

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



TÍTULO

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOACUSIA SÚBITA
COMPARANDO EL USO DE PREDNISONA SOLA CONTRA PREDNISONA Y ÁCIDO
ASCÓRBICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE AUDIOLOGÍA Y
OTONEUROLOGÍA EN LA UMAE “ DR. BERNARDO SEPÚLVEDA” HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES, SIGLO XXI.

TESIS QUE PRESENTA
DRA. LUISA ELENA LUNA CASTELLANOS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE COMUNICACIÓN,
AUDIOLOGÍA Y FONIATRÍA.

ASESOR MÉDICO

DR. ARTURO TORRES VALENZUELA

ASESOR METODOLÓGICO

DIANA G. MÉNEZ DÍAZ

MÉXICO DF..

FEBRERO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DOCTORA
DIANA G. MÉNEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA
MARGARITA DELGADO SOLÍS
MÉDICO ESPECIALISTA EN AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA
ADSCRITA AL SERVICIO DE AUDIOLOGÍA Y OTONEUROLOGÍA , HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGIA Y FONIATRÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
ARTURO TORRES VALENZUELA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA 25/06/2012

DRA. DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOACUSIA SÚBITA
COMPARANDO EL USO DE PREDNISONA SOLA CONTRA PREDNISONA Y ACIDO
ASCÓRBICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE AUDIOLÓGÍA Y
OTONEUROLOGÍA EN LA UMAE " DR.BERNARDO SEPÚLVEDA" HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES, SIGLO XXI.**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

| |
|-------------------------|
| Núm. de Registro |
| R-2012-3601-100 |

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Este trabajo se lo dedico a la persona más importante de mi vida, a la que siempre ha estado a mi lado en las buenas y en las malas, a la persona que me ha dado su cariño de forma incondicional y a la que le debo todo lo que soy.

Gracias Mamá, por todo.
Te amo

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros:

Dra. Margarita Delgado, Dra. Dulce Mendoza, gracias por compartir sus conocimientos conmigo, por el apoyo en las clases, por ayudarme a corregir mis errores.

Dr. Arturo Torres, gracias por aceptar ser mi tutor y gracias por los consejos académicos y de la vida.

A mi tutora metodológica:

Dra. Diana Ménez, muchísimas gracias por brindarme su apoyo desde el primer momento, por su disposición a ayudarme, por guiarme con tanta paciencia.

A mis guías:

Dra. Ana y Dra. Mayra, miles de gracias por el apoyo que me brindaron, por preocuparse por mí en todos los aspectos, porque nunca me dejaron sola.

A mi compañera "R":

Marita, gracias por la compañía y el apoyo en estos 3 años, por aguantar mis quejas, por comprenderme, por enseñarme, por hacerme reír, por estar conmigo en las buenas y en las malas. Por ser una hermana para mí.

A mis compañeras residentes:

Mis queridas Alicia, Betzabe, Patricia, Sofía y Brenda. Gracias por tolerarme. Gracias por todos los buenos momentos que hemos pasado juntas, aunque ha habido días difíciles, los hemos superado. Sigán adelante, tienen la capacidad de lograr todo lo que se propongan.

A mi equipo del tercer piso:

Compañeras enfermeras Mariana y Bety, gracias por brindarme un saludo cordial día a día. Lucy, mi querida asistente médica, miles de gracias por el apoyo que me brinda, por ser mi amiga, por tenerme tanta paciencia en mis días malos. Gracias por brindarme su amistad.

ÍNDICE

| APARTADO | PÁGINA |
|-----------------------------------|---------------|
| RESUMEN | 7 |
| ANTECEDENTES | 8 |
| JUSTIFICACIÓN | 15 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 16 |
| HIPÓTESIS | 17 |
| OBJETIVOS | 18 |
| METODOLOGÍA | 19 |
| SELECCIÓN DE MUESTRA | 23 |
| CRITERIOS DE ELECCIÓN | 24 |
| PROCEDIMIENTOS | 25 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 27 |
| ASPECTOS ÉTICOS | 28 |
| RECURSOS | 29 |
| RESULTADOS | 30 |
| DISCUSIÓN | 44 |
| CONCLUSIÓN | 46 |
| ANEXOS | 47 |
| BIBLIOGRAFÍA | 50 |

RESUMEN

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOACUSIA SÚBITA COMPARANDO EL USO DE PREDNISONA SOLA CONTRA PREDNISONA Y ÁCIDO ASCÓRBICO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE AUDIOLOGÍA Y OTONEUROLOGÍA EN LA UMAE “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA” HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, SIGLO XXI.

Introducción:

La hipoacusia súbita se refiere a una sordera neurosensorial de gran intensidad e instauración brusca, que sucede en individuos aparentemente sanos, sin antecedentes de enfermedad otológica. Un paciente que presenta hipoacusia súbita, es consecuencia de una alteración fisiológica de causa no totalmente determinada pero que en un alto porcentaje se relaciona a problemas vasculares que dan como resultado alteraciones en las células del oído interno, provocando que estas entren en un proceso de estrés oxidativo. Dentro de los tratamientos establecidos, el que mayor utilidad ha mostrado en los estudios es a base de esteroides del tipo prednisona, la cual se emplea por su acción específica antiinflamatoria, neuroprotectora, antioxidante y antiapoptótica. Aunque no se conoce muy bien el mecanismo antioxidante del ácido ascórbico, es el antioxidante hidrosoluble más abundante en sangre y como coadyuvante en un tratamiento con prednisona, la finalidad es aumentar la biodisponibilidad de antioxidantes en la sangre que neutralicen los radicales libres presentes en el oído interno.

Objetivo:

Demostrar que el tratamiento con prednisona y ácido ascórbico comparado con la administración única de prednisona mejora el umbral de audición en pacientes con hipoacusia súbita.

Procedimiento:

El estudio se realizó en el área de consulta externa del servicio de audiología y otoneurología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional siglo XXI. Se estudiaron los pacientes que acudieron a consulta de primera vez, posterior a interrogatorio y exploración física, a los pacientes que cumplieron los criterios para integrarse al estudio se les asignó uno de los dos esquemas de tratamiento de forma aleatoria. El grupo 1 fue tratado con prednisona y placebo, el grupo 2, con prednisona y ácido ascórbico, el seguimiento de los pacientes se realizó en dos citas subsecuentes. El control se realizó a los 10 y 20 días por medio de determinaciones audiométricas, registradas gráficamente en la hoja de recolección de datos.

A todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio se les presentó carta de consentimiento informado para su autorización.

Cálculo del Tamaño de muestra:

Muestra no probabilística, se captaron 20 pacientes consecutivos en base a la incidencia reportada en los antecedentes durante el año 2011 asignándose al azar a los pacientes a cada uno de los dos grupos de tratamiento.

Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas se determinarán con medidas de tendencia central y las nominales con porcentajes, se presentarán en cuadros y gráficas. Las variables dependientes fueron contrastadas mediante U de Mann Whitney, a un nivel de significancia de $p < 0.05$

Los datos se recolectaron en Excel y se analizaron con SPSS V11.

Resultados: Se incluyeron 20 sujetos, 11 participaron en el grupo 1 y 9 en el grupo 2. Clínicamente dos de los pacientes del grupo experimental mostraron una ganancia auditiva importante hasta llegar a la normalidad, aunque estadísticamente no hubo diferencias significativas entre grupos.

Conclusiones:

El tamaño muestral no permitió establecer diferencias. Solo dos pacientes apoyaron la hipótesis propuesta al inicio del estudio para el grupo de tratamiento. Sugerimos continuar con este estudio incluyendo un mayor número de pacientes.

ANTECEDENTES

HIPOACUSIA SÚBITA

La hipoacusia súbita se define como la aparición de una sordera neurosensorial de gran intensidad e instauración brusca, en minutos o días, que sucede en individuos aparentemente sanos, sin antecedentes de enfermedad otológica. Según la definición de Hughes es una pérdida auditiva neurosensorial de 30 dB o más en al menos tres frecuencias consecutivas, que se desarrolla en un máximo de 72 horas. (1)

La primera descripción clínica de la sordera súbita se debe a Juan Jacobo Rousseau, quien sufrió la enfermedad a la edad de 24 años y la comunicó en sus confesiones. Próspero Ménière en 1863 presentó el caso de una niña de 11 años, que se conoce como el caso clínico más antiguo de sordera súbita. Pero fue hasta 1906 cuando se individualizó la sordera súbita como entidad clínica, por las publicaciones de Cornet y Escat.

Posteriormente los trabajos más destacados fueron el de Hallberg en 1956 quien propuso el mecanismo patogénico vascular y el de Biermann y Van Dishoeck en 1957, quienes propusieron la teoría viral. (2)

En EUA, se ha documentado una incidencia anual de hipoacusia súbita neurosensorial (HSNS) de 5 a 20 casos por cada 100 000 personas. Estadísticas españolas refieren entre 5 y 20 casos por 100 000 habitantes/año. De esta manera la incidencia en estos países es de 7 casos nuevos por 100.000 habitantes/año.

En un estudio realizado sobre prevalencia de este padecimiento, en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”, Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el periodo de marzo de 2009 a marzo de 2011, se reportaron 100 pacientes, atendidos en la consulta externa del servicio de audiología y otoneurología. (3)

La distribución entre mujeres y hombres es aparentemente igual, afecta a todas las edades con una mayor incidencia entre los 30 y 60 años. Afortunadamente la mayoría de los casos de HSNS ocurre de manera unilateral. La pérdida de audición bilateral ocurre en aproximadamente el 1 a 2 % de los casos. En México no se cuenta actualmente con cifras que demuestren la incidencia. (1 y 4)

La mayor parte de los casos son idiopáticos, pues sólo en un 10-15% se encuentra la causa. La evaluación inicial incluye historia clínica detallada para descartar infección aguda o crónica, causas vasculares potenciales, exposición a ototóxicos, diabetes y dislipidemias.

En la evaluación a largo plazo, es imperativo tomar en cuenta las lesiones del ángulo pontocerebeloso. Se calcula que 4% de los casos de HSNS se debe a Schwannoma vestibular.

Entre los 25 y 40 años de edad, la etiología viral es la más frecuente; la alteración que produce la hipoacusia puede ser la atrofia del órgano de Corti, una lesión de la estría vascular o lesión neuronal. En un 25% del total de los casos de HSNS se desarrolla dentro de una situación de infección de las vías aero-digestivas superiores. Se ha reportado seropositividad a influenza tipo B, citomegalovirus (CMV) y varicela zóster, además de cortes histológicos de hueso temporal de pacientes con HSNS con pérdida de células ciliadas y células ganglionares.

Un 20% de los pacientes con miringitis bullosa desarrolla una hipoacusia neurosensorial más o menos intensa. Se piensa que los virus de parotiditis, sarampión, influenza, adenovirus tipo I y III y herpes zóster, pueden ser agentes causales de una laberintitis vírica. Los virus pueden causar inflamación y, de ese modo, desencadenar insuficiencia vascular, por lo que dichas teorías no se excluyen mutuamente.

Entre los 50 y 65 años los trastornos vasculares son la causa más común de aparición de HSNS. Los vasoespasmos, trombosis, embolias y hemorragias cocleares que desencadenan hipoxemia perilinfática y daño a las células ciliadas y ganglionares, son los motivos determinantes de la lesión que ocasiona la sordera.

También se consideran desencadenantes del HSNS la hipercoagulación y el espesamiento de la sangre. La sobrecarga física, el estrés y otras situaciones de malestar físico o psíquico pueden ser también factores predisponentes.

La fatiga, los cambios bruscos de temperatura o de presión atmosférica, el utilismo agudo, el uso de anticonceptivos, la reacción alérgica tipo I, la diabetes, el embarazo, el antecedente de anestesia general y el estrés quirúrgico se relacionan con casos de sordera súbita.

Los desórdenes autoinmunitarios pueden ser causa de HSNS debido a una reacción cruzada en infección por bacterias o virus; esta noción se apoya en el dato de anticuerpos de reacción cruzada, autoanticuerpos contra antígenos específicos y no específicos de órgano del oído interno (colágeno tipo IV, IX, proteínas cocleares p30 y p80, gangliósidos, etc.) y disminución de linfocitos T, C3, C4 y C8. (1 y 5)

Para comprender esta patología, debemos saber que el sistema de audición es complejo y depende de la función normal del oído medio, cóclea y del sistema nervioso central (ver fig. 1). La audición puede recibir influencia del sistema vascular, metabólico y del endocrino. Algún daño en uno de estos sistemas puede afectar el oído interno. Así que la HSNS puede tener muchas posibles etiologías: (4)

- Infecciosa (Bacteriana: meningitis, fiebre escarlatina. Viral: sarampión, varicela, citomegalovirus)
- Inflamatorias (sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, síndrome de Cogan)
- Vascular (Hipercoagulabilidad, trombosis o embolismo de la arteria auditiva interna, hipertensión)
- Tumor (neurinoma del acústico, metástasis)
- Trauma (fractura del hueso temporal, trauma acústico)
- Toxinas (aminoglucósidos, cisplatino)
- Alteraciones endocrinas (hipotiroidismo) (4)

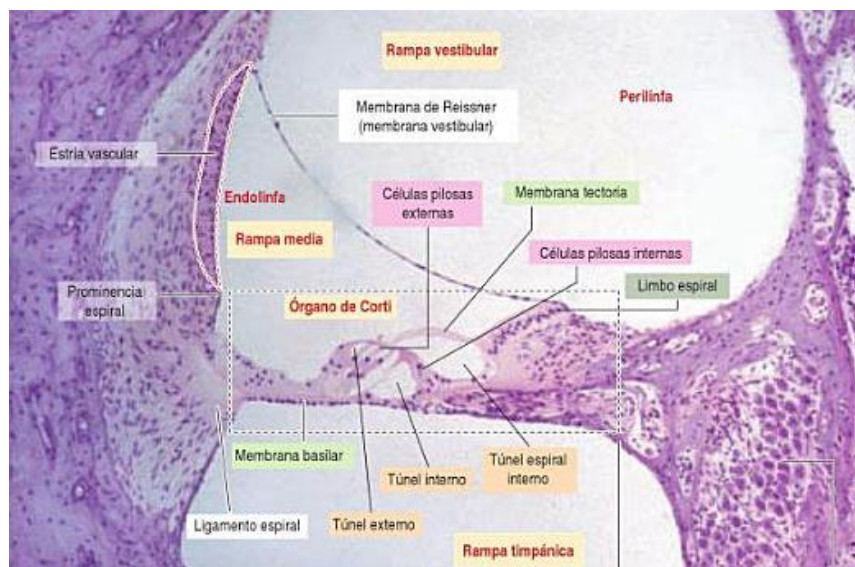


Fig.1 Corte histológico del Órgano de Corti, donde se observan sus estructuras principales y zonas que son afectadas durante el cuadro de hipoacusia súbita.

En hallazgos encontrados, ya instaurado el cuadro de hipoacusia, se mencionan los siguientes: muchas veces falta el órgano de Corti en las espiras basales y las células ciliadas tienden a desaparecer en las espiras superiores. La población de células ganglionares está disminuida en la espira basal pero es normal hacia el ápex. La estría vascular tiende a ser atrófica. A menudo la membrana tectoria es atrófica y aparece arrollada y cubierta por un sincitio de células del limbo espiral. La membrana de Reissner puede estar colapsada y adherida a la membrana basilar. El saco endolinfático muchas veces está afectado, pero el utrículo, sáculo y los canales semicirculares no suelen tener lesiones importantes. (6)

En Corea, se realizó un estudio con una serie de 247 pacientes (casos y controles) para evaluar la relación entre el antígeno leucocitario humano (HLA, del inglés human leukocyte antigen) clase II y la susceptibilidad a HSNS, por una parte, y por la otra la respuesta al tratamiento con esteroides. Este estudio se basó también en la relación entre otras enfermedades autoinmunitarias y HLA II (entre ellas, síndrome nefrótico, púrpura trombocitopénica y arteritis). No encontrándose asociación estadísticamente significativa aunque sí una relación entre HLA, DQA1, DQB1 y respuesta positiva al tratamiento con esteroides. (5)

Los anticuerpos anticélulas endoteliales (AACE) constituyen un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos hacia una variedad de determinantes antigénicos y células endoteliales, y se han detectado en enfermedades que afectan la pared del vaso sanguíneo. En otro estudio de casos y controles efectuado en Roma, se observó que 54% de los pacientes con HSNS presentaba AACE, mientras que en el grupo control sólo lo tenía 14%. La presencia de AACE se asoció de modo significativo con ausencia de recuperación de la hipoacusia, para concluir que la detección de AACE puede ser útil en la selección de pacientes candidatos a tratamiento inmunosupresor. (5)

En vista de que se estima que 30% de las HSNS son resultado de fístulas, las cuales pueden ser por barotraumas, de origen congénito (Displasia de Mondini), como consecuencia de una cirugía otológica (estapedectomía) o de causa infecciosa (colesteatoma) en todos los casos debe descartarse la posibilidad de que ésta sea la causa de la hipoacusia. (5)

Si la sordera súbita se acompaña de nistagmus posicional, caída de Romberg y signo de la fístula positivo, se debe establecer el diagnóstico de rotura y fistulización en las ventanas oval o redonda(1)

Una situación aguda de hidrops endolinfático puede causar HSNS. Se ha especulado con la posibilidad de una sordera súbita originada por una ruptura de la membrana de Reissner, motivada por cambios bruscos de la presión: maniobras de Valsalva, estornudos o sonados aparatosos, incorporaciones violentas, descompresiones en aviación, paracaidismo o submarinismo. (1)

Las manifestaciones clínicas de esta patología ocurren bruscamente al levantarse de la cama o durante una de las actividades diarias, el afectado nota una sensación de plenitud en el oído con sordera intensa unilateral. (1)

La hipoacusia como tal es el síntoma principal de la HSNS y se la considera de carácter perceptivo o neurosensorial, por lo general unilateral, de intensidad variable, pero incapacitante, y de instauración rápida. Suele aparecer en minutos u horas, pero en la mayoría de los casos se define en menos de tres días. La pérdida auditiva debe ser mayor a 30 dB en las frecuencias conversacionales (500-2000 Hz). Es habitual que la sordera se acompañe de otros síntomas como son los siguientes: (2)

- A) Acúfenos. Aparecen hasta en el 60% de los pacientes. Preceden en horas a la hipoacusia en el 25% de los casos. Suelen ser de frecuencias graves y pueden despertar al enfermo por las noches; desaparecen en varias semanas.
- B) Vértigo. No suele ser un vértigo giratorio; se trata más bien de una inestabilidad en el 40% de los casos. En el 10% es incapacitante y afecta sobre todo a los pacientes con una posible etiología vascular del proceso. Suele persistir una semana; disminuye progresivamente su intensidad y su persistencia se relaciona con mal pronóstico, no en cuanto a recuperación auditiva, sino por etiologías tumorales implicadas. El vértigo suele recuperarse antes que la hipoacusia.
- C) Sensación de plenitud ótica. Ante ella habrá que descartar patología tubárica o la existencia de tapones de cerumen.
- D) Otros: hiperacusia, algiacusia o diploacusia, otalgias erráticas, cefaleas. (2)

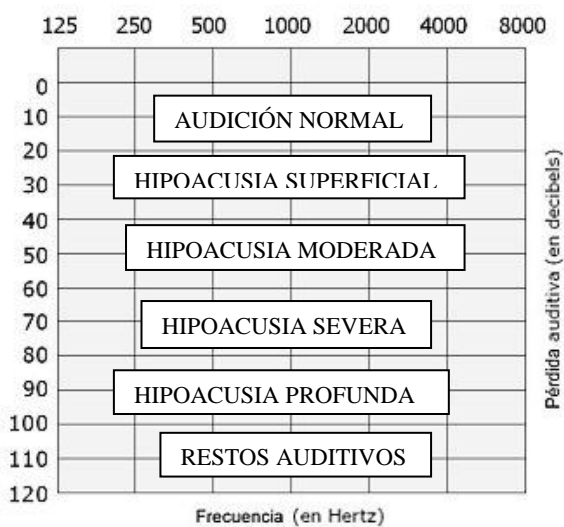
En la exploración clínica se realiza: Otoscopia, será normal, lo que permitirá descartar patologías óticas subyacentes y desconocidas para el enfermo. Acumetría, se objetiva hipoacusia neurosensorial con Rinne positivo en el oído patológico y Weber lateralizado al oído sano. Exploración general: Exploración vestibular: Nistagmus, Romberg, Utenberger, Babinski. Exploración neurológica: investigamos pares craneales, sobre todo V y IX par, así como el territorio del nervio laríngeo superior. Fondo de ojo, Tensión arterial, pulso periférico. (2)

En la Audiometría tonal: Se describen curvas con morfología plana, ascendente, horizontal, descendente, en cúpula, en meseta o bien cofosis. Audiometría verbal (logoaudiometría): pone de manifiesto una hipoacusia coclear con alteración de la discriminación en dos tercios de los casos. Audiometría supraliminar: nos mostrará una hipoacusia neural en dos tercios de los enfermos; es coclear en los casos restantes. Test de Metz, Fowler y SISI confirma la localización endococlear. (2)

Entre otros estudios funcionales consideramos la impedanciometría que explora la permeabilidad tubárica y deberá ser normal en estos casos. El reflejo estapedial estará abolido en el oído patológico y será normal en el contralateral. La evaluación de otoemisiones acústicas es un test sensible de sordera de percepción de origen coclear, permitiendo explorar directamente la contractilidad de las células ciliadas externas. Los potenciales evocados auditivos se realizarán únicamente ante la sospecha de la existencia de patología retrococlear. En caso de que hubiera un

neurinoma del acústico se apreciaría un aumento del intervalo I-III, un aumento de la latencia de la onda V o una ausencia de todas las ondas excepto de la onda I. En los casos en los que en los potenciales haya algún signo de sospecha solicitaríamos una resonancia magnética craneal con gadolinio para descartar lesiones del conducto auditivo interno. La electronistagmografía muestra paresia ipsilateral en los casos de fístulas laberínticas. No se realizará en la fase aguda debido a la presencia de nistagmo espontáneo o posicional. (2 y 6)

Respecto al pronóstico de esta patología se sabe que un tercio de los enfermos recupera completa o casi completamente la audición, otro 30% mejora sensiblemente pero mantiene una pérdida definitiva de entre 35 y 65 dB y en otra tercera parte de los casos persiste una hipoacusia muy profunda o una cofosis. La recuperación completa sin tratamiento ocurre en el 33% de los pacientes y en un 50-60% se produce una mejoría progresiva en quince días. (1)



Esquema 1. Audiograma donde se especifican el grado de pérdida auditiva y su rango en decibeles.

Si se concluye que el cuadro es de origen vírico el pronóstico es más favorable pues alrededor de la mitad de las sorderas súbitas de esta índole son reversibles. (1)

El pronóstico funcional es peor si el tratamiento no es precoz, si no aparece mejoría en 7 días, si coexiste síndrome vertiginoso periférico, si el paciente es de más de 45 años o si la hipoacusia es muy severa. (1)

Se ha observado que algunos enfermos evolucionan a enfermedad de Menière y excepcionalmente a sordera fluctuante o vértigo recurrente.

Constituyen factores conocidos de mal pronóstico los siguientes: pérdida en agudos, vértigo asociado y alteraciones electronistagmográficas, período de tiempo superior a siete días entre el inicio de los síntomas y la instauración del tratamiento, audición contralateral comprometida, mejoría lenta y demora en el inicio de la recuperación funcional, edad mayor a 60 años o menor a 15 años y presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. (2)

Finalmente, respecto al tratamiento hemos de comentar que a pesar de que no existe ningún tratamiento de probada eficacia para el manejo de estos enfermos, ya que existen casos de recuperación parcial o total con abstención terapéutica, es importante mencionar que como medida

general el enfermo guardará reposo en cama, con la cabeza incorporada 35-45°, evitando situaciones que aumenten la presión sobre el oído interno. El paciente evitará el estrés, y no consumirá tóxicos como alcohol o tabaco.(2)

Las acciones terapéuticas están encaminadas a aumentar la concentración de oxígeno en los líquidos endolinfáticos y así limitar la liberación de aniones ototóxicos y glutamato a nivel de la sinapsis, igualmente con la finalidad de mejorar el flujo sanguíneo coclear por vasodilatación se han empleado con relativo éxito: histamina, verapamil, pentoxifilina, carbógeno inhalado, etc. o para producir disminución de la viscosidad sanguínea el dextrán y la papaverina. (2 y 5)

El uso de antivirales del tipo del aciclovir se basa en el estudio histopatológico de Schuknecht y Donovan, en el que se revisaron 12 huesos temporales de pacientes con historia de HSNS y se identificó atrofia del órgano de Corti y la membrana tectórea.

Los anti inflamatorios esteroideos del tipo de la prednisona se emplean debido a que su acción específica es antiinflamatoria, neuroprotectora, antioxidante y antiapoptótica habiéndose referido su uso intratimpánico con buenos resultados, a dosis de 1 mg/kg de peso, vía oral, por 7 días, decreciendo a partir del octavo día hasta completar 28 días de tratamiento. (2, 5 y 7)

Otro de los tratamiento invocados es el uso de vitamínicos del complejo B, E y C basados en el conocimiento de que numerosos estudios han sugerido que la aparición de radicales de anión superóxido (O_2^-) en el oído interno de animales de experimentación después de exponerlos a trauma por ruido, administración de ototóxicos y enfermedades inflamatorias, se induce el daño en el oído interno. Esto también ha sido demostrado debido a que la aplicación de antioxidantes podría prevenir la ototoxicidad del cisplatino (8)

Los radicales libres son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado por lo que son muy reactivos ya que tienden a robar un electrón de moléculas estables con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica. Una vez que el radical libre ha conseguido sustraer el electrón que necesita para aparear su electrón libre, la molécula estable que se lo cede se convierte a su vez en un radical libre por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una verdadera reacción en cadena que destruye las células. (9)

Muchos oxidantes potentes son generados durante el curso del metabolismo, tanto en las células sanguíneas como en la mayoría del resto de las células del organismo. Estos incluyen superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radicales peroxil (ROO) y radicales hidroxilo (OH) que son referidos como especies reactivas de oxígeno. (ERO).

Las reacciones y los compuestos químicos capaces de generar especies de oxígeno potencialmente tóxicas se conocen como prooxidantes. Por otro parte, los compuestos y reacciones que eliminan estas especies capturándolas, suprimiendo su formación u oponiéndose a sus acciones, se denominan antioxidantes e incluyen compuestos como NADPH, GSH, ácido ascórbico y vitamina E, son capaces de neutralizar la acción oxidante de los radicales libres, liberando electrones en nuestra sangre que son captados por los radicales libres, manteniendo su estabilidad. En una célula normal, existe un equilibrio adecuado prooxidantes:antioxidantes; no obstante, éste puede modificarse, inclinándose hacia los prooxidantes cuando la producción de especies de oxígeno se incrementa en forma notable, o cuando las concentraciones de antioxidantes disminuyen (por inactivación de las enzimas que participan en la utilización de las especies de oxígeno, y por trastornos que ocasionan valores bajos de los antioxidantes). Este estado se conoce como “estrés oxidativo” y pueden producir un daño celular grave en caso de que el estrés sea masivo o prolongado. (9 y 10)

Los sistemas de defensa antioxidante celular, son también adecuados a la muy corta vida media de los radicales libres. La capacidad antioxidante celular está dada por mecanismos enzimáticos y no

enzimáticos a través de los cuales la célula anula la reactividad y/o inhibe la generación de radicales libres.

Los mecanismos enzimáticos comprenden la superóxido dismutasa (SOD), que cataliza la dismutación del $O_2^{\cdot-}$ a H_2O_2 , la glutatión-peroxidasa y la glutatióntransferasa, que reducen hidroperóxidos a alcoholes, y la catalasa, que reduce H_2O_2 a H_2O . Los mecanismos no enzimáticos comprenden moléculas como el glutatión (GSH), el ácido ascórbico (vitamina C), b-caroteno o provitamina A, vitamina E (a-tocoferol), y proteínas transportadoras de metales como la cupreína y ferritina. La vitamina C constituye el antioxidante hidrosoluble más abundante en sangre, mientras que la vitamina E es el antioxidante lipofílico mayoritario. Los antioxidantes exógenos provienen de la dieta. Dentro de este grupo también cuentan la vitamina E, la vitamina C y los carotenoides (9)

El ácido ascórbico o vitamina C, es una vitamina hidrosoluble presente en frutas y vegetales. Es un antioxidante y captador de radicales libres y es considerado en este sentido más eficaz que la vitamina E o el beta-caroteno. El ácido ascórbico es esencial para mantener la integridad del organismo, en especial para la reparación de los tejidos y la formación de colágeno. La vitamina C se usa sobre todo como suplemento nutricional. También se utiliza para el tratamiento de la metahemoglobinemia idiopática y, con la desferoxamina, para tratar la intoxicación crónica por hierro. (11)

Mecanismo de acción: el ácido ascórbico es necesario para la formación y la reparación del colágeno. Es oxidado, de forma reversible a ácido dehidroascórbico, estando ambas formas implicadas en las reacciones de oxido-reducción. La vitamina C participa en el metabolismo de la tirosina, carbohidratos, norepinefrina, histamina, fenilalanina y hierro. Otros procesos que requieren del ácido ascórbico son la síntesis de lípidos, de proteínas y de carnitina; la resistencia a las infecciones; hidroxilación de la serotonina; mantenimiento de la integridad de los vasos sanguíneos y respiración celular. No se conoce muy bien el mecanismo antioxidante del ácido ascórbico.

Farmacocinética: el ácido ascórbico puede ser administrado por vía oral, intramuscular, subcutánea e intravenosa. Por vía oral, la vitamina C se absorbe a través de un proceso de transporte activo. La absorción depende de la integridad del tracto digestivo, disminuyendo en sujetos con enfermedades digestivas o después de dosis muy elevadas.

Contraindicaciones: No se han documentado problemas bajo una ingesta normal en vitamina C, pero la administración de grandes dosis durante el embarazo ha provocado escorbuto en el neonato. En efecto, el uso prolongado de dosis altas ocasiona un aumento del metabolismo de la vitamina C, pudiéndose originar escorbuto cuando la ingesta diaria vuelve a la normalidad. No se han documentado problemas durante la lactancia bajo una ingesta de vitamina C normal. Dosis crónicas en exceso de vitamina C aumentan la probabilidad de formación de cálculos renales de oxalato en pacientes con historia de nefrolitiasis, hiperoxaluria u oxalosis. Dosis grandes orales o intravenosa de ácido ascórbico pueden ocasionar anemia hemolítica en pacientes con deficiencia en G6PD. Grandes dosis de ácido ascórbico pueden interferir con las determinaciones de glucosa en sangre cuando se utiliza el método de la glucosa-oxidasa. Los pacientes diabéticos que reciban vitamina C deben ser advertidos acerca de la posibilidad de falsos positivos. Como el ácido ascórbico puede aumentar el riesgo de una toxicidad por hierro en pacientes con hemocromatosis, estos pacientes deberán limitar su ingesta de vitamina a no más de 500 mg/día. En algunos casos, muy raros, se ha asociado la ingesta de grandes dosis de ácido ascórbico con arritmias fatales en pacientes con sobrecargas de hierro. (11)

JUSTIFICACIÓN.

Debido a lo súbito de la patología y sus repercusiones en el desempeño del paciente en su vida diaria, es importante valorar nuevas opciones de tratamiento, como es el uso de antioxidantes, para mejorar el umbral de audición perdido y limitar las secuelas.

La mayoría de los estudios no concluyen un tratamiento eficaz. El de mayor uso son los corticoesteroides, con los cuales se ha obtenido mayor ganancia auditiva. En este protocolo se sugirió el uso concomitante de Vitamina C (ácido ascórbico). No existe una base de datos que especifique una dosis. En padecimientos hematológicos como la metahemoglobinemia idiopática, se utilizan dosis de 300 a 600 mg por día. Básicamente se triplica la dosis de requerimiento diario. Ante los datos previos se propuso la dosis de 500 mg cada 24 horas para los pacientes en quienes no estuvo contraindicado su uso.

Aunque no se conoce muy bien el mecanismo antioxidante del ácido ascórbico, es el antioxidante hidrosoluble más abundante en sangre y como coadyuvante en un tratamiento con prednisona, la finalidad fue aumentar la biodisponibilidad de antioxidantes en la sangre que neutralizaran los radicales libres presentes en oído interno, con el propósito principal de restablecer las funciones de las células ciliadas de la cóclea que permiten una transmisión adecuada del sonido reflejándose en la ganancia auditiva subjetiva por parte del paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La asociación del ácido ascórbico al tratamiento convencional con prednisona ofrece más beneficios en ganancia auditiva en comparación al tratamiento exclusivamente con prednisona, en la hipoacusia súbita?

HIPÓTESIS

La asociación de ácido ascórbico al tratamiento convencional con prednisona, ofrecerá una ganancia auditiva de dos escalas audiométricas tonales en los pacientes con hipoacusia súbita comparándolo con el tratamiento convencional con prednisona, ubicando el umbral de los mismos entre una hipoacusia superficial a moderada.

OBJETIVOS

1.- Demostrar que el tratamiento con prednisona y ácido ascórbico comparado con la administración única de prednisona mejora el umbral de audición en pacientes con hipoacusia súbita.

MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio:

Ensayo clínico controlado

Universo de Trabajo:

Pacientes referidos por los hospitales generales de zona de influencia de la UMAE y del servicio de otorrinolaringología para ser atendidos en la consulta externa del Servicio de Audiología y Otoneurología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” Centro Médico Nacional, Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período de enero de 2012 a julio de 2012.

Descripción de las Variables

Variable Independiente:

- Esquema de tratamiento con prednisona. Tabletas, en presentaciones de 50 mg y 5mg. Calculada a 1mg/kg
- Esquema de Reducción
 - o Día 1 a 5- 60 mg/día
 - o Día 6 a10 -50 mg/día
 - o Día 11 a15-40 mg/día
 - o Día 16 a 18-30 mg/día
 - o Día 19 a 21-20 mg/día
 - o Día 22 a 24-10 mg/día
 - o Día 25 a 27- 5 mg/día
- Vitamina C, dosis de 500 mg al día. Tabletas
- Placebo: tabletas inertes.

Variable Dependiente:

- Audiometría tonal
 - o Audiometría basal
 - o Primera audiometría de control
 - o Segunda audiometría de control

Variable de Confusión:

- Tratamiento con dexametasona previo a su ingreso al estudio, referido por el paciente.
- Tratamiento con pentoxifilina previo a su ingreso al estudio, referido por el paciente.
- Adherencia al tratamiento

Definición de las Variables:

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE |
|--|---|---|---|
| <p>Prednisona tabletas, en presentaciones de 50 mg y 5mg. Calculada a 1mg/kg</p> <p>Esquema de Reducción</p> <p>Día 1 a 5- 60 mg/día</p> <p>Día 6 a10 -50 mg/día</p> <p>Día 11 a15-40 mg/día</p> <p>Día 16 a 18-30 mg/día</p> <p>Día 19 a 21-20 mg/día</p> <p>Día 22 a 24-10 mg/día</p> <p>Día 25 a 27- 5 mg/día</p> | <p>Fármaco con capacidad antiinflamatoria, así como influencia sobre el sistema inmunitario y el metabolismo de los carbohidratos así como los que caracterizan la respuesta al estrés.</p> | <p>Miligramos</p> | <p>Cuantitativa Continua</p> <p>Escala de medición: cuantitativa de intervalo</p> |
| <p>Ácido ascórbico, tabletas. 500 mg</p> | <p>Vitamina hidrosoluble que no es sintetizada por el ser humano, siendo necesario suplir sus requerimientos con alimentos ricos en ella, como los cítricos. Interviene en el mantenimiento de huesos y vasos sanguíneos ya que actúa sobre la formación de colágeno, posee la capacidad de ser antioxidante barriendo radicales libres del cuerpo.</p> | <p>Miligramos</p> | <p>Cuantitativa Continua</p> <p>Escala de medición: cuantitativa discreta</p> |
| <p>Placebo tabletas</p> | <p>Sustancia inerte que no tiene efecto farmacológico activo</p> | <p>Tabletas</p> <p>Indicado</p> <p>No indicado</p> | <p>Cualitativa</p> <p>Escala de medición: Nominal dicotómica</p> |
| <p>Sexo</p> | <p>Características fenotípicas que diferencian a un hombre de una mujer.</p> | <p>Asignación a femenino o masculino.</p> | <p>Cualitativa</p> <p>Escala de medición: nominal dicotómica</p> |
| <p>Edad</p> | <p>Años cumplidos al momento de iniciar el estudio.</p> | <p>Años cumplidos</p> | <p>Cuantitativa discreta</p> <p>Escala de medición: de razón</p> |
| <p>Escolaridad</p> | <p>Grado máximo de estudios manifestado por el individuo al momento de ingresar al estudio.</p> | <p>Nula</p> <p>Primaria</p> <p>Secundaria</p> <p>Preparatoria</p> <p>Licenciatura</p> | <p>Cualitativa</p> <p>Escala de medición: nominal politómica</p> |
| | | | |

| | | | |
|--|---|--|--|
| Empleo | Actividad que realiza una persona a cambio de una retribución monetaria. | Ama de casa Conductor Obrero Maestros Licenciados Ingenieros | Cualitativa Escala de medición: nominal politómica |
| Otoscopía | Visión directa del oído externo utilizando un instrumento denominado otoscopio con el que se aprecia la permeabilidad del conducto y a la membrana timpánica. | Normal Patológica - Infección - Presencia de cuerpo extraño - Perforación de membrana timpánica | Cualitativa Escala de medición: Nominal politómica |
| Audiometría VARIABLE DEPENDIENTE | Examen diagnóstico especificado que evalúa la capacidad de las personas para percibir los sonidos. | - Audiometría basal - Primera Audiometría de control realizada a los 10 días - Segunda audiometría de control a los 20 días. - Decibeles (0 -120) | Cuantitativa continua Escala de medición: de intervalo Categorías: 0-20 dB = Audición Normal 20-40 dB = Hipoacusia Superficial 40-60 dB = Hipoacusia Moderada 60-80 = Hipoacusia Severa 80- 100= Hipoacusia Profunda 100-120 dB = restos auditivos |
| Logaudiometría | Examen diagnóstico que evalúa la capacidad de percepción y discriminación de las palabras en las personas. Complementa el estudio audiométrico. | - Logaudiometría basal - Primera Logaudiometría de control realizada a los 10 días - Segunda logaudiometría de control a los 20 días -Decibeles (0- 100 dB) | Cuantitativa continua Escala de medición: de intervalo Categorías: 0-20 dB = Audición Normal 20-40 dB = Hipoacusia Superficial 40-60 dB = Hipoacusia Moderada 60-80 = Hipoacusia Severa 80- 100= Hipoacusia Profunda |
| Acúfeno | Sonido constante percibido en el oído que no tiene un origen externo a la persona. | Ausente Presente Constante | Cualitativa |

| | | | |
|---|---|--|--|
| | | Intermitente Agudo Grave Pulsátil | Escala de medición: nominal politómica |
| Vértigo | Sensación de rotación de nuestro cuerpo o del ambiente que nos rodea. | Ausente Presente Constante Intermitente De minutos de duración De horas de duración | Cualitativa Escala de medición: nominal politómica |
| Vértigo postural paroxístico benigno | Sensación de movimiento del ambiente que se presenta al realizar cambios en la postura y que se acompaña de movimientos oculares. | Positivo Negativo | Cualitativa Escala de medición: Nominal dicotómica |
| Inestabilidad | Falta de equilibrio durante la deambulación o cambios de posición. | Presente Ausente Constante Intermitente De minutos de duración De horas de duración | Cualitativa Escala de medición: Nominal politómica |
| Plenitud ótica | Sensación de aire atrapado en el oído que desaparece con cambios de presión. | Ausente Presente Que cede a maniobras de Valsava Que no cede a maniobras de Valsava | Cualitativa Escala de medición: Nominal politómica |
| Algiacusia | Dolor localizado en el oído en el momento de percibir un sonido. | Presente Ausente | Cualitativa Escala de medición: Nominal dicotómica |
| Comorbilidades | Presencia de enfermedades asociadas al padecimiento primario. | Hipertensión arterial sistémica Diabetes mellitus tipo II Dislipidemia Infección de vías aéreas superiores (IVAS) | Cualitativa Escala de medición: nominal politómica |
| Ototóxicos | Fármaco cuya ingesta por indicación médica puede causar daño en el oído. | Ausente. Presente Aminoglucósidos Diuréticos de Asa Quimioterapéuticos | Cualitativa Escala de medición: nominal dicotómica |
| Tratamiento médico previo indicado para la patología en estudio | Ingesta de fármacos dirigidos al tratamiento de la hipoacusia súbita en pacientes con primer contacto fuera de la unidad. | Dexametasona Pentoxifilina | Cualitativa Escala de medición: nominal dicotómica |
| Adherencia al tratamiento | Cumplimiento en la toma de la dosis y frecuencia indicadas del tratamiento (prednisona y ácido ascórbico) para la hipoacusia súbita en el 80 a 100% | Con adherencia Sin adherencia | Cualitativa Escala de medición: Nominal Dicotómica |

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Cálculo del Tamaño de muestra:

Muestra no probabilística, mediante la captación de 100 pacientes consecutivos en base a la incidencia reportada en los antecedentes durante el año 2011. Se incluirán 50 pacientes asignados al azar a dos grupos de tratamiento: Grupo 1, Prednisona en esquema indicado más placebo y Grupo 2, prednisona en esquema indicado más ácido ascórbico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

- Femenino o Masculino
- Mayores de 18 años que accedan a participar en el estudio y que firmen el consentimiento informado con apego al tratamiento al 100% y que reúnan las 3 mediciones audiométricas de control.

Criterios de No Inclusión:

- Insuficiencia renal
- Embarazo
- Alérgicos al ácido ascórbico

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que decidan voluntariamente abandonar el estudio
- Pacientes que no acudan a audiometrías programadas
- Pacientes que desarrollen complicaciones agudas que impidan continuar el estudio.

PROCEDIMIENTOS

Los pacientes candidatos que ingresaron al estudio fueron vistos por los médicos residentes o adscritos a cargo de las valoraciones de primera vez, que fueron aquellos pacientes referidos de los hospitales generales de zona pertenecientes al IMSS.

Para confirmar el diagnóstico de hipoacusia se realizó un interrogatorio que incluyó los antecedentes heredofamiliares para hipoacusia, exposición a medio ambiente adverso, uso de medicamentos ototóxicos, como aminoglucósidos, diuréticos de asa y quimioterapéuticos. Antecedentes personales patológicos, interés conocer los crónicos degenerativos y el control de los mismos. Antecedentes quirúrgicos del área de otorrinolaringología, (oídos, nariz y garganta). Antecedentes alérgicos, transfusionales y traumáticos.

En el área de padecimiento actual, se interrogaron síntomas cocleares y vestibulares, dentro del primer grupo el principal es hipoacusia, la cual se debió presentar de forma súbita en los últimos 15 días. No relacionada a traumatismos óticos. Síntomas agregados como acúfeno, el tiempo de evolución, la tonalidad del mismo. Plenitud ótica que puede o no ceder a maniobras de Valsalva. En el área vestibular un dato importante es la presencia o ausencia de vértigo e inestabilidad, conocer el tiempo de evolución, el tiempo de duración de los cuadros y la relación con los cambios posturales.

A los pacientes que iniciaron un tratamiento, antes de ser captados en el hospital sede donde se realizó el estudio, se interrogó tiempo y dosis del medicamento, se acentuó en hoja de recolección de datos y se indicó suspensión inmediata del mismo.

Posterior al interrogatorio se realizó otoscopia bilateral con apoyo de un otoscopio, el cual consiste en un equipo manual que permite visualizar el conducto auditivo externo y confirmar la ausencia o presencia de cuerpos extraños o taponos de cerumen o perforación de la membrana timpánica, el paciente no se incluyó en el estudio.

Los pacientes en quienes no se encontró datos de patología en oído externo se pasaron a la cabina sonoamortiguada, que se encuentra sellada para su estudio audiométrico, el cual se realizó por medio de un audiómetro, equipo que transmite estímulos sonoros, medidos en decibeles, iniciando con un estímulo de 5 db hasta 120 db, distribuido en frecuencias que se presentan de 125 Hz a 8000 Hz. Se colocaron audífonos tipo concha, por los cuales el paciente percibió los sonidos. La visualización entre el paciente y el médico fue por medio de una ventana de cristal, a través de la cual el paciente pudo confirmar la percepción del estímulo sonoro. Se explicó al paciente que cada vez que él percibiera el sonido debería levantar su mano, la señal se presentó a la menor percepción. Con cada señal que el paciente proporcionó, el médico marcó la intensidad y la frecuencia correspondiente en la gráfica audiométrica. La transmisión de los sonidos se realizó de manera alternante en cada oído.

Se realizó además una logaudiometría, estudio que consiste en transmitir sílabas fonéticamente balanceadas, que el paciente debió repetir cada vez que fueron percibidas, se proporcionó un micrófono que transmitió la respuesta por fuera de la cabina y el médico examinante pudo corroborar la similitud del estímulo y la respuesta. Se graficó por porcentajes, correspondiendo la respuesta de 10 sílabas a un 100 %, disminuyendo proporcionalmente, este estudio se considera confirmatorio de la audiometría y puede tomarse como su control de calidad.

Cuando se confirmó el diagnóstico de hipoacusia súbita se invitó al paciente a participar en el proyecto, se le explicó en qué consistiría su participación y se le solicitó firmara una carta de consentimiento; posteriormente se asignó al azar al tratamiento propuesto en este estudio. Si el paciente presentó otro diagnóstico se buscó la etiología y se trató de forma correspondiente.

Los tratamientos propuestos consistieron en: Grupo 1: administrar prednisona tabletas a una dosis calculada de 1mg/kg de peso, para lo que se usaron presentaciones de 50 mg y 5 mg más placebo. Se proporcionó un esquema por escrito al paciente, donde se especifica la dosis en miligramos por día. El Grupo 2: incluyó además del esquema de prednisona previamente descrito, ácido ascórbico

a dosis de 500 mg por día. Ambos medicamentos y el placebo fueron proporcionados al paciente en el servicio de audiología y otoneurología.

La primera cita de control fue al cumplir 10 días de tratamiento, cualquiera de ambos esquemas que se hayan indicado, cuidando la ceguedad del estudio. Durante esa cita se realizó un segundo estudio audiométrico al paciente, el cual se explico previamente, y fue realizado por el médico residente o médico de base que atendió al paciente. Se graficó y se realizó interrogatorio dirigido a cambios subjetivos en la sintomatología coclear y vestibular, si es que ésta última se presentó. Si el paciente no refirió complicaciones secundarias como irritación gástrica, diarrea o edema, pudo continuar con el mismo en caso contrario se suspendió, y se eliminó al paciente del estudio y se ajustó nuevo tratamiento.

La segunda cita de control, fue en el día 20 posterior al inicio del tratamiento. Se realizó el tercer estudio audiométrico, el cual se comparó con el previo. Además de un interrogatorio dirigido a cambios en la sintomatología coclear o vestibular.

Los resultados fueron valorados en base a la comparación de las 3 audiometrías realizadas en el paciente para fines de conclusión del estudio.

Cada paciente fue registrado en la hoja de datos diseñada ex profeso, los datos fueron capturados en base de Excel y la estadística fue calculada en programa SPSS V11.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se determinaron con medidas de tendencia central y las nominales con porcentajes, se presentaron en cuadros y gráficas de pastel. Para las variables dependientes se empleó prueba t pareada, aceptando como significativo un valor de $p < 0.05$

Los datos se recolectaron en base de Excel y se analizaron con SPSS V11.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, considerándose un riesgo mínimo por la sintomatología intestinal que pudiera derivarse del uso de ácido ascórbico, en tanto que el tratamiento con corticoesteroides es el habitual para la patología en estudio, sin embargo, se hizo seguimiento de los pacientes y se les solicitó autorización mediante carta de consentimiento informado.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos Humanos:

Participaron médicos de base y médicos residentes que se encontraban atendiendo la consulta externa del servicio de audiología y otoneurología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional, Siglo XXI. Su participación consistió en realizar los interrogatorios y estudios audiométricos en las citas programadas para los pacientes que participaron en el estudio.

La participación del investigador principal consistió en la revisión y recolección de los estudios realizados a los pacientes, y ocasionalmente pudo participar de forma directa atendiendo a los pacientes en la consulta externa.

Recursos Materiales:

Medicamentos:

- Prednisona , tabletas en presentación de 50 mg y 5 mg
- Ácido ascórbico, tabletas en presentación de 500 mg.
- Placebo comprimidos

Equipos:

- Otoscopio
- Audiómetros
- Cabina sonoamortiguada
- Computadoras con expediente electrónico.
- PC con Windows
- Hojas
- Lápices, plumas

Recursos Financieros

Las tabletas placebo y de ácido ascórbico en presentación de 500 mg corrieron a cargo del investigador principal.

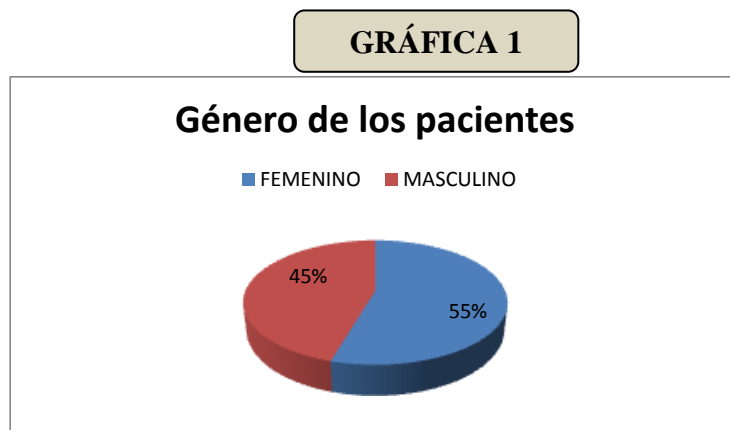
RESULTADOS

De Enero de 2012 a Julio de 2012 en el servicio de Audiología y Otoneurología de la UMAE del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” , se incluyó un total de 20 pacientes, los cuales fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento, el Grupo 1 se constituyó de 11 pacientes a quienes se les administró tratamiento a base de prednisona en esquema de reducción más tabletas placebo sin ingrediente activo y el Grupo 2 con 9 pacientes a quienes se les administró prednisona en esquema de reducción más ácido ascórbico a dosis de 500 mg durante 28 días.

A continuación especificamos las características epidemiológicas de cada grupo.

GRUPO 1

Se estudiaron 11 pacientes, de los cuales el 55% (6) fueron del sexo femenino y 45% (5) del sexo masculino. (Gráfica 1) Con una edad máxima de 82 años y una mínima de 38 años.



ESCOLARIDAD

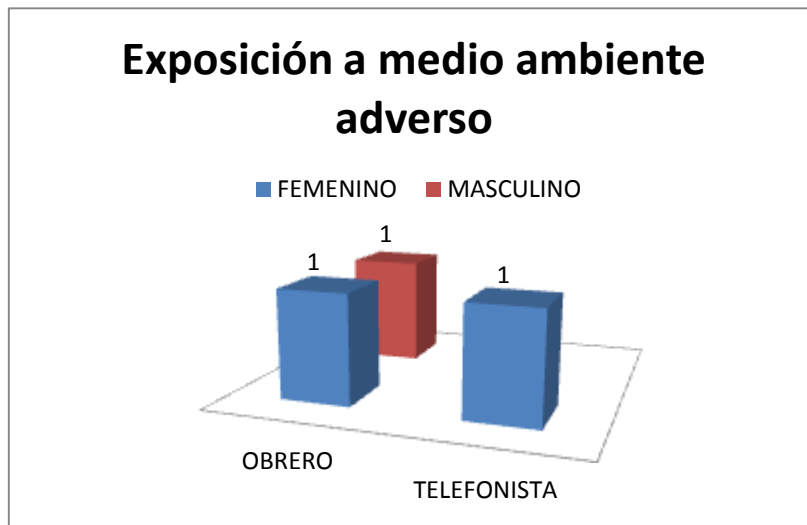
Distribuida por sexo, se observó una mayor frecuencia en el sexo femenino de estudios a nivel licenciatura, mientras que en el sexo masculino predominó a nivel secundaria. (Tabla 1).

| SEXO/ESCOLARIDAD | NULA (%) | PRIMARIA (%) | SECUNDARIA (%) | PREPARATORIA (%) | LICENCIATURA (%) |
|------------------|----------|--------------|----------------|------------------|------------------|
| FEMENINO | 1 (16) | 0 | 1 (17%) | 1 (17%) | 3 (50%) |
| MASCULINO | 0 | 1 (20%) | 3 (60%) | 1 (20%) | 0 |

Tabla 1. Escolaridad de los pacientes del Grupo de Placebo (1).

Del total de los pacientes incluidos en el grupo 1, 3 pacientes refirieron exposición a medio ambiente adverso de los cuales 2 son femeninos y 1 masculino. En la gráfica 3, se muestra las áreas laborales en las que se desarrollaban. (Gráfica 2)

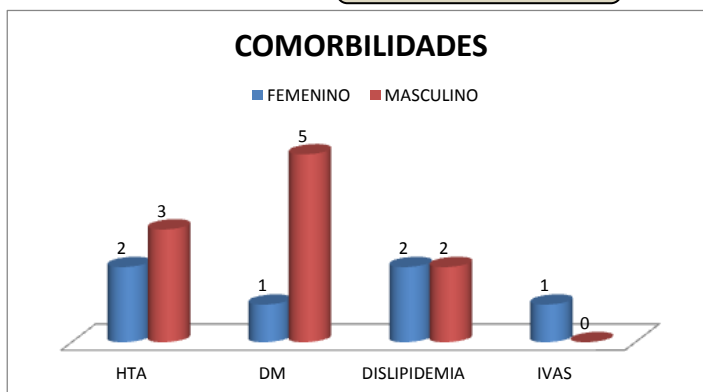
GRÁFICA 2



COMORBILIDADES

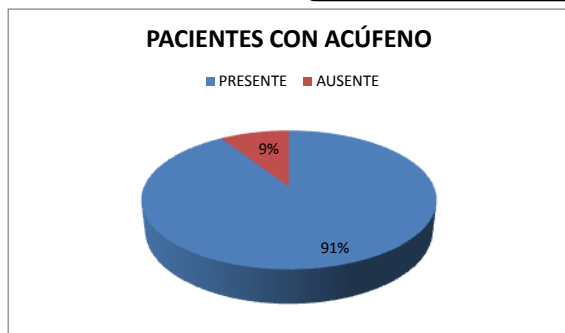
En este grupo de tratamiento encontramos que todos los pacientes presentaban más de una comorbilidad, lo que se ejemplifica en la gráfica 2; la más frecuentemente encontrada fue la Diabetes Mellitus tipo 2 y en segundo lugar la Hipertensión Arterial Sistémica. (Gráfica 3)

GRÁFICA 3



Dentro de los síntomas acompañantes, el acúfeno en la hipoacusia súbita se presentó en un 91% (10), 9 de estos pacientes lo refirieron constante y solamente uno lo refirió intermitente, predominando la tonalidad grave. En un 1 caso el acúfeno estuvo ausente. (Gráfica 4)

GRÁFICA 4



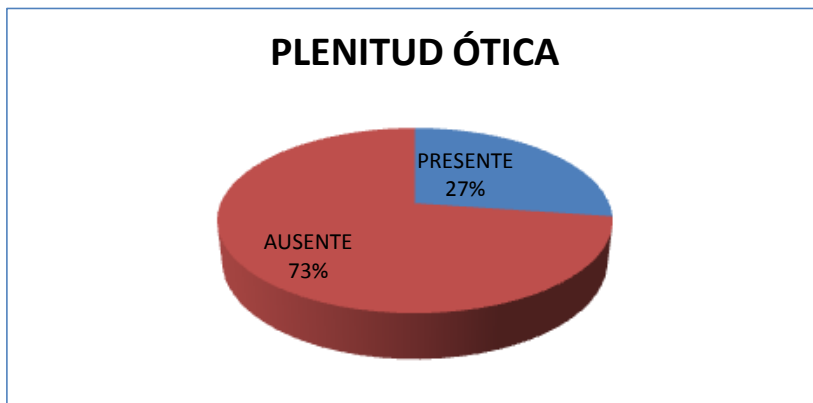
A continuación se especifican las características del acúfeno referido por los pacientes del grupo 1, distribuido por sexo. Tabla 2.

| SEXO/CARACTERÍSTICAS | CONSTANTE | INTERMITENTE |
|------------------------------------|-----------|--------------|
| FEMENINO | 6 | 0 |
| Tonalidad aguda | 2 | 0 |
| Tonalidad grave | 4 | 0 |
| MASCULINO | 3 | 1 |
| Tonalidad aguda | 0 | 1 |
| Tonalidad grave | 3 | 0 |
| TOTAL PACIENTES CON ACÚFENO | 9 | 1 |

Tabla 2.- Características del acúfeno

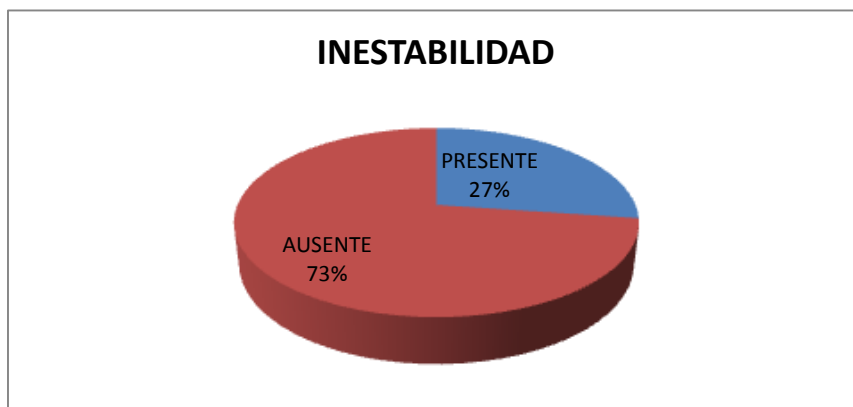
La plenitud ótica se presentó en un 27% (3), el resto de los pacientes, no la refirieron como síntoma acompañante. Gráfica 5.

GRÁFICA 5

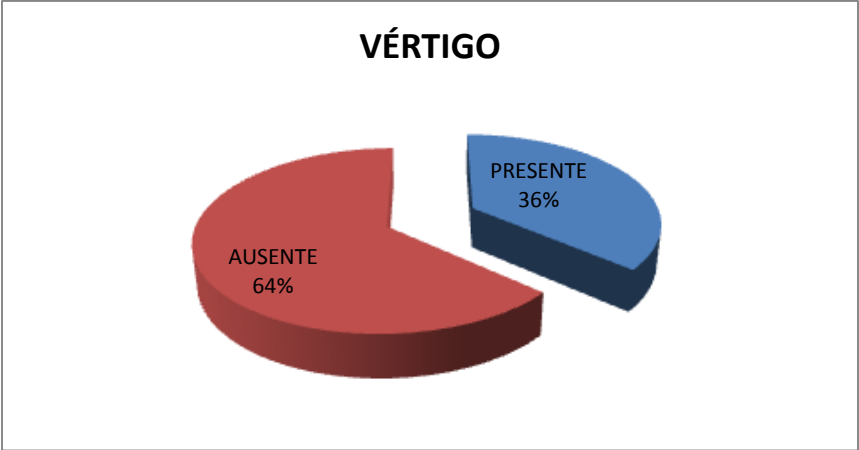


La afectación vestibular interrogada a través de la presencia o ausencia de inestabilidad, vértigo y vértigo postural paroxístico benigno se representan en las gráficas 6, 7 y 8 como sigue: Inestabilidad 27% (3), Vértigo 36% (4) y Vértigo postural paroxístico benigno (VPPB) 27% (3). El resto de los pacientes negaron sintomatología vestibular.

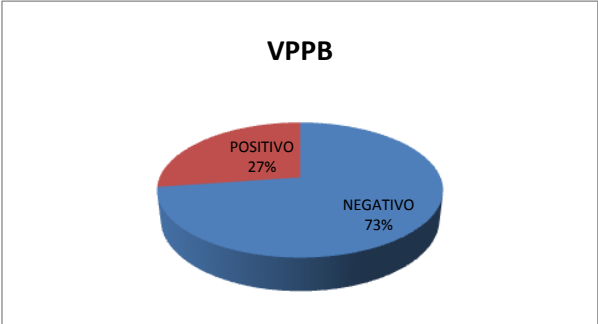
GRÁFICA 6



GRÁFICA 7

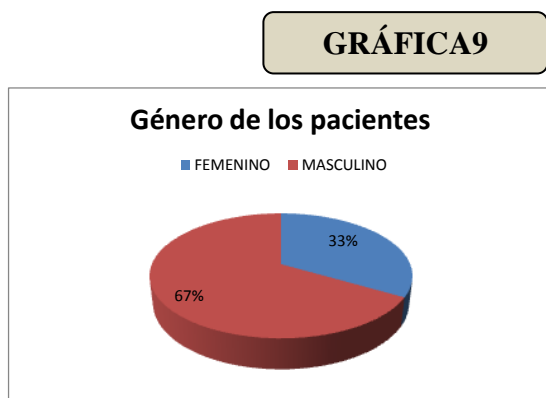


GRÁFICA 8



GRUPO 2

Se incluyeron 9 pacientes, de los cuales el 67% (6) fueron del sexo masculino y 33% (3) del sexo femenino. (Gráfica 9) Con una edad máxima de 81 años y una mínima de 23 años.



ESCOLARIDAD

Distribuida por sexo, se observó una mayor frecuencia en el sexo femenino de estudios a nivel licenciatura, mientras que en el sexo masculino predominó a nivel secundaria. (Tabla 3).

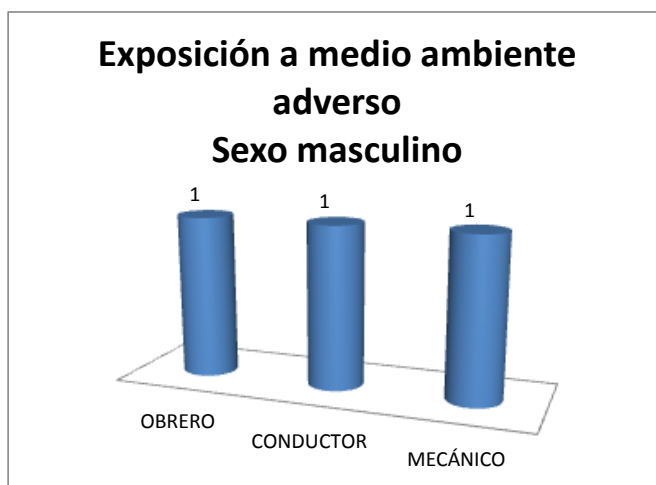
| SEXO/ESCOLARIDAD | NULA (%) | PRIMARIA (%) | SECUNDARIA (%) | PREPARATORIA (%) | LICENCIATURA (%) |
|------------------|----------|--------------|----------------|------------------|------------------|
| FEMENINO | 0 | 0 | 1 (33.3%) | 1 (33.3%) | 1 (33.3%) |
| MASCULINO | 0 | 0 | 0 | 5 (83%) | 1 (17%) |

Tabla 3. Escolaridad de los pacientes del Grupo de Ácido Ascórbico (2).

EXPOSICIÓN A MEDIO AMBIENTE ADVERSO

Del total de los pacientes incluidos en el grupo 2, 3 pacientes refirieron exposición a medio ambiente adverso, todos del sexo masculino. En la gráfica 2, se muestra las áreas laborales en las que se desarrollaban. (Gráfica 10)

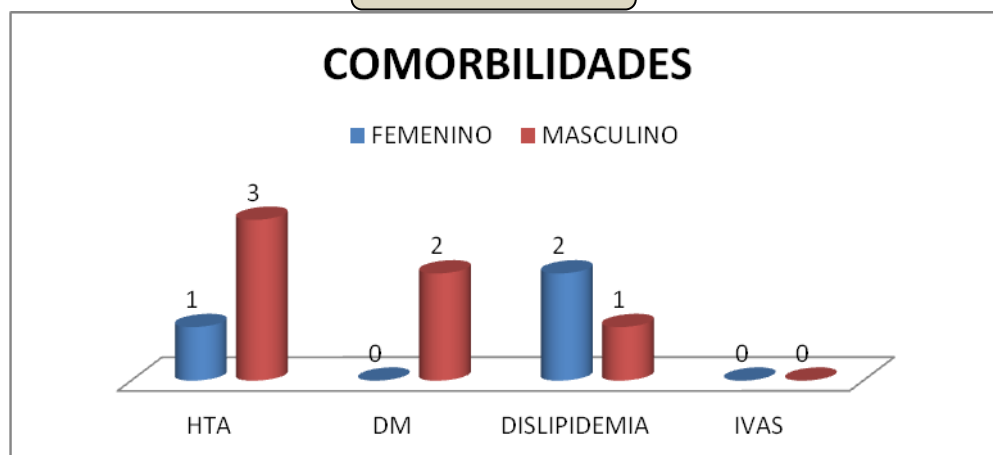
GRÁFICA 10



COMORBILIDADES

En este grupo de tratamiento la comorbilidad, más frecuentemente encontrada fue la Hipertensión Arterial Sistémica. (Gráfica 11)

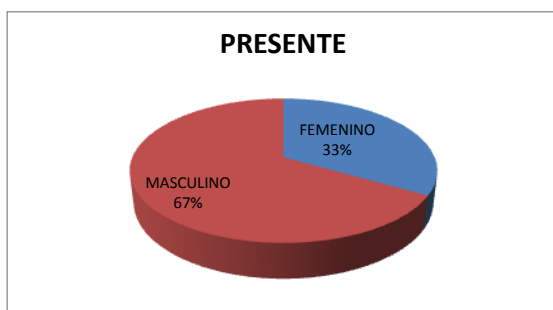
GRÁFICA 11



ACÚFENO

El acúfeno como síntoma acompañante de los pacientes del grupo 2, fue referido por todos los pacientes, correspondiendo un 67% (6) al sexo masculino y un 33% (3) al sexo femenino. (Gráfica 12.)

GRÁFICA 12



A continuación se especifican las características del acúfeno referido por los pacientes del grupo 2, distribuido por sexo. Tabla 4.

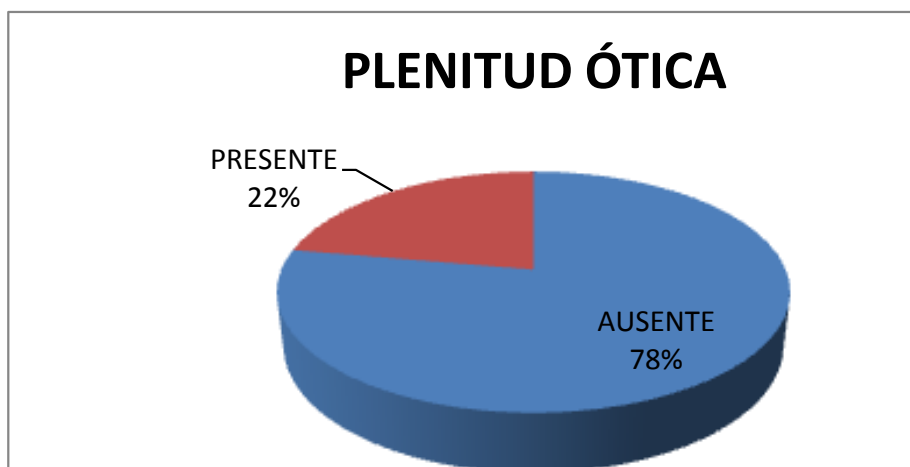
| SEXO/CARACTERÍSTICAS | CONSTANTE | INTERMITENTE |
|------------------------------------|-----------|--------------|
| FEMENINO | 3 | 0 |
| Tonalidad aguda | 2 | 0 |
| Tonalidad grave | 1 | 0 |
| MASCULINO | 5 | 1 |
| Tonalidad aguda | 5 | 0 |
| Tonalidad grave | 0 | 1 |
| TOTAL PACIENTES CON ACÚFENO | 8 | 1 |

Tabla 4.- Características del acúfeno

PLENITUD ÓTICA

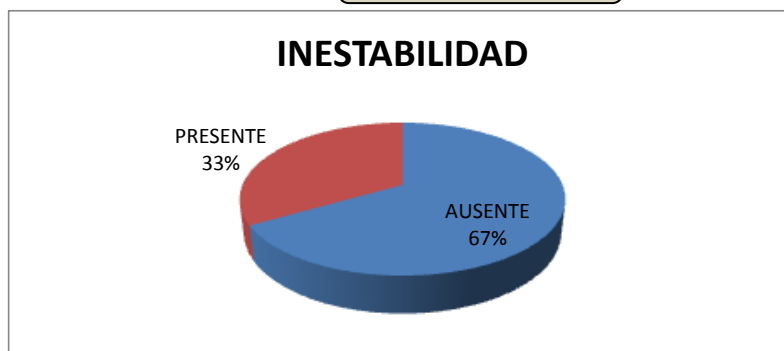
La plenitud ótica se presentó en un 22% (2), el resto de los pacientes, no la refirieron como síntoma acompañante. (Gráfica 13).

GRÁFICA 13

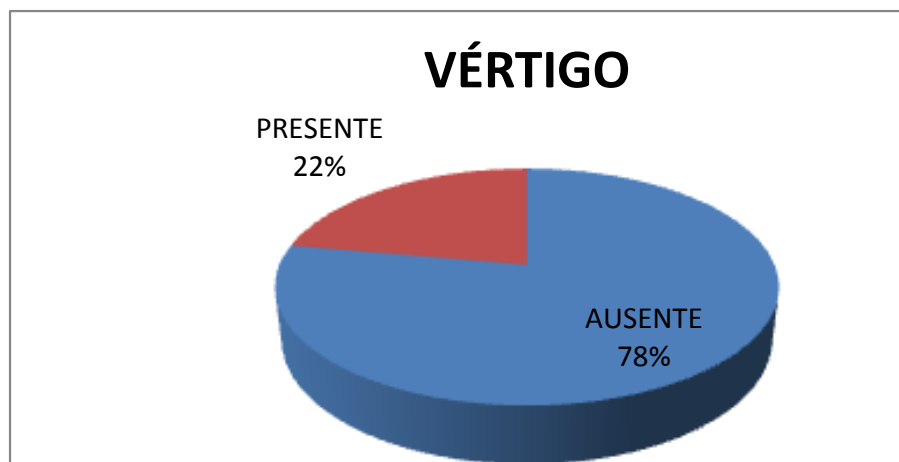


La afectación vestibular interrogada a través de la presencia o ausencia de inestabilidad, vértigo y vértigo postural paroxístico benigno se representan en las gráficas 14 y 15 como sigue: Inestabilidad 33% (3), Vértigo 22% (2). Específicamente el Vértigo postural paroxístico benigno (VPPB) estuvo ausente en todos los pacientes.

GRÁFICA 14



GRÁFICA 15



TRATAMIENTO PREVIO

Ninguno de los pacientes de ambos grupos refirió tratamiento previo con pentoxifilina o dexametasona.

APEGO A TRATAMIENTO

Para supervisar el apego al tratamiento se indicó al paciente el esquema de prednisona por escrito y se le solicitó que marcara cada día cuando la dosis correspondiente fuera tomada. En cada una de las visitas a estudios de control, se solicitó al paciente presentara los recipientes de los medicamentos para corroborar que la cantidad de pastillas restantes coincidiera en suma con las pastillas ya ingeridas por el paciente.

La escala de medición se consideró nominal, debido a que todos los pacientes recibieron la misma dosis de prednisona.

El registro objetivo de la evolución clínica de los pacientes pertenecientes a ambos grupos se realizó por estudios audiométricos cuyos resultados se resumen en las tablas 5 y 6.

| Folio de Paciente | Audiometría Basal | 1ª Audiometría de Control | 2ª Audiometría de Control |
|-------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 01 | Anacusia | Anacusia | Restos auditivos |
| 02 | Hipoacusia derecha profunda | Hipoacusia derecha severa | Hipoacusia derecha severa |
| 03 | Anacusia | Anacusia | Anacusia |
| 04 | Hipoacusia izquierda moderada | Hipoacusia izquierda superficial | Hipoacusia izquierda superficial |
| 05 | Hipoacusia derecha profunda | Hipoacusia derecha severa | Hipoacusia derecha severa |
| 06 | Restos auditivos | Restos auditivos | Restos auditivos |
| 07 | Hipoacusia derecha moderada | Hipoacusia derecha moderada | Hipoacusia derecha superficial |
| 08 | Hipoacusia izquierda severa | Hipoacusia izquierda severa | Hipoacusia izquierda moderada |
| 09 | Hipoacusia derecha severa | Hipoacusia derecha superficial | Audición normal derecha |
| 10 | Hipoacusia derecha moderada | Hipoacusia derecha superficial | Hipoacusia derecha superficial |
| 11 | Hipoacusia izquierda severa | Hipoacusia izquierda severa | Hipoacusia izquierda severa |

Tabla 5. Pacientes del Grupo 1 tratados con prednisona y placebo

| Folio de Paciente | Audiometría Basal | 1ª Audiometría de Control | 2ª Audiometría de Control |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 01 | Restos auditivos | Hipoacusia izquierda profunda | Hipoacusia izquierda severa |
| 02 | Hipoacusia derecha profunda | Hipoacusia derecha moderada | Hipoacusia derecha superficial |
| 03 | Hipoacusia derecha superficial | Hipoacusia derecha superficial | Hipoacusia derecha superficial |
| 04 | Hipoacusia izquierda severa | Hipoacusia izquierda severa | Hipoacusia izquierda severa |
| 05 | Hipoacusia izquierda severa | Hipoacusia izquierda severa | Hipoacusia izquierda moderada |
| 06 | Hipoacusia derecha profunda | Hipoacusia derecha severa | Hipoacusia derecha moderada |
| 07 | Hipoacusia izquierda profunda | Hipoacusia izquierda superficial | Hipoacusia izquierda superficial |
| 08 | Hipoacusia izquierda severa | Hipoacusia izquierda severa | Hipoacusia izquierda moderada |
| 09 | Hipoacusia izquierda severa | Hipoacusia izquierda severa | Hipoacusia izquierda severa |

Tabla 6. Pacientes del Grupo 2 tratados con prednisona y ácido ascórbico

Se muestran los estudios audiométricos de dos pacientes del grupo 2, quienes lograron una ganancia en el umbral de audición significativa. Figura 1 y 2.

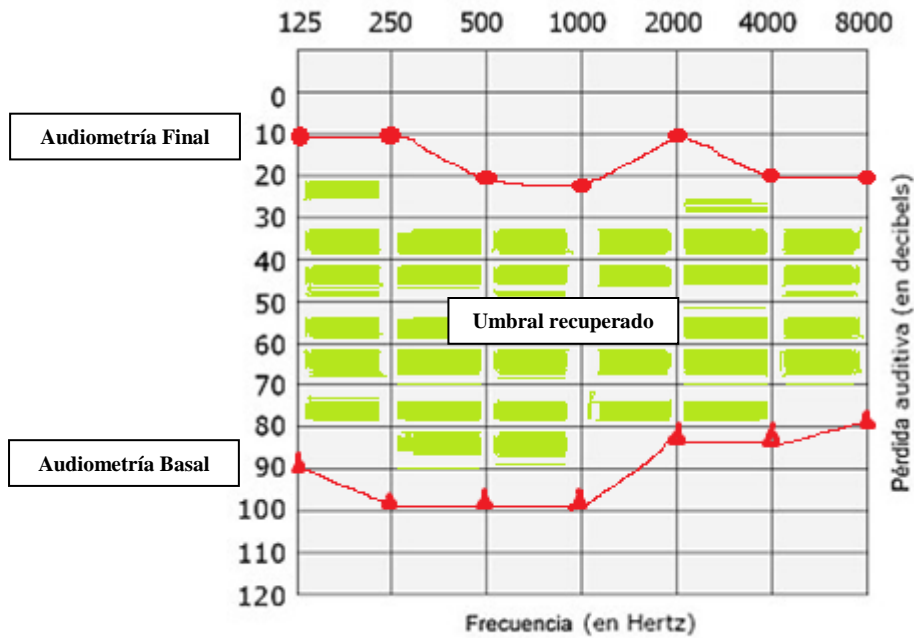


Fig 1-.Estudio audiométrico del paciente No. 2

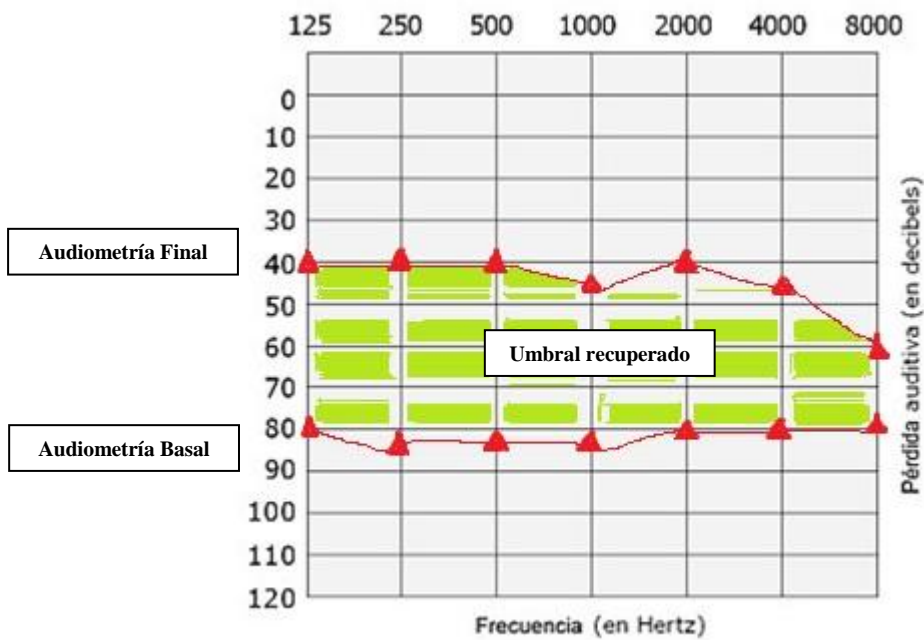


Fig 2. Estudio audiométrico del paciente No. 6

▲ Oído derecho enmascarado ● Oído derecho sin enmascarar

La comparación de la audiología basal entre los grupos 1 y 2 a través de la prueba U de Mann Whitney, muestra que no existen diferencias estadísticamente significativas, es decir, al inicio del estudio ambos grupos muestran un nivel audiológico semejante ($p= 0.594$). Cuadro 1.

Cuadro 1. Comparación basal^b

| | Audbasal1 |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | 42.500 |
| Wilcoxon W | 87.500 |
| Z | -.533 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .594 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .603 ^a |

b. Variable de agrupación: Grupo

La gráfica 2 muestra igualmente que no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de la primera audiología entre los grupos ($p>0.05$) contrastadas a través de la prueba U de Mann Whitney.

Cuadro 2. Comparación de la primera Audiología entre grupos^b

| | Aud1 |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | 44.000 |
| Wilcoxon W | 89.000 |
| Z | -.421 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .673 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .710 ^a |

b. Variable de agrupación: Grupo

La gráfica 3 muestra ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los valores de la segunda audiología entre los grupos ($p > 0.05$) igualmente contrastadas a través de la prueba de U de Mann Whitney.

Cuadro 3. Comparación de la segunda Audiología entre grupos^b

| | Aud2 |
|--------------------------------|-------------------|
| Mann-Whitney U | 38.000 |
| Wilcoxon W | 83.000 |
| Z | -.875 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .382 |
| Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)] | .412 ^a |

b. Variable de agrupación: Grupo

DISCUSIÓN

La hipoacusia súbita es un padecimiento con grandes repercusiones en el ambiente personal y laboral, afectando la calidad de vida de quien la padece. La finalidad de este protocolo se enfocó a encontrar una alternativa de tratamiento que incida sobre el nivel de audición en pacientes con este padecimiento y disminuir las secuelas del mismo en la vida del paciente.

Dentro de la bibliografía consultada, no se especifica un tratamiento que garantice la recuperación del umbral auditivo disminuido en el paciente con diagnóstico de hipoacusia súbita. Los mejores resultados se han reportado con uso de esteroides del tipo prednisona. Recientes estudios -7,9- de las sustancias antioxidantes han comprobado su utilidad como neutralizadoras de los radicales libres, responsables de predisponer la apoptosis celular. Basándonos en ésta función se trabajó con ácido ascórbico, el antioxidante hidrosoluble más abundante en sangre, aunado a un esquema de reducción de prednisona.

De acuerdo a nuestros resultados el rango de edad en el que se presentó la Hipoacusia Súbita fue amplio de 23 a 82 años. Dentro de los factores ambientales no se encontró gran relación con exposición a medio ambiente adverso, pudiendo éste ser un factor predisponente, sin embargo no es directamente responsable de la pérdida del umbral de audición cuyas características se engloban como una hipoacusia súbita (1).

Se observó gran predominio de enfermedades crónico degenerativas, de las cuales la Diabetes Mellitus II y la Hipertensión arterial fueron las más constantes presentándose en un 80 % de los pacientes de cada grupo. Cabe mencionar que todos ellos refirieron tratamientos médicos específicos para sus respectivos padecimientos. Aquellos pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus se indicó controles glucémicos capilares semanales, mismos que fueron realizados en sus respectivas unidades de medicina familiar, ya que los corticoides aumentan los niveles de glucosa en sangre, con la finalidad de reajustar la dosis en caso necesario. En ninguno de los pacientes se presentó descontrol glucémico durante su tratamiento con esteroides.

Los padecimientos crónicos degenerativos son un dato clínico importante ya que, el sistema de audición depende de la función normal del oído interno y este puede recibir influencia del sistema vascular, metabólico y del endócrino. Algún daño en uno de estos sistemas puede manifestarse como una hipoacusia súbita.(4)

Parte importante de la fisiopatología de la hipoacusia súbita son los síntomas acompañantes tanto cocleares como vestibulares. Se hizo un interrogatorio dirigido con la finalidad de reportar síntomas como acúfeno, plenitud ótica, vértigo e inestabilidad.

El acúfeno se presentó en un 91% en el grupo 1 y el 100% lo refirió en el grupo 2, a diferencia de la plenitud ótica que sólo fue referida en un 27% en el grupo 1 y en un 22% de los pacientes del grupo 2 estos resultados son semejantes a los reportados en la literatura consultada, ya que refiere que puede presentarse en un 60% de los pacientes afectados por hipoacusia súbita. (2)

El síntoma vestibular que se presentó con mayor frecuencia fue el vértigo con 36% en el grupo 1 y la inestabilidad con 33% en el grupo 2. Ambos síntomas son mencionados en la bibliografía, presentándose en un 40% con predominio de inestabilidad. Relacionándose con una posible etiología vascular.(2)

La falta de diferencia estadísticamente significativa respecto a los resultados de las audiometrías de seguimiento puede deberse a la asimetría numérica de los miembros de los grupos por un lado, así como por el escaso tamaño de la muestra de pacientes, sin embargo, clínicamente existieron casos en el grupo tratado con vitamina C en que la audición se normalizó de manera acentuada, por lo que nos atrevemos a afirmar que una muestra mayor podría alcanzar significancia estadística respecto a la diferencia entre ambos grupos.

Los pacientes con mejores resultados audiométricos, pertenecientes al grupo 2, fueron aquellos que no refirieron patologías agregadas, con lo que podríamos sugerir crear un grupo de pacientes cuyo único padecimiento sea la hipoacusia súbita e iniciar en ellos ácido ascórbico y prednisona. En quienes se esperaría una ganancia mayor en el umbral auditivo a aquella obtenida en pacientes con padecimientos crónico degenerativos.

CONCLUSIÓN

Aun cuando con este tamaño de muestra no fue posible demostrar nuestra hipótesis de trabajo, creemos que los extraordinarios resultados obtenidos al menos en dos pacientes, quienes lograron un umbral auditivo de hipoacusia profunda y severa a superficial o moderada en el grupo de tratamiento con ácido ascórbico, apoyan la hipótesis propuesta por lo que valdría la pena enfocar nuestros resultados apoyándonos en la clinimetría, metodología epidemiológica que da énfasis a los resultados clínicos obtenidos en los grupos de pacientes estudiados, sin embargo, sugerimos continuar este estudio incluyendo un mayor número de pacientes para obtener mayor poder muestral.

ANEXO I

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México DF. ____ de _____ 2012

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: “Ensayo clínico controlado en el tratamiento de la hipoacusia súbita comparando el uso de prednisona sola contra prednisona y ácido ascórbico en pacientes atendidos en el servicio de Audiología y Otoneurología en la UMAE Dr. Bernardo Sepúlveda, Hospital de Especialidades siglo XXI.”

Registrado ante el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, con el número: _____

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: cumplir con el esquema de tratamiento y dosis que se me indiquen. Los cuales me proporcionarán en mi primera consulta, en presentación de tabletas cuya vía de administración es oral que me sortearán para recibir alguno de los dos tratamientos siendo ambos equivalentes y adecuados para mi padecimiento. También se me proporcionó por escrito las dosis que debo tomar por día de los medicamentos. Así como asistir a 3 consultas al menos de seguimiento en los tiempos estipulados por el investigador, para la medición de mis umbrales auditivos.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio. Me han informado que el tratamiento puede condicionarme evacuaciones diarreicas y malestar estomacal y que excepcionalmente puedo presentar datos de alarma como hinchazón de piernas y cara, para lo cual puedo comunicarme a los teléfonos que me proporcionaron y recibir apoyo. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto.

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el estudio.

Nombre y Firma del Paciente

Nombre y Firma del Investigador Principal

Testigos

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia o dudas relacionadas con el estudio:

Cel.: 5560385369

Servicio de Audiología: Ext. 21513

Vértigo Postural Paroxístico benigno

Positivo Negativo

3.- EXPLORACIÓN FÍSICA

Otoscopía

Normal

Patológica

Infección de oído externo

Presencia de cuerpos extraños en conducto auditivo externo

Membrana timpánica perforada

Otros:

Uso de ototóxicos

Ausente

Presente

Amikacina

Gentamicina

Furosemide

Quimioterapéuticos

Tratamiento Previo

Dexametasona

Pentoxifilina

Audiometría y Logoaudiometría

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Gil-Carcedo L.M., Vallejo L.A. y Gil-Carcedo E., Otorología. Editorial médica panamericana, 2ª edición, p. 319-321
- 2.- Morales-Salas María, Ventura-Díaz, J. Hipoacusia brusca: aproximación diagnóstica y terapéutica.
- 3.- Flores Lechuga, Ana María. Características Clínicas y sociodemográficas de la hipoacusia súbita en la población atendida en el servicio de audiología y otoneurología de la UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. – 2011; 50-51.
- 4.- Raluca-Enache, Codrut-Sarfoleanu. Prognostics Factors in Sudden Hearing Loss. ENT Department “Sfanta María” Hospital Bucharest Romania. Journal of Medicine and Life, 2008;1(3) : 343-347
- 5.- Tovar-Vázquez Francisco Emilio, Guillen-Cazarin Ernesto H. Actualidades en el manejo de hipoacusia sensorineural súbita. ORL MEX 2005; 50 (1): 57-62
- 6.- De-Arcocha Alfredo. Sordera Súbita. Gac Med Bilbao 2006; 103:30-32
- 7.- Conlin Anne E, S.-Parnes Lorne. Tratment of Sudden Sensorineural Hearing Loss. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007; 133:573-581
- 8.- Z-Joachims Henry, Segal Joseph, Golz Avishay, Netzer Aviram, Goldenberg David. Antioxidants Treatment of Idiopathic Sudden Hearing Loss. Otology y Neurotology. 2003; 24: 572-575
- 9.- Marcia Avello, Mario Suwalsky. Radicales libres, estrés oxidativo y defensa antioxidante celular. Revista Ciencia Ahora.2006;17
- 10.- Robert K. Murray, Daryl K. Granner y Victor W. Rodwell, Harper Bioquímica Ilustrada. Editorial Manual Moderno, 17a edición, p. 643 -645.
- 11.- www.medicamentosplm.com