Sign. | <0,001  |       | <0,001  |       | <0,001  |       | <0,001  |       | <0,001  |       | <0,001  |       |

Anexo 9: Medianas y rangos medios por frecuencias de la audiometría a los 6 meses (grupos Rescate y Protocolo). **RM**: rango medio. Test de Mann-Whitney.

|                | Verbal 35 dB | Verbal 50 dB  | Verbal 65 dB | Verbal 80 dB  |
|----------------|--------------|---------------|--------------|---------------|
| Deo            | 8 ± 21,45    | 17,6 ± 33,03  | 25 ± 39,05   | 39,33 ± 39,77 |
| Tto            | 44 ± 42,14   | 64,33 ± 43,17 | 73 ± 39,41   | 86,33 ± 21,67 |
| Sign. Wilcoxon | 0,005        | 0,005         | 0,003        | 0,001         |

|                | Verbal 35 dB  | Verbal 50 dB  | Verbal 65 dB  | Verbal 80 dB  |
|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Tto            | 7,50 ± 16,04  | 33,75 ± 43,73 | 51,25 ± 43,57 | 66,88 ± 44,48 |
| 1M             | 16,88 ± 28,28 | 42,50 ± 49,50 | 46,88 ± 50,78 | 57,5 ± 45,67  |
| 3M             | 20 ± 38,54    | 48,13 ± 46,44 | 62,50 ± 40,44 | 75,63 ± 34,79 |
| 6M             | 20,63 ± 34,06 | 41,25 ± 49,70 | 51,25 ± 46,12 | 61,25 ± 44,86 |
| Sign. Friedman | 0,569         | 0,940         | 0,588         | 0,976         |

Anexo 10: Evolución de la audiometría verbal en el grupo Protocolo. Media ± desviación estándar. Comparación mediante test de Wilcoxon y test de Friedman.

|                | Verbal 35 dB | Verbal 50 dB  | Verbal 65 dB  | Verbal 80 dB  |
|----------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Deo            | 0,63 ± 1,77  | 21,88 ± 32,94 | 49,38 ± 45,15 | 63,13 ± 45,11 |
| Tto            | 7,50 ± 16,04 | 33,75 ± 43,73 | 51,25 ± 43,57 | 66,88 ± 44,48 |
| Sign. Wilcoxon | 0,250        | 0,125         | 0,500         | 0,500         |

|                | Verbal 35 dB  | Verbal 50 dB  | Verbal 65 dB  | Verbal 80 dB  |
|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Tto            | 7,50 ± 16,04  | 33,75 ± 43,73 | 51,25 ± 43,57 | 66,88 ± 44,48 |
| 1M             | 16,88 ± 28,28 | 42,50 ± 49,50 | 46,88 ± 50,78 | 57,5 ± 45,67  |
| 3M             | 20 ± 38,54    | 48,13 ± 46,44 | 62,50 ± 40,44 | 75,63 ± 34,79 |
| 6M             | 20,63 ± 34,06 | 41,25 ± 49,70 | 51,25 ± 46,12 | 61,25 ± 44,86 |
| Sign. Friedman | 0,353         | 0,257         | 0,924         | 0,603         |

*Anexo 11: Evolución de la audiometría verbal en el grupo Rescate. Media ± desviación estándar. Comparación mediante test de Wilcoxon y test de Friedman.*

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos (Escala de Siegel) | Significancia Test exacto de Fischer de una cola |
|-----------|--|--|
| RESCATE   | 25,00%   | 0,037  |
| PROTOCOLO | 73,33%   |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos (Escala de Furuhashi) | Significancia Test exacto de Fischer de una cola |
|-----------|---|--|
| RESCATE   | 12,5%%  | 0,003  |
| PROTOCOLO | 80%%  |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos (Tasa de recuperación) | Significancia Test exacto de Fischer de una cola |
|-----------|--|--|
| RESCATE   | 14,29%%  | 0,017  |
| PROTOCOLO | 75,00%   |  |

*Anexo 12: Comparación de la efectividad de los grupos Protocolo y Rescate.*

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Siegel) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| ANTIGUOS  | 31,43%  | 0,007  |
| PROTOCOLO | 73,33%  |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Furuhashi) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|--|--|
| ANTIGUOS  | 37,14%   | 0,006  |
| PROTOCOLO | 80,00%   |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Tasa de recuperación) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| ANTIGUOS  | 46,15%  | 0,094  |
| PROTOCOLO | 75,00%  |  |

*Anexo 13: Comparación de la efectividad de los grupos Protocolo y Antiguos.*

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Siegel) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| CONIV     | 39,13%  | 0,041  |
| PROTOCOLO | 73,33%  |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Furuhashi) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|--|--|
| CONIV     | 47,83%   | 0,048  |
| PROTOCOLO | 80,00%   |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Tasa de recuperación) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| CONIV     | 47,06%  | 0,131  |
| PROTOCOLO | 75,00%  |  |

*Anexo 14: Comparación de la efectividad de los grupos Protocolo y CONIV.*

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Siegel) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| SINIV     | 16,67%  | 0,005  |
| PROTOCOLO | 73,33%  |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Furuhashi) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|--|--|
| SINIV     | 16,67%   | 0,002  |
| PROTOCOLO | 80,00%   |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Tasa de recuperación) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| SINIV     | 44,44%  | 0,166  |
| PROTOCOLO | 75,00%  |  |

*Anexo 15: Comparación de la efectividad de los grupos Protocolo y SINIV.*

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Siegel) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| SINIT     | 44,44%  | 0,093  |
| PROTOCOLO | 73,33%  |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Furuhashi) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|--|--|
| SINIT     | 50,00%   | 0,077  |
| PROTOCOLO | 80,00%   |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Tasa de recuperación) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| SINIT     | 61,54%  | 0,387  |
| PROTOCOLO | 75,00%  |  |

*Anexo 16: Comparación de la efectividad de los grupos Protocolo y SINIT.*

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Siegel) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| CONIT     | 17,65%  | 0,002  |
| PROTOCOLO | 73,33%  |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Furuhashi) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|--|--|
| CONIT     | 23,53%   | 0,002  |
| PROTOCOLO | 80%  |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Tasa de recuperación) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| CONIT     | 30,77%  | 0,034  |
| PROTOCOLO | 75,00%  |  |

*Anexo 17: Comparación de la efectividad de los grupos Protocolo y CONIT.*

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Siegel) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| IVORIT    | 18,18%  | 0,008  |
| PROTOCOLO | 73,33%  |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Furuhashi) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|--|--|
| IVORIT    | 27,27%   | 0,01   |
| PROTOCOLO | 80,00%   |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Tasa de recuperación) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| IVORIT    | 22,22%  | 0,024  |
| PROTOCOLO | 75,00%  |  |

*Anexo 18: Comparación de la efectividad de los grupos Protocolo y IVORIT.*

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Siegel) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| ORIT      | 16,67%  | 0,029  |
| PROTOCOLO | 73,33%  |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Furuhashi) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|--|--|
| ORIT      | 16,67%   | 0,014  |
| PROTOCOLO | 80,00%   |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Tasa de recuperación) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| ORIT      | 50,00%  | 0,365  |
| PROTOCOLO | 75,00%  |  |

*Anexo 19: Comparación de la efectividad de los grupos Protocolo y ORIT.*

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Siegel) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| OR        | 16,67%  | 0,029  |
| PROTOCOLO | 73,33%  |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Furuhashi) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|--|--|
| OR        | 16,67%   | 0,014  |
| PROTOCOLO | 80,00%   |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Tasa de recuperación) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| OR        | 40,00%  | 0,205  |
| PROTOCOLO | 75,00%  |  |

*Anexo 20: Comparación de la efectividad de los grupos Protocolo y Oral.*



|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Siegel) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| IVOR      | 58,33%  | 0,340  |
| PROTOCOLO | 73,33%  |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Escala de Furuhashi) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|--|--|
| IVOR      | 66,67%   | 0,364  |
| PROTOCOLO | 80,00%   |  |

|           | Porcentaje de éxitos terapéuticos<br>(Tasa de recuperación) | Significancia Test exacto<br>de Fisher de una cola |
|-----------|---|--|
| IVOR      | 75,00%  | 0,704  |
| PROTOCOLO | 75,00%  |  |

*Anexo 21: Comparación de la efectividad de los grupos Protocolo y IVOR.*

|     | PTA Medio | Desv. Est. |
|-----|-----------|------------|
| Dco | 67,61     | 21,75      |
| Tto | 37,78     | 21,71      |
| 1M  | 36,72     | 22,84      |
| 3M  | 38,17     | 21,01      |
| 6M  | 36,33     | 21,88      |

*Anexo 22: Evolución la media y la desviación estándar del PTA en grupo Protocolo.*



## **7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



1. Miguel J, Morales J. Sordera Súbita Idiopática. Tesis. 2015;
2. De Kleyn A. Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apparently normal persons. *Acta Otolaryngol.* 1944 Jan 1;32(5-6):407-29.
3. HILGER JA. Vasomotor labyrinthine ischemia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1950 Dec;59(4):1102-16.
4. 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.* 1980;106(12):772-6.
5. Rauch SD. Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *N Engl J Med.* 2008;359(8):833-40.
6. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet.* 2010;375(9721):1203-11.
7. Haynes DDS, O'Malley M, Haynes DDS. Sudden hearing loss. *Otolaryngol Clin N Am.* 2008;41(3):391-4.
8. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996 Jun;29(3):393-405.
9. Wilson WR. Why treat sudden hearing loss. *Am J Otol.* 1984 Oct;5(6):481-3.
10. Plaza G, Durio E, Herráiz C, Rivera T, García-Berrocal JR. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera subita. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011;62(2):144-57.
11. 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(SUPPL.3).

12. Pons Y, Ukkola-Pons E, Kossowski M. Surdités brusques : place de l'imagerie. *J Radiol.* 2011;92(11):967–71.
13. Weber PC, Editor S, Deschler DG, Editor D, Lin F. Sudden sensorineural hearing loss. *Uptodate.* 2009;1–14.
14. Fetterman BL, Luxford WM, Saunders JE. Sudden bilateral sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 1996;106(11):1347–50.
15. Aslan A, De Donato G, Balyan FR, Falcioni M, Russo A, Taibah A, et al. Clinical observations on coexistence of sudden hearing loss and vestibular schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Dec;117(6):580–2.
16. Leite HFB, Da Cunha Barbosa Leite J, De Araújo Melo MH, Vasconcelos CCF, De Papais Alvarenga RM. Deafness in patients with multiple sclerosis. *Audiol Neurotol.* 2014;19(4):261–6.
17. Fitzgerald DC, Mark AS. Sudden hearing loss: Frequency of abnormal findings on contrast-enhanced MR studies. *Am J Neuroradiol.* 1998;19(8):1433–6.
18. Weber PC, Zbar RI, Gantz BJ. Appropriateness of magnetic resonance imaging in sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116(2):153–6.
19. Rosado WM, Palacios E. Sudden onset of sensorineural hearing loss secondary to intralabyrinthine hemorrhage: MRI findings. *Ear Nose Throat J.* 2008;87(3):130–1.
20. García Callejo FJ. Enfermedad autoinmune del oído interno: Resultados de una estrategia diagnóstica y terapéutica. Universidad de Valencia; 2003.

21. Sugiura M, Naganawa S, Ishida IM, Teranishi M, Nakata S, Yoshida T, et al. Vestibular aqueduct in sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol.* 2008;122(9):887–92.
22. García Callejo FJ, Velert Vila MM, Orts Alborch MH, Pardo Mateu L, Monzó Gandía R, Marco Algarra J. Blood viscosity disorders as an etiopathological factor in sudden deafness. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1997;48(7):517–22.
23. García Callejo FJ, Velert Vila MM, Laporta P, Orts Alborch MH, de Paula Vernetta C, Marco Algarra J. Anticochlear antibodies titres measured by Western-blot and hearing recovery level after corticoid therapy in patients with sudden deafness. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55(10):463–9.
24. García Callejo FJ, Corts J, de Paula Vernetta C, Laporta P, Ramírez Sabio J, Marco Algarra J. Comorbidity of sensorineural hearing loss and other autoimmune diseases. Usefulness of laboratory tests. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006;57(1):28–33.
25. García Callejo FJ, Laporta Marín P, Velert Vila MM, Orts Alborch MH, de Paula Vernetta C, Marco Algarra J. Hearing loss associated to ulcerative colitis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005;56(2):68–73.
26. Fushiki H, Junicho M, Kanazawa Y, Aso S, Watanabe Y. Prognosis of sudden low-tone loss other than acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(5):559–64.
27. Chau JK, Lin JRJ, Atashband S, Irvine RA, Westerberg BD. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2010;120(5):1011–21.

28. Merchant SN, Durand ML, Adams JC. Sudden deafness: is it viral? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008;70(1):52.
29. Fukuda S, Furuta Y, Takasu T, Suzuki S, Inuyama Y, Nagashima K. The significance of herpes viral latency in the spiral ganglia. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;514:108–10.
30. Mentel R, Kaftan H, Wegner U, Reissmann A, Gurtler L. Are enterovirus infections a co-factor in sudden hearing loss? *J Med Virol.* 2004 Apr;72(4):625–9.
31. Wilson WR, Veltri RW, Laird N, Sprinkle PM. Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1983 Dec;91(6):653–8.
32. Jourdy DN, Donatelli LA, Victor JD, Selesnick SH. Assessment of variation throughout the year in the incidence of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2010;31(1):53–7.
33. Uri N, Doweck I, Cohen-Kerem R, Greenberg E. Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128(4):544–9.
34. Cadoni G, Agostino S, Scipione S, Ippolito S, Caselli A, Marchese R, et al. Sudden sensorineural hearing loss: our experience in diagnosis, treatment, and outcome. *J Otolaryngol.* 2005;34(6):395–401.
35. Cadoni G, Agostino S, Scipione S, Galli J. Low serum folate levels: a risk factor for sudden sensorineural hearing loss? *Acta Otolaryngol.* 2004 Jun;124(5):608–11.
36. Lin RJ, Krall R, Westerberg BD, Chadha NK, Chau JK. Systematic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. *Laryngoscope.* 2012;122(3):624–35.



37. García Callejo FJ, Velert Vila MM, Morant Ventura A, Orts Alborch MH, Marco Algarra J, Blay Galaud L. Pathophysiological rationale for the use of piracetam in sudden deafness. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2000;51(4):319–26.
38. Berrocal JRG, Ramirez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002 Nov;111(11):989–97.
39. LEHNHARDT E. Pathogenesis of sudden hearing disorders. *Dtsch Gesundheitsw.* 1958;13(4):105–9.
40. Kikuchi. On the “sympathetic otitis.” *Zybi Rinsyo.* 1959;52:600.
41. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1979;88(5 Pt 1):585–9.
42. García Callejo FJ, Marco Algarra J, Martínez Beneyto MP, Orts Alborch MH, Morant Ventura A. Autoimmune identification of sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2003;123(2):168–71.
43. García Callejo FJ, Costa Alcácer I, Blay Galaud L, Sebastián Gil E, Platero Zamarreño A. Inner ear autoimmune disorder. Cogan’s syndrome. *An Esp Pediatr.* 2001;55(1):87–91.
44. Simmons FB. Theory of membrane breaks in sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol.* 1968 Jul;88(1):41–8.
45. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2005;26(2):151–60.
46. Neuser J, Knoop T. Sudden idiopathic hearing loss: psychopathology and antecedent stressful life-events. *Br J Med Psychol.* 1986 Sep;59 ( Pt 3):245–51.

47. Bernal Sprekelsen M, Hormann K, Lamparter U. Sudden deafness and stress. A retrospective analysis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1990;41(2):93–5.
48. Chung S-D, Hung S-H, Lin H-C, Sheu J-J. Association between sudden sensorineural hearing loss and anxiety disorder: a population-based study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2015;272(10):2673–8.
49. Amarillo E, Hernández-García E, Herrera M, García Berrocal JR, García Arumí A, Durio E, et al. Sordera súbita: encuesta nacional en España. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2016;67(2):59–65.
50. Byl FMJ. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope.* 1984 May;94(5 Pt 1):647–61.
51. Alexander TH, Harris JP. Incidence of sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2013;34(6):1586–9.
52. Wu C-S, Lin H-C, Chao P-Z. Sudden sensorineural hearing loss: evidence from Taiwan. *Audiol Neurootol.* 2006;11(3):151–6.
53. 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(11):1158–63.
54. Suckfüll M. Perspectives on the pathophysiology and treatment of sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(41):669–75; quiz 676.
55. Klemm E, Deutscher A, Mosges R. A present investigation of the epidemiology in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngorhinootologie.* 2009 Aug;88(8):524–7.

56. Nakashima T, Itoh A, Misawa H, Ohno Y. Clinicoepidemiologic features of sudden deafness diagnosed and treated at university hospitals in Japan. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123(5):593–7.
57. Chen Y-SS, Emmerling O, Ilgner J, Westhofen M. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in children. Vol. 69, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2005. 817-21 p.
58. Chung S-D, Chen C-H, Hung S-H, Lin H-C, Wang L-H. A Population-Based Study on the Association between Statin Use and Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otolaryngol Neck Surg.* 2015;152(2):319–25.
59. Finger RP, Gostian AO. Idiopathic sudden hearing loss: contradictory clinical evidence, placebo effects and high spontaneous recovery rate--where do we stand in assessing treatment outcomes? *Acta Otolaryngol.* 2006;126(11):1124–7.
60. Ceylan A, Çelenk F, Kemaloğlu YK, Bayazit YA, Göksu N, Özbilen S. Impact of prognostic factors on recovery from sudden hearing loss. *J Laryngol Otol.* 2007;121(11):1035–40.
61. Nosrati-zarenou R, Arlinger S, Hultcrantz E, Audiology T, Wijck F Van, Staecker H, et al. *Acta Oto-Laryngologica.* 2007; (772450240).
62. Kakehata S, Sasaki A, Futai K, Kitani R, Shinkawa H. Daily short-term intratympanic dexamethasone treatment alone as an initial or salvage treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurotol.* 2011;16(3):191–7.
63. Nosrati-Zarenou R, Hultcrantz E. Corticosteroid treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: randomized triple-blind placebo-controlled trial. *Otol Neurotol.* 2012;33(4):523–31.

64. 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-Laryngology*. 2015;272(11):3169–75.
65. Hong SM, Park CH, Lee JH. Hearing outcomes of daily intratympanic dexamethasone alone as a primary treatment modality for ISSHL. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2009;141(5):579–83.
66. Plaza G, Herráiz C. Intratympanic steroids for treatment of sudden hearing loss after failure of intravenous therapy. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2007;137(1):74–8.
67. Gundogan O, Pinar E, Imre A, Ozturkcan S, Cokmez O, Yigiter AC. Therapeutic efficacy of the combination of intratympanic methylprednisolone and oral steroid for idiopathic sudden deafness. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2013;149(5):753–8.
68. Kiliç R, Safak MA, Oğuz H, Kargin S, Demirci M, Samim E, et al. Intratympanic methylprednisolone for sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2007;28(3):312–6.
69. Lim HJ, Kim YT, Choi SJ, Lee J Bin, Park HY, Park K, et al. Efficacy of 3 different steroid treatments for sudden sensorineural hearing loss: A prospective, randomized trial. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2013;148(1):121–7.
70. Arastou S, Tajedini A, Borghei P. Combined intratympanic and systemic steroid therapy for poor-prognosis sudden sensorineural hearing loss. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2013;25(70):23–8.

71. Koltsidopoulos P, Bibas A, Sismanis A, Tzonou A, Seggas I. Intratympanic and systemic steroids for sudden hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013;34(4):771–6.
72. Chao TK, Hsiu-Hsi Chen T. Predictive model for improvement of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2010;31(3):385–93.
73. Lin CF, Lee KJ, Yu SS, Lin YS. Effect of comorbid diabetes and hypercholesterolemia on the prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2016;126(1):142–9.
74. Xenellis J, Karapatsas I, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, Maragoudakis P, Tzagkaroulakis M, et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: prognostic factors. *J Laryngol Otol*. 2006;120(9):19–22.
75. Chang NC, Ho KY, Kuo WR. Audiometric patterns and prognosis in sudden sensorineural hearing loss in southern Taiwan. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2005;133(6):916–22.
76. Lionello M, Staffieri C, Breda S, Turato C, Giacomelli L, Magnavita P, et al. Uni- and multivariate models for investigating potential prognostic factors in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(8):1899–906.
77. Attanasio G, Covelli E, Cagnoni L, Masci E, Rosati D, Di Porto E, et al. Does age influence the success of intra-tympanic steroid treatment in idiopathic sudden deafness? *Acta Otolaryngol*. 2015;135(10):969–73.
78. Uysal İÖ, Müderris T, Polat K, Yüce S, Gültürk S. 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*. 2015;25(2):70–6.

79. Huy PTB, Sauvaget E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss is not an otologic emergency. *Otol Neurotol*. 2005;26(5):896–902.
80. Arnold W, Brusis T, Canis M, Hesse G, Klemm E, Löhler J et al. Hörsturz (Akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust). Leitlin der Dt Ges f Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. 2015;
81. Banerjee A, Parnes LS. The biology of intratympanic drug administration and pharmacodynamics of round window drug absorption. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(5):1035–51.
82. Plontke SK, Mikulec AA, Salt AN. Rapid clearance of methylprednisolone after intratympanic application in humans. Comment on: Bird PA, Begg EJ, Zhang M, et al. Intratympanic versus intravenous delivery of methylprednisolone to cochlear perilymph. *Otol Neurotol* 2007;28:1124-30. Vol. 29, *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. United States; 2008. p. 732–3; author reply 733.
83. Banerjee A, Parnes LS. Intratympanic corticosteroids for sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2005;26(5):878–81.
84. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope*. 1999 Jul;109(7 Pt 2):1–17.
85. Goycoolea M V. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol*. 2001 Jun;121(4):437–47.

86. Yang J, Wu H, Zhang P, Hou DM, Chen J, Zhang SG. The pharmacokinetic profiles of dexamethasone and methylprednisolone concentration in perilymph and plasma following systemic and local administration. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(5):496–504.
87. Herraiz C, Miguel Aparicio J, Plaza G. [Intratympanic drug delivery for the treatment of inner ear diseases]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61(3):225–32.
88. Plontke S, Lowenheim H, Preyer S, Leins P, Dietz K, Koitschev A, et al. Outcomes research analysis of continuous intratympanic glucocorticoid delivery in patients with acute severe to profound hearing loss: basis for planning randomized controlled trials. *Acta Otolaryngol.* 2005 Aug;125(8):830–9.
89. Plontke SK, Glien A, Rahne T. Controlled Release Dexamethasone Implants in the Round Window Niche for Salvage Treatment of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol.* 2014;1168–71.
90. Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, Kuhn J, Seidman M, Stein I. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). *Ear Nose Throat J.* 1996 Aug;75(8):468–71, 474, 476 passim.
91. Lautermann J, Sudhoff H, Junker R. Transtympanic corticoid therapy for acute profound hearing loss. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2005;262(7):587–91.
92. Zhang Q, Song H, Peng H, Yang X, Zhou J, Huang W. Noninvasive intratympanic dexamethasone treatment for sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2012;132(6):583–9.

93. Awad Z, Huins C, Pothier DD. Antivirals for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(8).
94. Bennett, Michael H; Kertesz, Tom; Perleth, Matthias; Yeung, Philip; Lehm JP. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(10):CD004739.
95. Agarwal L, Pothier DD. Vasodilators and vasoactive substances for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4).
96. Wei BP, Stathopoulos D, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;7(7):CD003998.
97. Suckfuell M, Kostrica R. Efficacy and Safety of AM-111 in the Treatment of Acute Sensorineural Hearing Loss: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study. 2014;(6).
98. Nakagawa T, Ogino-Nishimura E, Hiraumi H, Sakamoto T, Yamamoto N, Ito J. Audiometric outcomes of topical IGF1 treatment for sudden deafness refractory to systemic steroids. *Otol Neurotol.* 2012;33(6):941–6.
99. Nakagawa T, Sakamoto T, Hiraumi H, Kikkawa YS, Yamamoto N, Hamaguchi K, et al. Topical insulin-like growth factor 1 treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden sensorineural hearing loss: A prospective clinical trial. *BMC Med.* 2010;8(1):76.
100. Li L, Ren J, Yin T, Liu W. Intratympanic dexamethasone perfusion versus injection for treatment of refractory sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2013;270(3):861–7.



101. 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(4):453–60.
102. Filipo R, Attanasio G, Cagnoni L, Masci E, Russo FY, Cartocci G, et al. Long-term results of intratympanic prednisolone injection in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2013;133(9):900–4.
103. Filipo R, Covelli E, Balsamo G, Attanasio G. Intratympanic prednisolone therapy for sudden sensorineural hearing loss: A new protocol. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(11):1209–13.
104. Filipo R, Attanasio G, Russo FY, Cartocci G, Musacchio A, De Carlo A, et al. Oral versus short-term intratympanic prednisolone therapy for idiopathic sudden hearing loss. *Audiol Neurootol*. 2014;19(4):225–33.
105. Belhassen S, Saliba I, Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, et al. Intratympanic methylprednisolone injections for subjective tinnitus. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2007;146(4):21–8.
106. Dispenza F, Amodio E, De Stefano A, Gallina S, Marchese D, Mathur N, et al. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with transtympanic injection of steroids as single therapy: A randomized clinical study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2011;268(9):1273–8.
107. Dai Y, Lu L, Hou J, Yang X, Li H, Yang Y, et al. Intratympanic methylprednisolone perfusion as a salvage treatment for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol*. 2017;131(5):404–10.
108. Ahn JH, Han MW, Kim JH, Chung JW, Yoon TH. Therapeutic effectiveness over time of intratympanic dexamethasone as

- salvage treatment of sudden deafness. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(2):128–31.
109. Dispenza F, De Stefano A, Costantino C, Marchese D, Riggio F. Sudden sensorineural hearing loss: Results of intratympanic steroids as salvage treatment. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2013;34(4):296–300.
  110. Dallan I, Fortunato S, Casani AP, Panicucci E, Berrettini S, Lenzi R, et al. Intratympanic methylprednisolone as first-line therapy in sudden sensorineural hearing loss: preliminary results from a case-control series. *J Laryngol Otol.* 2011;125(10):1004–8.
  111. Weiss D, Böcker AJ, Koopmann M, Savvas E, Borowski M, Rudack C. Predictors of hearing recovery in patients with severe sudden sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2017;46(1):27.
  112. Nakagawa T, Yamamoto M, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, et al. Prognostic impact of salvage treatment on hearing recovery in patients with sudden sensorineural hearing loss refractory to systemic corticosteroids: A retrospective observational study. *Auris Nasus Larynx.* 2016;43(5):489–94.
  113. Zhou Y, Zheng H, Zhang Q, Campione PA. Early transtympanic steroid injection in patients with “poor prognosis” idiopathic sensorineural sudden hearing loss. *Orl.* 2011;73(1):31–7.
  114. Kim YH, Park KT, Choi BY, Park MH, Lee JH, Oh SH, et al. Early combination treatment with intratympanic steroid injection in severe to profound sudden sensorineural hearing loss improves speech discrimination performance. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2012;269(10):2173–8.
  115. Gouveris H, Selivanova O, Mann W. Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of

- idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2005;262(2):131–4.
116. Erdur O, Kayhan FT, Cirik AA. Effectiveness of intratympanic dexamethasone for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(6):1431–6.
  117. Zanetti D, Berardino F Di, Nassif N, Oscar L, Zinis R De. Intratympanic steroid delivery by an indwelling catheter in refractory severe sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx*. 2017;
  118. Gianoli GJ, Li JC. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2001;125(3):142–6.
  119. García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Millán I, Górriz C, Trinidad A, Arellano B, et al. Sudden presentation of immune-mediated inner ear disease: Characterization and acceptance of a cochleovestibular dysfunction. *J Laryngol Otol*. 2003;117(10):775–9.
  120. Garcia-Berrocal JR, Trinidad A, Ramirez-Camacho R, Lobo D, Verdaguer M, Ibanez A. Immunologic work-up study for inner ear disorders: looking for a rational strategy. *Acta Otolaryngol*. 2005 Aug;125(8):814–8.
  121. Cvorovic L, Deric D, Probst R, Hegemann S. Prognostic model for predicting hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc [and] Eur Acad Otol Neurotol*. 2008 Jun;29(4):464–9.
  122. Shaia FT, Sheehy JL. Sudden sensori-neural hearing impairment: a report of 1,220 cases. *Laryngoscope*. 1976 Mar;86(3):389–98.

123. Ceylan A, Celenk F, Kemaloglu YK, Bayazit YA, Goksu N, Ozbilen S. Impact of prognostic factors on recovery from sudden hearing loss. *J Laryngol Otol.* 2007 Nov;121(11):1035–40.
124. Mamak A, Yilmaz S, Cansiz H, Inci E, Guclu E, Derekoylu L. A study of prognostic factors in sudden hearing loss. *Ear Nose Throat J.* 2005;84(10):641–4.
125. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol.* 1996 Jul;17(4):529–36.
126. Ryu IY, Park SH, Park EB, Kim HJ, Kim SH, Yeo SG. Factors prognostic of season-associated sudden sensorineural hearing loss: A retrospective observational study. *J Audiol Otol.* 2017;21(1):44–8.
127. Narozny W, Kuczkowski J, Kot J, Stankiewicz C, Sicko Z, Mikaszewski B. Prognostic Factors in Sudden Sensorineural Hearing Loss: Our Experience and a Review of the Literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(7):553–8.
128. Marcucci R, Alessandrello Liotta A, Cellai AP, Rogolino A, Berloco P, Leprini E, et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):929–34.
129. García Callejo FJ, Laporta Marín P, De Paula Vernetta C, Ramírez Sabio J, Montoro Santa Elena MJ, Marco Algarra J. Blood viscosity modifications in patients with presbycusis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;55(8):356–63.
130. García-Callejo FJ, Marco-Algarra J, Pla-Gil I, Monzó-Gandía R, Juantegui-Azpilicueta M, Martínez-Beneyto P.

- Deformabilidad eritrocitaria patológica en pacientes con sordera súbita. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012;63(4):249–57.
131. García Callejo FJ, Orts Alborch MH, Morant Ventura A, Marco Algarra J. Sordera súbita neurosensorial, síndrome de hiperviscosidad sanguínea y diabetes mellitus. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2002;53(3):221–4.
  132. García Callejo FJ, De Paula Vernetta C, Platero Zamarreño A, Orts AM, Velert Vila MM, Morera Pérez C, et al. Blood viscosity profile in rapidly progressive sensorineural hearing loss with positive Western-blot. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006;57(2):90–5.
  133. Capaccio P, Cuccarini V, Ottaviani F, Fracchiolla NS, Bossi A, Pignataro L. Prothrombotic gene mutations in patients with sudden sensorineural hearing loss and cardiovascular thrombotic disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118(3):205–10.
  134. Danielides V, Nousia C-S, Bartzokas A, Lolis CJ, Kateri M, Skevas A. Weather conditions and sudden sensorineural hearing loss. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2002;2(1):2.
  135. Vijayendra H, Buggaveeti G, Parikh B, Sangitha R. Sudden Sensorineural Hearing Loss: An Otologic Emergency. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;64(1):1–4.
  136. De MWYG, Auditiva R, Corticoterapia T. Titulación de anticuerpos anticocleares mediante. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004;463–9.
  137. Lobo D, López FG, García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. Diagnostic tests for immunomediated hearing loss: a systematic review. *J Laryngol Otol.* 2008;122(6):564–73.
  138. Park S-N, Yeo SW, Park K-H. Serum heat shock protein 70 and its correlation with clinical characteristics in patients with

- sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2006;116(January):121–5.
139. Fasano T, Pertinhez TA, Tribi L, Lasagni D, Pilia A, Vecchia L, et al. Laboratory assessment of sudden sensorineural hearing loss: A case-control study. *Laryngoscope*. 2017;127(10):2375–81.
  140. Gross M, Eliashar R, Ben-Yaakov A, Ulmansky R, Elidan J. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin, anti-beta2-glycoprotein-1, and anti-heat shock protein-70 autoantibodies in sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol*. 2008;13(4):231–8.
  141. García Callejo FJ, de Paula Vernetta C, Sebastián Gil E, Marco Algarra J. Changes on blood filterability in patients with fluctuant hearing loss. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006;57(4):196–8.
  142. García Callejo FJ, Costa Alcácer I, de Paula Vernetta C, Marco Algarra J. Sudden bilateral deafness after measles, mumps and rubella vaccination. *An Pediatr*. 2005;62(5):482–3.
  143. Garcia Berrocal JRG, Ramirez-Camacho R, Portero F, Vargas JA. Role of viral and Mycoplasma pneumoniae infection in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(7):835–9.
  144. Pino Rivero V, Trinidad Ruíz G, Marcos García M, Montero García C, González Palomino A, Pantoja Hernández CG, et al. Estudio estadístico y resultados clínicos de la comparación de dos protocolos diferentes en el tratamiento de la hipoacusia brusca. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2005;56(2):63–7.
  145. López G M, Lanas V A, Albertz A N, Piemonte L P, Vergara P I. Etiología viral de la hipoacusia sensorineural súbita: ¿Mito o realidad? TT - Viral etiology of sensorineural sudden deafness:

- Myth or reality? *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello*. 2011;71(3):215–22.
146. Lazarini PR, Camargo ACK. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Etiopathogenic aspects. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(4):554–61.
  147. Filipo R, Attanasio G, Russo FY, Viccaro M, Mancini P, Covelli E. Intratympanic steroid therapy in moderate sudden hearing loss: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Laryngoscope*. 2013;123(3):774–8.
  148. Kampfner D, Anagiotos A, Luers JC, Hüttenbrink KB, Preuss SF. Analysis of 101 patients with severe to profound sudden unilateral hearing loss treated with explorative tympanotomy and sealing of the round window membrane. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(8):2145–52.
  149. Lee JD, Park MK, Lee C-K, Park KH, Lee BD. Intratympanic Steroids in Severe to Profound Sudden Sensorineural Hearing Loss as Salvage Treatment. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2010;3(3):122.
  150. Jo S-Y, Lee S, Eom T-H, Jeun E-S, Cho H-H, Cho Y-B. Outcomes of Severe to Profound Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015;8(3):206–10.
  151. Labatut T, Daza MJ, Alonso A. Intratympanic steroids as primary initial treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: The Hospital Universitario Ramón y Cajal experience and review of the literature. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(11):2823–32.
  152. Echegaray PS, Barberán MT. Hipoacusia neurosensorial súbita. Infiltración corticoidea intratimpánica. 2009;24(1).

153. Inoue DP, Bogaz EA, Barros F, Oliveira P de N. Comparison of hearing recovery criteria in sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(3):42–8.
154. Nagaoka J, Anjos MF Dos, Takata TT, Chaim RM, Barros F, De Penido NO. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Evolution in the presence of hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemias. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76(3):363–9.
155. Ulu S, Ulu MS, Ahsen A, Yucedag F, Aycicek A, Celik S. Increased levels of mean platelet volume: A possible relationship with idiopathic sudden hearing loss. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2013;270(11):2875–8.
156. Furuhashi A, Matsuda K, Asahi K, Nakashima T. Sudden deafness: long-term follow-up and recurrence. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002;27(6):458–63.
157. Kallinen J, Laurikainen E, Bergroth L, Grénman R. A follow-up study of patients suffering from sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2001;121(7):818–22.
158. Arslan N, Oguz H, Demirci M, Safak MA, Islam A, Kaytez SK, et al. Combined intratympanic and systemic use of steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2011 Apr;32(3):393–7.
159. Okada M, Hato N, Nishio S, Kitoh R, Ogawa K, Kanzaki 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.
160. Kakehata S, Sasaki A, Oji K, Futai K, Ota S, Makinae K, et al. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otol Neurotol.* 2006;27(5):604–8.



161. Sakata T, Esaki Y, Yamano T, Sueta N, Nakagawa T. A comparison between the feeling of ear fullness and tinnitus in acute sensorineural hearing loss. *Int J Audiol*. 2008;47(3):134–40.
162. Fujimoto C, Egami N, Kinoshita M, Sugawara K, Yamasoba T, Iwasaki S. Involvement of vestibular organs in idiopathic sudden hearing loss with vertigo: An analysis using oVEMP and cVEMP testing. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(5):1033–8.
163. Arjun D, Neha G, Surinder K S, Ravi K. Sudden Sensorineural Hearing Loss; Prognostic Factors. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2015 Sep;27(82):355–9.
164. Hikita-Watanabe N, Kitahara T, Horii A, Kawashima T, Doi K, Okumura SI. Tinnitus as a prognostic factor of sudden deafness. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(1):79–83.
165. An YH, Yu KK, Kwak MY, Yoon SW, Shim HJ. Prognostic factors for the outcomes of intratympanic dexamethasone in the treatment of acute subjective tinnitus. *Otol Neurotol*. 2014;35(8):1330–7.
166. Bogaz EA, Maranhão AS de A, Inoue DP, Suzuki FA de B, Penido N de O. Variables with prognostic value in the onset of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(5):520–6.
167. Junicho M, Fushiki H, Aso S, Watanabe Y. Prognostic value of initial electronystagmography findings in idiopathic sudden sensorineural hearing loss without vertigo. *Otol Neurotol*. 2008;29(7):905–9.
168. Kitahara T, Takeda N, Nishiike S, Okumura SI, Kubo T. Prognosis of inner ear periphery and central vestibular plasticity in sudden deafness with vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114(10):786–91.

169. Sano H, Okamoto M, Ohhashi K, Ino T, Iwasaki S, Ogawa K. Self-Reported Symptoms in Patients With Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol*. 2013;34(8):1405–10.
170. Dallan I, Fortunato S, Casani AP, Bernardini E, Sellari-Franceschini S, Berrettini S, 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(8):669–73.
171. Iwasaki S, Sano H, Nishio S, Takumi Y, Okamoto M, Usami SI, et al. Hearing handicap in adults with unilateral deafness and bilateral hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013;34(4):644–9.
172. Sano H, Okamoto M, Ohhashi K, Iwasaki S, Ogawa K. Quality of life reported by patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013;34(1):36–40.
173. Carlsson P-I, Hall M, Lind K-J, Danermark B. Quality of life, psychosocial consequences, and audiological rehabilitation after sudden sensorineural hearing loss. *Int J Audiol*. 2011;50(2):139–44.
174. Battaglia A, Lualhati A, Lin H, Burchette R, Cueva R. 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(6):1091–8.
175. Canale A, Lacilla M, Giordano C, De Sanctis A, Albera R. The prognostic value of the otoacoustic emission test in low frequency sudden hearing loss. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2005;262(3):208–12.

176. Roman S, Aladio P, Paris J, Nicollas R, Triglia JM. Prognostic factors of sudden hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;61(1):17–21.
177. Ho HG, Lin HC, Shu MT, Yang CC, Tsai HT, Ahn JH, et al. A comparison between systemic and intratympanic steroid therapies as initial therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2017 Mar;137(1):410; 410.
178. Hu A, Parnes LS. Intratympanic steroids for inner ear disorders: A review. *Audiol Neurotol*. 2009;14(6):373–82.
179. Seggas I, Koltsidopoulos P, Bibas A, Tzonou A, Sismanis A. Intratympanic steroid therapy for sudden hearing loss: a review of the literature. *Otol Neurotol*. 2011;32(1):29–35.
180. Lavigne P, Lavigne F, Saliba I. Intratympanic corticosteroids injections: a systematic review of literature. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016;273(9):2271–8.
181. Conlin A, LS P. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: II. a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2007 Jun 1;133(6):582–6.
182. Ho HG, Lin HC, Shu MT, Yang CC, Tsai HT, Ho GM, et al. Effectiveness of Intratympanic Dexamethasone Injection in Sudden-Deafness Patients as Salvage Treatment. *Laryngoscope*. 2004;114(7):1184–9.
183. Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, et al. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. 2014;1–8.
184. Lee JJ, Jang JH, Choo OS, Lim HJ, Choung YH. Steroid intracochlear distribution differs by administration method:

- Systemic versus intratympanic injection. *Laryngoscope*. 2018;128(1):189–94.
185. Ahn JH, Yoo MH, Yoon TH, Chung JW. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? *Laryngoscope*. 2008;118(2):279–82.
  186. Alexander TH, Harris JP, Nguyen QT, Vorasubin N. Dose Effect of Intratympanic Dexamethasone for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss : 24 mg / mL Is Superior to 10 mg / mL. 2015;(9):1321–7.
  187. Suzuki H, Wakasugi T, Kitamura T, Koizumi H, Do BH, Ohbuchi T. Comparison of 2 and 4 Intratympanic Steroid Injections in the Treatment of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2018 Apr;127(4):235–40.
  188. Alzamil KS, Linthicum FHJ. Extraneous round window membranes and plugs: possible effect on intratympanic therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000 Jan;109(1):30–2.
  189. Plontke SK, Löwenheim H, Mertens J, Engel C, Meisner C, Weidner A, 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 the. *Laryngoscope*. 2009;119(2):359–69.
  190. López-González MA, Cambil E, Abrante A, López-Fernández R, Esteban F. Terapia sonora en sordera súbita. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2012;63(3):165–72.
  191. Okamoto H, Fukushima M, Teismann H, Lagemann L, Kitahara T, Inohara H, et al. Constraint-induced sound therapy

for sudden sensorineural hearing loss - Behavioral and neurophysiological outcomes. *Sci Rep.* 2014;4:1–8.

