UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
Luis Guillermo Ibarra Ibarra
ESPECIALIDAD EN:
Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

ASOCIACIÓN DE REACTANTES DE FASE AGUDA CON EL PRONÓSTICO EN HIPOACUSIA SÚBITA

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

P R E S E N T A:
Vervela Garcés Utermann

PROFESOR TITULAR
Dra. Olga Eugenia Beltrán Rodríguez Cabo

DIRECTOR DE TESIS
Dr. Mauricio González Navarro

Instituto Nacional de Rehabilitación
Luis Guillermo Ibarra Ibarra

DIRECCIÓN GENERAL
INR LGII
DIRECCION DE EDUCACION EN SALUD

Ciudad de México Junio 2023

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASOCIACIÓN DE REACTANTES DE FASE AGUDA CON EL PRONÓSTICO EN HIPOACUSIA SÚBITA

DRA. OLGA EUGENIA BELTRÁN RODRÍGUEZ CABO
PROFESOR TITULAR

DR. MAURICIO GONZÁLEZ NAVARRO
DIRECTOR DE TESIS

DRA. DANIELLA ALEJANDRA MONROY LLAGUNO
ASESOR DE TESIS

ASOCIACIÓN DE REACTANTES DE FASE AGUDA CON EL PRONÓSTICO EN HIPOACUSIA SÚBITA

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO

AGRADECIMIENTOS

A mi esposo, Sebastián. Decir Gracias es poco para describir todo lo que siento por haber contado con tu apoyo durante este camino, eres un pilar en mi vida. Cada uno de los retos que he tenido que superar para lograr esta meta habría sido más difícil sin tu compañía.
Mas que decir "**LO LOGRE**" puedo decir "**LO LOGRAMOS**".
Gracias por ser quien eres, te amo.

A la mujer que más admiro en el mundo, mi mamá, quien siempre me ha brindado su apoyo incondicional para poder cumplir todos mis objetivos personales y académicos. Gracias por enseñarme que incluso la tarea más grande se puede lograr si se hace un paso a la vez.

A mi padre, quien me enseñó que el mejor conocimiento que se puede tener es el que se aprende por sí mismo y quien me recuerda constantemente que llegamos a este mundo a ser felices.

Le agradezco muy profundamente a mi director de tesis, Dr. Mauricio González Navarro, por su dedicación y paciencia, sin sus palabras, correcciones precisas y tiempo dedicado a este trabajo no hubiese podido lograr llegar a esta instancia tan anhelada. Gracias por su guía y todos sus consejos, los llevaré grabados para siempre en la memoria en mi futuro profesional.

A mis maestros de residencia: Dra. Daniella Monroy, Dra. Marisol Caro del Castillo, Dra. Edna Carrillo, Dr. Laureano Palacio, Dra. María Isabel Pérez-López y Dr. Iván Schobert. Gracias por la paciencia, el cariño y hacerme sentir en casa.

A mis amigos, Ericka Solis, Alberto Mandujano, Michelle Marvin, Evelyn Gross, Paola Hernández, Nallely López y Karen Naranjo, por escucharme, apoyarme e impulsarme.

Finalmente quiero agradecerles a todos mis compañeros de residencia los cuales muchos de ellos se han convertido en mis amigos, cómplices y hermanos. Gracias por las horas compartidas, los trabajos realizados en conjunto y las historias vividas.

ÍNDICE

RESUMEN **7**

MARCO TEÓRICO **8**

ANTECEDENTES **17**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA **20**

JUSTIFICACIÓN **21**

HIPÓTESIS **22**

OBJETIVOS **23**

METODOLOGÍA **24**

RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO **33**

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD **34**

RESULTADOS **36**

DISCUSIÓN **44**

CONCLUSIONES **48**

REFERENCIAS **49**

ANEXO 1. LISTA DE FIGURAS **55**

ANEXO 2. LISTA DE TABLAS **56**

ANEXO 3. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO **57**

RESUMEN

La Hipoacusia Súbita (HS) es una emergencia otológica que afecta significativamente la calidad de vida de las personas que la presentan. Afecta 5-20 por cada 100 000 habitantes y su etiología se clasifica como idiopática. Estudios recientes dedicados a estudiar su fisiopatología se han enfocado en inflamación crónica, demostrando que la relación Neutrófilos/Linfocitos (RLN) y la razón PCR/Alb (CAR) demuestran la presencia de inflamación en HS y pueden llegarse a utilizar con fines pronósticos. El objetivo de este estudio fue determinar el grado de asociación entre los niveles séricos de reactantes de fase aguda con el desenlace audiométrico en HS. Se realizó un estudio prospectivo transversal con 22 casos con diagnóstico de HS y 22 controles. A quienes se tomó una muestra única de sangre donde se solicitó biometría hemática, VSG, química sanguínea, albúmina, PCR y tiempos de coagulación. En los casos se inició tratamiento con prednisona vía oral durante 10 días. Al terminar el tratamiento se realizó una audiometría de control. Se recabaron los datos demográficos, auditivos y laboratoriales de ambos grupos y se realizó un análisis estadístico de comparación entre casos y controles, así como entre los casos de acuerdo a su respuesta a tratamiento. Los pacientes con HS presentaron niveles mayores de triglicéridos y glucosa sérica. Se encontró la RLN significativamente más elevada el grupo sin respuesta a tratamiento, así como un peor desenlace audiométrico a mayor RLN. En conclusión, el aumento de los valores de la RLN en pacientes con HS sin respuesta a tratamiento indica la presencia de mayor grado inflamatorio en estos pacientes y podría considerarse uno de los nuevos parámetros potenciales para predecir el pronóstico audiométrico en HS.

Palabras Clave:

Hipoacusia Súbita

Inflamación crónica

Reactantes de fase aguda

Desenlace auditivo

MARCO TEÓRICO

La Hipoacusia Súbita (HS) es una emergencia otológica que afecta significativamente la calidad de vida de las personas que la presentan. Se define como una pérdida auditiva neurosensorial mayor o igual a 30 decibeles en tres frecuencias audiométricas consecutivas que se establece en un periodo de máximo 72 horas(1). Afecta aproximadamente 5-20 por cada 100 000 habitantes (2), sin embargo, se estima que la incidencia está subestimada, debido a que en algunos casos la hipoacusia mejora sin atención médica. A pesar de que puede afectar a personas de cualquier edad, los adultos entre la quinta y sexta década de vida presentan una mayor incidencia(3). Tiene predominio unilateral, únicamente el 2% la presenta de manera bilateral, o puede presentarse, raramente, de forma secuencial en el oído contralateral(4).

Se pueden considerar HS incompletas aquellas hipoacusias neurosensoriales que no cumplen estrictamente con los criterios audiométricos anteriormente mencionados, sin embargo, se establecen en el mismo periodo de tiempo(4).

La presentación clínica más frecuente es hipoacusia al despertar(5)y puede estar acompañada de acúfeno (41-69%), mareo (29-56%) y vértigo (hasta 60%)(6), este último es un síntoma de peor pronóstico para el desenlace auditivo.

Se debe recalcar que la etiología de la mayoría de las HS, a pesar de un amplio estudio de los pacientes, permanece indeterminada, por lo que se clasifica como idiopática(4,5). Es por esto que se han propuesto numerosas teorías acerca de su fisiopatología, las cuales se detallan a continuación. Actualmente las más aceptadas son la teoría infecciosa por causas virales y la teoría del compromiso vascular(4,5).

Teoría del compromiso vascular

La circulación coclear proviene de una única arteria, la arteria laberíntica, que a su vez, es una arteria terminal. Esto provoca que el oído interno sea muy susceptible a alteraciones circulatorias, por lo que se desarrolló la teoría del compromiso vascular. Las células cocleares tienen un alto índice metabólico y consecuentemente requieren de un aporte alto de oxígeno. Esto se traduce en que la tolerancia coclear a isquemia es muy limitada y el potencial de acción se ve afectado en episodios de anoxia a partir de 60 segundos. En oclusiones vasculares parciales, causantes de hipoxia, a partir de 30 minutos las células ciliadas, las células ganglionares y el ligamento espiral se ven afectados, además se presenta pérdida neuronal y alteración leve de la membrana tectoria. Cuando el flujo sanguíneo se reestablece, el daño celular suele ser irreversible. Después de 60 minutos de obstrucción no hay recuperación de la función coclear y después de 6 meses se presenta invasión de tejido fibroso y óseo.

Aunque esto explicaría el desarrollo de HS en pacientes con alteraciones vasculares, si la HS fuera causada únicamente por una enfermedad vascular, se podría entonces considerar que los factores de riesgo de los pacientes para HS y enfermedades vasculares serían los mismos, sin embargo, no es así. En las causas vasculares, la alteración podría encontrarse en la pared de los vasos sanguíneos, como es en el caso de arteritis, espasmos vasculares; o intravascular, como en embolia gaseosa o grasa, policitemia, hiperviscosidad (macroglobulinemia de Wäldestrom) y anemia de células falciformes (7). En estos casos el daño coclear se produciría secundario a hipoxia o anoxia y podría ocurrir por tres diferentes mecanismos: oclusión vascular permanente, oclusión vascular temporal o disminución del flujo vascular coclear. La oclusión total o permanente de la arteria laberíntica causaría anoxia y consecuentemente necrosis de las membranas laberínticas, fibrosis y osificación del oído interno, lo que justificaría la hipoacusia, pero no la recuperación auditiva posterior. Además, la presencia de fibrosis o proliferación ósea, rara vez ha sido documentada en

estudios histopatológicos y/o imagenológicos de pacientes con HS, lo que le resta credibilidad a esta teoría.

El flujo sanguíneo es inversamente proporcional a la viscosidad sanguínea, la cual depende del hematocrito, viscosidad sérica y agregación plaquetaria, sin embargo hasta nuestro conocimiento, no se ha estudiado la relación de los niveles de hematocrito con HS.

Teoría Autoinmune

McCabe en 1979 introdujo por primera vez el concepto de HS de etiología autoinmune(8), sin embargo, debido a la dificultad de documentar anatomo-patológicamente las alteraciones en el oído interno causadas por autoinmunidad en pacientes con HS, ésta es una de las teorías más controversiales.

Las enfermedades autoinmunes que cursan con anticuerpos contra antígenos en el oído interno, así como con la formación de complejos inmunes en la estría vascular, el saco y ducto endolinfático pueden ocasionar HS entre otras entidades otológicas. La HS de etiología autoinmune puede ocurrir sola (enfermedad de órgano específico) o asociada a una enfermedad sistémica (enfermedad no específica de órgano), como en el síndrome de Cogan, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Sjögren, síndrome de Behcet, granulomatosis con poliangeítis, entre otros(7,9,10).

La reacción inmunitaria en el oído interno provocada por vía endolinfática se caracteriza por la infiltración celular (inicialmente por macrófagos, seguidos por linfocitos T-cooperadores y, después de tres semanas, células T supresoras provenientes de la circulación sanguínea). Así mismo se presenta una reacción inflamatoria con aumento de anticuerpos locales y fluidos intracocleares, con consiguiente daño al oído interno (degeneración del ganglio espiral y la estría vascular, atrofia del órgano Corti y del conducto coclear y degeneración del saco endolinfático). Durante la respuesta secundaria, las células

endoteliales de la vena espiral del modiolo se activan, adquiriendo así la característica de un vaso endotelial diferenciado, y reclutan linfocitos de la circulación sanguínea(9).

A pesar de que la inmunidad del laberinto es similar a la del cerebro (la barrera hemato-laberíntica separa el laberinto de la circulación sanguínea, manteniendo las características iónicas dentro del ambiente coclear), la inmunidad del oído interno parece ser más inmunosensible, porque los antígenos presentes en la coclea estimulan rápidamente la inmunidad sistémica(9). Esta puede ser una explicación que justifique, a pesar de la pequeña masa antigénica y la vascularización, la posibilidad de que un trastorno autoinmune cause HS.

Teoría de la Ruptura de membrana

En 1986, Kohut et al. y Kamerer et al. en 1987(11) describieron la presencia de una fístula laberíntica que provocaba microfisuras entre el nicho de la ventana redonda y la ámpula del canal semicircular posterior, lo que consecuentemente causaba una ruptura de la membrana de Reissner, mezcla de peri- con endolinfa, y finalmente, hipofunción coclear(12), sin embargo, estos hallazgos han sido inconsistentes, estudios realizados por Schuhknecht y Donovan en 1986(11,12) no observaron estas rupturas, por lo que esta teoría no ha sido comprobada.

Teoría Viral

La infección viral se considera una de las principales causas de HS, debido a la amplia asociación con los hallazgos histológicos en hueso temporal, seroconversiones de títulos virales específicos, y en menor grado, pero no menos importante, la asociación temporal con antecedentes recientes de rinosinusitis, faringitis u otra enfermedad viral previa. Las infecciones agudas de las vías respiratorias superiores pueden llegar al oído interno por diseminación hematógena (a través de la estría vascular).

Los virus que se han relacionado con HS (principalmente Herpesvirus como Herpes simple, Herpes zóster, citomegalovirus y Epstein-Barr) tienen una amplia distribución en el cuerpo humano, además de afinidad por el tejido nervioso y pueden causar daño al oído interno durante una primoinfección o una reactivación de una infección latente, por lo que no siempre provocan síntomas y pueden presentarse como una infección sublínica (13). Específicamente en HSV y Herpes Zóster, se estima que al tratarse de virus neurotrópicos, producen daño directamente a nivel neuronal, en la cóclea, generando una cocleítis viral, o a nivel central. El sarampión genera daño directo en la estría vascular y el órgano de Corti(14).

En HS de etiología viral no siempre es posible establecer una relación causal directa con el virus, ya que los títulos de anticuerpos pueden no estar significativamente alterados, como sucede en la reactivación de infecciones latentes. Además, aunque se logre establecer la presencia de una infección viral o bacteriana en el paciente, no es posible demostrar que ese microoganismo sea el responsable, en ese momento de la HS. Aún así, las lesiones estructurales encontradas en los huesos temporales de pacientes con HS son muy características y similares a las encontradas en los huesos temporales afectados por una infección viral (lesiones principalmente en el órgano de Corti con disminución del número de las células ganglionares y fibras nerviosas, lesión de la membrana tectoria; y en menor grado, lesión en la estría vascular), lo que soporta esta teoría(12,15,16).

Menos frecuentemente la HS de origen infeccioso se ha asociado a algunas bacterias como *Borrelia brugdorferi* (causante de enfermedad de Lyme) y *Treponema pallidum* (causante de otosífilis).

Abordaje Diagnóstico

Los pacientes con sospecha clínica de HS deben ser atendidos urgentemente, se requiere descartar causas de hipoacusias conductivas y confirmar que se trate de una hipoacusia neurosensorial. Inicialmente se debe realizar una exploración física otorrinolaringológica completa, con otoscopía y acumetría para descartar causas conductivas de hipoacusia, como otocerosis, presencia de cuerpo extraño en el conducto auditivo externo, otitis media con derrame, otitis media crónica colesteatomatosa etc., así como una exploración neurológica para descartar etiologías neurológicas como accidentes cerebrovasculares en el territorio de la arteria cerebelosa anteroinferior (AICA por sus siglas en inglés) que puede debutar con hipoacusia de inicio súbito. En cuanto se descartan estas dos entidades, se debe realizar de manera urgente una audiometría tonal registrando las frecuencias de 250 – 8 000 Hz, tomando como el promedio de tonos puros (PTA por sus siglas en inglés, *Pure Tone Average*) la media de las frecuencias 0.5, 1, 2 y 4 kHz. y logoaudiometría determinando el umbral de recepción verbal (URV) y la máxima discriminación fonémica (Dmax).

Otras pruebas audiológicas, como potenciales auditivos evocados, emisiones otoacústicas, audiometría de altas frecuencias, así como pruebas vestibulares como VEMPS o VNG son opcionales y pueden aportar al pronóstico de la recuperación(17).

En todos los casos de HS se recomienda realizar una resonancia magnética cerebral (RM) contrastada, preferentemente dentro de las primeras dos a cuatro semanas del diagnóstico(18). Este estudio se solicita con el objetivo de descartar una causa definida de HS (tumores del ángulo pontocerebeloso, del conducto auditivo interno o del oído interno; principalmente Schwannomas vestibulares, causantes del 2% de las HS) o proporcionar información de una enfermedad subyacente causante de esta entidad (enfermedades neurodegenerativas desmielinizantes y accidentes cerebrovasculares)(18).

Las estudios serológicos se utilizaban anteriormente para descartar una causa bioquímica, metabólica, hematológica, infecciosa o autoinmune de la HS así como factores que

contraindiquen el tratamiento con corticoesteroides(19,20)sin embargo, la última actualización de la guía de práctica clínica de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (AAOHS por sus siglas en inglés) hace una recomendación en contra de utilizar estos de rutina, ya que raramente contribuyen a establecer la etiología de la enfermedad y únicamente incrementan costos, generan mayor ansiedad en el paciente y pueden relacionarse con errores diagnósticos relacionados a falsos positivos o negativos(1).

Se han establecido diferentes factores relacionados con peor desenlace auditivo, dentro de estos se incluyen edad avanzada, retraso en iniciar el tratamiento, algunos síntomas asociados como vértigo, asociación con otras enfermedades (especialmente enfermedades cardiovasculares) así como la profundidad de la HS(19,21).

Tratamiento

El tratamiento de primera línea de HS consiste en esteroides sistémicos, por su gran potencial antiinflamatorio. Generalmente se utiliza prednisona vía oral a dosis de 1mg/kg/día (dosis máxima 80 mg/día) por 7-14 días, con posterior dosis reducción(1).En oídos únicos o con vértigo incapacitante asociado se puede ofrecer tratamiento intravenoso durante cinco días con megadosis de 500mg/día de corticoides seguida de tratamiento vía oral convencional(22). En todos los casos donde se indique esteroide sistémico se debe de vigilar de manera estrecha la aparición de efectos secundarios de los mismos como acné, visión borrosa, insomnio, hipertensión, aumento de apetito, aumento de peso, aumento del crecimiento del vello facial, menor resistencia a infecciones, debilidad musuclar, nerviosismo, osteoporosis, irritación gastrointiestinal, cambios de humor, edema facial, retención de líquidos, hiperglicemia y/o descontrol diabético. El tratamiento habitual con esteroide vía oral es el tratamiento que ha mostrado mejores resultados, sin embargo, sólo

está indicado en las primeras 6 semanas desde el inicio de la hipoacusia (idealmente dentro de los primeros 14 días), esto debido a que después de 6 semanas de iniciado el cuadro no se ha reportado mejoría con este tratamiento. Algunos pacientes con ciertas patologías, como diabetes descontrolada o insulino-dependiente, glaucoma, tuberculosis, hipertensión de difícil control, úlcera péptica y reacciones psiquiátricas previas al uso de corticoides, pueden no ser considerados candidatos para recibir esteroides sistémicos, pudiendo optar por esteroide (dexametasona) infiltrado intratimpánicamente, sin embargo, hasta ahora no existe un consenso acerca de la frecuencia ni la dosis de las infiltraciones recomendadas. Dentro de las primeras dos semanas posteriores al inicio de HS se recomienda, en caso de contar con el recurso, agregar al tratamiento inicial oxigenoterapia en cámara hiperbárica(1).

En los casos en los cuales no se haya iniciado a tiempo esteroide vía oral o ante un fracaso del tratamiento inicial, se pueden utilizar infiltraciones intratimpánicas con dexametasona y sesiones con cámara hiperbárica como tratamiento de “rescate”, siempre y cuando estas opciones de tratamiento no se hayan utilizado previamente.

El uso de antiviral es controversial, la AAOHS en la última actualización de la guía de práctica clínica de HS hizo una recomendación en contra de su uso, al igual que para la prescripción de rutina de trombolíticos, vasodilatadores y sustancias vasoactivas en HS(1).

Con el objetivo de valorar el desenlace auditivo y poder identificar a los pacientes que se beneficien de rehabilitación auditiva, se recomienda realizar estudios audiométricos de control al terminar el tratamiento y nuevamente después de seis meses; esto debido a que se han reportado mejorías auditivas hasta después de seis meses de iniciado el cuadro(1). Además, el control audiométrico a los 6 meses resulta importante en algunos casos para poder evaluar posibles etiologías que se puedan manifestar mucho después del inicio de la HS, como por ejemplo enfermedad de Menière. La respuesta a tratamiento se clasifica de

acuerdo con los criterios de Siegel(23), los cuales establecen el grado de recuperación auditiva de acuerdo al PTA final o a la mejoría auditiva en dB posterior al tratamiento. Los criterios de Siegel se detallen en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios de Siegel.

Tipo	Evaluación	Explicación
1	Recuperación completa	Audición final con un PTA<25 dB, independientemente de los decibeles ganados.
2	Recuperación parcial	Mejoría >15 dB y PTA final entre 25-45 dB.
3	Mejoría leve	Mejoría es >15 dB y PTA final >45 dB.
4	Sin mejoría	Mejoría es <15 dB.

PTA: media entre 0.5, 1, 2 y 4 kHz.

ANTECEDENTES

Estudios recientes dedicados a estudiar la fisiopatología de HS se han enfocado en la inflamación crónica, debido a que, si bien como se ha explicado anteriormente, se desconoce la etiología de la HS, ésta se ha relacionado a estados inflamatorios crónicos(24). La inflamación crónica aumenta el riesgo de isquemia, causando aterogénesis y alteraciones microvasculares. Como se comentó anteriormente, la cóclea es particularmente susceptible a la hipoxia debido a su vascularidad dependiente de una única arteria (la arteria laberíntica) y al alto consumo de oxígeno de sus células. Por lo tanto, se sospecha que la inflamación crónica en el oído interno puede generar estos cambios, los cuales posiblemente estén íntimamente relacionados a la fisiopatología de la HS, lo que apoya la teoría del compromiso vascular.

Dado el acceso limitado a la cóclea y la dificultad para obtener muestras de tejido, se han estudiado procesos inflamatorios sistémicos utilizando sangre periférica para monitorizar posibles mecanismos patogénicos de HS.

Recientemente se ha estudiado la relación Neutrófilos/Linfocitos (RLN) en enfermedades con inflamación crónica, ya que el recuento de neutrófilos refleja la inflamación, y el de linfocitos refleja el estrés y el estado general de nutrición. Por lo tanto, se ha establecido a la RLN como un marcador inflamatorio útil para predecir resultados clínicos adversos en oncología(25,26)cardiología (síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardiaca y procedimientos de revascularización coronaria) (27–29)y enfermedades inflamatorias (Alzheimer, colitis ulcerosa y la apendicitis)(30,31). Así mismo se ha establecido que en HS se puede llegar utilizar como pronóstico(32,33).

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un marcador inespecífico de inflamación, el cual se encuentra elevado entre el 1.5-77% de personas con HS(34). En HS se han realizado estudios donde relacionan valores de VSG >30 con peor pronóstico, sin embargo,

no se aclara más acerca de la relación de este reactante de fase aguda con el desenlace auditivo en HS(35). La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda que se puede utilizar con fines pronósticos en algunas infecciones, así como para valorar la eficacia del tratamiento particularmente en etapas iniciales de infección, ya que el valor de PCR se correlaciona con la severidad de la inflamación. La albúmina (Alb) es una proteína "de fase aguda negativa", debido a que su valor disminuye en estados de inflamación aguda, esencialmente disminuye en estado de inflamación crónica y desnutrición. La determinación de Alb sérica además del valor de PCR puede ser pronóstico tanto en estados de inflamación a corto y largo plazo. Se ha demostrado que los valores de la relación PCR/Alb (CAR) tienen un factor predictivo pronóstico en varias condiciones inflamatorias y tumorales. Específicamente en HS se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles en Brasil, donde se evidenció que la CAR demuestra la presencia de inflamación en HS y puede ser un indicador ponóstico; sus niveles se encontraron significativamente más elevados en pacientes con HS que en individuos sanos, los casos sin respuesta a tratamiento también presentaron niveles mayores comparados con aquellos que respondieron, sin embargo, esta última diferencia no fue significativa. El estudio concluye que la CAR puede utilizarse para determinar la gravedad de la inflamación en HS, ya que es una prueba poco costosa y se puede calcular fácilmente, sin embargo, se requieren estudios prospectivos, controlados y multicéntricos para determinar si se puede utilizar como pronóstico en HS(35).

Otro reactante de fase aguda, fibrinógeno plasmático, es una proteína de la coagulación que se aumenta en condiciones inflamatorias En numerosos estudios, la relación fibrinógeno/albúmina (FAR) se determinó como un marcador pronóstico de la gravedad de varias enfermedades. En Brasil se realizó recientemente otro estudio con el objetivo de establecer la relación entre FAR y pronóstico pobre en HS(36). Su conclusión fue que una relación FAR elevada (punto de corte 76.08) en pacientes con HS indica mal pronóstico.

Los factores de riesgo para enfermedad vascular cerebral como hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia y diabetes mellitus tipo 2, también han sido estudiados en HS idiopática, sin embargo, los resultados no han sido concluyentes, existiendo estudios que los establecen como factores de riesgo(5) y otros que no encuentran asociación(37).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que, como se ha explicado anteriormente, es en la minoría de los casos de HS donde se establece la etiología de la misma, difícilmente se puede individualizar el tratamiento y se indica prednisona VO con el esquema previamente mencionado, sin embargo, es difícil establecer qué pacientes se benefician de indicar un tratamiento más intensivo con infiltraciones intratimpánicas y cámara hiperbárica desde el inicio.

Si pudiéramos establecer qué marcadores séricos (reactantes de fase aguda, niveles de lípidos o glucosa sérica) se relacionan con una peor respuesta a tratamiento y consecuentemente un peor desenlace auditivo, podríamos identificar desde el primer contacto con el paciente en urgencias, quienes cuentan con estos factores bioquímicos relacionados con peor desenlace auditivo y sugerir un tratamiento inicial más intensivo, agregando al esteroide oral, esteroide intratimpánico y oxigenoterapia en cámara hiperbárica, para así mejorar la probabilidad de una adecuada respuesta a tratamiento. Así mismo, en el caso de establecerse dicha relación, se abriría camino a investigación de nuevas líneas de tratamiento enfocadas en marcadores séricos.

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra” es un centro de referencia para pacientes con HS. Es importante conocer las características epidemiológicas de nuestros pacientes, así como los resultados audiométricos que obtienen con el tratamiento de primera línea (esteroide sistémico).

Mundialmente se están estudiando marcadores inflamatorios séricos como probables marcadores de pobre respuesta a tratamiento, con un posible involucro en la fisiopatología de la enfermedad. Determinar la relación entre los marcadores y el desenlace auditivo permitirá individualizar con mayor precisión el tratamiento de los pacientes para una recuperación satisfactoria así como abrir puertas para investigaciones sobre la fisiopatología de esta enfermedad.

HIPÓTESIS

Los valores de los reactantes de fase aguda (FAR, CAR, RLN, RPL) tendrán una asociación estadísticamente significativa con el desenlace audiométrico medido por la diferencia entre el PTA al diagnóstico y el PTA al terminar el tratamiento (delta PTA) en pacientes con HS.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar el grado de asociación entre los niveles séricos de reactantes de fase aguda (FAR, CAR, RLN, RPL) con el desenlace audiométrico medido por la diferencia entre el PTA al diagnóstico y el PTA al terminar el tratamiento (delta PTA) en pacientes con HS.

Objetivos específicos

- Determinar la diferencia en niveles séricos de reactantes de fase aguda (FAR, CAR, RLN, RPL) entre individuos sanos y pacientes con HS.
- Determinar si las alteraciones en niveles séricos de reactantes de fase aguda (FAR, CAR, RLN, RPL), albúmina, niveles de lípidos séricos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) y componentes de biometría hemática (plaquetas, linfocitos, neutrófilos, monocitos) se relacionan con el PTA inicial en HS.
- Determinar la diferencia en niveles de lípidos séricos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) y componentes de biometría hemática (plaquetas, linfocitos, neutrófilos, monocitos) entre individuos sanos y pacientes con HS.

METODOLOGÍA

Diseño del Estudio

- Estudio prospectivo transversal observacional.

Universo de trabajo

- Pacientes valorados en el servicio de otorrinolaringología en el INR, con primer contacto en urgencias, preconsulta o consulta externa, con diagnóstico de hipoacusia súbita.

Definición del grupo control

- Individuos sanos voluntarios que acepten libremente participar en el protocolo, pareados por edad y sexo de acuerdo a grupo de casos, sin patologías inflamatorias o infecciosas en las últimas dos semanas (infecciones respiratorias, gastrointestinales, genitourinarias, etc), sin aplicación de vacunas recientes y sin enfermedades otológicas.

Tamaño de la muestra

- Se realizó un cálculo de muestra utilizando la fórmula para establecer una correlación con un valor con un valor alfa de 95% y un poder de 80%, esperando un valor R de 0.5 donde se obtuvo una muestra de 23 pacientes y sus controles, para obtener un total de 46, de acuerdo a las fórmulas de Hulley. Designing Clinical Research: an epidemiologic approach. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins.

Criterios de la Muestra

Criterios de Inclusión	- Pacientes adultos mayores de 18 años. - Sexo indistinto. - Pacientes con hipoacusia súbita de máximo 1 mes de evolución. - Firma de consentimiento informado.
Criterios de eliminación	- Falta de apego al tratamiento. - Pérdida de seguimiento del paciente. - Ausencia de algún estudio audiológico (expediente incompleto).
Criterios de exclusión	- Haber recibido previo a la toma de muestra tratamiento para la HS con esteroide sistémico, debido a que puede alterar los parámetros sanguíneos. - Enfermedad infecciosa, nutricional y/o inflamatoria que altere parámetros sanguíneos - Enfermedad otológica que pueda alterar la audición

Métodos

Al identificar pacientes con probable hipoacusia súbita, se realizó una exploración física otorrinolaringológica (que incluyó acumetría) para descartar causas de hipoacusia conductiva y se realizaron estudios audiométricos para confirmar el diagnóstico de HS.

El estudio de la función auditiva se realizó con una audiometría tonal y vocal en un audiómetro calibrado marca Interacoustics y una cabina sonoamortiguada evaluando

frecuencias auditivas de 250 a 8,000. El parámetro usado como desenlace primario es el promedio de tonos audibles (PTA por sus siglas en inglés *Pure Tone Average*), que incluye las frecuencias 0.5, 1, 2 y 4 kHz.

Posteriormente si se consideró que el paciente cumplía con criterios de inclusión, se le invitó a participar de manera voluntaria, extendiéndole el consentimiento informado. Se le tomó una muestra sanguínea y se procesó biometría hemática, VSG, química sanguínea de tres elementos, albúmina, PCR y tiempos de coagulación. Posteriormente se inició tratamiento con esteroide oral (especificado más adelante).

La toma de muestra sanguínea se realizó con la siguiente técnica: se colocó cómodamente al paciente (sentado o acostado) con el brazo extendido sobre una superficie plana, de manera que la mano estaba más baja que el codo y seleccionó la vena teniendo en cuenta el estado de éstas, la cantidad de sangre necesaria y la edad del paciente. Se desinfectó la zona con clorhexidina en solución acuosa o alcohólica al 2%, o alcohol de 70% con movimientos circulares, comenzando en el punto de venopunción y hacia fuera. Se dejó secar 2 minutos con clorhexidina en solución acuosa al 2%, y unos 30 segundos en el resto. Realizó la higiene de las manos y se colocó los guantes limpios no estériles. Colocó el compresor 8-10 cm por encima del lugar elegido, utilizando una presión suficiente para causar estasis venosa, pero no para causar dolor, malestar o molestias, ni dificultar o detener la circulación arterial (el pulso arterial debía permanecer palpable). El compresor no se mantuvo durante más de 1 minuto, si se precisó más tiempo para realizar la extracción, el compresor se retiró y volvió a colocarse tras 3 minutos de espera. Introdujo la aguja en la vena con el bisel hacia arriba en dirección contraria al flujo de sangre, en ángulo de 20-30º. En caso de dos intentos fallidos, recurrió a alguien con mayor experiencia para tomar la muestra. Una vez llenos los tubos, se agitaron suavemente 4-6 veces aquellos que contienen anticoagulante. Se retiró el compresor antes de extraer la aguja de la vena y se aplicó un apósito sobre el sitio de punción, se retiró suavemente la aguja, sin girarla. Se solicitó al paciente que realizara moderada presión sobre el apósito durante 5-10 minutos. Se eliminó el material contaminado en recipientes adecuados, se retiró los guantes y realizó

lavado de manos. Posteriormente las muestras sanguíneas se enviaron a la brevedad posible al laboratorio, para ser procesadas.

Posterior a la toma de muestra de sangre se inició tratamiento con esteroide vía oral (prednisona) a dosis de 1 mg/kg al día (máximo 80 mg/día) durante 10 días, con posterior dosis reducción (disminuyendo 10 mg/día cada 3 días, hasta suspender), como es el estándar de tratamiento en nuestra institución.

Al terminar el tratamiento se realizó nuevamente una audiometría tonal y logoaudiometría de control y se dividieron los pacientes en dos grupos: grupo con respuesta a tratamiento (criterios de Siegel 1-3) y grupo sin respuesta a tratamiento (criterios de Siegel tipo 4).

Al contar con el número suficiente de casos (n=22) se inició con la recabación de controles, los cuales fueron pareados por edad y sexo. Se les invitó a participar voluntariamente a individuos sanos, a quienes se les realizará una historia clínica detallada, para establecer su estado y descartar la presencia de patologías inflamatorias o infecciosas en las últimas dos semanas (infecciones respiratorias, gastrointestinales, genitourinarias, etc) y excluir que hubieran sido vacunados en las últimas dos semanas o que contaran con alguna enfermedad otológica.

Posterior a establecer que cumplían con los criterios de inclusión para el grupo control mencionados previamente, se les tomó una muestra de sangre venosa mediante la misma técnica para obtener los mismos estudios.

Identificación y/o Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente al momento del estudio	Años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa continua

Sexo	Género al que pertenece el paciente	Femenino: género gramatical; propio de la mujer. Masculino: género gramatical, propio del hombre	Cualitativa nominal
Oído Afectado	Oído que presenta hipoacusia súbita	Derecho, izquierdo o bilateral	Cuantitativa discreta
Tiempo de evolución	Tiempo cronológico transcurrido desde el inicio de la hipoacusia súbita y el diagnóstico de la misma realizado en el servicio de otorrinolaringología del INR	Días cumplidos al momento del diagnóstico en nuestro servicio	Cuantitativa discreta
Factores de mal pronóstico	Presencia de algún factor de mal pronóstico en hipoacusia súbita	Vértigo Edad >40 años DM Hipoacusia profunda de oído afectado	Cualitativa nominal
PTA al diagnóstico	Promedio de tonos puros, calculado con el umbral auditivo en audiometría diagnóstica	Decibeles del PTA en audiometría diagnóstica	Cualitativa nominal

PTA post-tratamiento	Promedio de tonos puros (PTA) calculado con el umbral auditivo en audiometría posterior a tratamiento	Decibeles del PTA en audiometría de control post-tratamiento	Cualitativa nominal
Porcentaje de máxima discriminación fonémica al diagnóstico	Porcentaje máximo de fonemas que el usuario es capaz de entender y repetir correctamente	Porcentaje de máxima discriminación en audiometría diagnóstica	Cuantitativa discreta
Umbral de máxima discriminación fonémica al diagnóstico	Intensidad a la que se repiten correctamente el máximo porcentaje de fonemas que el usuario es capaz de repetir	Decibeles de máxima discriminación en audiometría diagnóstica	Cuantitativa discreta
Porcentaje de máxima discriminación fonémica post-tratamiento	Porcentaje máximo de fonemas que el usuario es capaz de entender y repetir correctamente.	Porcentaje de máxima discriminación en audiometría de control post-tratamiento	Cuantitativa discreta
Umbral de máxima discriminación fonémica al diagnóstico	Intensidad a la que se repiten correctamente el máximo porcentaje de fonemas que el usuario es capaz de repetir	Decibeles de máxima discriminación en audiometría de control post-tratamiento	Cuantitativa discreta

post-tratamiento			
PCR	Niveles séricos de proteína C reactiva	Niveles séricos de proteína C reactiva medidos en mg/dL	Cuantitativa continua
Albúmina	Niveles séricos de albúmina	Niveles séricos de albúmina medidos en mg/dL	Cuantitativa continua
Glucosa sérica	Niveles séricos de glucosa	Niveles séricos de glucosa medidos en mg/dL	Cuantitativa continua
Creatinina sérica	Niveles séricos de creatinina	Niveles séricos de creatinina medidos en mg/dL	Cuantitativa continua
Colesterol Total	Niveles séricos de colesterol total	Niveles séricos de colesterol total medidos en mg/dL	Cuantitativa continua
Colesterol LDL	Niveles séricos de colesterol LDL	Niveles séricos de colesterol LDL medidos en mg/dL	Cuantitativa continua
Colesterol HDL	Niveles séricos de colesterol HDL	Niveles séricos de colesterol HDL medidos en mg/dL	Cuantitativa continua

Triglicéridos	Niveles séricos de triglicéridos	Niveles séricos de triglicéridos medidos en mg/dL	Cuantitativa continua
VSG	Distancia que recorren los eritrocitos en una hora al descender en un tubo de ensayo, determinado por el método de Westergren	Distancia que recorren los eritrocitos en una hora al descender en un tubo de ensayo, se mide en mm/Hr	Cuantitativa continua
Leucocitos	Niveles de leucocitos séricos	Leucocitos séricos x 10^3	Cuantitativa continua
Hemoglobina	Niveles de hemoglobina en sangre	Niveles de hemoglobina en sangre medidos en g/dL	Cuantitativa continua
Hematocrito	Porcentaje del volumen de eritrocitos en la sangre total	Porcentaje del volumen de eritrocitos en sangre	Cuantitativa continua
Plaquetas	Niveles de plaquetas séricas	Niveles de plaquetas séricas medidas en K/uL	Cuantitativa continua
Linfocitos absolutos	Niveles de linfocitos séricos	Linfocitos x 10^3	Cuantitativa continua
Neutrófilos absolutos	Niveles de neutrófilos séricos	Neutrófilos x 10^3	Cuantitativa continua
Monocitos absolutos	Niveles de monocitos séricos	Monocitos x 10^3	Cuantitativa continua

Fibrinógeno	Niveles de fibrinógeno séricos	Fibrinógeno sérico medido en mg/dL	Cuantitativa continua
Relación fibrinógeno albúmina (FAR)	Correspondencia entre fibrinógeno y albúmina	Fibrinógeno sérico dividido entre albúmina sérica (Fibrinógeno/Albúmina)	Cuantitativa continua
Relación Neutrófilos-Linfocitos (RLN)	Correspondencia entre neutrófilos y linfocitos	Neutrófilos absolutos divididos entre linfocitos absolutos (Neutrófilos/Linfocitos)	Cuantitativa continua
Relación PCR/Albúmina (CAR)	Correspondencia entre PCR y albúmina	PCR sérica entre albúmina sérica (PCR/Albúmina)	Cuantitativa continua
Relación Plaquetas-Linfocitos (RPL)	Correspondencia entre plaquetas y linfocitos absolutos	Plaquetas entre linfocitos absolutos (Plaquetas/Linfocitos)	Cuantitativa continua

RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La recolección de datos demográficos, de los parámetros sanguíneos mencionados previamente, así como las variables audiométricas de inteligibilidad de los casos y controles se realizó en una base de datos creada a partir de un formulario electrónico en REDCAP.

Estadística descriptiva

Se calcularon frecuencias y proporciones para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión para las cuantitativas de acuerdo a su distribución.

Estadística inferencial

Se calcularon diferencias entre grupo de recuperación y de no recuperación con prueba exacta de Fisher para variables categóricas y U de Mann Whitney/ prueba T para variables cuantitativas de acuerdo a su distribución, esto en ambos momentos Pre y Post tratamiento, posteriormente se realizaron pruebas para muestras pareadas (como el test de McNemar y Wilcoxon para muestras pareadas) entre el valor Pre y el Post de ambos grupos. Finalmente se realizó un análisis de regresión lineal y coeficiente de correlación de Spearman para determinar el grado de correlación entre el deltaPTA y los marcadores de inflamación.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El riesgo del estudio que se realizó se clasificó como de riesgo mínimo. A continuación, se enlistan los riesgos potencialmente relacionados con las acciones realizadas en el protocolo:

- Riesgos inmediatos o tardíos asociados a la toma de muestra sanguínea: sangrado excesivo por el sitio de punción, dolor, etc colapso venoso, dolor, reacciones vasovagales, formación de hematomas, rotulación errónea de muestras sanguíneas o infección del sitio de tejidos blandos en sitio de punción.
- Medidas para controlarlos y/o minimizarlos: Tener preparado todo el material necesario previo a la toma de muestra, que el personal que tomara la muestra se presentara con el paciente, identificara la identidad de este y corroborara la adecuada rotulación de los tubos de muestra, realizar extracción de muestra con una adecuada técnica explicada previamente. Enviar las muestras al laboratorio a la brevedad posibles bien identificadas con etiquetas con el nombre y número de expediente de cada paciente.

- Riesgos inmediatos o tardíos asociados la realización de una audiometría tonal y logoaudiometría se consideran como mínimos, los principales se enlistan a continuación: ansiedad pasajera al encontrarse en una cámara sonoamortiguada, leve presión por audífonos colocados durante procedimiento quirúrgico.
- Medidas para controlarlos y/o minimizarlos: tener una adecuada comunicación investigador-paciente, explicándole a este el procedimiento previo a la realización del estudio y pudiendo interrumpir el estudio audiométrico en cualquier momento en caso de que se presenten.

- El tratamiento que se indicó en los pacientes (prednisona vía oral por 10 días a dosis de 1mg/kg/dìa, con posterior dosis reducción) es el tratamiento estándar

de oro establecido por la guía de práctica clínica de la AAOHS(1), el cual se indicó también en pacientes con hipoacusia súbita de menos de un mes de evolución que no desearon participar en el estudio o que no cumplieron con los criterios de inclusión para el mismo, por lo tanto, estos riesgos son independientes de si se incluye al paciente o no en el protocolo.

Este estudio cumple con todos los puntos del Código de Núremberg (1947), los principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos de investigación del Informe Belmont (1978), los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki (1964), con las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos CIOMS y a la Ley General de Salud de nuestro país en materia de salud.

Este protocolo se sometió a aprobación por el Comité de Investigación y Bioética del Instituto Nacional de Rehabilitación LGII.

El consentimiento fue obtenido por escrito, con dos testigos y firmado por duplicado, quedando un ejemplar en posesión del sujeto y otro a resguardo de los investigadores (Consentimiento informado se encuentra en el Anexo 1).

El participante fue informado de manera adecuada sobre los objetivos, métodos y beneficios del estudio, además que se les informó que podía retirar el consentimiento informado y abandonar el estudio en todo momento. A los pacientes se les entregó una copia impresa de los resultados de estudios laboratoriales y audiométricos, los cuales se les explicaron en términos sencillos.

Se planea que los datos científicos obtenidos como parte de este estudio serán utilizados en publicaciones o presentaciones médicas como parte de los productos de la investigación, por lo que con el fin de garantizar la confidencialidad, el nombre de los sujetos participantes y cualquier otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

RESULTADOS

Se incluyeron 22 pacientes con HS y 22 controles en el estudio. 13 pacientes tuvieron afección del oído izquierdo (59%), 8 del oído derecho (36%) y 1 presentó afección bilateral (4.5%). Para el estudio de las variables numéricas se utilizó prueba de U Mann Whitney y para las categóricas prueba de Fisher.

El grupo con respuesta a tratamiento se conformó por 9 pacientes (todos fueron mujeres, con una media de edad de 45 años), el grupo sin respuesta a tratamiento se conformó de 13 pacientes (8 mujeres y 5 hombres, con una media de edad de 56 años).

Los grupos de casos y controles se parearon por edad y sexo. Nuestra tasa de recuperación fue del 40.9%.

6 pacientes tenían antecedente de HS ipsi- o contralateral, 4 (44%) pertenecientes al grupo con respuesta a tratamiento y 2 (15%) al grupo sin respuesta a tratamiento, no se encontró diferencia entre ambos grupos. El promedio de tiempo en que se inició el tratamiento vía oral con prednisona desde el inicio de la HS fue de 3 días (rango intercuartilar 1-10) y no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con y sin respuesta a tratamiento (media de 1, rango 0-4 en el grupo con respuesta a tratamiento y media de 3, rango de 2-10 en el grupo sin respuesta a tratamiento). Además del tratamiento vía oral indicado en todos los pacientes, en 10 pacientes se indicaron infiltraciones intratimpánicas en un régimen de una infiltración con dexametasona diaria durante 5 días. Del grupo con respuesta a tratamiento 3 recibieron infiltraciones intratimpánicas y del grupo sin respuesta 7, no se encontró diferencia entre ambos grupos (p=0.8).

En relación a los síntomas acompañantes 20 pacientes (91%) los presentaron, el más frecuente fue acúfeno (82%), seguido de plenitud aural (36%) y en tercer lugar mareo (18%). Únicamente dos pacientes (9.1%) presentaron otalgia y un paciente (4.5%) algiacusia. Ninguno presentó vértigo. No se identificó diferencia entre la aparición de síntomas acompañantes entre ambos grupos.

95% presentaron al menos un factor “clásico” de mal pronóstico: el más frecuente fue edad >40 años (86%) . No se encontraron diferencias significativas en ninguno de factores de mal pronóstico entre el grupo con y sin respuesta a tratamiento. Los resultados se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Comparación de características demográficas y sintomatología de grupos con y sin respuesta a tratamiento

	Con respuesta a tratamiento (N=9)	**Sin respuesta a tratamiento (N=13)**	p
Edad (años)	45 (40, 56)	56 (53, 61)	0.57
Sexo	Femenino: 9 (100%) Masculino: 0 (0%)	Femenino: 8 (62%) Masculino: 5 (38%)	0.054
Tiempo de inicio de tratamiento	1 día (0-4)	3 días (2-10)	0.2
Antecedente de HS	4 (44%)	2 (15%)	0.4
Síntomas Acompañantes	Total: 8 (89%) Acúfeno: 9 (100%) Mareo: 2 (22%) Plenitud aural: 2 (22%) Algiacusia: 1 (11%) Otalgia: 0 (0%)	Total: 12 (92%) Acúfeno: 9 (69%) Mareo: 2 (15%) Plenitud aural: 6 (46%) Algiacusia: 0 (0%) Otalgia: 2 (15%)	>0.9
Comorbilidades	Total ≥1: 5 (56%) DM: 4 (55%) HAS: 4 (44%)	Total ≥1: 9 (69%) DM: 8 (62%) HAS: 3 (23%)	0.7
Edad >40 años	6 (67%)	13 (100%)	0.55
Hipoacusia profunda	5 (56%)	6 (46%)	>0.9

Mediana (RIQ); n (%)**.** DM=Diabetes Mellitus, HAS=Hipertensión arterial sistémica. Prueba de U Mann Whitney; Prueba de Fisher.

No se encontró diferencia significativa en el PTA inicial y final, ni tampoco en la frecuencia de regresión fonémica en la logoaudiometría inicial y final entre el grupo con y sin respuesta a tratamiento. No se encontró diferencia entre el umbral de audición en ninguna de las frecuencias de la audiometría inicial al comparar el grupo con respuesta y sin respuesta a tratamiento, sin embargo, al comparar el umbral de dichas frecuencias en la audiometría final, se encontró que las frecuencias 125, 250 y 500 Hz presentaron umbrales más bajos en el grupo con respuesta a tratamiento, con diferencias estadísticamente significativas (p=0.009, 0.018 y 0.014 respectivamente), por lo que éstas son las frecuencias con mayor mejoría posterior al tratamiento. Los resultados de los estudios audiométricos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Comparación de resultados audiométricos entre grupos con y sin respuesta a tratamiento.

	Con respuesta a tratamiento (N=9)	**Sin respuesta a tratamiento (N=13)**	p
PTA	Inicial: 94 (76, 114) dB	Inicial: 76 (74, 88) dB	**0.2**
	Final: 54 (42, 74) dB	Final: 76 (70, 89) dB	**0.1**
Delta PTA	39 (20, 40) dB	2 (0, 9) dB	**<0.001**
Regresión	Inicial: 1 (11%)	Inicial: 4 (31%)	0.4
Fonémica	Final: 0 (0%)	Final: 2 (15%)	0.5
Audiometría	125 Hz: 60 (55, 85)	125 Hz: 60 (40, 70)	0.4
Inicial	250 Hz: 75 (65, 100)	250 Hz: 70 (55, 80)	0.2
(dB)	500 Hz: 85 (80, 110)	500 Hz: 80 (75, 85)	0.2
	1000 Hz: 90 (75, 120)	1000 Hz: 80 (65, 85)	0.093
	2000 Hz: 100 (75, 120)	2000 Hz: 80 (65, 85)	0.2
	4000 Hz: 100 (75, 120)	4000 Hz: 80 (80, 95)	0.5
	8000 Hz: 110 (65, 110)	8000 Hz: 105 (80, 105)	0.9

Audiometría	125 Hz: 25 (15, 40)	125: 55 (40, 65)	**0.009**
Final	250 Hz: 40 (25, 50)	250 Hz: 65 (55, 80)	**0.018**
(dB)	500 Hz: 60 (30, 65)	500 Hz: 75 (65, 90)	**0.014**
	1000 Hz: 50 (45, 75)	1000 Hz: 75 (65, 95)	0.11
	2000 Hz: 40 (40, 75)	2000 Hz: 80 (45, 85)	0.3
	4000 Hz: 60 (45, 85)	4000 Hz: 80 (70, 95)	0.3
	8000 Hz: 60 (45, 85)	8000 Hz: 85 (80, 110)	0.053
DF Max (%)	Inicial: 20 (0, 70)	Inicial: 30 (10, 70)	0.2
	Final: 90 (50, 100)	Final: 70 (30, 70)	0.2
UDF Max (dB)	Inicial: 110 (110, 110)	Inicial: 105 (95, 110)	0.2
	Final: 90 (80, 95)	Final: 105 (94, 119)	0.054

PTA=promedio de tonos puros, delta PTA=diferencia entre PTA inicial y final. DF Max= discriminación fonémica máxima, UDF Max=Umbral de discriminación fonémica máxima (RIQ), Prueba de U Mann Whitney; Prueba de Fisher.

Los parámetros de laboratorios y los reactantes de fase aguda medidos en los casos y controles se encuentran en la tabla 4. Se encontró que los casos presentaron mayores niveles de glucosa sérica, triglicéridos, leucocitos y monocitos, estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p=0.006, 0.019, 0.038, 0.017 respectivamente).

Tabla 4. Comparación de marcadores séricos entre casos y controles			
	Casos (N=22)	**Controles (N=22)**	p
PCR	0.25 (0.10, 0.77)	0.14 (0.10, 0.25)	0.1
Albúmina	4.26 (4.02, 4.48)	4.20 (4.05, 4.38)	0.6
Glucosa	121 (89, 199)	92 (87, 96)	**0.006**
Creatinina	0.77 (0.65, 0.86)	0.79 (0.70, 0.94)	0.4
Colesterol Total	188 (168, 209)	184 (168, 208)	>0.9
Colesterol LDL	106 (94, 132)	112 (98, 134)	0.6
Colesterol HDL	46 (35, 52)	51 (42, 58)	0.11
Trigliceridos	160 (130, 199)	134 (110, 146)	**0.019**
VSG	20 (10, 26)	14 (6, 22)	0.5
Leucocitos	6.60 (5.80, 7.72)	5.55 (4.85, 7.35)	**0.038**
Hb	14.45 (13.67, 15.45)	14.25 (13.40, 15.67)	>0.9
Hto	42.8 (40.9, 46.0)	42.5 (39.3, 46.0)	0.9
Plaquetas	242 (192, 290)	244 (214, 301)	0.5
Linfocitos	1.90 (1.02, 2.12)	1.90 (1.58, 2.08)	0.3
Neutrófilos	0.45 (0.35, 0.55)	0.39 (0.35, 0.53)	0.9
Monocitos	4.34 (3.30, 5.77)	3.04 (2.70, 4.24)	**0.017**
RLN	0.23 (0.18, 0.35)	0.23 (0.17, 0.26)	0.5
CAR	0.06 (0.02, 0.17)	0.03 (0.02, 0.06)	0.2
FAR	75 (61, 90)	62 (56, 78)	0.11
PLR	136 (107, 187)	127 (114, 153)	0.4

PCR=Proteína C Reactiva, VSG=Velocidad de sedimentación globular, Hb=Hemoglobina, Hto=Hematocrito, RLN=Relación neutrófilo/linfocito, CAR=Relación PCR/albúmina, FAR=Relación fibrinógeno/albúmina, PLR=Relación plaquetas/linfocitos

(RIQ), Prueba de U Mann Whitney; Prueba de Fisher.

Los parámetros de laboratorios y los reactantes de fase aguda medidos en el grupo con y sin respuesta a tratamiento se encuentran en la tabla 5. Al comparar ambos grupos se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de neutrófilos, con niveles más altos en el grupo sin respuesta a tratamiento (p=0.053), y en la RLN, la cual es mayor en el grupo sin respuesta a tratamiento (RLN media 0.34 en el grupo sin respuesta vs 0.19 en el grupo con respuesta a tratamiento, p=0.03). El coeficiente de correlación de Spearman entre la RLN y el delta PTA fue de -0.45 con una p de 0.035, como se observa en la figura 1, esto traduce que a mayor RLN menor recuperación auditiva. No se encontró diferencia significativa entre los niveles del resto de reactantes de fase aguda medidos (CAR, FAR, PLR) con el desenlace auditivo (Figura 1).

No se encontró una correlación significativa entre el PTA inicial y los niveles de reactantes de fase aguda (RLN, CAR, FAR, PLR) (Figura 2).

Tabla 5. Comparación de marcadores séricos entre grupos de acuerdo a la respuesta a tratamiento

	Con respuesta a tratamiento (N=9)	Sin respuesta a tratamiento (N=13)	p
PCR	0.30 (0.20, 0.80)	0.20 (0.10, 0.67)	0.6
Albúmina	4.41 (4.00, 4.52)	4.17 (4.09, 4.40)	0.2
Glucosa	92 (85, 136)	125 (100, 210)	0.13
Creatinina	0.67 (0.65, 0.77)	0.80 (0.66, 0.91)	0.2
Colesterol Total	198 (168, 211)	185 (175, 204)	0.6
Colesterol LDL	130 (102, 136)	104 (85, 118)	0.11
Colesterol HDL	50 (36, 52)	40 (32, 56)	0.5
Trigliceridos	150 (126, 183)	171 (140, 239)	0.6
VSG	21 (20, 35)	12 (6, 22)	0.1
Leucocitos	6.50 (6.10, 7.40)	6.90 (5.70, 7.90)	0.8
Hb	14.30 (14.10, 14.60)	14.70 (12.60, 15.50)	>0.9
Hto	42.8 (42.0, 43.8)	43.3 (38.4, 47.2)	0.8
Plaquetas	214 (195, 294)	245 (176, 256)	0.7
Linfocitos	2.00 (1.03, 2.12)	1.55 (1.02, 2.10)	0.4
Neutrófilos	0.38 (0.33, 0.44)	0.55 (0.38, 0.63)	**0.053**
Monocitos	4.30 (3.46, 4.46)	4.38 (3.25, 7.08)	>0.9
RLN	0.19 (0.16, 0.21)	0.34 (0.23, 0.38)	**0.03**
CAR	0.07 (0.04, 0.18)	0.05 (0.02, 0.16)	0.7
FAR	82 (68, 95)	74 (59, 82)	0.4
PLR	131 (94, 189)	138 (115, 179)	0.6

PCR=Proteína C Reactiva, VSG=Velocidad de sedimentación globular, Hb=Hemoglobina, Hto=Hematocrito, RNL=Relación neutrófilo/linfocito, CAR=Relación PCR/albúmina, FAR=Relación fibrinógeno/albúmina, PLR=Relación plaquetas/linfocitos

(RIQ), Prueba de U Mann Whitney; Prueba de Fisher.

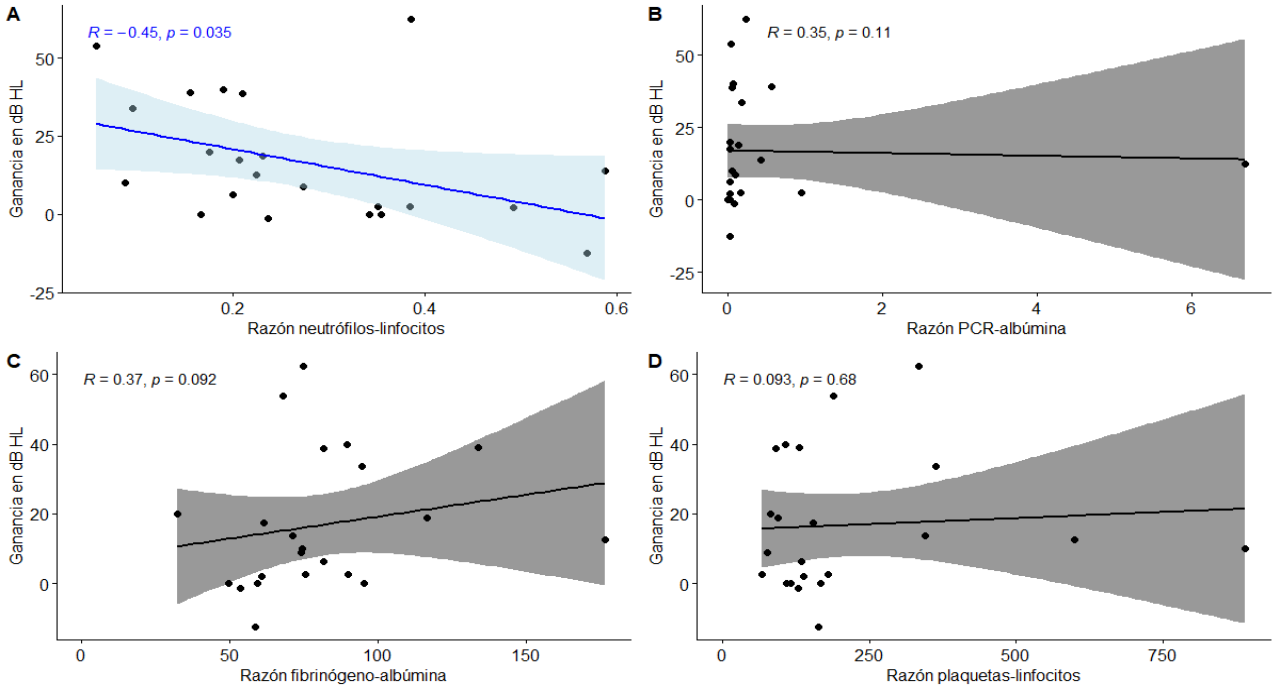

Figura 1. Correlación entre PTA final con niveles de reactantes de fase aguda A)Razón Neutrófilo/Linfocito (RLN), B)Razón PCR/Albúmina (CAR), C)Razón fibrinógeno/Albúmina (FAR), D)Razón Plaquetas Linfocitos (PLR)

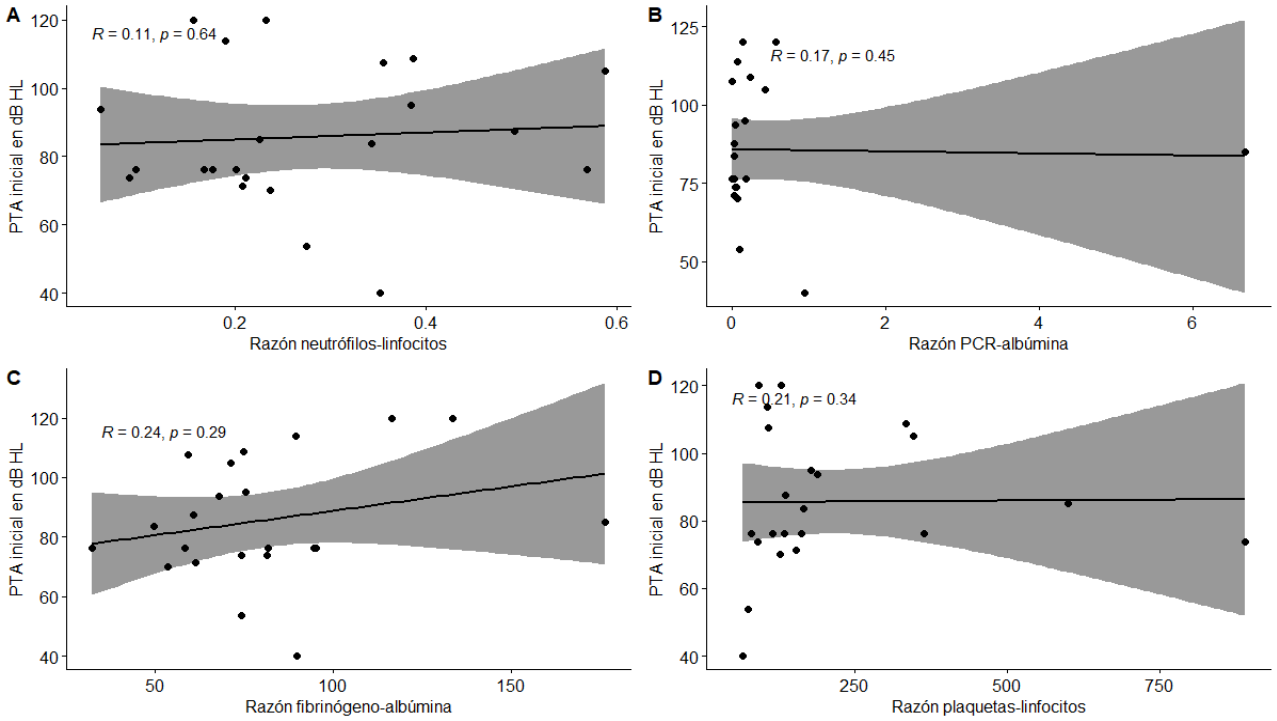

Figura 2. Correlación entre PTA inicial con niveles de reactantes de fase aguda A)Razón Neutrófilo/Linfocito (RLN), B)Razón PCR/Albúmina (CAR), C)Razón fibrinógeno/Albúmina (FAR), D)Razón Plaquetas Linfocitos (PLR)

DISCUSIÓN

La HS es una urgencia otorrinolaringológica, que a pesar de que se ha estudiado, no se ha logrado establecer su etiología ni tampoco se han definido con certeza los factores que influyen en la respuesta a tratamiento y su desenlace audiométrico. El tratamiento más efectivo hasta la fecha consiste en esteroide vía oral, las tasas de respuesta a tratamiento reportadas en la literatura oscilan aproximadamente en 60%(38)nuestra tasa de recuperación fue de 40.9%, lo cual se encuentra por debajo; al analizar las características de nuestra población, consideramos que un factor importante para este desenlace es la profundidad de la hipoacusia inicial que presentaron nuestros casos (PTA inicial media de 80 dB), ya que niveles profundos de hipoacusia se relacionan con peor desenlace audiométrico.

Al analizar los pacientes pertenecientes a los subgrupos, de acuerdo a la respuesta a tratamiento resalta, que si bien la diferencia de edad entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (p=0.057), se observa una tendencia a una peor respuesta al tratamiento en pacientes de mayor edad. Así mismo, la diferencia entre sexos del grupo con y sin respuesta a tratamiento se acerca a la significancia estadística (p=0.054); esto debido a que, los hombres, aunque fueron menor en proporción, ninguno de ello tuvo respuesta a tratamiento. Hasta nuestro conocimiento no existe ningún estudio reportado que haya establecido que el sexo masculino se considera un factor de mal pronóstico para la respuesta a tratamiento.

El tiempo transcurrido desde el inicio de la HS y el tratamiento con esteroide VO se ha considerado clásicamente como uno de los factores más influyentes en la respuesta a tratamiento, la Guía de la AAOHS incluso hace énfasis en la importancia de realizar estudios audiométricos en los primeros 14 días del cuadro, para poder establecer el diagnóstico e iniciar tratamiento a la brevedad posible (1). En nuestro estudio, el tiempo promedio en iniciar tratamiento fue de 3 días y, si bien, la media para el grupo con respuesta a tratamiento fue menor comparada con la del grupo sin respuesta (1 y 3 días

respectivamente), esta diferencia no fue significativa, por lo que, por lo menos en nuestra muestra de estudio, el desenlace no se vio influenciado por este factor. Sin embargo, llama la atención que ningún paciente del grupo con respuesta a tratamiento, inicio este después de 10 días.

Respecto a los síntomas acompañantes, el más frecuentemente encontrado en ambos grupos, fue acúfeno, lo que coincide con lo reportado en la literatura(6). Ningún paciente en nuestro estudio presentó vértigo, llama la atención que este síntoma no se haya presentado en ningún paciente del grupo sin respuesta a tratamiento, debido a que clásicamente es considerado como un factor de mal pronóstico para el desenlace auditivo(5).

Cabe resaltar que la presencia de hipoacusia profunda medida por PTA en la audiometría inicial, tampoco se comportó como un factor de mal pronóstico para el desenlace auditivo, a diferencia de lo reportado en la literatura(19).

No se logró determinar una relación entre alteraciones en niveles séricos de reactantes de fase aguda, niveles de lípidos y componentes de biometría hemática con el PTA inicial.

Los pacientes con HS presentaron niveles significativamente mayores de triglicéridos y glucosa sérica, lo que demuestra que los pacientes con alteraciones metabólicas son más propensos a desarrollar esta entidad, apoyando así las causas metabólicas como posibles causantes de HS y así mismo la teoría vascular(5).

El objetivo principal de este estudio fue determinar el grado de asociación entre los niveles séricos de reactantes de fase aguda con el desenlace audiométrico medido por la diferencia entre el PTA al diagnóstico y el PTA al terminar el tratamiento en pacientes con HS. Se encontró que la RLN se encontraba significativamente más elevada en pacientes sin respuesta a tratamiento. En el resto de los reactantes de fase aguda estudiados no se pudo determinar una asociación con el desenlace auditivo.

Ulu et al identificaron en su estudio que la RLN se encontraba más elevada en los pacientes con HS que en individuos sanos, así como en pacientes con HS sin respuesta a tratamiento comparados con el grupo que tuvo respuesta(32). En nuestro estudio únicamente

encontramos esta segunda relación, no hubo diferencia entre la RLN entre casos y controles. Ö¸cal et al igualmente encontraron mayores valores de la RLN en los casos de HS sin respuesta a tratamiento comparado con los que presentaron respuesta, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa(39). Por lo anterior consideramos que la RLN es un marcador inflamatorio relacionado directamente con un peor desenlace auditivo, que merece ser estudiado a mayor detalle para establecer un nivel de corte a partir del cual puede ser utilizado como factor indicativo de mal pronóstico para el desenlace auditivo.

Cayir et al identificaron que el nivel de CAR se encontraba significativamente más elevado en casos con HS al compararlos con pacientes sanos (p=0.009), demostrando así la presencia de inflamación crónica. Así mismo identificaron mayores niveles de CAR en los casos sin respuesta a tratamiento comparados con el grupo que presentó respuesta, sin embargo, esta diferencia no fue significativa(36). En nuestro estudio no logramos identificar esta ninguna de las dos diferencias anteriormente mencionadas.

Cayir et al también establecieron que la FAR elevada (punto de corte 76.08) en pacientes con HS es indicativo de pobre desenlace auditivo (sensibilidad de 79% y especificidad 80%)(36), sin embargo, en nuestro estudio no se logró correlacionar el nivel de FAR en pacientes con HS ni en el grupo sin respuesta a tratamiento.

El presente estudio cuenta con varias limitaciones: en primer lugar, el número limitado de casos y controles, ya que, si bien el tamaño de muestra fue calculado para encontrar diferencias entre los niveles de reactantes de fase aguda, si contáramos con una mayor cantidad de casos, existe la posibilidad de que se pudieran encontrar diferencias estadísticamente significativas en otros parámetros bioquímicos ya que la muestra fue calculada específicamente para un parámetro en específico.

La presencia de comorbilidades previas únicamente en los casos es otra limitación importante a considerar, ya que algunas enfermedades tanto crónicas como agudas pueden afectar los niveles séricos de algunos parámetros bioquímicos, por esto consideramos es

importante realizar un estudio a futuro donde los casos y controles se pareen no solo por edad y sexo, sino también por comorbilidades.

Así mismo se tuvo un tiempo de seguimineto limitado en los casos, la guía de la AAOHNS sugiere se realice un seguimiento hasta los seis meses, con un nuevo estudio audiométrico de control en ese momento, ya que se han reportado mejorías de la audición hasta este tiempo, por lo que puede ser que alguno de los casos haya mejorado todavía posterior al fin del seguimiento en nuestro estudio. Por todo lo anterior, consideramos es recomendable se realice una investigación a largo plazo con seguimiento mínimo de seis meses, con un mayor número de pacientes, para establecer si el resto de los reactantes de fase aguda, así como otros marcadores de inflamación no medidos en este estudio como por ejemplo citocinas proinflamatorias, se relacionan con el desenlace audiométrico en HS a corto y mediano plazo .

CONCLUSIONES

En conclusión, el aumento de los valores de la RLN en pacientes con HS sin respuesta a tratamiento indica la presencia de mayor grado inflamatorio en estos pacientes y podría considerarse uno de los nuevos parámetros potenciales para predecir el desenlace audiométrico en HS. Así mismo, abre campo de investigación a nuevas líneas de tratamiento, más allá de esteroides sistémicos, enfocados en la disminución de la inflamación crónica presente en estos pacientes.

La RLN es un estudio económico, que se puede implementar en el abordaje de los pacientes con HS para establecer si es necesario iniciar un tratamiento más intensivo para aumentar la probabilidad de respuesta a tratamiento.

Al no encotrar una correlación entre ninguno de los factores conocidos clásicamente como de mal pronóstico en HS, surge la necesidad de replantearse si dichos factores continuan teniendo un impacto negativo en nuestra población en la respuesta a los tratamientos que se utilizan en la actualidad.

.

REFERENCIAS

1. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, Bontempo LJ, Faucett EA, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Jun 18];161(1_suppl):S1–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31369359/
2. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden Sensorineural Hearing Loss. Otolaryngol Clin North Am [Internet]. 1996 Jun 1 [cited 2023 Jun 20];29(3):393–405. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0030666520303625
3. Nosrati-Zarenoe R, Hansson M, Hultcrantz E. Assessment of diagnostic approaches to idiopathic sudden sensorineural hearing loss and their influence on treatment and outcome. Acta Otolaryngol [Internet]. 2010 [cited 2023 Jun 18];130(3):1–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19688620/
4. Fetterman BL, Luxford WM, Saunders JE. Sudden bilateral sensorineural hearing loss. Laryngoscope [Internet]. 1996 Nov [cited 2023 Jun 18];106(11):1347–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8914899/
5. 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 [Internet]. 2010 May 1 [cited 2023 Jun 18];120(5):1011–21. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lary.20873
6. Xenellis J, Karapatsas I, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, Maragoudakis P, Tzagkaroulakis M, et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: prognostic factors. J Laryngol Otol [Internet]. 2006 Sep [cited 2023 Jun 18];120(9):718–24. Available from:

https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-laryngology-and-otology/article/abs/idiopathic-sudden-sensorineural-hearing-loss-prognostic-factors/99152A91E500E87C1131D062DFFBB526

7. Rowe-Jones JM, Macallan DC, Sorooshian M. Polyarteritis nodosa presenting as bilateral sudden onset cochleo-vestibular failure in a young woman. J Laryngol Otol [Internet]. 1990 [cited 2023 Jun 18];104(7):562–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1974585/
8. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 1979;88(5):585–9.
9. Lazarini PR, Camargo ACK. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: etiopathogenic aspects. Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. 2006 [cited 2023 Jun 19];72(4):554–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143437/
10. García Berrocal JR, Vargas JA, Vaquero M, Cajal SRY, Ramírez-Camacho RA. Cogan's syndrome: an oculo-audiovestibular disease. Postgrad Med J [Internet]. 1999 [cited 2023 Jun 18];75(883):262–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10533627/
11. Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA, Alleva M. Histopathology of sudden hearing loss. Laryngoscope [Internet]. 1990 [cited 2023 Jun 18];100(7):707–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2362530/
12. Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 1986 Mar [cited 2023 Jun 18];243(1):1–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3707419/
13. Vasama JP, Linthicum FH. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study. Ann Otol Rhinol Laryngol [Internet]. 2000 [cited 2023 Jun 18];109(6):527–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10855562/

14. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. Trends Hear [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2023 Jun 18];18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25080364/
15. 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 [Internet]. 1994 [cited 2023 Jun 19];514(S514):108–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8073871/
16. Stokroos RJ, Albers FWJ, Schirm J. Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. Annals of Otology, Rhinology and Laryngology. 1999;108(5):423–8.
17. Oiticica J, Bittar RSM, De Castro CC, Grasel S, Pereira LV, Bastos SL, et al. Contribution of audiovestibular tests to the topographic diagnosis of sudden deafness. Int Arch Otorhinolaryngol [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Jun 19];17(3):305. Available from: /pmc/articles/PMC4423244/
18. Conte G, Di Berardino F, Sina C, Zanetti D, Scola E, Gavagna C, et al. MR Imaging in Sudden Sensorineural Hearing Loss. Time to Talk. AJNR Am J Neuroradiol [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Jun 19];38(8):1475–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28546251/
19. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2012 Mar [cited 2023 Jun 19];146(3 Suppl). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22383545/
20. Lobo D, López FG, García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. Diagnostic tests for immunomediated hearing loss: a systematic review. J Laryngol Otol [Internet]. 2008 Jun [cited 2023 Jun 19];122(6):564–73. Available from: https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-laryngology-and-

otology/article/abs/diagnostic-tests-for-immunomediated-hearing-loss-a-systematic-review/A5CAE18E9D2ADD4B02506E492A40577F

21. Marx M, Younes E, Chandrasekhar SS, Ito J, Plontke S, O'leary S, et al. International consensus International consensus (ICON) on treatment of sudden sensorineural hearing loss. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 20];135:23–8. Available from: https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.12.011
22. García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Lobo D, Trinidad A, Verdaguer JM. Adverse Effects of Glucocorticoid Therapy for Inner Ear Disorders. ORL [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2023 Jun 19];70(4):271–4. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000134381
23. Siegel LG. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Otolaryngol Clin North Am [Internet]. 1975 [cited 2023 Jun 26];8(2):467–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1153209/
24. Saunders WH, Lippy WH. Sudden deafness and Bell's palsy: a common cause. Ann Otol Rhinol Laryngol [Internet]. 1959 [cited 2023 Jun 18];68(3):830–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14441966/
25. Chen TM, Lin CC, Huang PT, Wen CF. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with mortality in early hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 25];27(3):553–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21913982/
26. Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. J Surg Oncol [Internet]. 2011 Oct [cited 2023 Jun 25];104(5):504–10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21618251/

27. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol [Internet]. 2008 Sep 15 [cited 2023 Jun 25];102(6):653–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18773982/

28. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol [Internet]. 2008 Mar 15 [cited 2023 Jun 25];101(6):747–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18328833/

29. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. Am J Cardiol [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2023 Jun 25];107(3):433–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21257011/

30. Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, Kizilarslanoğlu C, Etgül S, Halil M, et al. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Jun 25];34(2):69–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22922667/

31. Białas M, Taran K, Gryszkiewicz M, Modzelewski B. [Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio usefulness in the diagnosis of appendicitis]. Wiad Lek [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2023 Jun 25];59(9–10):601–6. Available from: https://europepmc.org/article/med/17338113

32. Ulu S, Ulu MS, Bucak A, Ahsen A, Yucedag F, Aycicek A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new, quick, and reliable indicator for predicting diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Otol Neurotol [Internet]. 2013 Oct [cited 2023 Jun 18];34(8):1400–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23988996/

33. Koçak HE, Elbistanlı MS, Acıpayam H, Alakras WME, Kıral MN, Kayhan FT. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios related with formation of sudden hearing loss and its prognosis? Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Jun 19];134(6):383–6. Available from: https://www.em-consulte.com/article/1178469/are-neutrophillymphocyte-and-plateletlymphocyte-ra
34. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Review of Diagnosis, Treatment, and Prognosis. Trends Amplif [Internet]. 2011 [cited 2023 Jun 18];15(3):91–105. Available from: http://tia.sagepub.com
35. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol [Internet]. 1977 [cited 2023 Jun 18];86(4 Pt 1):463–80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/889223/
36. Cayir S, Kayabasi S, Hizli O. Predictor parameters for poor prognosis in patients with sudden sensorineural hearing loss: fibrinogen to albumin ratio vs C-reactive protein to albumin ratio. Braz J Otorhinolaryngol. 2021 Jul 1;87(4):457–61.
37. Einer H, Tengborn L, Axelsson A, Edström S. Sudden sensorineural hearing loss and hemostatic mechanisms. Arch Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 1994 [cited 2023 Jun 18];120(5):536–40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8172705/
38. Rauch SD. Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss. Otolaryngol Clin North Am [Internet]. 2004 Oct [cited 2023 Jun 20];37(5):1061–74. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15474111/
39. Öçal R, Akın Öçal FC, Güllüev M, Alataş N. Is the C-reactive protein/albumin ratio a prognostic and predictive factor in sudden hearing loss? Braz J Otorhinolaryngol. 2020 Mar 1;86(2):180–4.

ANEXO 1. LISTA DE FIGURAS

- **Figura 1. Correlación entre PTA final con niveles de reactantes de fase aguda** A)Razón Neutrófilo/Linfocito (RLN), B)Razón PCR/Albúmina (CAR), C)Razón fibrinógeno/Albúmina (FAR), D)Razón Plaquetas Linfocitos (PLR). (Página 43)

- **Figura 2. Correlación entre PTA inicial con niveles de reactantes de fase aguda** A)Razón Neutrófilo/Linfocito (RLN), B)Razón PCR/Albúmina (CAR), C)Razón fibrinógeno/Albúmina (FAR), D)Razón Plaquetas Linfocitos (PLR). (Página 43)

ANEXO 2. LISTA DE TABLAS

- **Tabla 1. Criterios de Siegel.**
  (Página 16)

- **Tabla 2. Comparación de características demográficas y sintomatología de grupos con y sin respuesta a tratamiento.**
  (Página 37)

- **Tabla 3**. **Comparación de resultados audiométricos entre grupo con y sin respuesta a tratamiento.**
  (Página 38-39)

- **Tabla 4**. **Comparación de marcadores séricos entre casos y controles**.
  (Página 40)

- **Tabla 5. Comparación de marcadores séricos entre grupos de acuerdo a la respuesta a tratamiento**.
  (Página 42)

ANEXO 3. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad de México, a ____de___de 20__

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
[versión 2, 09/06/2023]

Título de la Investigación: Asociación de reactantes de fase aguda con el pronóstico en hipoacusia súbita

Nombre del Investigador Principal: Dr. Mauricio González Navarro

Nombre de la persona que participará en la Investigación: _____

A través de este documento que forma parte del proceso para la obtención del consentimiento informado, me gustaría invitarlo a participar en la investigación titulada: Asociación de reactantes de fase aguda con el pronóstico en hipoacusia súbita. Antes de decidir, necesita entender por qué se está realizando esta investigación y en qué consistirá su participación. Por favor tómese el tiempo que usted necesite, para leer la siguiente información cuidadosamente y pregunte cualquier cosa que no comprenda. Si usted lo desea puede consultar con personas de su confianza (Familiar y/o Médico tratante) sobre la presente investigación.

1. ¿Dónde se llevará a cabo esta investigación?

Esta investigación se llevará a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Rehabilitación, Luis Guillermo Ibarra Ibarra, específicamente en consulta externa del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello ubicado en la planta baja del cuerpo 8 del instituto.

2. ¿Cuál es el objetivo de esta investigación?

Esta investigación tiene como objetivo determinar la asociación que existe entre los niveles sanguíneos de reactantes de fase aguda con la mejoría auditiva que se obtiene posterior a tratamiento en pacientes con hipoacusia súbita.

3. ¿Por qué es importante esta investigación?

La Hipoacusia Súbita es una emergencia médica que afecta significativamente la calidad de vida de las personas que la presentan y, aunque existen varias teorías para explicar la razón por la cual se presenta (causas infecciosas, autoinmunes, vasculares, tumorales, traumáticas, metabólicas, etc), después de estudiar al paciente, la causa de la mayoría de las hipoacusias súbitas permanece indeterminada.

Actualmente se están estudiando en diferentes lugares del mundo marcadores de inflamación en sangre como probables indicadores de mal pronóstico en hipoacusia súbita. Establecer la relación que existe

entre estos marcadores y el resultado auditivo posterior al tratamiento en pacientes con hipacusia súbita permitirá individualizar el tratamiento de los pacientes para obtener mejores resultados.

4. ¿Por qué he sido invitado a participar en esta investigación?

Ha sido invitado a formar parte de esta investigación, porque cumple con las características enlistadas a continuación:

- Pacientes adultos (mayores de 18 años).
- Pacientes con diagnóstico de hipoacusia súbita de máximo 1 mes de evolución.
- No haber recibido tratamiento anteriormente.

5. ¿Estoy obligado a participar?

No, su participación es **voluntaria, anónima** y **confidencial**. No habrá impacto negativo alguno si decide no participar en la investigación, y **no demeritará de ninguna manera la calidad de la atención** que reciba en el Instituto Nacional de Rehabilitación, Luis Guillermo Ibarra Ibarra, en término de sus derechos como paciente.

6. ¿En qué consistirá mi participación y cuánto durará?

Su participación consistirá en lo siguiente:

- Se tomará una muestra de sangre venosa periférica en el brazo (aproximadamente 15 ml) para realizar pruebas de laboratorios (biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, perfil de lípidos, albúmina, hemoglobina glucosilada, proteína c reactiva, velocidad de sedimentación globular) antes a iniciar tratamiento.
- Se le realizarán dos estudios de audición, el primero antes del tratamiento y el segundo después de finalizar el mismo.

7. ¿Cuáles son los posibles beneficios de formar parte de esta investigación?

Conocer el resultado de los análisis de sangre que se le realicen, por lo que podrá conocer sus niveles de lípidos, hemoglobina glucosilada, biometría hemática, química sanguínea y tiempos de coagulación.

En caso de que se logre determinar la relación entre los marcadores inflamatorios medidos y el pronóstico auditivo en hipoacusia súbita su participación contirbuirá a individualizar con mayor precisión el tratamiento de los pacientes para lograr obtener mejor resultado de audición.

8. ¿Existe alguna alternativa que pueda proporcionarme mayor beneficio de lo que me propone esta Investigación?

No, no existe otro tratamiento que pueda proporcionar mejores resultados. El tratamiento que se le dará en el estudio es el mismo que si decide no participar en este y es el único hasta la actualidad que ha sido aprobado en hipoacusia súbita.

9. ¿Cuáles son los posibles riesgos de formar parte de esta investigación?

- Sangrado por el sitio de punción
- Dolor en el sitio de punción
- Colapso venoso
- Reacciones vasovagales (desmayo)
- Formación de hematomas (moretones)
- Infección de de tejidos blandos en sitio de punción

10. ¿Tendré alguna molestia durante y/o después de mi participación?

Durante la toma de muestra de sangre puede presentar momentáneamente un dolor leve en el sitio de punción.

11. ¿Recibiré alguna compensación por mi participación?

No existe remuneración, únicamente recibirá una copia impresa de los resultados de los análisis de sangre y de los estudios audiológicos que se le realicen, los cuales se le explicarán, por lo que usted podrá conocer mejor su estado de salud.

12. ¿Tendrá algún costo para mi participar en esta Investigación?

Se le informa que los gastos relacionados con esta investigación que se originen a partir del momento en que, voluntariamente, acepta participar en la misma, no serán pagados por usted. En el caso de que existan gastos adicionales originados por el desarrollo de esta investigación, serán cubiertos por el presupuesto de la misma.

Es importante comentarle que los gastos y/o cuotas que se generen como paciente del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, que no tengan ninguna relación con la presente Investigación, no serán cubiertos por la investigación.

13. Una vez que acepte participar ¿Es posible retirarme de la Investigación?

Usted tiene el derecho, en cualquier momento y sin necesidad de dar explicación, de dejar de participar en la presente investigación, sin que esto disminuya la atención y calidad o se creen prejuicios para continuar con sus tratamientos y la atención que como paciente le otorga el Instituto Nacional de Rehabilitación, Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Debe externar a alguno de los investigadores su decisión.

14. ¿En qué casos se me puede suspender de la Investigación?

Los pacientes serán excluidos del estudio si cumplen con alguna de las siguientes características:

- Falta de apego al tratamiento.
- Pérdida de seguimiento.
- Ausencia de algún estudio audiológico.

15. ¿Qué sucede cuando la Investigación termina?

Los resultados, de manera anónima, podrán ser publicados en revistas de investigación científica o podrán ser presentados en congresos. Usted no podrá ser identificado de alguno de los resultados.

Es posible que sus muestras pueden ser conservadas para otros proyectos de investigación relacionados, previa revisión y aprobación por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación.

16. ¿A quién puedo dirigirme si tengo alguna complicación, preocupación o problema relacionado con la Investigación?

Cualquier duda, preocupación o queja acerca de algún aspecto de la investigación o de la forma en que he sido tratado durante el transcurso de la misma, por favor contacte a los investigadores principales:

Dr. Mauricio González Navarro
Subdirector de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
gonavarr@gmail.com

Dra. Vervela Garcés Utermann
Residente de 4º Año de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
vervegu@gmail.com

Aclaraciones:

a) Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, que son independientes al grupo de investigadores, para proteger sus intereses.
b) Su decisión de participar en la presente Investigación es **completamente voluntaria**.
c) En el transcurso de la Investigación, usted podrá solicitar información actualizada sobre la misma, al investigador responsable.
d) La información obtenida en esta investigación, utilizada para la identificación de cada participante será mantenida con estricta confidencialidad, conforme la normatividad vigente.
e) Se le garantiza que usted recibirá respuesta a cualquier pregunta, duda o aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios u otros asuntos relacionados con la presente investigación.
f) Se hace de su conocimiento que existe la disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho por parte del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, solamente en el caso de sufrir daños directamente causados por la Investigación.
g) En caso de que sea usted padre/tutor, o representante legal de un menor de edad o de una persona incapaz de tomar la decisión o firmar este documento, sírvase firmar la presente Carta de Consentimiento Informado dando su autorización.
h) En el caso de que el participante en la investigación se trate de un menor a partir de los 6 años, por favor de lectura al Asentimiento Informado anexo a este documento, para que el menor lo comprenda y autorice.
i) Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado.
j) Se le comunica que esta Carta de Consentimiento Informado se elabora y firma en dos ejemplares originales, se le entregará un original y el otro lo conservará el investigador principal.

FIRMA DE CONSENTIMIENTO
[versión 2, 09/06/2023]

Yo, _____, manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos y tiempo de participación y en pleno uso de mis facultades, es mi voluntad participar en esta investigación titulada Asociación de reactantes de fase aguda con el pronóstico en hipoacusia súbita.

No omito manifestar que he sido informado(a) clara, precisa y ampliamente, respecto de los procedimientos que implica esta investigación así como de los riesgos a los que estaré expuesto ya que dicho procedimiento es considerado de mínimo riesgo.

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción, por parte de_____ _____.

NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE PADRE/TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL (según aplique, se requiere identificación)	**NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL**

TESTIGOS

NOMBRE Y FIRMA PARENTESCO DOMICILIO	**NOMBRE Y FIRMA** PARENTESCO DOMICILIO

Nota: Los datos personales contenidos en la presente Carta de Consentimiento Informado, serán protegidos conforme a lo dispuesto en las Leyes Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública, General de Transparencia y Acceso a la Información Pública y General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y demás normatividad aplicable en la materia.