



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**“ÍNDICE NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS, COMO PREDICTOR EN EL  
PRONÓSTICO DE LA HIPOACUSIA SENSORINEURAL SÚBITA  
IDIOPÁTICA”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y  
CUELLO

**PRESENTA  
DR. NOÉ HERRERA DOMÍNGUEZ**

**DRA. ADRIANA CAROLINA LOPEZ UGALDE  
ASESOR DE TESIS**

México, D.F. Julio 2015



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**“ÍNDICE NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS, COMO PREDICTOR EN EL  
PRONÓSTICO DE LA HIPOACUSIA SENSORINEURAL SÚBITA  
IDIOPÁTICA”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y  
CUELLO

P R E S E N T A:

---

**DR. NOÉ HERRERA DOMÍNGUEZ**

---

**DR. JORGE MOISES HERNANDEZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO  
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

---

**DRA. ADRIANA CAROLINA LOPEZ UGALDE**  
ASESOR DE TESIS MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE  
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

## **AGRADECIMIENTOS**

- A mis padres, mis hermanos por su apoyo incondicional.
- A mis maestros por sus contribuciones a mi formación.

## INDICE

1. RESUMEN.....	5
2. MARCO TEÓRICO.....	8
2.1INTRODUCCIÓN.....	8
2.2ETIOPATOGENIA.....	8
2.3SIGNOS Y SÍNTOMAS.....	8
2.4DIAGNÓSTICO.....	9
2.5TRATAMIENTO.....	9
3 PRONOSTICO.....	10
4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
5 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
6 JUSTIFICACIÓN.....	12
7 HIPOTESIS.....	12
8 OBJETIVOS.....	13
8.1PRIMARIO.....	13
8.2SECUNDARIOS.....	13
9 METODOLOGIA.....	13
9.1TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
9.2POBLACIÓN Y MUESTRA.....	13
9.3CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	14
9.4CRITERIOS DE EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	14
9.5VARIABLES.....	15
9.6PROCEDIMIENTO.....	16
9.7DEFINICION DE GRUPOS.....	20
9.8ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	20
10 RESULTADOS.....	21
11 DISCUSIÓN.....	29
12 CONCLUSIONES.....	29
13 BIBLIOGRAFÍA.....	30

## 1. RESUMEN:

La hipoacusia súbita sensorineural (HSS) afecta de 5 a 20 por cada 100,000 habitantes, cerca de 4000 nuevos casos al año en los Estados Unidos<sup>1,2</sup>.

El criterio por audiometría más frecuentemente usado es una disminución en la audición de más de 30 decibeles (dB) afectando por lo menos 3 frecuencias consecutivas en 72 hrs o menos.

La Hipoacusia sensorineural súbita idiopática (HSSI) se define como una Hipoacusia sensorineural súbita (HSS) sin causa identificable a pesar de una adecuada investigación<sup>3</sup>.

La causa y la patogénesis de la HSSI continúan sin conocerse. Se han propuesto teorías de la patogénesis de la HSSI como son una cocleitis viral, oclusión vascular, ruptura de membranas del oído interno, daño del nervio auditivo por inflamación debida a una infección viral o un incidente vascular<sup>4</sup>.

El tratamiento de la HSSI, ha sido controversial desde la descripción de enfermedad hace más de 60 años. Numerosas drogas han sido utilizadas pero hasta la fecha su valor científico y terapéutico ha sido cuestionado por la medicina basada en evidencias<sup>5,6</sup>.

Los esteroides han sido aceptados como tratamiento estándar desde que Wilson y colaboradores y Moskowitz y colaboradores describieron su eficacia en estudios placebo-controlados<sup>2,4</sup>.

Por lo anterior un razonamiento lógico se ha enfocado en cómo administrar esteroides en la suficiente concentración al oído medio. Es por ello que se inició el uso de esteroides orales e intravenosos en un esfuerzo de lograr los niveles más altos posibles en los líquidos cocleares. Estudios en animales demuestran que los esteroides intratimpánicos alcanzan una mayor concentración en la perilinfa que los esteroides orales o intravenosos. Este hecho alentó y justificó la administración intratimpanica debido a que produce un mejor desenlace por el efecto de una mayor concentración en el oído interno<sup>7,8</sup>.

Una serie de estudios han mostrado un resultado positivo con el uso de esteroides intratimpánicos como tratamiento inicial en la HSSI<sup>9,10,11,12</sup>.

Se ha reportado que la terapia intratimpanica es una vía efectiva, segura y bien tolerada en su administración en el consultorio, para el tratamiento de la hipoacusia súbita idiopática neurosensorial como tratamiento inicial que puede evitar los potenciales efectos adversos de los esteroides sistémicos<sup>13</sup>.

El riesgo de efectos secundarios es muy bajo: el fármaco atraviesa en cantidades muy escasas la barrera hematococlear y su difusión sistémica es mínima. Los efectos en el oído medio son poco relevantes: discreta inflamación de la mucosa y riesgo de perforación timpánica algo menor que el que se observa en las miringotomias con drenajes transtimpánicos<sup>14</sup>.

Ambos tratamientos son aceptados como tratamiento de primera línea. Se ha visto que no hay diferencia significativa entre los pacientes tratados con esteroide vía oral y aquellos tratados por vía intratimpanica.<sup>25</sup>

El pronóstico de recuperación depende de numerosos factores, incluyendo la edad del paciente, la presencia de vértigo como síntoma inicial, el grado de la pérdida auditiva, la configuración de la audiometría, y el tiempo entre el inicio de la pérdida auditiva y el inicio del tratamiento<sup>5, 15,16</sup>.

En un afán por encontrar marcadores de recuperación se han realizado múltiples estudios destacando el realizado por Masuda y colaboradores, encontrando que los neutrófilos y los niveles de marcadores inflamatorios se encontraron elevados en pacientes con HSSI que no presentaron recuperación<sup>17</sup>.

El primer estudio donde postulan un índice de bajo costo y accesible que puede ser un predictor en pacientes con HSSI tratados con esteroide vía oral fue realizado por Sahin Ulu y colaboradores publicado en noviembre 2013 en la revista *Otology and neurotology*. En este estudio encontraron el índice Neutrófilos/linfocitos elevado en pacientes con HSSI (3.96 +/- 2.95) en comparación con un grupo control (1.82 +/- 0.79). Describen un índice neutrófilos/linfocitos elevado (4.88 +/- 3.20) en pacientes con HSSI que no presentaron recuperación contra un índice neutrófilos/linfocitos menor en los que presentaron recuperación (2.81 +/- 2.19); concluyendo niveles más altos de este índice en el grupo que no recuperó en comparación con el grupo de pacientes que sí mostró recuperación con una  $p= 0.001$  <sup>18</sup>.

**Hipótesis:** Si un índice de neutrófilos/linfocitos bajo con una media de 2.81 indica un buen pronóstico en la recuperación de pacientes con hipoacusia súbita, entonces habrá una diferencia significativa en las medias de los índices N/L siendo menor en el grupo que presentó mejoría audiométrica contra el grupo que no presentó mejoría independientemente del tratamiento otorgado a un mes de seguimiento.

**Material y métodos:** Se captarán pacientes que acuden al servicio de Otorrinolaringología con HSSI con diagnóstico por audiometría. A los cuales previo consentimiento informado, se les calculará el índice N/L. Posterior al tratamiento y al finalizar un mes de seguimiento se realizará audiometría de control para valorar si hay mejoría o no así como se observará la relación entre el índice y la mejoría finalmente se analizarán los resultados con SPSS.

**Objetivo:** Evaluar la utilidad del índice neutrófilos/linfocitos en la HSSI en la población mexicana.

**PALABRAS CLAVES:**

Índice de neutrófilos/linfocitos, Hipoacusia súbita sensorineural, Tratamiento oral, tratamiento intratimpánico.

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 INTRODUCCION

La hipoacusia súbita sensorineural (HSS) afecta de 5 a 20 por cada 100,000 habitantes, cerca de 4000 nuevos casos al año en los Estados Unidos<sup>1,2</sup>.

La hipoacusia súbita sensorineural (HSS) es un subconjunto de la hipoacusia súbita (HS); que es de naturaleza sensorineural que se presenta en 72 hrs o menos y cumple con ciertos criterios audiometricos.

Una hipoacusia sensorineural indica una anomalía de la cóclea, nervio auditivo o aspectos más altos de la percepción auditiva central o su procesamiento.

El criterio por audiometría más frecuentemente usado es una disminución en la audición de más de 30 decibeles (dB) afectando por lo menos 3 frecuencias consecutivas. Debido a que una audiometría premorbida generalmente no está disponible, la pérdida auditiva se define en relación con los umbrales del oído de lado opuesto.

La Hipoacusia sensorineural súbita idiopática (HSSI) se define como una Hipoacusia sensorineural súbita (HSS) sin causa identificable a pesar de una adecuada investigación<sup>3</sup>.

### 2.2 ETIOPATOGENIA

La causa y la patogénesis de la HSSI continúan sin conocerse. Se han propuesto teorías de la patogénesis de la HSSI como son una coqueitis viral, oclusión vascular, ruptura de membranas del oído interno, daño del nervio auditivo por inflamación debida a una infección viral o un incidente vascular<sup>4</sup>.

Recientemente la imagen de resonancia magnetica con gadolinio, administrado por vía intravenosa se encontró que el gadolinio se observa en el oído interno afectado, revelando que la barrera hemato-laberintica está interrumpida, en un tercio de los pacientes con HSSI. Estos hallazgos en el diagnostico de imagen y los avances tecnológicos han puesto en evidencia a la inflamación como factor que contribuye en la patogenia de la HSSI<sup>19,20</sup>.

### 2.4 SIGNOS Y SINTOMAS

La presentación más común es un paciente que al despertar nota una pérdida auditiva unilateral. Otros notan una pérdida auditiva repentina estable o una pérdida rápidamente progresiva. Ocasionalmente, los pacientes notan una pérdida auditiva fluctuante, pero la mayoría de los pacientes tienen una pérdida estable. Una sensación de plenitud auditiva en el oído afectado es común y con frecuencia es la única queja.

El tinnitus está presente en un grado variable, y la pérdida de audición a veces es precedida por la aparición de tinnitus.

El vértigo o desequilibrio está presente en un grado variable en aproximadamente el 40% de los pacientes.

## 2.5 DIAGNOSTICO

El diagnostico final se realiza cuando las siguientes pruebas son normales: Pruebas vestibulares térmicas, electronistagmografía, potenciales evocados de tallo cerebral, IRM de cráneo con ventana en fosa posterior con y sin contraste, Biometría Hemática, Velocidad de sedimentación, tiempos de coagulación química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, acido úrico, colesterol, triglicéridos, perfil de lípidos) Serología viral, VDRL, perfil tiroideo, perfil inmunológico<sup>16</sup>.

## 2.6 TRATAMIENTO

El tratamiento de la HSSI, ha sido controversial desde la descripción de enfermedad hace más de 60 años. Numerosas drogas han sido utilizadas pero hasta la fecha su valor científico y terapéutico ha sido cuestionado por la medicina basada en evidencias<sup>5,6</sup>.

Los esteroides han sido aceptados como tratamiento estándar desde que Wilson y colaboradores<sup>4</sup> y Moskowitz y colaboradores<sup>2</sup> describieron su eficacia en estudios placebo-controlados.

La condición fisiopatológica y la etiología aun no está del todo clara. Estudios han mostrado que un proceso inflamatorio provoca una destrucción de estructuras del oído interno<sup>21</sup>.

Por lo anterior un razonamiento lógico se ha enfocado en cómo administrar esteroides en la suficiente concentración al oído medio. Es por ello que se inicio el uso de esteroides orales e intravenosos en un esfuerzo de lograr los niveles más altos posibles en los líquidos cocleares. Estudios en animales demuestran que los esteroides intratimpanicos alcanzan una mayor concentración en la perilinfa que los esteroides orales o intravenosos. Este hecho alentó y justifico la administración intratimpanica debido a que produce un mejor desenlace por el efecto de una mayor concentración en el oído interno<sup>7,8</sup>.

Basándose en los resultados favorables en el tratamiento de rescate con esteroides intratimpanicos para la HSSI que no responde a los esteroides sistémicos<sup>16,22,23</sup>. Una serie de estudios han mostrado un resultado positivo con el uso de esteroides intratimpanicos como tratamiento inicial en la HSSI<sup>9,10,11,12</sup>.

El uso de esteroides intratimpanicos no solamente busca mejorar el pronóstico del tratamiento tradicional sino trata de evitar las complicaciones comunes de los esteroides sistémicos como son alteraciones del sueño, cambios de ánimo, descontrol hipertensivo y glucémico, así como otros más serios efectos adversos pero más infrecuentes como ulcera péptica y necrosis de cadera.

Se ha reportado que la terapia intratimpanica es una vía efectiva, segura y bien tolerada en su administración en el consultorio, para el tratamiento de la hipoacusia súbita idiopática neurosensorial como tratamiento inicial que puede evitar los potenciales efectos adversos de los esteroides sistémicos<sup>13</sup>.

Las ventajas de la vía intratimpanica son múltiples. Se trata de un procedimiento ambulatorio que se realiza en consulta. Es fácil y bien tolerado por el paciente y tiene un efecto directo en el oído afectado. La concentración del fármaco que se alcanza en el oído es muy elevada en comparación con las

vías de administración sistémica (oral, intravenosa). El riesgo de efectos secundarios es muy bajo: el fármaco atraviesa en cantidades muy escasas la barrera hematococlear y su difusión sistémica es mínima. Los efectos en el oído medio son poco relevantes: discreta inflamación de la mucosa y riesgo de perforación timpánica algo menor que el que se observa en las miringotomías con drenajes transtimpánicos<sup>14</sup>.

Para el máximo resultado en el tratamiento, la dosis recomendada de prednisona vía oral debe ser de 1mg/kg/día en una dosis única (no fraccionada) con la dosis máxima de 60mg al día, y una duración de 10 a 14 días<sup>24</sup>.

La dosis equivalente de 60mg de prednisona es 48mg de metilprednisolona y 10mg de dexametasona.

En la vía intratimpánica se recomienda Dexametasona 24mg/ml o 16mg/ml (compuesto) o 10mg/ml (stock) metilprednisolona 40mg/ml o 30mg/ml. Se inyectan 0.4 a 0.8ml dentro del espacio del oído medio cada 3 a 7 días por un total de 3 a 4 sesiones. Inyectándose en cuadrante postero-inferior mediante una aguja espinal de calibre pequeño para llenar el espacio del oído medio. Dejando al paciente en posición otológica (con el oído afectado hacia arriba) por 15 a 30 minutos<sup>3</sup>.

El único estudio aleatorizado controlado, con terapia esteroide oral e intratimpánico para HSSI fue realizado en 16 centros y se incluyeron 250 pacientes<sup>25</sup>. Todos los pacientes fueron enrolados antes de 14 días de haberse presentado la Hipoacusia Súbita. Se indicó como terapia inicial de la HSSI dosis equivalentes de esteroide oral e intratimpánico mostrando ser igual de efectivos, con una mejoría auditiva vista en más del 75% de los pacientes tratados.

El grupo de vía oral recibió 60mg/día de prednisona por vía oral por 14 días seguido de 5 días de dosis reducción (50mg, 40mg, 30mg 20mg y 10mg) para un tratamiento total de 19 días.

El grupo de intratimpánica recibió cuatro dosis de 1ml de metilprednisolona de 40mg/ml dentro de 2 semanas. Con una dosis administrada cada 3 a 4 días mediante una inyección a través de la membrana timpánica en el oído medio por un otorrinolaringólogo bajo visión microscópica. Se realizó anestesia con aplicación tópica de fenol. Los pacientes se colocaron en posición supina con el oído afectado hacia arriba, dejando al paciente en esta posición por 30 minutos después de la inyección. Se les indicó mantener el oído tratado libre de agua durante la duración del tratamiento<sup>25</sup>.

## 2.7 PRONOSTICO

El pronóstico de recuperación depende de numerosos factores, incluyendo la edad del paciente, la presencia de vértigo como síntoma inicial, el grado de la pérdida auditiva, la configuración de la audiometría, y el tiempo entre el inicio de la pérdida auditiva y el inicio del tratamiento<sup>5,15,16</sup>.

En un afán por encontrar marcadores de recuperación se han realizado múltiples estudios destacando el realizado por Masuda y colaboradores, encontrando que los neutrófilos y los niveles de marcadores inflamatorios se encontraron elevados en pacientes con HSSI que no presentaron recuperación<sup>17</sup>.

El primer estudio donde postulan un índice de bajo costo y accesible que puede ser un predictor en pacientes con HSSI tratados con esteroide vía oral fue

realizado por Sahin Ulu y colaboradores publicado en noviembre 2013 en la revista *Otology and neurotology*. En este estudio encontraron el índice Neutrófilos/linfocitos elevado en pacientes con HSSI (3.96 +/- 2.95); en comparación con un grupo control (1.82 +/- 0.79). Describen un índice neutrófilos/linfocitos elevado (4.88 +/- 3.20) en pacientes con HSSI que no presentaron recuperación contra un índice neutrófilos/linfocitos menor en los que presentaron recuperación (2.81 +/- 2.19); concluyendo niveles más altos de este índice en el grupo que no recupero en comparación con el grupo de pacientes que si mostro recuperación con una  $p= 0.001$ <sup>18</sup>.

El fundamento de este índice se encuentra en la patogénesis de la enfermedad debido a que dentro del espectro de las posibles causas de la sordera súbita, procesos vasculares podrían ser candidatos para la patogénesis de esta condición debido a su naturaleza aguda / abrupta y los síntomas audiovestibulares (sordera, vértigo, tinnitus, sensación de oído tapado, e hipoacusia) que se producen por la isquemia del oído interno.<sup>26,27,28,29</sup>

De manera similar, un proceso isquémico explicaría la recuperación espontánea, observada en más de la mitad de todos los casos <sup>30</sup>, una vez que la reperfusión vascular se consigue.

La Isquemia cerebral, incluso una transitoria, se caracteriza, por una respuesta inflamatoria aguda en el área de isquemia, la cual, a su vez, produce una respuesta de fase aguda en la circulación sanguínea periférica, cuando las concentraciones de células polimorfonucleares se incrementan en un intento de combatir el daño causado por la deficiencia de sangre.<sup>31, 32,33, 34</sup>

Hay una creciente evidencia de la asociación de un proceso inflamatorio con la hipoacusia súbita. Citoquinas inflamatorias tales como la interleucina-1<sup>35</sup>, interleucina-1 $\beta$  <sup>36</sup>, interleucina 4 <sup>37</sup>, interleucina 6 <sup>38,17</sup>, y la matriz metaloproteinasa-1 <sup>39</sup>, así como un aumento de la cuenta de neutrófilos en la sangre periférica <sup>17</sup>.

La etiología de esta condición se define en sólo el 10% de los casos, mientras que el resto están etiquetadas como idiopática. En los pacientes jóvenes (menores de 50 años), se asocia por lo general con problemas virales, donde los virus más relevantes son el sarampión, las paperas, herpes zoster, y adenovirus <sup>40</sup>. Después de la edad de 50 años, los trastornos vasculares son las causas más comunes de este síndrome. Las infecciones virales son caracterizado por la disminución de los niveles de neutrófilos y las concentraciones más altas de células mononucleares, tales como los linfocitos y los monocitos, lo que reduciría el índice neutrófilos / linfocitos muy por debajo de los valores normales <sup>41</sup>, descartando un origen viral de la hipoacusia súbita.

Procesos isquémicos del oído interno han comenzado a ser considerados como el mecanismo patogénico implicado en la hipoacusiasúbita<sup>42</sup>. Varias publicaciones han informado de que pacientes con diagnóstico de hipoacusia súbita idiopática tienen una mayor probabilidad de sufrir un accidente cerebrovascular en los siguientes 5 años.<sup>43, 44</sup>

Bajo condiciones isquémicas en el sistema nervioso central, una respuesta inflamatoria se produce la cual intenta mejorar la hipoxia. En la circulación sanguínea periférica, la reacción inflamatoria presenta una respuesta de fase aguda, con un aumento de las concentraciones de neutrófilos y monocitos y la disminución de los linfocitos <sup>31, 32,33, 34</sup>. La medición objetiva de aumento de valores de la relación de neutrófilos / linfocitos durante el proceso isquémico transitorio, y su posterior normalización, proporciona evidencia de que la

hipoacusia súbita se asocia con procesos inflamatorios secundarios a isquemia cerebral transitoria.<sup>45</sup>

Las imágenes de resonancia magnética muestran la ausencia de daño a órganos, como en ataques isquémicos transitorios y los hallazgos neurológicos normales también corroboran esta conclusión.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

En la literatura hay estudios que demuestran que la hipoacusia súbita puede ser causada por un evento vascular debido a la respuesta inflamatoria observada en la sangre periférica encontrando una elevación de neutrófilos y una disminución de linfocitos, y la recuperación espontánea en más de la mitad de los pacientes.

Recientemente se ha estudiado que esta relación de neutrófilos/linfocitos, puede no solo ayudarnos en conocer más sobre la etiopatogenia sino que también puede ser útil como un factor pronóstico.

Se ha estudiado este índice en 47 pacientes con HSSI tratados con esteroide por vía oral en una población de Turquía.

Hasta el momento no hay estudios en nuestro país que demuestren la utilidad de este índice.

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El índice neutrófilos-linfocitos es un predictor del pronóstico en pacientes con hipoacusia súbita en nuestra población?

### **5. JUSTIFICACIÓN:**

Se han hecho estudios que orientan a la utilidad de conocer los valores de neutrófilos y linfocitos ya sea como de utilidad en dilucidar la etiopatogenia de la hipoacusia súbita y más recientemente para poder conocer un pronóstico inicial.

A la fecha no tenemos elementos para saber si el paciente afectado por una disminución de la audición tiene posibilidades de recuperar audición. Siendo esto inquietante para el paciente.

Este estudio pretende evaluar la utilidad del índice neutrófilos/linfocitos como factor pronóstico, en nuestra población, tratada con las dos alternativas de tratamiento ampliamente usadas es decir esteroide administrado vía intratimpanica y vía oral.

Esto nos permitirá poder ofrecerle al paciente respuesta a una de sus tantas inquietudes respecto a esta patología que genera ansiedad al paciente debido a su aparición repentina, y al impacto que genera en su salud.

### **6. HIPÓTESIS:**

Si un índice de neutrófilos/linfocitos bajo con una media de 2.81 indica un buen pronóstico en la recuperación de pacientes con hipoacusia súbita, entonces habrá una diferencia significativa en las medias de los índices N/L siendo menor en el grupo que presento mejoría audiométrica contra el grupo que no presento mejoría independientemente del tratamiento otorgado a un mes de seguimiento.

Aclaremos que este índice no es un gold estándar, y en este estudio pretendemos validar su utilidad.

## 7. OBJETIVOS

### 7.1 Objetivo principal

1. Evaluar la utilidad del índice neutrófilos/linfocitos en la HSSI en la población mexicana.

### 7.2 Objetivo secundario

2. Evaluar el efecto del tratamiento oral en comparación con el tratamiento intratímpanico y su relación con el índice Neutrófilos/linfocitos.
3. Relacionar algunas otras variables como edad, tiempo de evolución, en relación con el pronóstico.

## 8. METODOLOGÍA

### 8.1 Tipo y diseño del estudio:

Descriptivo, Observacional, Ambilectivo.  
Estudio pronóstico.

### 8.2 Población y tamaño de la muestra:

Se calcula la muestra en base al número de sujetos necesarios en cada grupo de estudio para la comparación de dos medias. Calculando el valor de d/s que corresponde al cociente entre la diferencia que se quiere detectar y la desviación estándar de la variable de respuesta en el grupo de referencia.

A una potencia del 90%.

Con un riesgo de error  $\alpha$  que se está dispuesto a asumir de 0.05.

De acuerdo a la tabla F de la prueba de la t de Student-Fisher <sup>46</sup>

Que se sustituye en la siguiente fórmula:

$$N = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

$$Z_{\alpha} = 1.960 \text{ (0.05)}$$

$$Z_{\beta} = 1.282 \text{ (0.10)}$$

d = 2.07 (diferencia que se quiere detectar entre ambos grupos de acuerdo al índice N/L 4.88/2.81)

s = 2.19 (desviación estándar del índice N/L encontrada en el grupo referencia que tuvo mejoría)<sup>18</sup>

$$N = \frac{2(1.96 + 1.282)^2 (2.19)^2}{(2.07)^2}$$

Total: 23 pacientes por grupo

Más tres pacientes por pérdida. Total de 26.

## **Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

### **8.3 Criterios de Inclusión.**

- Pacientes con hipoacusia súbita definida como disminución de la audición de mínimo 30 decibeles, en 3 frecuencia consecutivas, en 72 horas. Que se presentan antes de 14 días de la presentación de la HSS.
- Sin historia de cirugía otológica
- Sin historia de enfermedad de Meniere o hipoacusia autoinmune.
- Sin evidencia de patología retrococlear evidenciada en la imagen de resonancia magnética.
- Sin historia de barotrauma o trauma acústico.
- Sin historia de hipoacusia sensorineural genética o anomalía de oído interno.
- Sin evidencia de otitis media aguda o crónica.

### **8.4 Criterios de exclusión.**

Pacientes con Diabetes Mellitus.

Pacientes que hayan recibido tratamiento antes de acudir a su valoración a nuestro servicio.

### **8.4 Criterios de eliminación.**

Pacientes que no cumplan con el tratamiento completo.

Pacientes que presenten efecto adverso grave como infección del sitio de punción, vértigo intenso, intolerancia a los esteroides orales.

## 8.5 Variables

VARIABLE	ESCALA (INTERVALO, ORDINAL, NOMINAL)
Edad (t student)	Años (continua) Numero de años desde el nacimiento hasta el año de presentación de la HSS.
Sexo (chi cuadrada)	Masculino/Femenino (nominal, Dicotomica)
Tiempo al inicio del tratamiento (t student)	Días (Cuantitativa, continua) Número de días del día de presentación de la HSS al día que se inicia el tratamiento.
Vía de administración (chi cuadrada)	Via oral / vía intratimpanica(nominal dicotómica) La manera de administración del esteroide.
Comorbilidades (chi cuadrada)	Si/No (nominal, dicotómica) Si se tiene el diagnóstico de alguna enfermedad al momento de la valoración.
Índice neutrófilos/linfocitos (t student)	u/L(Cuantitativa, Discontinua) Resultado de la división entre el número absoluto de neutrofilos entre el número absoluto de linfocitos.
Tinitus (chi cuadrada)	Si/No (nominal, dicotómica) Sensación subjetiva referida por el paciente de zumbido en el oído.
Plenitud aural (chi cuadrada)	Si/No (nominal) Sensación subjetiva de oído tapado.
Vértigo (chi cuadrada)	Si/No (Nominal dicotómica) Sensación subjetiva referida por el paciente de movimiento o giro del entorno o de uno mismo.
PTA (t student)	dB (Cuantitativa, Discontinua) Promedio de la audición en dB en las frecuencias del habla 500, 1000 y 2000Hz
Oído Afectado (chi cuadrada)	Derecho / izquierdo. (Nominal dicotómica) Oído en el que se documenta la HSS
Efectos adversos (chi cuadrada)	Si o No. (nominal dicotómica) Efectos no deseados secundarios a los medicamentos.
Recuperación en decibeles (t student)	dB. (Cuantitativa, discontinua) Cuantos dB hubo de recuperación entre la audiometría de inicio y la audiometría al mes. Con respecto al PTA (Promedio de la audición en dB en las frecuencias del

	habla 500, 1000 y 2000Hz)
Respuesta al tratamiento (chi cuadrada)	<p>Con mejoría / sin mejoría. (Nominal dicotómica)</p> <p>Con mejoría: (Oído con HSSI con un PTA final del PTA del oído contralateral +/- 10 dB; Oído con HSSI con un PTA final con una mejoría del 50% o más de 10 dB)</p> <p>Sin mejoría: (Oído con HSSI con una mejoría menor a 10 dB)</p>

\*En los casos de la t de student se usara estadística no paramétrica.

### 8.6 Procedimiento:

Se captara al paciente de la consulta externa del servicio de otorrinolaringología así como de pacientes que se encuentren hospitalizados del Hospital General de México que cumplan con los criterios de inclusión. Se valorará por un otorrinolaringólogo, realizándose una historia clínica completa así como valoración otorrinolaringológica completa.

De acuerdo al cuadro clínico y al patrón obtenido en la Acumetría, se realizara una audiometría para confirmar el diagnóstico.

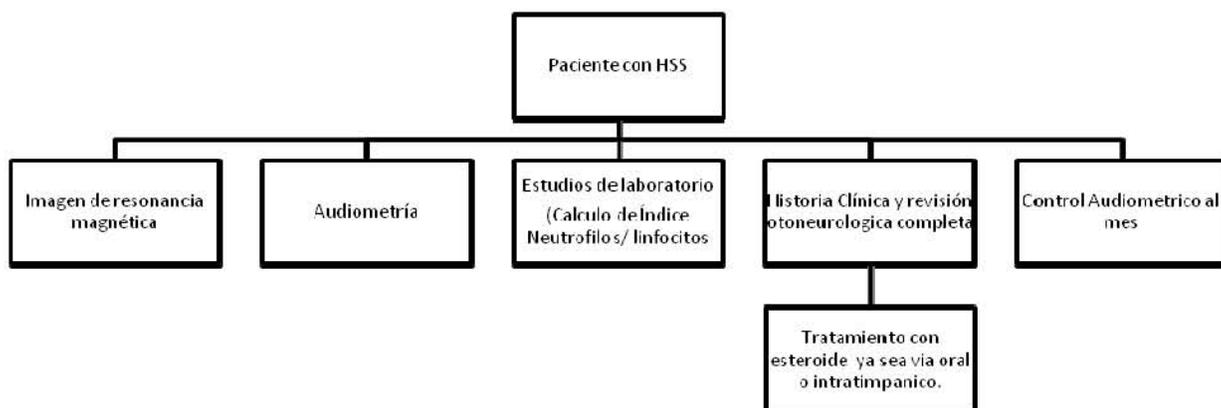
Una vez confirmado el diagnostico, se incluirá al protocolo a los pacientes que acepten participar en el protocolo y firmen el consentimiento informado, posterior a esto se procederá a recibir el tratamiento, el cual será valorado y asignado por el investigador coordinador.

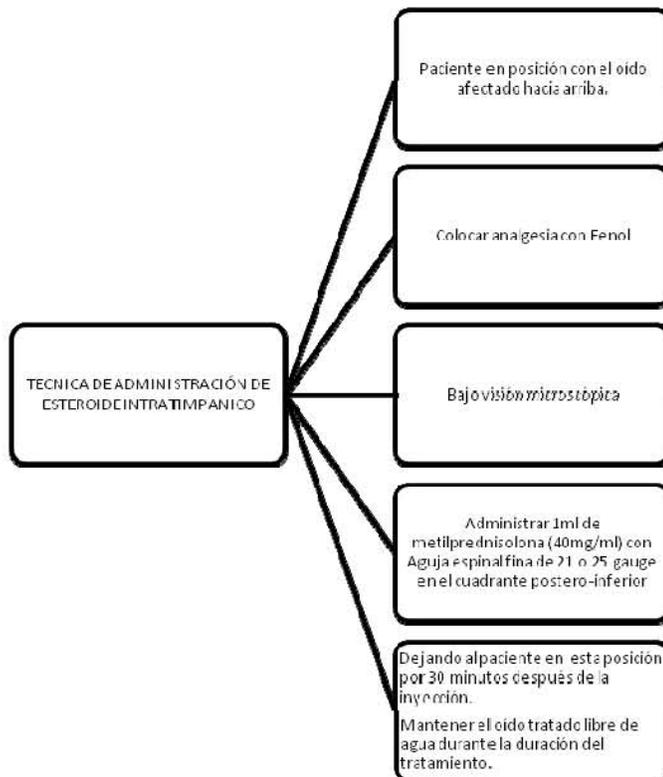
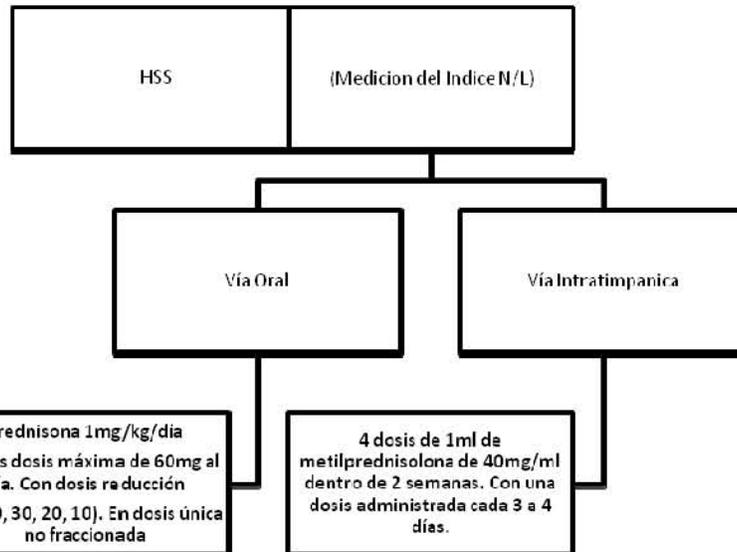
Se calculara el índice de Neutrófilos/linfocitos al inicio del tratamiento. Se divide el número total de neutrófilos entre el número total de linfocitos.

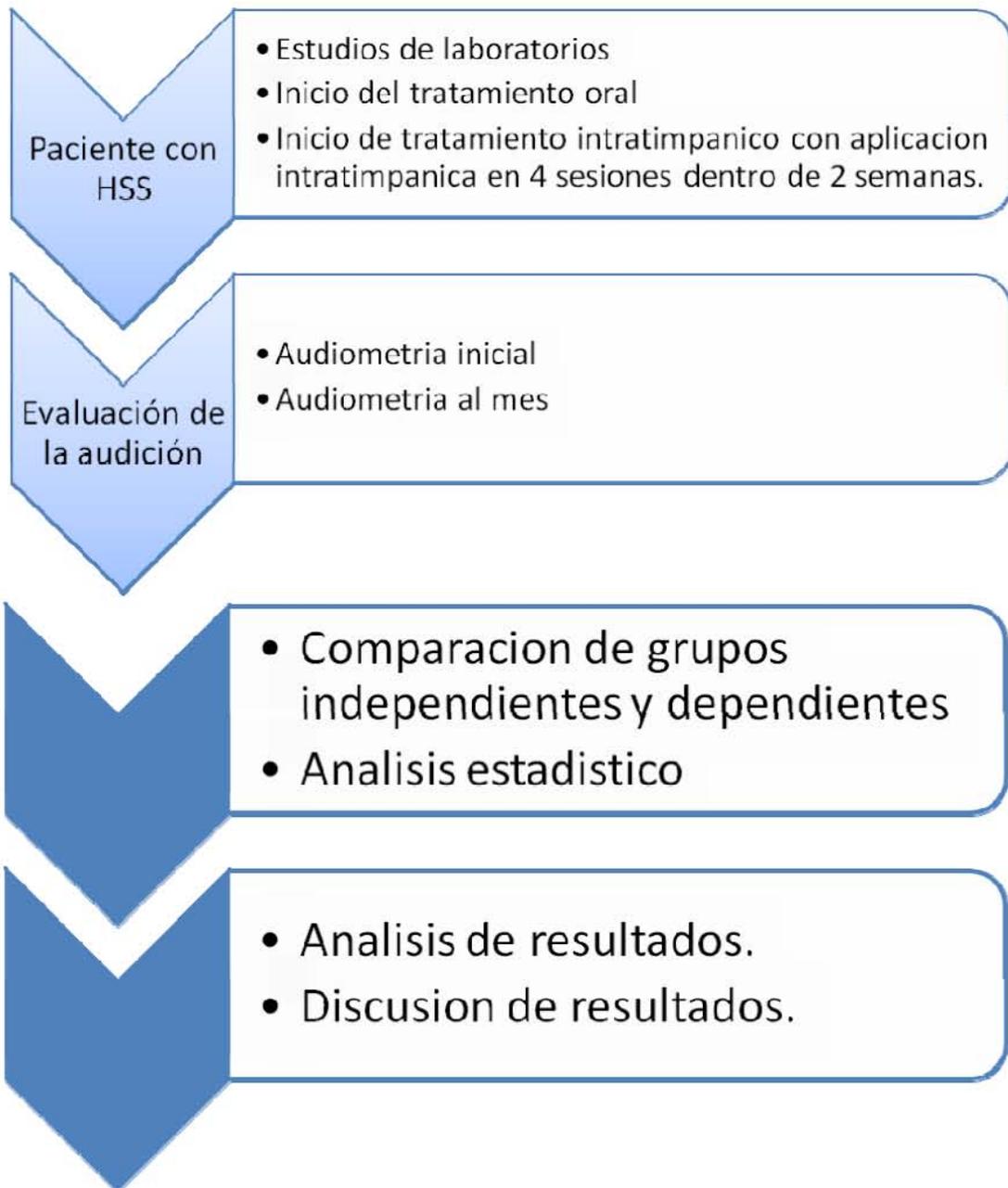
Se valorara con audiometría de tonos puros al inicio del tratamiento a las 2 semanas así como 1, 2 y 6 meses con audiometría.

Se da tratamiento con esteroide vía oral o vía intratimpanica, ambos tratamiento son igual de eficaces con sus ventajas y desventajas, las cuales se les explica a los pacientes y ellos deciden cual tratamiento quieren recibir.

Se realizara una correlación del Índice N/L vs respuesta al tratamiento.







### **8.7 Definición de grupos**

La respuesta de los pacientes al tratamiento será clasificada como sigue:

1. COMPLETA: Oído con HSSI con un PTA final del PTA del oído contralateral +/- 10 dB
2. PARCIAL: Oído con HSSI con un PTA final con una mejoría del 50% o más de 10 dB
3. SIN RESPUESTA: Oído con HSSI con una mejoría menor a 10 dB

Los pacientes se dividieron en dos grupos como con recuperación (completa + parcial) y Sinrecuperación<sup>4</sup>.

Analizaremos la ganancia auditiva de acuerdo al PTA inicial y al PTA al mes.

De acuerdo a lo anterior se definirán 2 grupos:

#### **Grupo A: Pacientes con mejoría**

#### **Grupo B: Pacientes sin mejoría.**

Se realizara el análisis estadístico con el programa SPSS, utilizando la t de Student para las variables cuantitativas, y la Chi cuadrada para las variables nominales.

### **8.8 Aspectos éticos y de bioseguridad**

El paciente recibirá tratamientos ya autorizados y sugeridos en las guías internacionales. Nuestra intervención únicamente es la toma de laboratorios, y análisis de los mismos, los cuales son parte del estudio básico del paciente. Sin embargo se explica los riesgos y efectos adversos de cada tratamiento en el consentimiento informado.

## 9. RESULTADOS

A un año de protocolizar a los pacientes llevamos un número de 16 pacientes, de los cuales 2 pacientes masculinos no acudieron para el seguimiento y no fue posible localizarlos, así como 1 paciente femenina. Otra paciente fue excluida del estudio por tener criterios para enfermedad de meniere. Por lo que se realiza un análisis estadístico de 12 pacientes con los siguientes resultados.

La edad de nuestros pacientes fue una media de 44.83 años, con un mínimo de 25 años y un máximo de 72 años.

Los días a los que se presentaron para su valoración tomando en cuenta que para ser incluidos en el estudio tenían que tener menos de 14 días fue una media de 5.42 días.

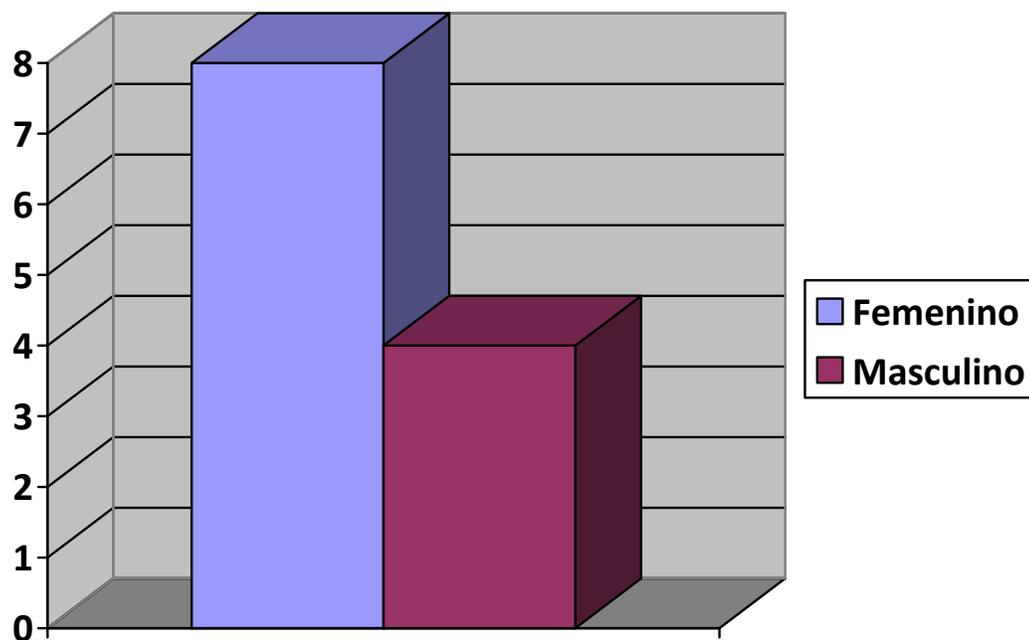
La media del índice de Neutrofilos/linfocitos fue de 3,0075.

La media del PTA inicial fue de 84,68, en comparación con el PTA al mes después del tratamiento que fue de 59,05, mostrando una mejoría significativa. Con una ganancia con una media de 25,6275.

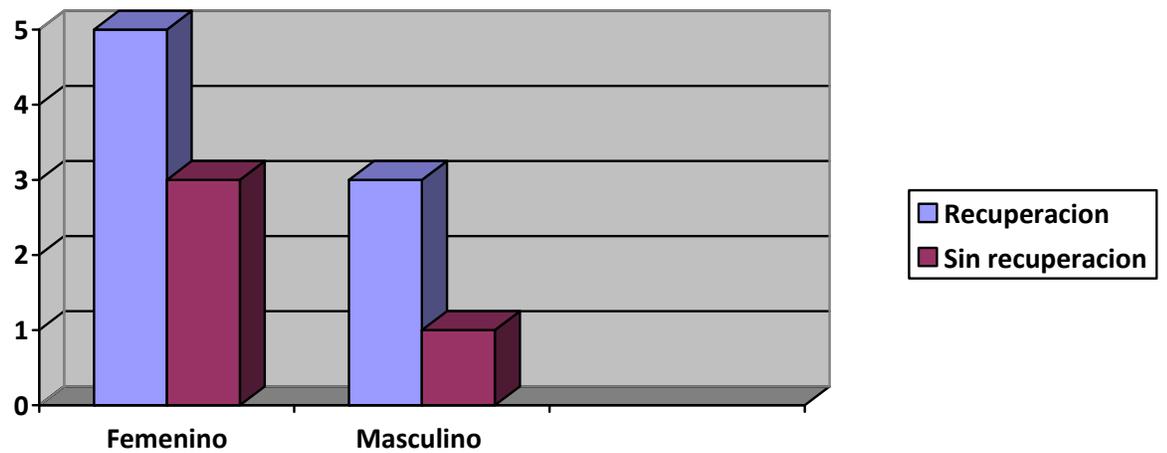
El 66.6% de los pacientes presentaron mejoría, con el tratamiento.

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Edad	12	25	72	44,83	14,813
Días de inicio	12	1	14	5,42	4,188
Indice N/L	12	1,11	5,15	3,0075	1,57578
PTA inicial	12	46,60	116,60	84,6800	22,55631
PTA mes	12	20,00	90,00	59,0500	20,89478
Ganancia en dB	12	,00	51,60	25,6275	19,84863
Valid N (listwise)	12				

En nuestra muestra encontramos un mayor número de pacientes del sexo femenino. Esto quizá se explica por la falta del seguimiento de los pacientes del genero masculino.



Al hacer una comparación entre el sexo y la recuperación no hay alguna relación significativa.



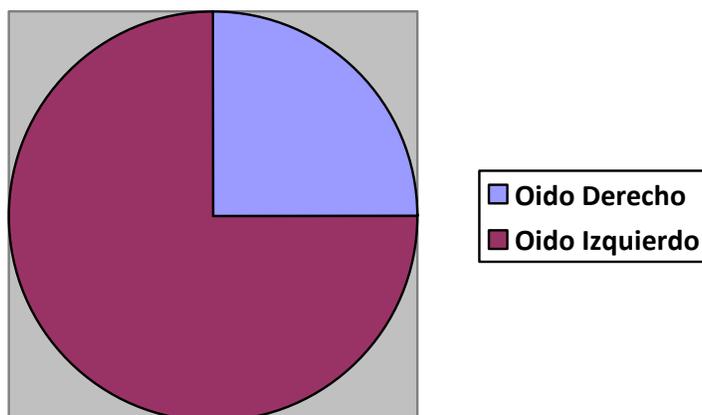
La mejoría del PTA al mes de en comparación con el PTA inicial, fue estadísticamente significativa, es decir que la mejoría es significativa entre los decibeles antes y después, independientemente del tratamiento y del índice.

### Paired Samples Statistics

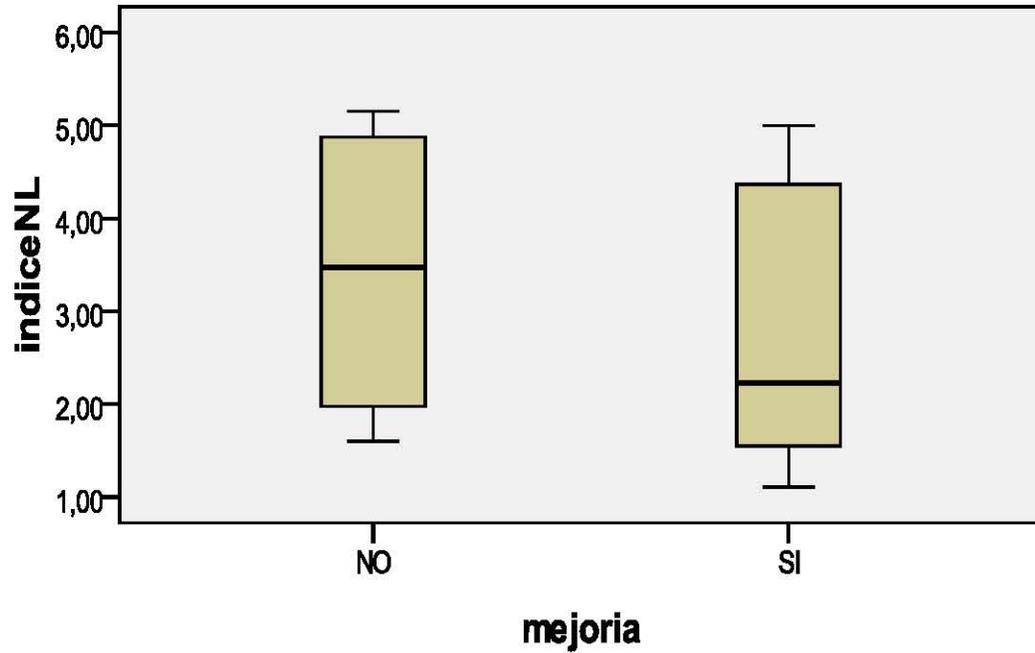
	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
PTA (Inicial)	84,6800	12	22,55631	6,51145
PTA (Mes)	59,0500	12	20,89478	6,03180

Es importante mencionar que ni la edad (p 0.084), ni el tiempo de inicio (p 0.204), ni el PTA (p 0.170) previos al tratamiento tuvieron significancia en la mejoría en decibeles. Los cuales han sido considerados como factores pronóstico por muchos años.

9 pacientes presentaron una hipoacusia súbita en el oído izquierdo y 3 en el oído derecho.



Al comparar el índice de Neutrofilos/ Linfocitos del grupo que presento mejoría con el índice Neutrofilos/linfocitos del grupo que no tuvo mejoría hay una diferencia significativa entre ambos grupos, siendo el índice más alto en el grupo que no presenta mejoría.

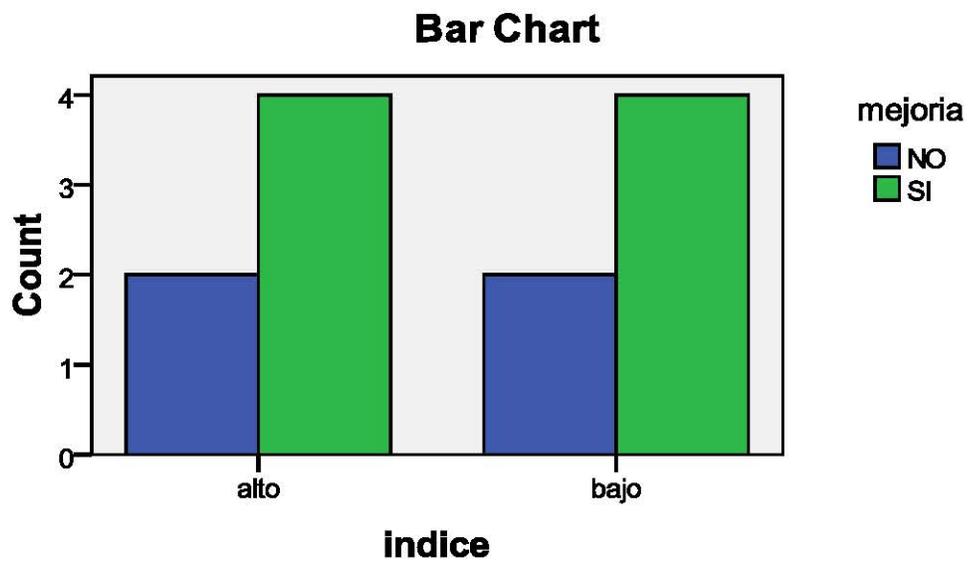


Sin embargo al categorizar el índice neutrofilos/linfocitos en un índice alto y un índice bajo, no hay diferencia entre ambos grupos, esto se explica por la muestra que aun es pequeña para poder definir cuando es un índice alto y cuando es un índice bajo, pero lo que es cierto es que un paciente con índice alto tendrá más posibilidades de estar en el grupo que no presenta mejoría, aun no conocemos cual es el límite para que se considere que tiene un índice alto, en nuestra población, aunque en el trabajo que se realizo con un numero de 47 pacientes lo definen como alto cuando es mayor a (4.88 +/- 3.20)

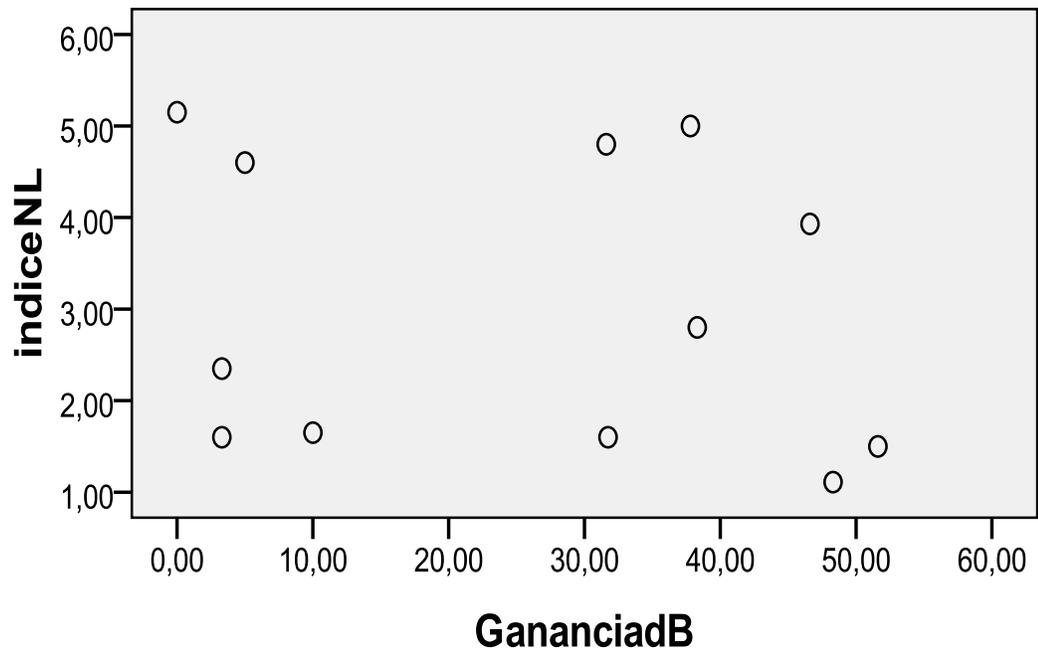
Por lo tanto al categorizar índice alto y bajo no hay diferencia significativa en la mejoría, siendo la  $p$  de 0.727 con la prueba exacta de Fisher.

### ÍNDICE / MEJORÍA CROSSTABULATION

			Mejoría		Total
			NO	SI	
ÍNDICE	ALTO	Count	2	4	6
		% within indice	33,3%	66,7%	100,0%
		% within mejoría	50,0%	50,0%	50,0%
	BAJO	Count	2	4	6
		% within indice	33,3%	66,7%	100,0%
		% within mejoría	50,0%	50,0%	50,0%
Total	Count	4	8	12	
	% within indice	33,3%	66,7%	100,0%	
	% within mejoría	100,0%	100,0%	100,0%	



Al hacer una correlación entre el índice y la ganancia en decibeles y graficarlo encontramos lo siguiente:



Nebulosa; realmente no hay ninguna correlación ni positiva ni negativa.

## 10. DISCUSION

Los pacientes quienes presentaron una Hipoacusia súbita y acudieron dentro de los 14 días posteriores a presentar la hipoacusia, y que recibieron tratamiento el 66.6% de los pacientes presentaron mejoría esta descrito que sin el tratamiento de cualquier tipo, una proporción significativa (30% a 65%) de los pacientes experimentar una recuperación completa o parcial dentro de las dos primeras semanas.

Se calculo una muestra de 26 pacientes por grupo sin embargo después de un año de protocolizar a los pacientes solo hemos recabado 16, por lo que es necesario continuar con el protocolo, para tener unos resultados con mayor impacto. Pero los resultados son alentadores, ya que con el grupo de pacientes ya se empieza a observar diferencias significativas en el índice neutrofilos/linfocitos con respecto al grupo que presento mejoría y al grupo que no la presento, y esto se encuentra en concordancia a lo que se menciona en la literatura, por lo que creemos que en un futuro cercano el índice tendrá un lugar importante en la evaluación de estos pacientes.

## 11. CONCLUSIONES

Los pacientes empezaron a ser protocolizados hace un año, por lo que aun es pronto para establecer resultados definitivos. Sin embargo al tendencia es que el índice si puede ser usado como un factor pronostico. En general el índice tiende a ser más alto en los pacientes que se encuentran en el grupo que no presento mejoría, por lo que consideramos que el clínico debe considerarlo útil en su protocolo de estudio de los pacientes que presentan esta patología.

## Referencias:

1. Byl FM. Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: prognosis and incidence. *Laryngoscope*. 1977;87(5, pt 1):817-825.
2. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1977;86(4, pt 1):463-480.)
3. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146:S1Y35.)
4. Wilson, W.R., Byl, F.M., Laird, N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980, 106, 772-776.)
5. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. A systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133(6):573–581
6. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: II. A meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(6):582–586)
7. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999;109(7 Pt 2):1–17
8. Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol*, 2001; 22(1):18–23)
9. Kakehata S, Sasaki A, Oji K, Futai K, Ota S, Makinae K et al. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otol Neurotol*. 2006; 27(5):604–608
10. Kara E, Cetik F, Tarkan O, Surmelioglu O. Modified intratympanic treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(5):701–707
11. Filipo R, Covelli E, Balsamo G, Attanasio G. Intratympanic prednisolone therapy for sudden sensorineural hearing loss: a new protocol. *Acta Otolaryngol* 2010;130(11):1209–1213
12. Tsai YJ, Liang JG, Wu WB, Ding YF, Chiang RP, Wu SM. Intratympanic injection with dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 2011;125(2):133–137)
13. Tomás Labatut, María José Daza, Antonio Alonso, Intratympanic steroids as primary initial treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss, 2013. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270:2823–2832)
14. Guía de práctica clínica; Diagnóstico y tratamiento de la hipoacusia sensorineural súbita idiopática, México; Secretaría de Salud, 2010)
15. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 1996;17(4):529-536. ;
16. Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, Watford K, Labadie RF. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope*. 2007;117(1):3-15.)
17. Masuda M, Kansaki S. et al. Correlations of inflammatory biomarkers with the onset and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss *Otol Neurotol* 2012; 33:1142-50)
18. Sahin Ulo et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a New, Quick, and Reliable Indicator for Predicting Diagnosis and Prognosis of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss; *Otol Neurotol* 2013; 34:1400-1404, 2013.)

19. Yoshida, T., Sugiura, M., Naganawa, S., Teranishi, M., Nakata, S., Nakashima, T. *Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings and prognosis in sudden sensorineural hearing loss.* *Laryngoscope* 2008, 118, 1433-1437.
20. Tagaya, M., Teranishi, M., Naganawa, S., Iwata, T., Yoshida, T., Otake, H., Nakata, S., Sone, M., Nakashima, T. *3 Tesla magnetic resonance imaging obtained 4 hours after intravenous gadolinium injection in patients with sudden deafness.* *Acta Otolaryngol* 2010, 130, 665-669.)
21. (Hamid M, Trune D. *Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion.* *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16(5):434-440)
22. Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, Friedman RA, Liu N. *Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss.* *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 133(2):251-259
23. Xenellis J, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, Maragoudakis P, Segas J, Tzagaroulakis A et al. *Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a control study.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(6):940-945
24. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. *A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis.* *Scand J Gastroenterol.* 1978;13(7):833-837.)
25. Rauch SD, Halpin CF, Antonelli PJ et al. *Oral vs Intratympanic Corticosteroid Therapy for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss A Randomized Trial.* *JAMA.* 2011;305(20):2071-2079)
26. H. Lee, B. H. Ahn, and R. W. Baloh, "Sudden deafness with vertigo as a sole manifestation of anterior inferior cerebellar artery infarction," *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 222, no. 1-2, pp. 105-107, 2004.
27. T.Murakami, H. Nakayasu, M. Doi et al., "Anterior and posterior inferior cerebellar artery infarction with sudden deafness and vertigo," *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 13, no. 10, pp. 1051-1054, 2006.
28. E. J. Son, J. H. Bang, and J. G. Kang, "Anterior inferior cerebellar artery infarction presenting with sudden hearing loss and vertigo," *Laryngoscope*, vol. 117, no. 3, pp. 556-558, 2007.
- 29[5] C. Gerace and C. Pianura, "Sudden deafness without vertigo as a sole manifestation of AICA infarct," *Neurological Sciences*, vol. 29, no. 5, pp. 371-372, 2008.
30. M. Tamhankar and D. Solomon, "Acute hearing loss," *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 6, no. 1, pp. 55-65, 2004.
31. M. Tomita and Y. Fukuuchi, "Leukocytes, macrophages and secondary brain damage following cerebral ischemia," *Acta Neurochirurgica, Supplement*, vol. 1996, no. 66, pp. 32-39, 1996.
32. A. M. Ross, P. Hurn, N. Perrin, L. Wood, W. Carlini, and K. Potempa, "Evidence of the peripheral inflammatory response in patients with transient ischemic attack," *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 16, no. 5, pp. 203-207, 2007.
33. H. C. A. Emsley, C. J. Smith, P. J. Tyrrell, and S. J. Hopkins, "Inflammation in acute ischemic stroke and its relevance to stroke critical care," *Neurocritical Care*, vol. 9, no. 1, pp. 125-138, 2008.

34. Moxon-Emre and L. C. Schlichter, "Evolution of inflammation and white matter injury in a model of transient focal ischemia," *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, vol. 69, no. 1, pp. 1–15, 2010.
35. J. C. Adams, "Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note," *Otology and Neurotology*, vol. 23, no. 3, pp. 316–322, 2002.
36. J. Y. Um, C. H. Jang, H. L. Kim et al., "Proinflammatory cytokine IL-1  $\alpha$  polymorphisms in sudden sensorineural hearing loss," *Immunopharmacology & Immunotoxicology*. In press.
37. S. I. Nam, E. Ha, K. H. Jung et al., "IL4 receptor polymorphism is associated with increased risk of sudden deafness in Korean population," *Life Sciences*, vol. 78, no. 6, pp. 664–667, 2006.
38. M. Hiramatsu, M. Teranishi, Y. Uchida et al., "Polymorphisms in genes involved in inflammatory pathways in patients with sudden sensorineural hearing loss," *Journal of Neurogenetics*. In press.
39. S. I. Nam, G. I. Yu, H. J. Kim et al., "A polymorphism at -1607 2G in the matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) increased risk of sudden deafness in Korean population but not at -519A/G in MMP-1," *Laryngoscope*, vol. 121, no. 1, pp. 171–175, 2011.
40. W. R. Wilson, R. W. Veltri, N. Laird, and P. M. Sprinkle, "Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss," *Otolaryngology*, vol. 91, no. 6, pp. 653–658, 1983.
41. Blood differential count. MedlinePlus, 2012, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003657.htm>.
42. M. D. Seidman, W. S. Quirk, and N. A. Shirwany, "Mechanisms of alterations in the microcirculation of the cochlea," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 884, pp. 226–232, 1999.
43. H. C. Lin, P. Z. Chao, and H. C. Lee, "Sudden sensorineural hearing loss increases the risk of stroke: a 5-year follow-up study," *Stroke*, vol. 39, no. 10, pp. 2744–2748, 2008.
44. G. G. Browning, "Sudden sensorineural hearing loss is a modest predictor of future stroke," *Clinical Otolaryngology*, vol. 34, no. 2, p. 157, 2009.
45. Miguel A. et al. Acute-Phase Inflammatory Response in Idiopathic Sudden Deafness: Pathogenic Implications; *International Journal of Otolaryngology*; 2012,10.1155/216592)
46. Josep Ma Argimon. *Metodos de investigacion clínica y epidemiológica*. Tercera edición. Elsevier. Capitulo 15. P. 140-150. 2004.