



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
Luis Guillermo Ibarra Ibarra**

**ESPECIALIDAD EN:**

**AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA**

**EVALUACIÓN DE LA GENOTOXICIDAD MEDIANTE PRUEBA DE  
MICRONÚCLEOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HIPOACUSIA  
SÚBITA IDIOPÁTICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:**

**AUDIOLOGÍA, OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA**

**P R E S E N T A:  
DRA. ELIZABETH ANDALÓN DUEÑAS**

**PROFESOR TITULAR:  
DRA. XOCHQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ**

**ASESORES  
DR. SERGIO DÍAZ LEINES  
M. EN C. ANA LUISA LINO GONZÁLEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

---

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

---

**DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ**  
SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA

---

**DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL**  
JEFE DEL SERVICIO DE ENSEÑANZA MÉDICA

---

**DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ**  
PROFESOR TITULAR

---

**DR. SERGIO DÍAZ LEINES**  
ASESOR CLÍNICO

---

**M. EN C. ANA LUISA LINO GONZÁLEZ**  
ASESOR METODOLÓGICO

## AGRADECIMIENTOS

A mis asesores, el Dr. Sergio Díaz y la M. en C. Ana Luisa Lino, por guiarme y apoyarme en todo momento, por su dedicación, interés y valiosísimo tiempo invertido en esta tesis; a la Dra. Olivia Torres, por ser clave en los puntos críticos de este trabajo, y, sobre todo, por su amistad.

A todos mis maestros del Instituto Nacional de Rehabilitación, quienes me aportaron sus conocimientos y enseñanzas; a mis compañeros, toda la generación que compartimos alegrías, tristezas y ansiedades; en especial a Arely y a Caro, que se convirtieron en mis hermanas y espero que la vida nos mantenga unidas a pesar del rumbo que tomemos.

A las personas más importante en mi vida, quienes más amo, el motor que me impulsó hasta aquí, a mi familia: a mis padres Rosy y Chava, por su apoyo incondicional, por sus consejos, sus apapachos, por amarme tanto, formar la persona que soy y ser el mejor ejemplo de fortaleza e integridad. A mi hermana y a Marco por escucharme, apoyarme, estar siempre pendientes y alegrarme el corazón en cada visita. A Isaac, por acompañarme en todo este camino, por su paciencia y enseñarme a ser fuerte, por ser y estar.

A Dios, porque con Él todo, y sin Él nada. A todos los cómplices que han hecho posible este proyecto de vida y que me es imposible numerar.

*“A gente muda, envelhece, sofre e passa por momentos felizes. Mas uma coisa ãao mudou nestes anos todos: meus pincípios”*

*Ayrton Senna*

## ÍNDICE

I.	MARCO TEÓRICO .....	1
	1.1 Introducción.....	1
	1.2 Epidemiología.....	2
	1.3 Presentación clínica de la hipoacusia súbita .....	2
	1.4 Etiología y etiopatogenia.....	4
	1.5 Inestabilidad genómica y genotoxicidad.....	7
	1.6 Genotoxicidad y audición .....	11
II.	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA .....	11
III.	JUSTIFICACIÓN .....	12
IV.	HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	12
V.	OBJETIVOS.....	12
	5.1 Objetivo general .....	12
	5.2 Objetivos específicos .....	13
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	13
	6.1 Diseño del estudio .....	13
	6.2 Universo de trabajo .....	14
	6.3 Criterios de inclusión .....	14
	6.4 Criterios de eliminación .....	14
	6.5 Criterios de exclusión .....	14
	6.6 Tipo de muestreo .....	15
	6.7 Descripción de las variables del estudio .....	15
	6.8 Operacionalización de variables.....	19
	6.9 Análisis estadístico .....	21
VII	DESCRIPCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS .....	21
VIII.	ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	23
IX.	RESULTADOS .....	24
X	DISCUSIÓN .....	43
XI.	CONCLUSIONES .....	47
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	47
XIII.	ANEXOS .....	50

## MARCO TEÓRICO

### Introducción

La hipoacusia súbita es una entidad patológica que representa una urgencia médica(1). Se define como una pérdida auditiva neurosensorial que obedece a porciones específicas del sistema auditivo: a nivel coclear y del nervio auditivo. La hipoacusia súbita puede presentarse en uno o ambos oídos, y se instaura en un lapso de tiempo no mayor a 72 horas; la pérdida debe cumplir con ciertos criterios audiométricos, tal como que se demuestre por medio de un audiograma y que ésta sea igual o superior a 30dB HL, en al menos tres frecuencias consecutivas. De no contar con un estudio audiométrico previo, se toma como referencia el oído contralateral y puede cursar o no con síntomas vestibulares. Todo lo anteriormente descrito debe presentarse en ausencia de otros antecedentes otológicos previos; sin embargo, la hipoacusia súbita también se denomina frecuentemente como idiopática ya que en la mayoría de los casos no se logra precisar su etiología(1–3).

La primera descripción de la hipoacusia súbita como entidad patológica se realizó en relación a la infección por *Mixovirus parotiditis* (causante de la parotiditis) por Bing en el año de 1860(4). Posteriormente De Kleyn en el año de 1944 redactó un documento que aludía a la pérdida parcial o total de la función del “octavo sistema”, refiriéndose a las porciones auditiva y vestibular del VIII par craneal, en sujetos aparentemente normales(5,6). En su publicación, De Kleyn, fue el primero en detallar la sintomatología de los pacientes con hipoacusia súbita, y que podían establecerse el daño vestibular o auditivo en forma aislada, o en conjunto. También en la observación de su casuística manifestó que era más probable la recuperación en el sistema vestibular que en el auditivo(5). Para el año de 1958 Lehnhardt postuló la posibilidad de que la hipoacusia súbita se debiera a la manifestación de un proceso autoinmune, y en el mismo escenario de autoinmunidad se planteó la hipótesis de una vasculitis al adjudicar la mejoría clínica de la audición de pacientes posterior al manejo con adenocorticotropina por parte de Schiff y Brown en 1974. Finalmente en esta corriente fue McCabe quien decidió tratar a un grupo de pacientes que padecían hipoacusia súbita con inmunosupresores, acuñando el

término de hipoacusia autoinmune en 1979(7). Ante la falta de evidencia suficiente para la etiología y con fines de establecer criterios para esta entidad, Wilson en 1986 establece los criterios conocidos hasta la actualidad para la pérdida auditiva súbita y cambia el término de sordera súbita, por el de hipoacusia súbita idiopática(4,7).

### **Epidemiología**

En lo que respecta al marco epidemiológico, está descrito que existe una relación entre los género femenino y masculino similar, y se tiene evidencia de que entre los 30 y 60 años de edad se encuentra el grupo etario más afectado por esta entidad, en donde la mayoría de los casos de presenta alrededor de la quinta década(4). Para las tasas de morbilidad, en la literatura médica se ha reportado que en los Estados Unidos de Norteamérica esta patología tiene una prevalencia que va de 5 a 20 casos en 100 000 habitantes, con una incidencia de 4000 casos por año (3); no obstante en otro estudio epidemiológico realizado en Europa central (8)reportaron una tasa de incidencia más alta, correspondiente que va de 152 a 168 casos en 100 000 habitantes por año, en tanto que en Alemania se tiene una incidencia similar de unos 160 casos en 100 000 habitantes en el periodo de un año(6). En México aún no se cuentan con estudios donde se describa la epidemiología de esta enfermedad.

### **Presentación clínica de la hipoacusia súbita**

En la mayoría de los casos la hipoacusia súbita suele ser unilateral, y en un pequeño porcentaje correspondiente al 5% de los casos pueden verse afectados ambos oídos; en tanto que la severidad de la hipoacusia se distribuye por igual en pérdidas medias, severas y profundas; puede observarse una gran variación de posibilidades para afectar tanto frecuencias bajas, como altas, o bien todo el rango frecuencial evaluable. (4,6). Se ve iniciada súbitamente, como su nombre lo indica, y, como se mencionó anteriormente, la instalación del cuadro debe ser hasta en 72 horas. Es preciso realizar un estudio audiométrico para confirmar el diagnóstico, por lo que la disminución de la audición registrada en el audiograma que incluya al menos la evaluación de 125 a 8000Hz; debe ser igual o mayor a 30dB en tres frecuencias



consecutivas, por definición. Sin embargo, el diagnóstico debe sospecharse si la pérdida auditiva sucede en un periodo menor a 12 horas y en el registro del audiograma se encuentran afectadas hasta en 10-20dB, desde 2 frecuencias consecutivas. Al no contar con un estudio de audiometría previo, se debe tomar el audiograma del oído contralateral como referencia(9).

El acúfeno es el síntoma acompañante más prevalente en la hipoacusia súbita, manifestándose en alrededor del 80% de los casos, seguido por la sensación de plenitud ótica con una prevalencia similar (6). Cuando la hipoacusia súbita se acompaña de vértigo indica una disfunción vestibular asociada que se presenta hasta en el 30% de los casos (6,9). En la actualidad esta asociación de hipoacusia súbita idiopática con síntomas vestibulares homolaterales a la pérdida auditiva se denomina síndrome cocleovestibular súbito o cocleovestibulopatía aguda(10). El término cocleovestibulopatía aguda se prefiere ante el de laberintitis, o laberintopatía ya que estos se reservan para cuando existe una causa de involucro laberíntico demostrable.

Además de determinar los criterios audiométricos que definen la hipoacusia súbita, existe toda una batería audiométrica completa que vale la pena considerar, tal como utilizar Impedanciometría con timpanometría que valore el estado del oído medio, con reflejo estapedial, para evaluar su funcionamiento como sistema protector auditivo a sonidos de alta intensidad, o bien alteraciones que condicionen procesos de reclutamiento(9), también es importante descartar que se trate de patología retrococlear por medio de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral; y emisiones otoacústicas transientes y por productos de distorsión(11). El déficit vestibular periférico demostrado por pruebas calóricas de la videonistagmografía típicamente muestra baja respuesta en el lado afectado considerando como paresia una diferencia de respuesta mayor al 25%(12).

Dentro de los estudios de imagen comúnmente solicitados es de mucha utilidad la evaluación de la resonancia magnética, puesto que podrían evidenciarse imágenes hiperintensas en el laberinto membranoso, sugestivas de enfermedad inmunomediada del oído interno; además de ayudar a descartar lesiones tumorales del ángulo pontocerebeloso que pudieran explicar la sintomatología.(9,11).

## **Etiología y etiopatogenia**

Diversas causas se han investigado en relación a la hipoacusia súbita idiopática siendo tres teorías las mayormente aceptadas

### *Teoría viral*

Es la teoría sobre la que se tienen el mayor número de documentos y la más sustentada, razón por la cuál es la que posee mayor aceptación en cuanto a la etiología.

La sospecha de esta causa inició por la asociación de la sintomatología que se precede de un antecedente de infección de vías respiratorias superiores, inclusive relaciones estacionales (2); y la concomitancia entre estas infecciones de vías respiratorias altas e hipoacusia súbita se ha reportado por algunos autores en cifras superiores al 40%(1).

Estudios controlados como el de Wilson y colaboradores en 1983 demostraron una incidencia significativamente mayor en pacientes con hipoacusia súbita en comparación con los controles en la seroconversión hacia virus de la influenza B, *Paramyxovirus*, Rubéola, *Cytomegalovirus* y Virus de la Varicela Zóster; con una importante prevalencia de infección por *Herpesvirus* simple tipo 1 (VHS-1) hasta en el 70% de los casos de la serie de pacientes evaluada(13).

Los hallazgos de revisiones anatómo-patológicas cadavéricas post-mortem en análisis de huesos temporales, histológicamente también han mostrado patrones semejantes a los encontrados en los casos de laberintitis viral que incluyen atrofia de varias estructuras, entre las que destacan el órgano de Corti, membrana tectoria, la estría vascular y el vestíbulo(9) con elementos neurales preservados(1). En el mecanismo de lesión propuesto estarían involucrados tanto la inflamación como el daño al oído interno por la infección viral (14).

Aunque se han realizado descripciones coincidentes entre infecciones de vías respiratorias superiores e hipoacusia súbita, no han podido caracterizarse aún los perfiles serológicos concretos (2); y en los ensayos clínicos no se ha demostrado eficacia significativa ante tratamientos con antivirales, más frecuentemente el Aciclovir (2); además de haberse evidenciado la ausencia de proteína MxA

específica de las infecciones virales al inducirse por los interferones alfa y beta; que tampoco fueron encontrados en estos ensayos(1).

### *Teoría de la mediación inmunológica*

En las primeras investigaciones se ha intentó demostrar la relación que existe entre la hipoacusia súbita y enfermedades autoinmunes sistémicas para poder dilucidar este posible mecanismo inmuno-mediado (7).

La hipoacusia neurosensorial inmuno-mediada se manifiesta como una pérdida rápidamente progresiva, asimétrica que afecta ambos oídos, y su etiología decidió posterior a la mejoría en la audición que le sucedía a la administración de hormona adenocorticotropina sugiriendo una vasculitis autoinmune; así como posteriormente se demostró restablecimiento exitoso de la audición posterior al manejo con inmunosupresores.

Aunque el mecanismo exacto de la enfermedad inmuno-mediada del oído interno no está resuelto por completo, el daño que ocurre en el oído interno propuesto por esta causa no parecía únicamente estar dado por la reacción antígeno anticuerpo generadora de inmuno-complejos, sino que podía ocurrir por otros mecanismos con involucro del sistema inmune tales como la activación del sistema de complemento o acción directa de las células T citotóxicas decidió emplearse el término inmuno-mediado en lugar de auto-inmune(7,15).

Existe una revisión retrospectiva donde se revisaron 339 expedientes de los cuales en 13 (3.8%) de los casos contaban con diagnósticos previos de enfermedades autoinmunes sistémicas, entre las que destacaron lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, síndrome de Cogan y síndrome de Susan, así como psoriasis, vitíligo y espondilitis anquilosante en orden de frecuencia. Aunque no se pudo determinar la relación como única etiología al ser únicamente 13 de ellos, en estos pacientes la presentación de la hipoacusia súbita tendía a ser bilateral, menor respuesta al tratamiento y peor pronóstico que los pacientes que no tenían esta asociación de enfermedades autoinmunes sistémicas(7).

### *Teoría vascular*

Es bien conocido que la celularidad del oído interno tiene una alta demanda metabólica que requiere el funcionamiento perfecto de su riego vascular y su microvasculatura. De forma muy específica quienes intervienen en el mecanismo de homeostasis del oído interno son la estría vascular y el ligamento espiral; ellos permiten que se realice tanto la barrera como el control del movimiento de las células inflamatorias y otras proteínas que circulan en la sangre del laberinto y oído interno; dentro de otras funciones de estas estructuras está mantener la osmolaridad en la endolinfa mediante concentraciones altas de potasio, necesario para el potencial endococlear y el funcionamiento coclear adecuado. Por lo tanto, cualquier compromiso provocado en el funcionamiento de esta barrera por alguna fuga vascular, debería traducirse en una inmediata pérdida de audición; sin embargo, existe red colateral que continúa moviendo el potasio a través de la estría vascular a la endolinfa; por lo tanto, esta función crítica de transporte de las estructuras de la membrana lateral requiere un suministro vascular con una regulación precisa y estrecha (16).

En la hipoacusia súbita se han descrito fenómenos de isquemia transitoria en el oído interno tras algún procedimiento que requiera anestesia general, o bien posterior a eventos de hemorragia intralaberíntica que ha podido ser objetivada mediante resonancia magnética. También se ha relacionado el evento vascular cerebral isquémico, incrementando su aparición a los 5 años posteriores de haber padecido un evento de hipoacusia súbita (2). Algunos de los autores que apoyan esta teoría refieren que la insuficiencia vascular es suficiente para provocar un evento de hipoacusia súbita siempre que el individuo sea susceptible(17); además de haberse obtenido resultados favorables, aunque variables, de recuperación auditiva ante la administración de heparinas de bajo peso molecular, plasmaféresis para remoción sérica de colesterol de baja densidad, carbógeno inhalado, uso de prostaglandinas que apoyen a la relajación endotelial, inclusive cámaras hiperbáricas de oxígeno(2). No obstante, los cambios descritos en modelos animales en los que se obstruye mecánicamente la circulación de la arteria laberíntica; terminan por producir fibrosis y finalmente la osificación de los compartimientos cocleares, sin consistencia con lo

observado en los análisis de huesos temporales de humanos con eventos de hipoacusia súbita; además de que los factores de riesgo vasculares encontrados tales como hipertensión arterial, disfunción eréctil e infarto al miocardio pudieran ser más bien variables confusoras al ser estudios correlacionales la mayoría de estas evidencias(17).

Además de las teorías presentadas se reconocen relaciones causales con otras patologías que deberán descartarse para determinar una hipoacusia súbita idiopática. Para las causas atribuibles neoplásicas destacan las tumoraciones el ángulo pontocerebeloso, leucemia, mieloma, metástasis del canal auditivo externo y carcinomatosis meníngea; para las ototóxicas el uso de macrólidos, aminoglucósidos, cisplatino, furosemida, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, y citrato del sildenafil. En las causas neurológicas predominan la esclerosis múltiple e isquemias focales, y en las metabólicas, enfermedades crónico degenerativas no controladas tales como diabetes mellitus, insuficiencia renal, hipo e hipertiroidismo. Sin embargo, a pesar de las teorías y mecanismos propuestos en más del 80-90% de los casos, no es posible determinar la causa de esta entidad(3,14).

### **Inestabilidad genómica y genotoxicidad**

Para poder mantener la homeostasis de cualquier célula del organismo es necesario que el genoma sea estable y así poder garantizar la continuidad genética apropiada durante los procesos de proliferación celular. Cada molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) se compone de una estructura muy dinámica que se expone a constantes cambios endógenos que pueden dar lugar a mutaciones de forma espontánea en los procesos normales del metabolismo celular; principalmente en la reparación, replicación o recombinación. También se ha demostrado que estas mutaciones pueden ser inducidas en forma exógena, por agentes de tipo físico, químico o biológico presentes con frecuencia en el medio ambiente donde nos desenvolvemos(18). Las causas endógenas de estas mutaciones incluyen la hidrólisis, metilación y especies oxígeno reactivas (ROS) entre muchas otras, y de no ser por los mecanismos de reparación, el ADN de una

célula sería incapaz de soportar las más de 100 000 modificaciones que sufre aproximadamente en 24 horas. Cuando los mecanismos de reparación del ADN se ven alterados y existe una tasa de mutaciones considerablemente elevada se considera inestabilidad genómica o genotoxicidad endógena, indicando que el equilibrio entre el daño espontáneo y la capacidad de reparación por la célula ha fallado por saturación de los sistemas de reparación, o bien debido a factores genéticos que se ven involucrados en la estabilidad genómica(18).

Son dos las principales vías de genotoxicidad: la inestabilidad en las secuencias de microsatélite y la inestabilidad cromosómica. Cuando ocurre en las secuencias de microsatélite el mecanismo conocido es por el deslizamiento de las polimerasas del ADN que forma pequeños bucles, o bien a través de los procesos de recombinación y conversión génica que altera la longitud de los mismos(18).

Por su parte la inestabilidad cromosómica tiene lugar en el periodo de mitosis durante la segregación de estos. Aunque se encuentra aún en estudio aún los componentes involucrados, se cree que un gen clave en la división celular como el hBUB-1 presente en células eucariotas puede tener un papel importante si se ve alterado, así como también se han propuesto como posibles candidatos las alteraciones en genes de supresión tumoral, o bien en oncogenes relacionados con la proliferación celular, lo cual explicaría la alta tasa de división de las células nucleares(18).

Como factores genéticos involucrados en la genotoxicidad se tienen propuestos los conceptos de acumulación mutacional y selección clonal como parte de un fenotipo mutador. Como se explicó anteriormente, la acumulación de mutaciones producto de una tasa incrementada de errores en el ciclo celular produciría mutaciones al azar en el genoma que eventualmente afecten genes responsables de la proliferación celular. Por su parte la selección clonal se produciría en células con mutaciones en genes específicos con una ventaja selectiva para el crecimiento. Aunque son procesos individuales, no se descarta su actuar sinérgico en el momento de establecerse este fenotipo mutador(18).

#### *Detección de la genotoxicidad*

Existen muchos métodos para verificar las altas tasas de errores en la reparación

del ADN, existen métodos de “fingerprinting” de ADN que resultan bastante costosos, así como los citogenéticos que han demostrado ser más sencillos (18).

La prueba de micronúcleos es una prueba citogenética considerada un biomarcador de genotoxicidad tanto endógena como exógena, el incremento de su utilización se debe a la facilidad de la obtención de la muestra, así como la mínima invasión y la relativa sencillez de su realización que, comparada con otros métodos para evaluar genotoxicidad, es de bajo costo. Es una prueba que resulta atractiva al evidenciar cuerpos extracelulares que se forman durante la mitosis, en el punto del ciclo celular donde se transiciona de metafase a anafase; pudiendo corresponder a daño aneuploidógeno cuando se rezagan completamente al afectarse el huso mitótico, o bien por daño clastogénico donde no es posible apreciar el centrómero, en ambos casos correspondientes a micronúcleos propiamente dichos, también es posible encontrar otras anomalías nucleares como indicadores de daño al DNA, citotoxicidad así como muerte celular mediante la observación de micronúcleos, núcleo lobulado, células binucleadas, cromatina condensada, picnólisis, cariorrexis, y cariólisis (19,20). (Figura 1)

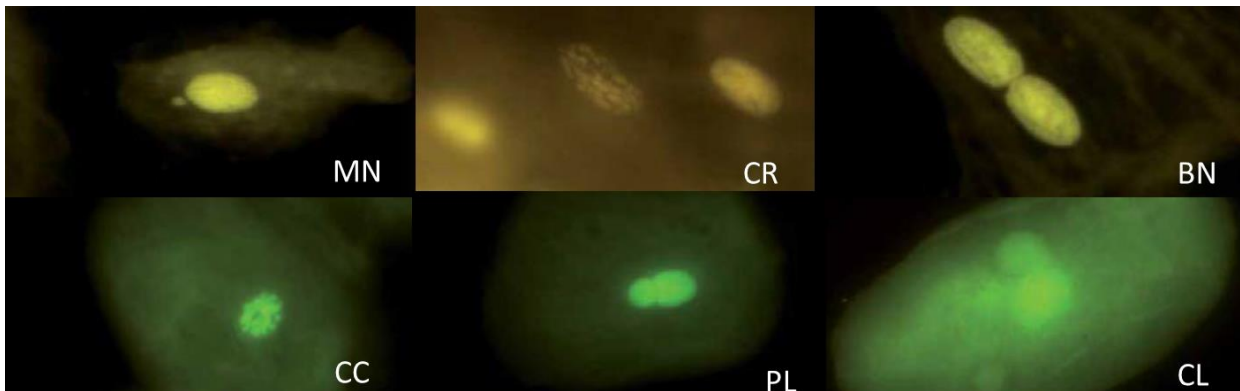


Figura 1. Anormalidades Nucleares (MN= Micronúcleos, CR= Cariorrexis, BN= Binucleada, CC=Cromatina Condensada, PL= picnólisis, CL=Cariólisis). De: Torres-Bugarín O. Procedimientos básicos de la prueba de micronúcleos 2013.

Por el momento no está esclarecido por completo el significado biológico de cada una de las anomalías nucleares, pero se encuentran frecuencias elevadas en condiciones patológicas o condiciones de exposición a agentes nocivos. Se ha visto que los micronúcleos junto con las células binucleadas se relaciona al

envejecimiento celular al estar más presentes en grupos etarios de 65-75 años de edad; mientras que la presencia del núcleo picnótico, la cromatina condensada, cariorrexis, y cariólisis se han utilizado como marcador de respuesta a mayor daño celular respectivamente, correspondiente a diferentes etapas de necrosis(19).

Los micronúcleos se observan como una estructura nuclear pequeña, de aproximadamente entre un tercio y un dieciseisavo del tamaño de un núcleo habitual. En la célula binucleada los núcleos se encuentran muy cercanos entre sí, y su presencia se relaciona con un error en el proceso final de la división celular. Por su parte el núcleo lobulado traduce una gemación de material nuclear muy próximo que se relaciona con procesos degenerativos en la primera capa de células epiteliales. Cuando aparece un núcleo picnótico, este se relaciona a muerte celular y la presencia de cromatina condensada y cariorrexis terminan con la escisión del núcleo, presentes en las etapas tempranas de la apoptosis. En la cariólisis se observa un núcleo vacío por completo, con ausencia total de material genético, por lo que se cree que cuando se encuentran representan una fase muy avanzada de la muerte celular(19,20).

Dentro de los promotores patológicos para la inestabilidad genómica donde se han incrementado las tasas de anomalías celulares incluyen lupus eritematosos sistémico, esclerosis sistémica, y artritis reumatoide; así como también se ha encontrado incremento de estas anomalías en linfomas, leucemias, mieloma múltiple púrpura trombocitopénica(19).

Otras condiciones exógenas de la genotoxicidad se han encontrado el tabaquismo, alcoholismo, exposición a pesticidas, agentes quimioterapéuticos entre otros(20); en tanto que las especies oxígeno reactivas resultantes del estrés oxidativo se han relacionado con las causas endógenas de genotoxicidad(18). Especies oxígeno reactivas como los iones derivados de oxígeno, radicales libres y per oxidación orgánica e inorgánica, se consideran un desequilibrio entre los sistemas de oxidación y anti oxidación celular (21,22).



## **Genotoxicidad y audición**

Al conocerse que la demanda de oxígeno requerida por las células ciliadas internas del oído es considerablemente alta (16). Ya se han relacionado factores exógenos de genotoxicidad que promueven especies oxígeno reactivas en pacientes con tabaquismo con alteraciones de las emisiones otoacústicas por productos de distorsión, sin haber encontrado diferencias significativas en los niveles de respuesta de las emisiones y los marcadores de genotoxicidad; sin embargo ya se había demostrado la presencia de anomalías celulares, sobre todo de micronúcleos en pacientes con tabaquismo como factor exógeno(21).

También se han evaluado patologías que conllevan acúmulo de sustancias neurotóxicas tal como la homocisteína en la hiperhomocisteinemia, así como, sus efectos protrombóticos y generadores de especies oxígeno reactivas que repercuten en alteraciones del procesamiento auditivo central; lo anterior explicado al ser la vía auditiva un conjunto de estructuras neurales. En este mismo trabajo se encontraron alteraciones tanto en pruebas electrofisiológicas y psicoacústicas marcadas en comparación con los controles que no padecían hiperhomocisteinemia (23); inclusive existe una relación entre hiperhomocisteinemia como un posible factor de riesgo para hipoacusia súbita(24).

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

Existe una elevada proporción de pacientes que padecen hipoacusia súbita idiopática sin una causa demostrable a pesar de haberse descartado en forma minuciosa las causas atribuibles a esta patología; tomando en cuenta también las teorías de su etiología. A pesar de que recientemente en la literatura se inicia a reconocer el papel de los marcadores de estrés oxidativo en la hipoacusia súbita, se desconoce si la genotoxicidad endógena, sin causas atribuibles exógenas conocidas para inestabilidad genómica, determina un papel causal en esta entidad patológica.

Por lo anterior planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Existen anomalías nucleares sugestivas de genotoxicidad evaluada por medio de la

prueba de micronúcleos en pacientes con diagnóstico de hipoacusia súbita idiopática del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra?

## **JUSTIFICACIÓN**

La hipoacusia súbita es una urgencia médica que ha demostrado impactar negativamente tanto en la calidad de vida como en el rendimiento laboral de los pacientes que la padecen.

El impacto en la salud que tienen las consecuencias fenotípicas que se asocian a las mutaciones endógenas capaces de provocar genotoxicidad impulsa el estudio de estos mecanismos y los elementos y factores involucrados en la estabilidad del genoma para poder adoptar medidas preventivas.

Existen diversas causas atribuibles a la hipoacusia súbita, sin embargo, en un amplio porcentaje de estos pacientes (80-90%) no logra establecerse una patología demostrable. No se conoce el papel que juega la genotoxicidad en la hipoacusia súbita idiopática como entidad etiológica.

En el Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra (LGII) se cuenta con todos los recursos humanos, materiales y financieros para llevar a cabo este proyecto.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Al tratarse de un estudio descriptivo, se formula la hipótesis de trabajo con base en la presencia de anomalías nucleares mediante la prueba de micronúcleos como marcador de genotoxicidad endógena en pacientes con diagnóstico de hipoacusia súbita idiopática del Instituto Nacional De Rehabilitación LGII

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la presencia de genotoxicidad mediante prueba de micronúcleos en pacientes con diagnóstico de hipoacusia súbita idiopática del Instituto Nacional De Rehabilitación LGII.

## **Objetivos específicos**

- Identificar las proporciones de presentación de los distintos tipos de anomalías nucleares encontrados.
- Establecer las frecuencias de género y grupo etario en la hipoacusia súbita en nuestra población.
- Reconocer la frecuencia de cocleovestibulopatía aguda como parte de la presentación clínica de hipoacusia súbita.
- Describir el grado de hipoacusia obtenidos en el audiograma inicial y posterior a tratamiento esteroideo oral o intratimpánico; así como los grados de recuperación auditiva de existir
- Determinar la prevalencia por tipo de curva audiométrica en nuestra población; así como la modalidad de tratamiento más utilizada en nuestro Instituto.
- Reportar las comorbilidades encontradas en los pacientes con hipoacusia súbita idiopática.
- Establecer las relaciones que existen entre:
  - Edad y severidad inicial de hipoacusia
  - Sexo con severidad de hipoacusia
  - Mejoría de severidad de la hipoacusia postratamiento y tipo de curva audiométrica, tipo de tratamiento y tiempo de evolución al realizar el diagnóstico
  - Presencia de cocleovestibulopatía aguda con severidad de hipoacusia en el inicio de diagnóstico y mejoría de la severidad
- Establecer interacciones probabilísticas entre severidad de hipoacusia y tipo de anomalía nuclear

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio**

Exploratorio: (Descriptivo, Transversal).

## **Universo de trabajo**

Pacientes citados que acudan al servicio de preconsulta con criterios de hipoacusia súbita idiopática con o sin síntomas vestibulares del Instituto Nacional De Rehabilitación LGII, en un periodo comprendido de enero de a diciembre de 2018.

## **Criterios de inclusión**

- Pacientes de 18-65 años de edad.
- Ambos géneros.
- Acudan a preconsulta, servicio de audiología y otoneurología y cumplan con criterios para el diagnóstico de hipoacusia súbita idiopática Igual o menor a 12 meses de evolución.
- Sin tratamiento previo por esta patología.
- Acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento informado.

## **Criterios de eliminación**

- Pacientes que desarrollen durante el estudio y antes de la toma de frotis sintomatología de patología de oído medio (demostrable por otoscopia clínica o no), así como uso de ototóxicos en este periodo.
- Pacientes con recuperación espontánea de la audición (audiométricamente demostrada) antes de la toma del frotis.
- Pacientes que deseen retirarse en forma voluntaria del estudio.

## **Criterios de exclusión**

- Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- Conocimiento de haber padecido o haber sido diagnosticado en un periodo inferior a dos semanas previas a la hipoacusia súbita: patología vascular y metabólica no controlada, patologías infecciosas, patologías neurológicas, inmunológicas, neoplásicas o traumáticas.

- Exposición a los siguientes medicamentos o situaciones ototóxicas en un periodo no superior a 4 semanas: macrólidos, aminoglucósidos, cisplatino, furosemida, interferón-PDE5, citrato de sildenafil, mordedura de ofidios.
- Tabaquismo con frecuencia mayor a 5 cajetillas al año.
- Exposición a esteroides como tratamiento a entidades diferentes a la hipoacusia súbita.
- Patología de oído medio demostrable por otoscopia clínica e Impedanciometría.

### Tamaño de muestra

Muestreo de tipo censal, no probabilístico, por casos consecutivos que reúnan los criterios de inclusión establecidos.

### Descripción de las variables de estudio

Variable	Definición
<b>Hipoacusia súbita</b>	Sensación subjetiva de pérdida auditiva con un periodo de instauración menor a 72 horas en forma unilateral o bilateral y que obedece al descenso en la audición de 30dB en al menos tres frecuencias consecutivas por medio audiometría al determinar los umbrales auditivos en dB HL por tonos puros en las frecuencias de 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 y 8000Hz. Sin antecedentes audiológicos u otológicos previos.
<b>Severidad de hipoacusia</b>	Severidad de hipoacusia, 25-40dB HL: hipoacusia superficial, 41-60dB HL: hipoacusia media, 61-80dB HL: hipoacusia severa, >80dB HL hipoacusia profunda
<b>Perfil audiométrico</b>	Forma de la curva registrada en el audiograma en al menos 3 frecuencias consecutivas. Ascendente: más de más de 15dB entre el umbral grave más bajo y el umbral agudo más alto. Descendente: más de 15dB HL entre el

	umbral grave más alto y el umbral agudo más bajo. Plana: menos de 15dB HL de diferencia en todas las frecuencias evaluadas. Irregular: Diferencias mayores a 15dB HL que arrojen un perfil ascendente y luego descendente o viceversa de forma irregular.
<b>Cocleovestibulopatía</b>	Evento de vértigo aislado desencadenado coincidentemente con pérdida auditiva, de características no recurrentes.
<b>Genotoxicidad</b>	Propiedad endógena u exógena que se caracteriza por ocasionar daño en el material genético de los seres vivos.
<b>Célula normonucleada</b>	El núcleo está uniformemente teñido, es redondo u oval, se distinguen de las células basales debido a que son de mayor tamaño, el núcleo es más pequeño en relación al citoplasma. No contienen ningún otro cuerpo o estructura además del núcleo que contiene gran cantidad de ácido desoxirribonucleico (ADN).
<b>Micronúcleos</b>	Se caracteriza por la presencia de un núcleo principal y uno o más pequeñas estructuras nucleares. Tiene forma redonda o almendrada y mide entre 1/3 y 1/16 del núcleo principal, presenta la misma intensidad, textura y plano focal que el núcleo.
<b>Célula binucleada</b>	Células que contienen dos núcleos principales; usualmente los núcleos están muy próximos entres sí e incluso podrían hacer contacto, ambos con morfología y tinción similar a un núcleo normal.
<b>Cariorrexis</b>	Núcleo que se caracteriza por agregación de la cromatina nuclear con respecto a las células de cromatina condensada; ellas tienen un patrón moteado nuclear indicativo de la fragmentación nuclear.

<b>Cromatina condensada</b>	Células con núcleos intensamente teñidos con regiones condensadas o cromatina agregada que exhiben un patrón nuclear moteado o estriado; cuando la condensación es extensa da la apariencia de un núcleo fragmentado.
<b>Núcleo lobulado</b>	Célula cuyo núcleo presenta una fuerte constricción en un extremo, sugestiva de un incipiente proceso de eliminación de material nuclear por gemación. El tamaño es de un tercio a un cuarto del núcleo.
<b>Núcleo picnótico</b>	Células que presentan un núcleo pequeño, con alta densidad de material nuclear que es uniforme, pero intensamente teñido
<b>Cariólisis</b>	Células cuyo núcleo se encuentra completamente vacío, es decir, hay ausencia total de ADN.
<b>Patología de oído medio</b>	Presencia de salida de material seroso, purulento y/o hemorrágico por el conducto auditivo externo por medio de otoscopía directa; así como presencia de curvas B, y C de la clasificación de Jerger por medio de Timpanometría.
<b>Patología infecciosa relacionada</b>	Conocimiento por parte del paciente de padecer o haber padecido 2 semanas anteriores a la hipoacusia súbita cualquiera de las siguientes patologías: meningitis, sífilis, Epstein-Barr, micoplasma, Paramyxovirus, VIH, herpes virus, rubéola, parotiditis, Cytomegalovirus, <i>Parainfluenza A/B</i> , sarampión, vacunación.
<b>Patología vascular</b>	Conocimiento por parte del paciente de padecer o haber sido diagnosticado 2 semanas anteriores a la hipoacusia súbita de las siguientes patologías: hipertensión arterial sistémica, insuficiencia vertebro-

	basilar, esferocitosis, vasoespasmo, síndromes de hipercoagulabilidad y anomalías de la arteria carótida.
<b>Patología traumática</b>	Conocimiento del paciente de padecer o haber desarrollado 2 semanas previas a la hipoacusia súbita: fístula perilinfática, fractura del hueso temporal, enfermedad por descompresión (barotrauma), cirugía otológica, complicaciones quirúrgicas de otras cirugías.
<b>Patología neoplásica</b>	Conocimiento por parte del paciente de padecer o haber sido diagnosticado 2 semanas anteriores a la hipoacusia súbita: neurinomas del acústico, tumores del ángulo pontocerebeloso, cualquier tipo de cáncer orgánico o hematológico, así como metástasis del canal auditivo externo.
<b>Patología tóxica y ototóxica</b>	Exposición actual o dos semanas anteriores a la hipoacusia súbita a: macrólidos, aminoglucósidos, cisplatino, furosemida, salicilatos,, Interferón-PDE5, Citrato de Sildenafil, así como a mordedura de ofidios.
<b>Patología inmunológica</b>	Conocimiento por parte del paciente de padecer o haber sido diagnosticado 2 semanas anteriores a la hipoacusia súbita de las siguientes patologías: enfermedad autoinmune del oído interno, arteritis temporal, granulomatosis de Wegener, síndrome de Cogan, poliarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico.
<b>Patología neurológica</b>	Conocimiento por parte del paciente de padecer o haber sido diagnosticado 2 semanas anteriores a la hipoacusia súbita de las siguientes patologías: esclerosis múltiple, isquemias focales.
<b>Patología Metabólica</b>	Conocimiento de padecer o haber sido diagnosticado 2 semanas anteriores a la hipoacusia de trastornos en el



	metabolismo del hierro, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hipotiroidismo, hipertiroidismo, dislipidemia.
<b>Alcoholismo</b>	Hábito de consumo de bebidas alcohólicas una vez por semana hasta llegar a la embriaguez.
<b>Tabaquismo</b>	Hábito de consumo de tabaco a razón de al menos cinco cajetillas por año
<b>Exposiciones ambientales</b>	Exposición a humo de soldadura o a hidrocarburos sin protección con mascarilla de acuerdo a la N-95 o superior.
<b>Género</b>	Condición orgánica expresada fenotípicamente que distingue a las mujeres de los hombres
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona medido en años al momento del estudio

### Operacionalización de variables

<b>Variable</b>	<b>Orientación Descriptiva</b>	<b>Atributo</b>	<b>Escala de medición</b>
Hipoacusia súbita	Dependiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Severidad de la hipoacusia	Dependiente	Cuantitativa	Discreta Razón
Perfil Audiométrico	Dependiente	Cualitativa	Nominal Politómica
Genotoxicidad	Independiente	Cualitativa	Nominal Politómica
Célula normonucleada	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Micronúcleos	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Célula binucleada	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica

Cariorraxis	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Cromatina condensada	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Núcleo lobulado	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Núcleo picnótico	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Cariólisis	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Patología de oído medio	Independiente	Cualitativa	Nominal Politómica
Patología infecciosa relacionada	Independiente	Cualitativa	Nominal Politómica
Patología vascular	Independiente	Cualitativa	Nominal Politómica
Patología traumática	Independiente	Cualitativa	Nominal Politómica
Patología neoplásica	Independiente	Cualitativa	Nominal Politómica
Patología tóxica y ototóxica	Independiente	Cualitativa	Nominal Politómica
Patología inmunológica	Independiente	Cualitativa	Nominal Politómica
Patología neurológica	Independiente	Cualitativa	Nominal Politómica
Patología Metabólica	Independiente	Cualitativa	Nominal Politómica
Alcoholismo	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Tabaquismo	Independiente	Cualitativa	Nominal

			Dicotómica
Exposiciones ambientales	Independiente	Cualitativa	Nominal Politómica
Género	Independiente	Cualitativa	Nominal Dicotómica
Edad	Independiente	Cuantitativa	Discreta Razón

### **Análisis estadístico.**

Se elaboró una base de datos multivariable numérica con codificación de variables cualitativas y posterior procesamiento electrónico de datos mediante el paquete estadístico IBM® SPSS Statistics® versión 22.

Para las variables cualitativas se realizó un análisis frecuencial, y de proporciones.

Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (medias y modas) y medidas de dispersión (varianza y desviación estándar).

De la misma manera se construyeron histogramas bivariantes con la finalidad de determinar las intersecciones probabilísticas ante presencia de evento y ausencia de evento entre las variables de estudio.

### **DESCRIPCIÓN DEL O DE LOS PROCEDIMIENTOS**

Medición audiométrica: Previa otoscopia clínica se realizó determinación audiométrica de la hipoacusia súbita, por medio de la obtención del umbral auditivo en dB HL mediante tonos puros en las frecuencias de 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 y 8000Hz.

Determinación de patología de oído medio: se realizó por medio de Timpanometría: De acuerdo a las curvas obtenidas mediante clasificación de Jerger se excluyeron los pacientes que correspondieron a curvas B y C.

Toma de la muestra: previo consentimiento informado del paciente se pidió a los pacientes que realizaran a un suave enjuague con agua simple potable, posteriormente se realizó un gentil raspado de la mucosa oral con laminilla esmerilada de bordes no cortantes para garantizar la seguridad del paciente en dos ocasiones y se procedió a realizar dos frotis para asegurar una muestra (Figura 2).



Figura 2. Toma de muestra

Con secado al aire libre se identificaron las laminillas y se almacenaron en una caja especial para portaobjetos (Figura 3).

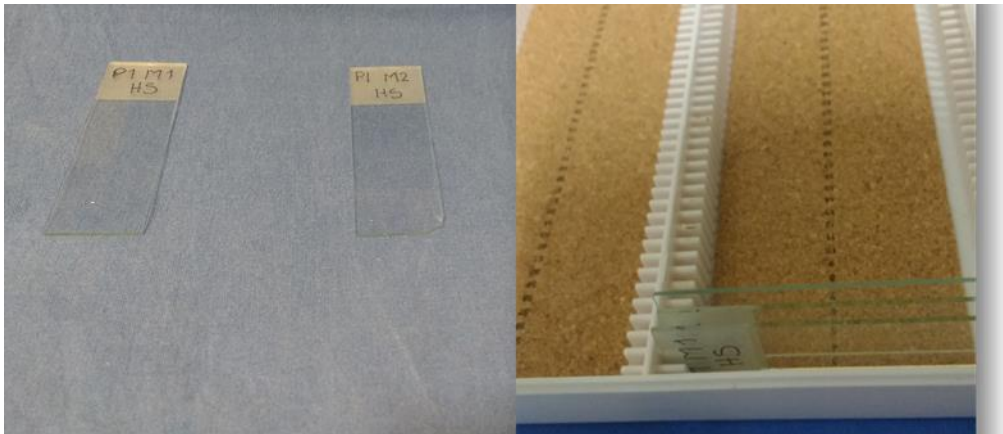


Figura 3. Secado y almacenamiento

Para la tinción se utilizaron contenedores especiales para tinción de laminillas, donde se vertieron 0.05gr de naranja de acridina en polvo a medio litro de solución de buffer de fosfato. Se agitó con abatelenguas de madera y se sumergieron las laminillas por 3-7 minutos. Pasado este tiempo las laminillas se enjuagaron en otro contenedor que contenía únicamente buffer de fosfatos. (Figura 4).

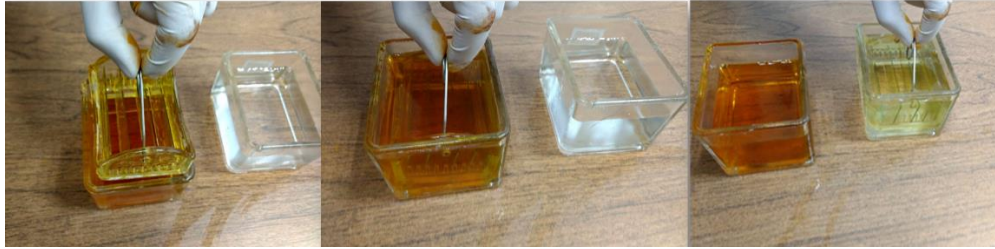


Figura 4. Tinción

Para la observación en el microscopio se colocó una gota de buffer de fosfato sobre la muestra, se colocó un cubre objetos evitando la formación de burbujas, se envolvió cada laminilla en una gasa y se realizó una suave presión. Se llevaron al microscopio equipado con fluorescencia y lámpara de mercurio; bajo un lente 100x, con la agregación de una gota de aceite de inmersión. Se realizó el conteo de al menos 2,000 células por paciente y se registraron las anomalías nucleares. (Figura 5).

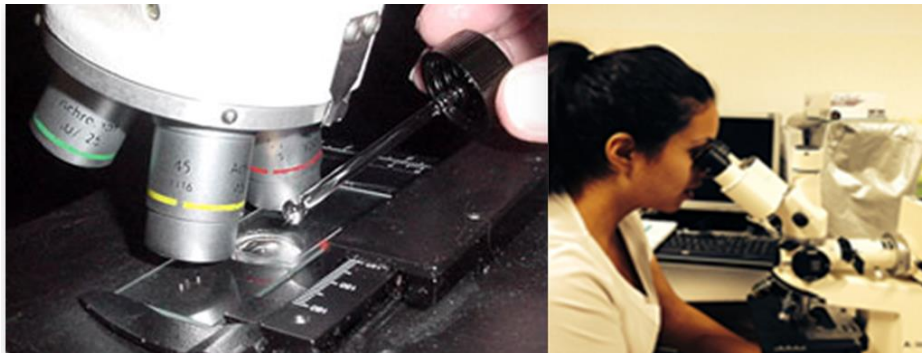


Figura 5. Observación y conteo de anomalías celulares

## **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

De acuerdo a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en su artículo 17, inciso III este estudio es catalogado como un estudio tipo II (riesgo mínimo), por lo que requiere consentimiento informado de los pacientes por escrito. Así como se apega a los principios éticos para las investigaciones éticas médicas en seres humanos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

## RESULTADOS

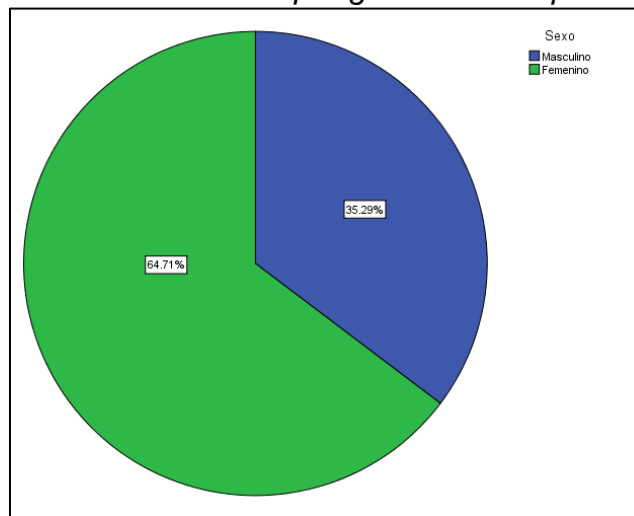
### Estadística descriptiva

En el estudio participaron 17 pacientes, de los cuales 6 (35.3%) correspondieron al sexo masculino y 11 (64.7%) al sexo femenino (tabla 1, gráfica 1)

*Tabla 1. Sexo de los pacientes*

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Masculino</b>	6	35.3
<b>Femenino</b>	11	64.7
<b>Total</b>	17	100

*Gráfica 1. Distribución por género de los pacientes*

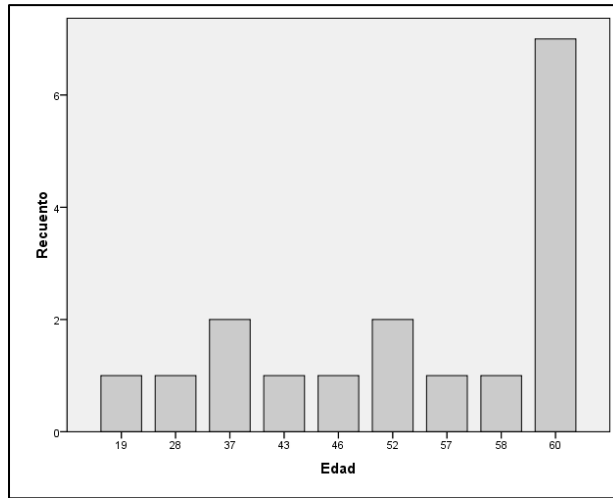


La edad de los pacientes se ubicó de 19 a 60 años (rango de 41) con un promedio de edad de 49.9 y una desviación estándar de 12.9 (tabla 2). La edad de 60 años fue la más frecuente con 7 pacientes (tabla 2, gráfica 2).

*Tabla 2. Estadística descriptiva de la edad de los pacientes*

	<b>N</b>	<b>Rango</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
Edad	17	41	19	60	49.94	12.915

Gráfica 2. Frecuencia por edad



El tiempo mínimo de evolución en días entre el inicio de la sintomatología y la presentación del paciente al servicio de preconsulta fue desde el mismo día (0 días), en tanto que el tiempo máximo transcurrido entre el inicio de sintomatología y búsqueda de atención a este servicio correspondió a 120 días, o sea 4 meses; con una media de 27 días y una desviación estándar de 30 días (tabla 3).

Tabla 3. Estadística descriptiva de la evolución por días y por meses

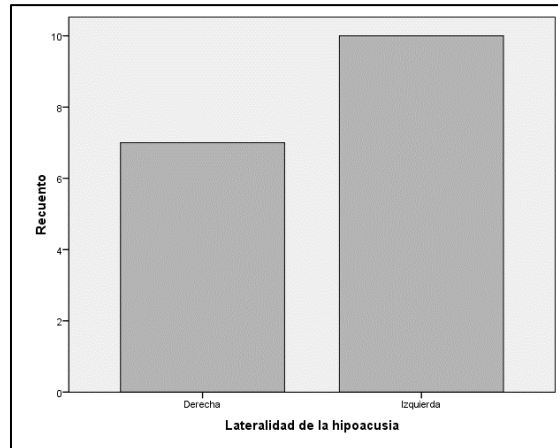
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
<b>Evolución días</b>	17	120	0	120	27.82	30.717
<b>Evolución meses</b>	17	4	0	4	0.935	1.0240

El oído más afectado fue el izquierdo en 10 de los casos (58.8%), mientras que el derecho se afectó en 7 pacientes, lo que representó el 41.2% (tabla 4, gráfica 3)

Tabla 4. Afección de hipoacusia por oído

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Derecha</b>	7	41.2
<b>Izquierda</b>	10	58.8
<b>Total</b>	17	100

*Gráfica 3. Lateralidad de hipoacusia*

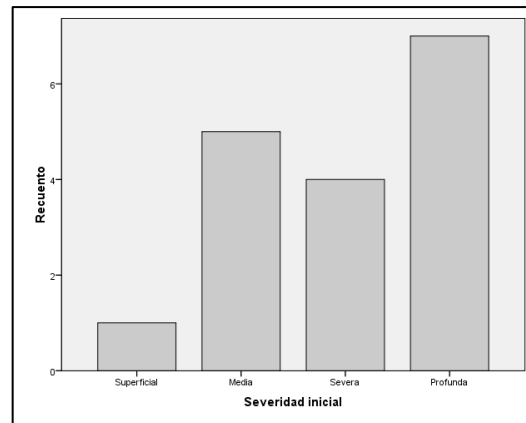


El grado de severidad inicial de la pérdida auditiva con la que debutaron los pacientes con hipoacusia súbita idiopática más frecuente fue la pérdida profunda, manifestada en 7 pacientes con un 41.2%, seguido de la pérdida media en 5 pacientes (29.4%), la pérdida severa en 4 de ellos (23.5%), y sólo un paciente con hipoacusia superficial (5.9%), (tabla 5, gráfica 4).

*Tabla 5. Severidad inicial de hipoacusia súbita*

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Superficial</b>	1	5.9
<b>Media</b>	5	29.4
<b>Severa</b>	4	23.5
<b>Profunda</b>	7	41.2
<b>Total</b>	17	100

*Gráfica 4. Grado de severidad inicial de hipoacusia súbita*



En cuanto a la presentación clínica de hipoacusia súbita con respecto a los síntomas vestibulares, el 64.7% (11) presentó daño vestibular asociado (cocleovestibulopatía), demostrada a través de pruebas térmicas de la

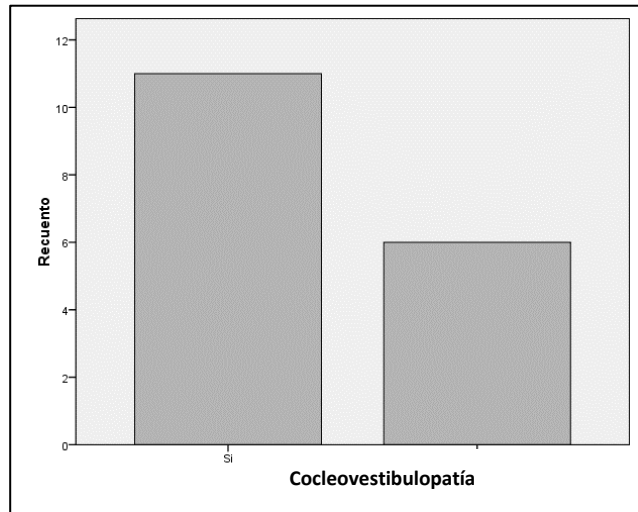


videonistagmografía; el 35.3%, 6 de estos pacientes, manifestaron únicamente síntomas auditivos (tabla 6, gráfica 5).

*Tabla 6. Frecuencias y porcentajes de pacientes con cocleovestibulopatía*

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Si</b>	11	64.7
<b>No</b>	6	35.3
<b>Total</b>	17	100

*Gráfica 5. Presencia de cocleovestibulopatía*

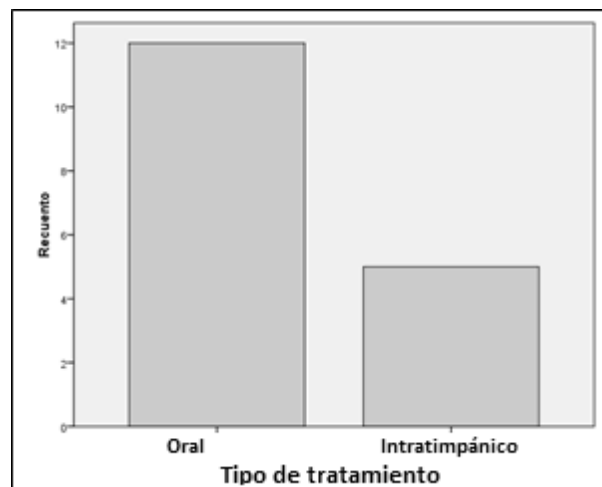


El tipo de tratamiento más frecuentemente utilizado fue la administración de esteroide vía oral en dosis decrecientes en 12 pacientes (70.6%). En 5 pacientes se utilizó aplicación de esteroide intratimpánico (29.4%), (tabla 7, gráfico 6).

*Tabla 7. Tipo de tratamiento esteroide administrado*

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Oral</b>	12	70.6
<b>intratimpánico</b>	5	29.4
<b>Total</b>	17	100

*Gráfica 6. Vía de administración del esteroide*

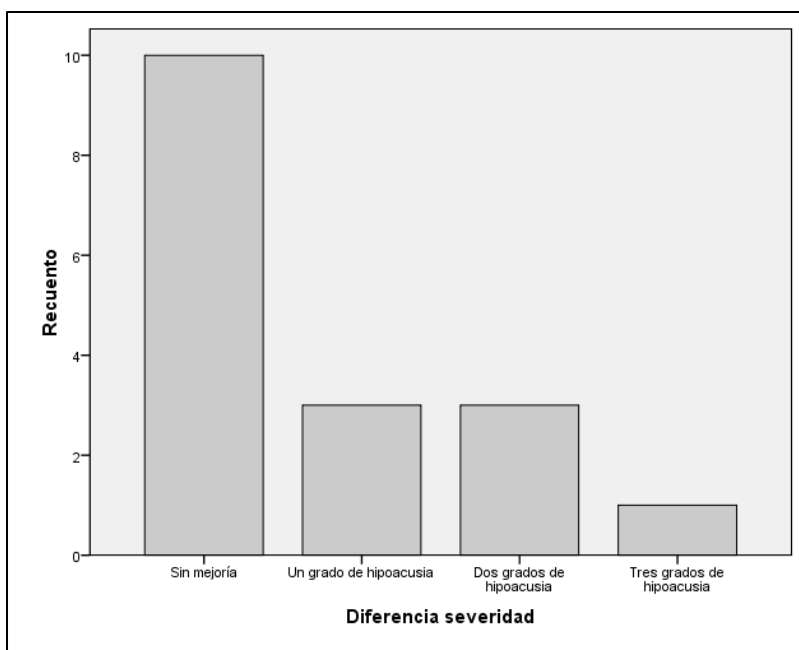


De todos los pacientes evaluados, en un alto porcentaje (58.8%) no presentaron mejoría en cuanto al grado de severidad de hipoacusia a pesar de la instalación del tratamiento esteroideo; la mejoría para uno y dos grados de hipoacusia se presentó en la misma proporción (17.6%), mientras que sólo un paciente mejoró tres grados de severidad de la pérdida auditiva con respecto a la hipoacusia manifestada previa al manejo farmacológico (5.9%) (Tabla 8, gráfica 7)

*Tabla 8. Diferencia severidad de hipoacusia posterior al manejo farmacológico*

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sin mejoría</b>	10	58.8
<b>Un grado de hipoacusia</b>	3	17.6
<b>Dos grados de hipoacusia</b>	3	17.6
<b>Tres grados de hipoacusia</b>	1	5.9
<b>Total</b>	17	100

*Gráfica 7. Diferencia de severidad de pérdida auditiva post- tratamiento*

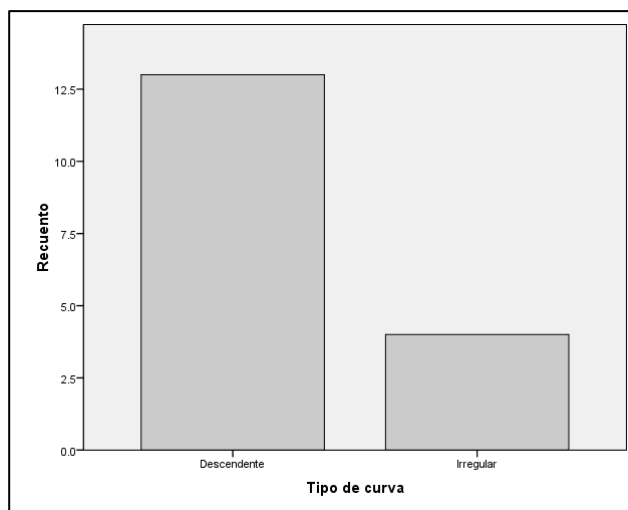


De los perfiles del audiograma conocidos, únicamente se presentaron dos de ellos en los 17 pacientes incluidos, el perfil descendente con mayor frecuencia en 13 pacientes (76.5%) y perfil irregular en 4 pacientes (23.5%), no se observaron perfiles planos o ascendentes (tabla 9, gráfica 8)

*Tabla 9. Perfil de los audiogramas con hipoacusia súbita*

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Descendente</b>	13	76.5
<b>Irregular</b>	4	23.5
<b>Total</b>	17	100

*Gráfica 8. Perfil de curva audiométrica*



De forma global, el número máximo de anomalías nucleares se reportó por laminilla con un conteo total de 2000 células por cada una. El máximo de células micro-nucleadas fue de cuatro, mientras que la mayor cantidad de células binucleadas fue de 7. Hubo la presencia de 15 células con cromatina condensada en un solo paciente, en tanto que células con presencia de cariorrexis y cariólisis se encontró con la misma frecuencia con un número de 10. Por su parte el recuento de picnólisis y núcleo lobulado fue de cuatro para cada una de estas variedades respectivamente.

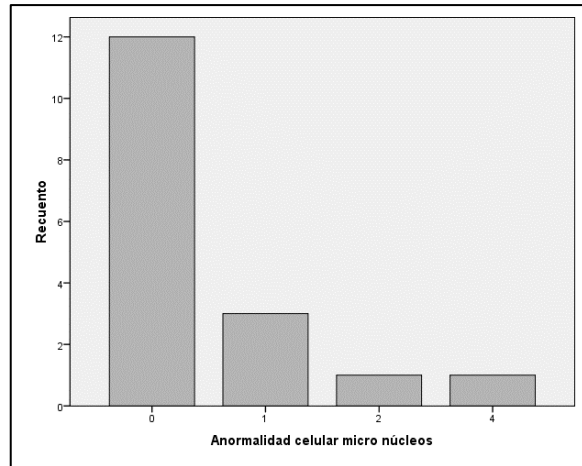
*Tabla 10. Recuento mínimo y máximo de anomalía nuclear por laminilla con lectura de 2000 células.*

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Anormalidad celular micronúcleos	17	4	0	4	.53	1.068
Anormalidad celular binucleada	17	7	0	7	3.00	2.622
Anormalidad celular cromatina condensada	17	15	0	15	1.76	3.849
Anormalidad celular cariorrexis	17	10	0	10	1.59	2.623
Anormalidad celular cariólisis	17	10	0	10	4.06	2.861
Anormalidad celular picnólisis	17	4	0	4	1.53	1.419
Anormalidad celular núcleo lobulado	17	4	0	4	1.47	1.419

En un 70.6% de los pacientes no se encontró la presencia de micronúcleos como anomalía nuclear, mientras en tres pacientes se encontró 1 micronúcleo (17.6%), en otro la presencia de 2 micronúcleos (5.9%), en otro la presencia de 4 micronúcleos (5.9%) (tabla 11, gráfica 10).

*Tabla 11. Anormalidad celular micro*      *Gráfica 10. Presencia de micronúcleos*  
*núcleos*

<b>Frecuencia</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>0</b>	12	70.6
<b>1</b>	3	17.6
<b>2</b>	1	5.9
<b>4</b>	1	5.9
<b>Total</b>	17	100

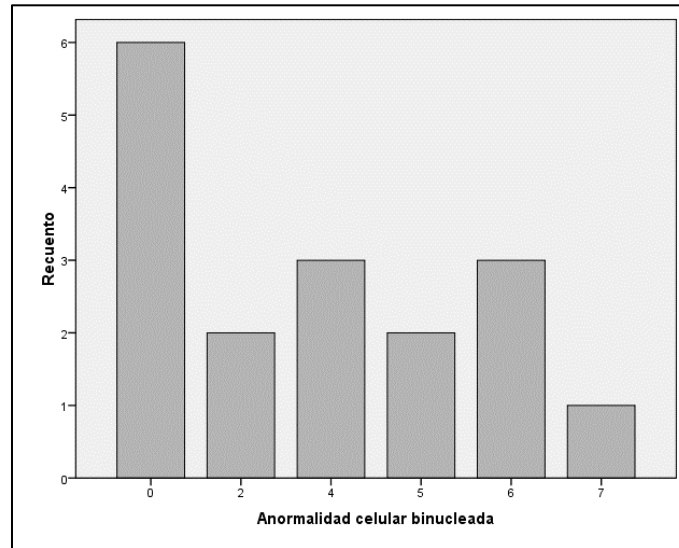


Para la anomalía nuclear de células binucleadas, las mismas se encontraron ausentes en seis de los 17 pacientes evaluados (35.3%), dos pacientes presentaron 2 células binucleadas y dos más 5 células binucleadas (11.8%), tres pacientes 4 micronúcleos (17.6%), y tres más, 6 micronúcleos (17.6%), mientras que un paciente presentó 7 micronúcleos (5.9%). (tabla 12, gráfica 11).

*Tabla 12. Anormalidad celular binucleada*

<b>Frecuencia</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>0</b>	6	35.3
<b>2</b>	2	11.8
<b>4</b>	3	17.6
<b>5</b>	2	11.8
<b>6</b>	3	17.6
<b>7</b>	1	5.9
<b>Total</b>	17	100

Gráfica 11. Presencia de células binucleadas

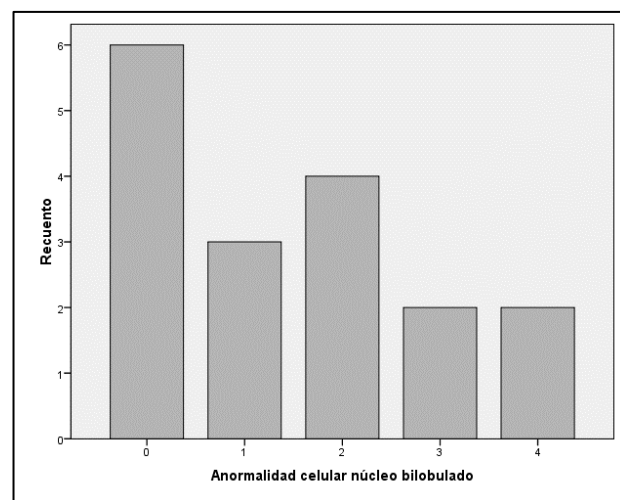


Para el número de anomalías de tipo núcleo lobulado, se encontraron ausentes en 6 de los 17 pacientes (35.3%), mientras que cuatro de ellos la presentaron en número de 2 (23.5%), tres de ellos en número de 1(17.6%), dos pacientes en número de 3(11.8%), y dos más en número de 4 (11.8%) (tabla13, gráfica 12)

Tabla13. Anormalidad celular núcleo lobulado

Frecuencia	Número de pacientes	Porcentaje
0	6	35.3
1	3	17.6
2	4	23.5
3	2	11.8
4	2	11.8
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

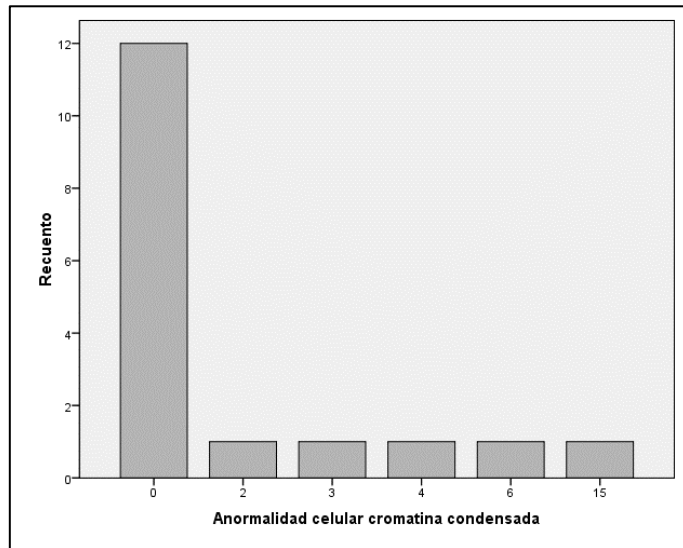
Gráfica12. Presencia de núcleo lobulado



En tanto a la presentación de cromatina condensada se encontró distribuida por igual para el hallazgo de 2, 3, 4 y 6 células encontradas, en un paciente respectivamente (5.9%), mientras que en el 70.6% de los 17 pacientes evaluados no se encontró esta anomalía (tabla 14, gráfica 13).

*Tabla 14. Anormalidad celular cromatina condensada*      *Gráfica 13. Pacientes con cromatina condensada*

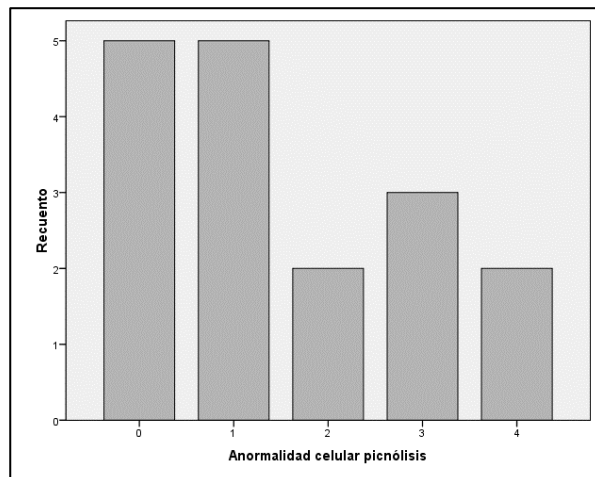
Frecuencia	Número de pacientes	Porcentaje
0	12	70.6
2	1	5.9
3	1	5.9
4	1	5.9
6	1	5.9
15	1	5.9
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>



La anomalía de tipo picnótesis se encontró presente con una célula anormal en 5 pacientes (29.4%), 2 células en dos pacientes (11.8%), 3 células en tres pacientes (17.6%), y 4 células en 2 pacientes (11.8%). Mientras que en 5 pacientes no se encontró esta anomalía (29.4%). (tabla 15, gráfica 14)

*Tabla 15. Anormalidad celular picnótesis*      *Gráfica 14. Presencia de picnótesis*

Frecuencia	Número de pacientes	Porcentaje
0	5	29.4
1	5	29.4
2	2	11.8
3	3	17.6
4	2	11.8
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

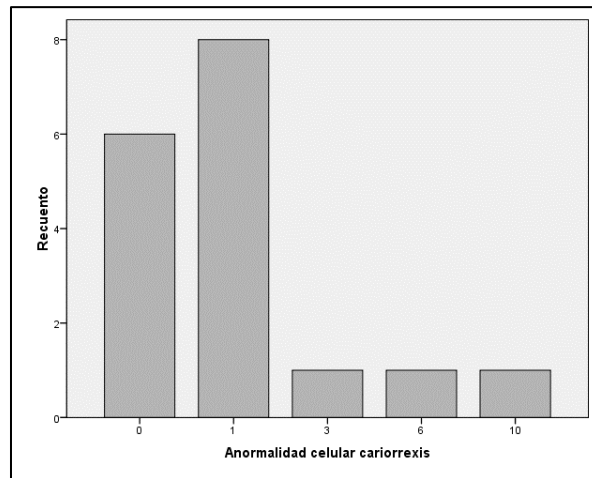


Respecto a las células nucleares con cariorrexis, en 8 pacientes se encontró una célula con anomalía de este tipo, mientras que un paciente presentó tres células con cariorrexis, otro con 6 células con cariorrexis y otro paciente más con 10 células de este tipo. (Tabla 16, gráfica 15).

*Tabla 16. Anormalidad celular cariorrexis*

<b>Frecuencia</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>0</b>	6	35.3
<b>1</b>	8	47.1
<b>3</b>	1	5.9
<b>6</b>	1	5.9
<b>10</b>	1	5.9
<b>Total</b>	17	100

*Gráfica 15. Presencia de cariorrexis*

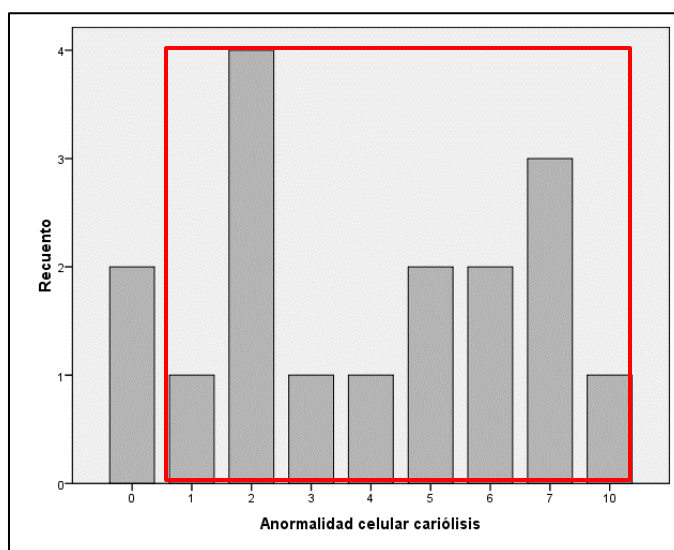


La ausencia total de núcleo celular (cariólisis) se observó en número de 1 en 1 paciente (5.9%), 2 en 4 pacientes (23.5%), 3 en un paciente (5.9%), 4 en 1 paciente (5.9%), 5 en 2 pacientes (11.8%), 6 en 2 pacientes (11.8%), 7 en 3 pacientes (17.6%) y 10 en 1 paciente (5.9%), sólo en 2 pacientes se encontraron ausentes (tabla 17, gráfica 15).

Tabla 17. Anormalidad celular cariólisis

Frecuencia	Pacientes	Porcentaje
0	2	11.8
1	1	5.9
2	4	23.5
3	1	5.9
4	1	5.9
5	2	11.8
6	2	11.8
7	3	17.6
10	1	5.9
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

Gráfica 16. Presencia de cariólisis

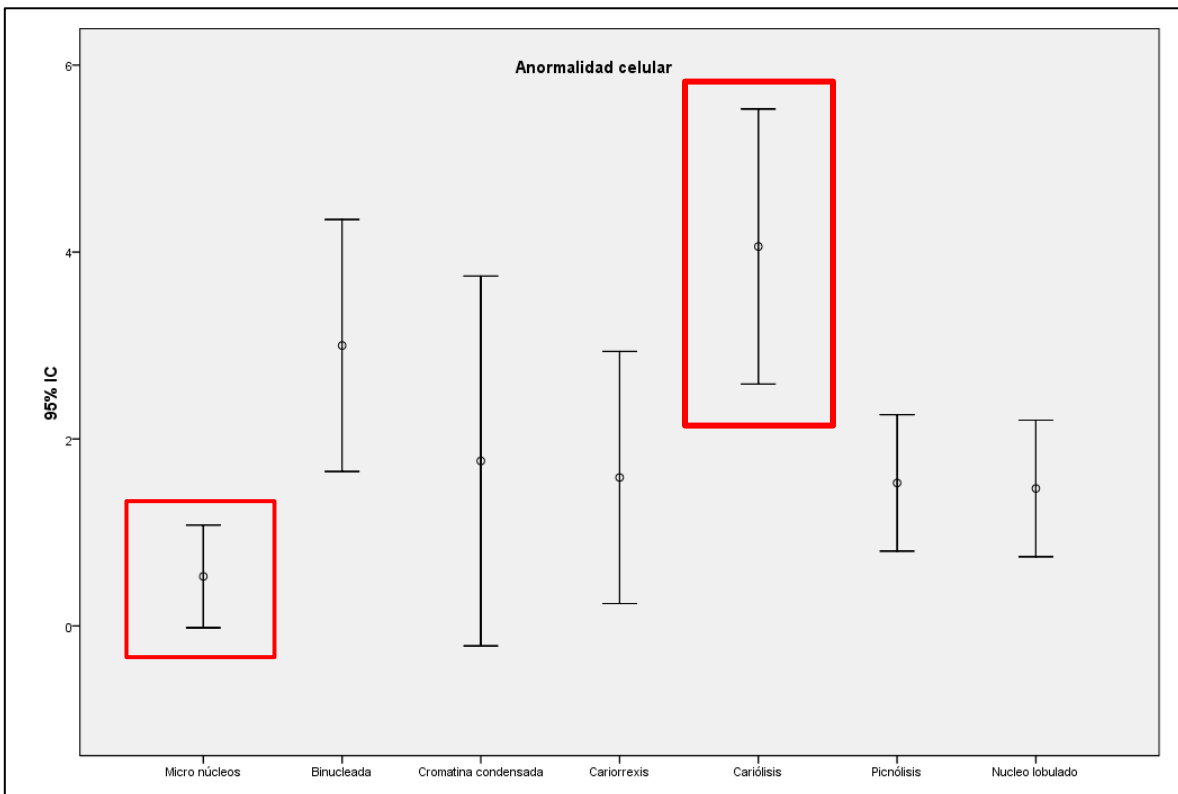


Conforme a las medias entre presencia y dispersión de las diferentes anomalías nucleares, la presencia de micronúcleos fue la anomalía con menos frecuencia de presentación en los frotis por paciente en promedio, pero de la misma forma fue



la que presentó menor variabilidad en cuanto al número de células por paciente. La presencia de cariólisis fue la variedad de anormalidad más frecuente en 15 de 17 pacientes; con la segunda variabilidad más amplia en cuanto a número de células encontradas, después de la cromatina condensada. (Gráfica 17).

*Gráfica 17. Distribución media y desviación estándar de las anormalidades nucleares encontradas*



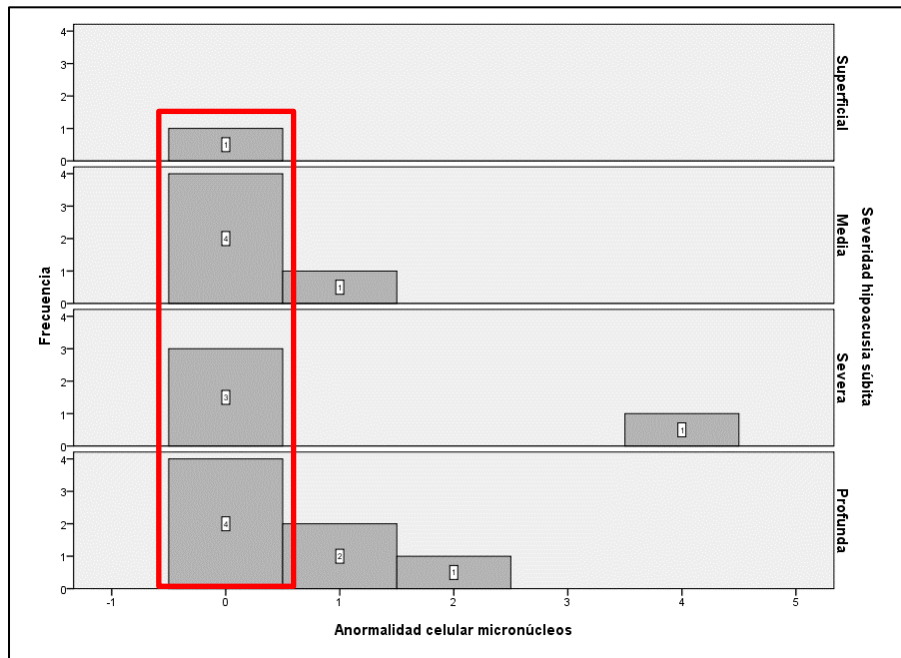
## Estadística inferencial

### Severidad de hipoacusia y micronúcleos

Considerando el histograma con las variables severidad de la hipoacusia súbita y análisis de micronúcleos se observa que 12 de los 17 pacientes ( $\frac{12}{17} = 0.7058$ ; 70.58%) no los presentaron esta anormalidad celular, mientras que 5 de los 17 pacientes ( $\frac{5}{17} = 0.2941$ ; 29.41%) sí presentaron micronúcleos de los cuales 3 pacientes ( $\frac{3}{5} = 0.6$ ; 60%) presentaron 1 micronúcleo, 1 ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) paciente

presentó 2 y 1 ( $\frac{1}{5}=0.2$ ; 20%) paciente presentó 4; así mismo, con respecto a severidad de la hipoacusia súbita se encontró que de los 5 pacientes que presentaron micronúcleos 3 ( $\frac{3}{5}=0.6$ ; 60%) presentaron hipoacusia profunda, 1 ( $\frac{1}{5}=0.2$ ; 20%) hipoacusia media y 1 ( $\frac{1}{5}=0.2$ ; 20%) hipoacusia severa (gráfica18).

*Gráfica 18. Histograma de las variables severidad de la hipoacusia súbita y anomalidad celular micronúcleos*

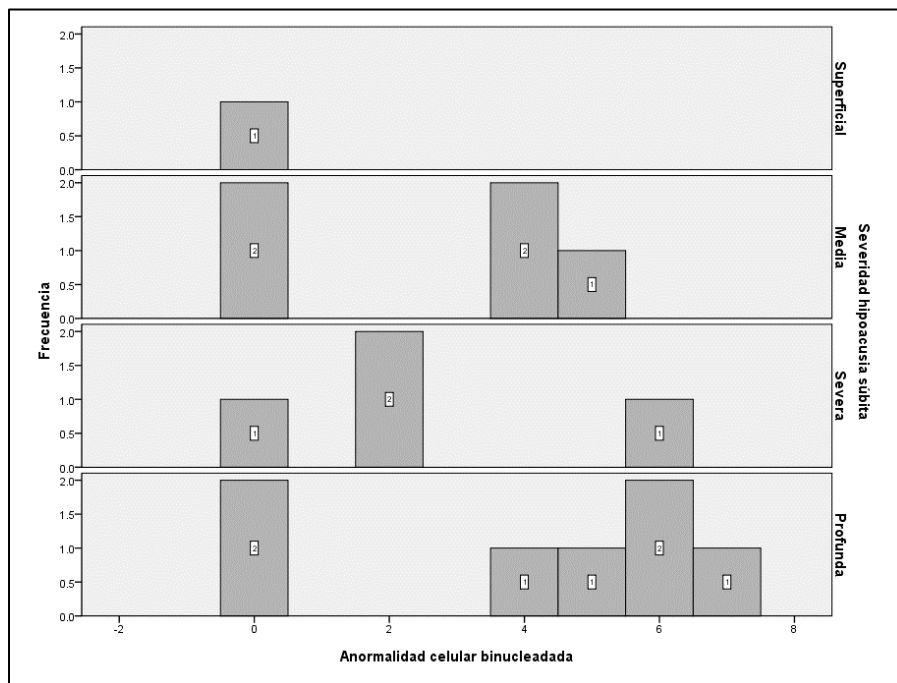


### **Severidad de hipoacusia y células binucleadas**

Considerando las variables severidad de hipoacusia súbita y anomalidad celular binucleada se encontró que 6 de los 17 pacientes ( $\frac{6}{17}=0.3529$ ; 35.29%), no presentaron conteo de anomalidad y 11 de los 17 pacientes ( $\frac{11}{17}=0.647$ ; 64.7%) si lo presentaron. Con respecto a hipoacusia súbita superficial no hubo ningún paciente con esta anomalidad celular ( $\frac{0}{1}=0$ ; 0%), en hipoacusia súbita media 3 de los 5 pacientes ( $\frac{3}{5}=0.6$ ; 60%) presentaron conteo, 2 de ellos ( $\frac{2}{5}=0.4$ ; 40%) con valor de 4 y 1 ( $\frac{1}{5}=0.2$ ; 20%) con valor de 5 anomalidades; en los pacientes con

hipoacusia súbita severa se encontró que de los 4 pacientes ( $\frac{3}{4} = 0.75$ ; 75%) 3 presentaron conteo de 2, 1 ( $\frac{1}{3} = 0.3333$ ; 33.33%) paciente con conteo de 5; de los 7 pacientes con hipoacusia profunda 5 presentaron conteo de anomalidad celular binucleada ( $\frac{5}{7} = 0.7142$ ; 71.42%), 1 paciente ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) con conteo de 4, 1 paciente ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) con conteo de 5, 2 pacientes ( $\frac{2}{5} = 0.4$ ; 40%) con conteo de 6 y 1 paciente ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) con conteo de 7. Por otra parte, de los 11 pacientes que presentaron anomalidad celular binucleada 2 pacientes ( $\frac{2}{11} = 0.1818$ ; 18.18%) tuvieron un conteo de 2, 3 pacientes ( $\frac{3}{11} = 0.2727$ ; 27.27%) un conteo de 4, 2 pacientes ( $\frac{2}{11} = 0.1818$ ; 18.18%) un conteo de 5, 3 pacientes ( $\frac{3}{11} = 0.2727$ ; 27.27%) un conteo de 6 y 1 ( $\frac{1}{11} = 0.0909$ ; 9.09%) paciente un conteo de 7 (gráfica 19).

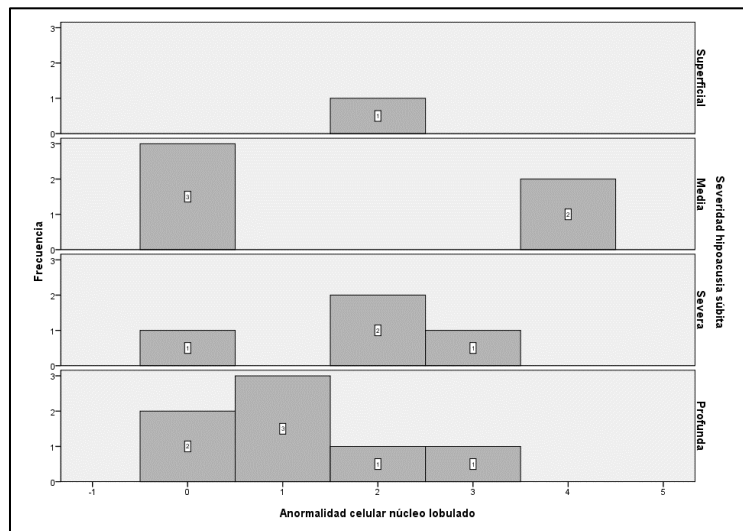
*Gráfica 19. Histograma de las variables severidad de la hipoacusia súbita y anomalidad celular binucleada*



## Severidad de hipoacusia y núcleo lobulado

Con respecto a las variables severidad de la hipoacusia súbita y anomalía celular núcleo lobulado se encontró que 11 de los 17 pacientes ( $\frac{11}{17} = 0.647$ ; 64.7%) presentaron conteo en esta anomalía celular, 3 ( $\frac{3}{11} = 0.2727$ ; 27.27%) pacientes presentaron conteo de 1, 4 pacientes ( $\frac{4}{11} = 0.3636$ ; 36.36%) presentaron conteo de 2, 2 pacientes ( $\frac{2}{11} = 0.1818$ ; 18.18%) conteo de 3 y 2 ( $\frac{2}{11} = 0.1818$ ; 18.18%) pacientes conteo de 4; el único paciente ( $\frac{1}{1} = 1$ ; 100%) con hipoacusia súbita superficial presentó conteo de 2, 2 pacientes ( $\frac{2}{5} = 0.4$ ; 40%) con hipoacusia súbita media presentaron conteo de 4, 3 pacientes ( $\frac{3}{4} = 0.75$ ; 75%) con hipoacusia súbita severa presentaron conteo en esta anomalía celular, 2 pacientes ( $\frac{2}{3} = 0.6666$ ; 66.66%) con conteo de 2 y 1 paciente ( $\frac{1}{3} = 0.3333$ ; 33.33%) con conteo de 1, 5 pacientes ( $\frac{5}{7} = 0.7142$ ; 71.42%) con hipoacusia súbita profunda presentaron conteo en esta anomalía, 3 pacientes ( $\frac{3}{5} = 0.6$ ; 60%) con conteo de 1, 1 paciente ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) con conteo de 2 y 1 paciente ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) con conteo de 3 (gráfica 20).

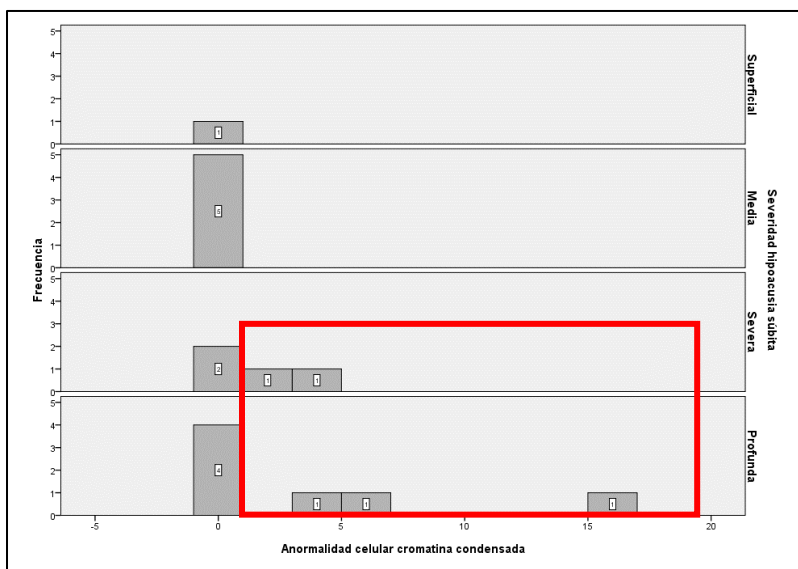
Gráfica 20. Histograma de las variables severidad de la hipoacusia súbita y anomalía celular núcleo lobulado



## Severidad de hipoacusia y cromatina condensada

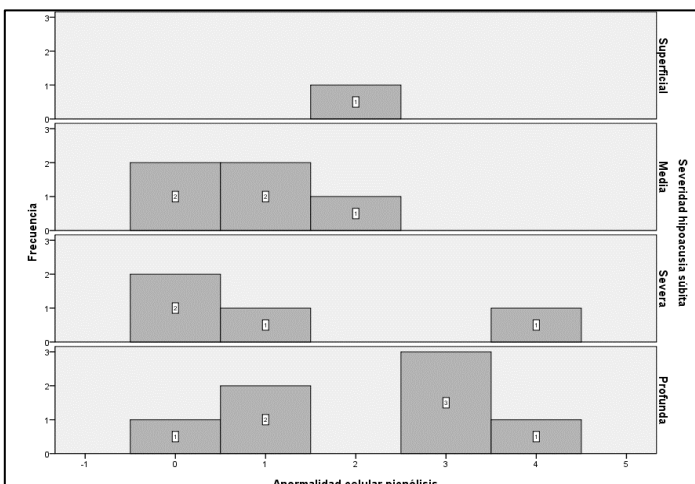
Con respecto a las variables severidad de la hipoacusia súbita y anormalidad celular cromatina condensada se encontró que en 12 de los 17 pacientes ( $\frac{12}{17} = 0.7058$ ; 70.58%) no se encontró esta anormalidad, en 5 de ellos ( $\frac{5}{17} = 0.2941$ ; 29.41%) si, 1 ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) paciente con conteo de 2, 1 ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) paciente con conteo de 3, 1 ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) paciente con conteo de 4, 1 ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) paciente con conteo de 6 y 1 ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) paciente con conteo de 15; la presencia de esa anormalidad se encontró en pacientes con hipoacusia severa y profunda, específicamente en 2 pacientes ( $\frac{2}{4} = 0.5$ ; 50%) con hipoacusia súbita severa, 1 ( $\frac{1}{2} = 0.5$ ; 50%) paciente con conteo de 2 y 1 ( $\frac{1}{2} = 0.5$ ; 50%) paciente con conteo de 4, así mismo y en 3 pacientes ( $\frac{3}{7} = 0.4285$ ; 42.85%) con hipoacusia profunda, 1 ( $\frac{1}{3} = 0.3333$ ; 33.33%) paciente con conteo de 3, 1 ( $\frac{1}{3} = 0.3333$ ; 33.33%) paciente con conteo de 4 y 1 ( $\frac{1}{3} = 0.3333$ ; 33.33%) paciente con conteo de 6 (gráfica 21).

Gráfica 21. Histograma de las variables severidad de la hipoacusia súbita y anormalidad nuclear cromatina condensada



### Severidad de hipoacusia y picnólisis

Contemplando las variables severidad de la hipoacusia súbita y anormalidad celular picnólisis, se encontró que 12 de los 17 pacientes ( $\frac{12}{17} = 0.7058$ ; 16.66%) presentaron esta anormalidad celular, 5 pacientes ( $\frac{5}{12} = 0.4166$ ; 41.66%) presentaron conteo de 1, 2 ( $\frac{2}{12} = 0.1666$ ; 16.66%) pacientes presentaron conteo de 2, 3 ( $\frac{3}{12} = 0.25$ ; 25%) pacientes presentaron conteo de 3 y 2 pacientes ( $\frac{2}{12} = 0.1666$ ; 16.66%) conteo de 4; el único paciente ( $\frac{1}{1} = 1$ ; 100%) con hipoacusia súbita superficial presentó conteo de 2, 3 ( $\frac{3}{5} = 0.6$ ; 60%) pacientes con hipoacusia súbita media presentaron conteo de esta anormalidad, 2 ( $\frac{2}{3} = 0.6666$ ; 66.66%) presentaron conteo de 1 y 1 paciente ( $\frac{1}{3} = 0.3333$ ; 33.33%) presentó conteo de 2, 2 pacientes ( $\frac{2}{4} = 0.5$ ; 50%) con hipoacusia súbita severa presentaron conteo en esta anormalidad, 1 paciente ( $\frac{1}{2} = 0.5$ ; 50%) presentó conteo de 1 y 1 paciente ( $\frac{1}{2} = 0.5$ ; 50%) presentó conteo de 4, 6 pacientes ( $\frac{6}{7} = 0.8571$ ; 85.71%) con hipoacusia súbita profunda presentaron conteo en esta anormalidad celular, 2 pacientes ( $\frac{2}{6} = 0.3333$ ; 33.33%) con conteo de 1, 3 pacientes ( $\frac{3}{6} = 0.5$ ; 50%) con conteo de 3 y 1 ( $\frac{1}{6} = 0.1666$ ; 16.66%) paciente con conteo de 4 (gráfica 22).

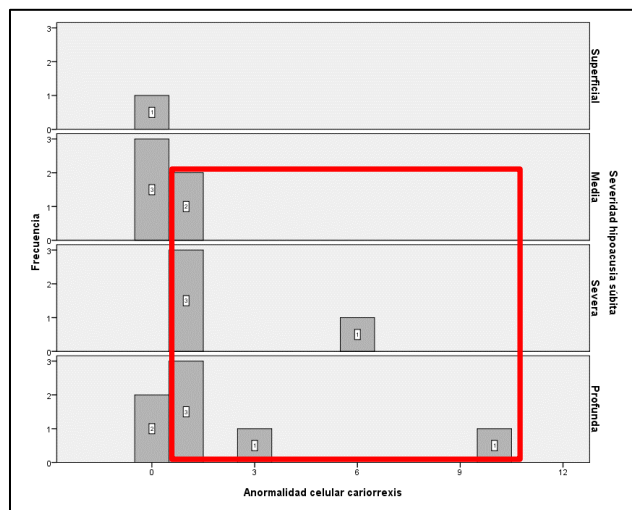


*Gráfica 22. Histograma de las variables severidad de la hipoacusia súbita y anormalidad celular picnólisis*

## Severidad de hipoacusia y cariorrexis

En lo que respecta a las variables severidad de hipoacusia súbita y anomalidad celular cariorrexis se encontró que 11 de los 17 pacientes ( $\frac{11}{17} = 0.647$ ; 64.7%) presentaron conteo de esta anomalidad, 8 pacientes ( $\frac{8}{11} = 0.7272$ ; 72.72%) con conteo de 1, 1 ( $\frac{1}{11} = 0.0909$ ; 9.09%) paciente con conteo de 3, 1 ( $\frac{1}{11} = 0.0909$ ; 9.09%) paciente con conteo de 6 y 1 ( $\frac{1}{11} = 0.0909$ ; 9.09%) paciente con conteo de 10; la hipoacusia súbita con mayor cantidad de pacientes que presentaron conteo fue la profunda con 5 pacientes ( $\frac{5}{7} = 0.7142$ ; 71.42%), de los cuales 3 pacientes ( $\frac{3}{5} = 0.6$ ; 60%), presentaron conteo de 1, 1 paciente ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) conteo de 3 y 1 ( $\frac{1}{5} = 0.2$ ; 20%) paciente conteo de 10; los 4 pacientes ( $\frac{4}{4} = 1$ ; 100%) con hipoacusia súbita severa presentaron conteo de esta anomalidad celular, 3 pacientes ( $\frac{3}{4} = 0.75$ ; 75%) con conteo de 1 y 1 paciente ( $\frac{1}{4} = 0.25$ ; 25%) con conteo de 6; 2 pacientes ( $\frac{2}{5} = 0.4$ ; 40%) con hipoacusia media presentaron conteo de esta anomalidad y ambos tuvieron conteo de 1 (gráfica 23).

*Gráfica 23. Histograma de las variables severidad de la hipoacusia súbita y anomalidad celular cariorrexis*

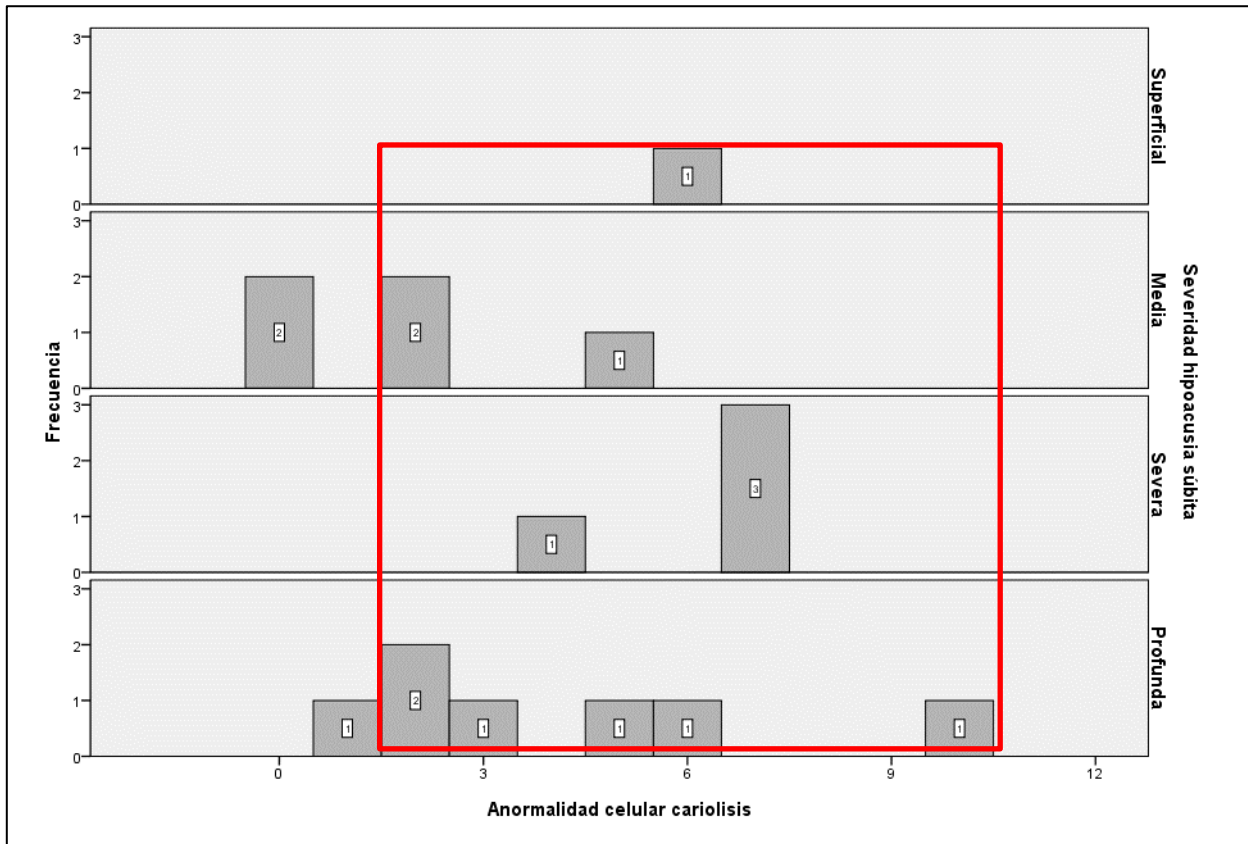


### Severidad de hipoacusia y cariólisis

Considerando las variables severidad de la hipoacusia súbita y anomalía celular cariólisis se encontró que 15 de los 17 pacientes ( $\frac{15}{17} = 0.8823$ ; 88.23%) presentaron conteo de esta anomalía, 1 paciente ( $\frac{1}{15} = 0.0666$ ; 6.66%) presentó conteo de 1, 4 pacientes ( $\frac{4}{15} = 0.2666$ ; 26.66%) presentaron conteo de 2, 1 paciente ( $\frac{1}{15} = 0.0666$ ; 6.66%) presentó conteo de 3, 1 paciente ( $\frac{1}{15} = 0.0666$ ; 6.66%) presentó conteo de 4, 2 pacientes ( $\frac{2}{15} = 0.1333$ ; 13.33%) presentaron conteo de 5, 2 pacientes ( $\frac{2}{15} = 0.1333$ ; 13.33%) presentaron conteo de 6, 3 pacientes ( $\frac{3}{15} = 0.2$ ; 20%) conteo de 7 y 1 paciente ( $\frac{1}{15} = 0.0666$ ; 6.66%) conteo de 10; el único paciente ( $\frac{1}{1} = 1$ ; 100%) con hipoacusia súbita superficial presentó conteo de 6, 3 pacientes ( $\frac{3}{5} = 0.6$ ; 60%) con hipoacusia media presentaron conteo de esta anomalía, 2 pacientes ( $\frac{2}{3} = 0.6666$ ; 66.66%) con conteo de 2 y 1 ( $\frac{1}{3} = 0.3333$ ; 33.33%) con conteo de 5, todos los pacientes ( $\frac{4}{4} = 1$ ; 100%) con hipoacusia súbita severa presentaron conteo de esta anomalía, 1 paciente ( $\frac{1}{4} = 0.25$ ; 25%) con conteo de 4 y 3 pacientes ( $\frac{3}{4} = 0.75$ ; 75%) con conteo de 7, todos los pacientes ( $\frac{7}{7} = 1$ ; 100%) con hipoacusia súbita profunda presentaron conteo en esta anomalía celular, 1 ( $\frac{1}{6} = 0.1666$ ; 16.66%) paciente con conteo de 1, 2 pacientes ( $\frac{2}{6} = 0.3333$ ; 33.33%) con conteo de 2, 1 paciente ( $\frac{1}{6} = 0.1666$ ; 16.66%) con conteo de 3, 1 paciente ( $\frac{1}{6} = 0.1666$ ; 16.66%) con conteo de 5, 1 paciente ( $\frac{1}{6} = 0.1666$ ; 16.66%) con conteo de 6 y 1 paciente ( $\frac{1}{6} = 0.1666$ ; 16.66%) con conteo de 10 (gráfica 24).



Gráfica 24. Histograma de las variables severidad de la hipoacusia súbita y anomalía celular cariólisis



## DISCUSIÓN

La hipoacusia súbita es una urgencia médica en la que la etiología específica se desconoce o no logra determinarse en la mayoría de las ocasiones; sobre todo cuando anterior a su presentación no existe una causa demostrable de infección de vías respiratorias previas, eventos vasculares sistémicos o enfermedades autoinmunes asociadas (6,17).

De acuerdo con los estudios epidemiológicos sobre esta entidad patológica, un poco más del 50% de los pacientes corresponden al género femenino(25), para nuestra población estudiada esta proporción se encontró más elevada al encontrar un aproximadamente más del 10% de lo reportado en la literatura para las mujeres (64.7%), con una relación de 1.8:1 con respecto de los varones.

La media de edad reportada en distintas series oscila entre  $45.9 \pm 15.4$  (25) y  $43.98 \pm 11.69$  años(4,22); encontramos una distribución similar en nuestros resultados, donde la media de edad se ubicó de los 19 a los 60 años, con una media de  $49.9 \pm 12.9$  años; llamó la atención que la edad más frecuente fuera la de 60 años, repitiéndose en 7 pacientes.

Al tratarse de una urgencia médica e involucrar un órgano sensorial se espera que los pacientes acudan inmediatamente a urgencias. Existen estudios donde el tiempo máximo que se reporta ante la instalación de la hipoacusia y la búsqueda de atención médica es de dos meses (6). En nuestro instituto encontramos que en promedio los pacientes acuden a los  $28.7 \pm 30.7$  días de la instalación del cuadro con una amplia variabilidad comprendido en un rango desde la búsqueda inmediata de atención el mismo día, hasta 120 días.

En contra de la bibliografía reportada para el oído más afectado, en donde no se encuentra relevancia en una mayor distribución por oídos, o bien, se afecta más prevalentemente el oído derecho con alrededor de poco más del 50%(25), en nuestro estudio encontramos afectado con más frecuencial el oído izquierdo con el 58.8%.

De los 17 pacientes evaluados para nuestro estudio, la severidad mayormente presentada fue la pérdida profunda de audición con un 41.2%, seguida de la pérdida media y severa con un 29.4% y un 23.5% respectivamente, manifestándose únicamente en un paciente hipoacusia superficial; coincidiendo con Tuna y colaboradores, que aunque encontraron distribuciones de frecuencial un tanto más homogéneas, se mantuvo como más frecuente la pérdida profunda y con menos frecuencial el tipo de pérdida superficial (25).

La presentación clínica de síntomas vestibulares definidos como cocleovestibulopatía según la revisión hecha por Strupp para vestibulopatía aguda unilateral(12), fueron reportados por Fujimoto, así como Klemm y colaboradores en

un 30-40% (26), en contraste, la presencia esta entidad vestibular se manifestó en el 64.7% de nuestros pacientes. A pesar de la administración del tratamiento esteroideo oportuno, la tasa de mejoría en tres grados de audición solo la presentó un paciente, mientras que tres pacientes mejoraron uno y dos grados de audición respectivamente. Desafortunadamente la falta en la mejoría en la audición se presentó con una alta frecuencia (58.8%) en las hipoacusias profundas, similar a lo reportado en otros estudios epidemiológicos(3).

Distintas teorías se han formulado para explicar el fenómeno que ocurre cuando no logra esclarecerse la causa de una hipoacusia de instalación súbita, con o sin síntomas vestibulares, que ocurre en la mayoría de los casos. Las teorías viral y vascular son las que fisiopatológicamente están mejor sustentadas(14,16); y se han encontrado también altas correlaciones entre los eventos de hipoacusia súbita y enfermedades autoinmunes sistémicas(15). Lo cierto es que una gran brecha se abre cuando no es posible esclarecer en todos los pacientes este mecanismo, por lo que se ha pensado que algún mecanismo endógeno genómico tal como las especies oxígeno reactivas puedan verse implicadas en el desarrollo de la hipoacusia súbita(21). Los estudios que hablan sobre biomarcadores de estrés oxidativo se han realizado en poblaciones de riesgo con tabaquismo, factor exógeno bien conocido por inducir estas especies oxígeno reactivas; sin haber encontrado cambios auditivos por medio de emisiones otoacústicas(21); pero crece la duda si estos pacientes se han seguido en el tiempo y se desconoce si posteriormente ante alguna situación demande de metabolismo energético se presentan eventos de hipoacusia súbita. Sobre el mismo tenor se ha iniciado a identificar patologías neurotóxicas como la hiperhomocisteinemia, que disparan la liberación de especies oxígeno reactivas y ser más propensas a presentar eventos de hipoacusia súbita además de provocar alteraciones en el procesamiento auditivo central(23).

Al inducirse un daño genotóxico, el mecanismo puede ser exógeno cuando existen factores de riesgo conocidos; y endógeno cuando se presume de un fenotipo mutador que predispone al genoma a ser incapaz de reparar los errores propios de

la replicación del ciclo celular, y que curiosamente tiene como disparadores la hidrólisis, metilación y la generación de especies oxígeno reactivas(18).

En nuestro estudio, se evaluó la presencia de genotoxicidad endógena por medio de la prueba de micronúcleos, a través de identificar anormalidades nucleares que pudieran explicar la presencia de hipoacusia súbita en pacientes sin factores de riesgo exógenos relacionados a inestabilidad genómica. La media de anormalidades nucleares menos frecuentemente encontradas fueron la presencia de micronúcleos, seguidas por núcleos lobulados, picnólisis, cariorrexis, cromatina condensada, células binucleadas y cariólisis.

Se construyeron histogramas basados en intersección de la severidad de la hipoacusia en relación con la presencia de cada anormalidad nuclear; y llamó la atención la presencia de cariólisis en 15 de 17 pacientes evaluados, que corresponde además a la forma más severa de inestabilidad genómica, aunque se ha descrito que la presencia de inicios de muerte celular se presenta por etapas a partir de la cromatina condensada, picnólisis y cariorrexis. En tanto crecía la cantidad de número de células con cariólisis se manifestó mayor severidad de la hipoacusia, mismo hallazgo que se encontró con la presencia de cromatina condensada y cariorrexis. Pensamos que el fenómeno de hipoacusia súbita, si bien puede tener detonantes que se explican con cada una de las teorías evaluadas con anterioridad y el sin número de causas que se han relacionado, el mecanismo fisiopatológico base podría constituirse por un fenotipo mutador que impide la reparación del daño genómico con la consecuente liberación de especies oxígeno reactivas e inductores de hidrólisis propias de la genotoxicidad endógena.

En la presente investigación se evaluaron las intersecciones de probabilidad con respecto a la severidad de la hipoacusia y la presencia de celularidad nuclear anormal ya que el objetivo se centró en la búsqueda de genotoxicidad endógena en individuos con hipoacusia súbita idiopática. De acuerdo con los resultados obtenidos y al haber encontrado este fenómeno genómico presente, consideramos la valía de tomar en cuenta estas intersecciones con el género, grupo etario y

presencia o ausencia de cocleovestibulopatía que relacione la severidad de la inestabilidad genómica con la extensión de la enfermedad hacia el vestíbulo. Al ser un estudio exploratorio requiere ampliarse la muestra para mejorar la caracterización de las diferentes formas de genotoxicidad y correlacionar con otros marcadores séricos de estrés oxidativo.

## **CONCLUSIONES**

La hipoacusia súbita idiopática representa un reto de reconocimiento etiológico para entender su fisiopatogenia; misma que ha tratado de explicarse por distintas teorías que no dejan del todo claro en más de un 80% la causa que llevó a su manifestación, sobre todo en pacientes sin factores de riesgo ni antecedentes compatibles con detonantes descritos en la literatura.

Al haber encontrado por primera vez en este estudio exploratorio evidencia de genotoxicidad endógena en pacientes sin presencia de factores de riesgo con hipoacusia súbita idiopática; se abre pues toda una nueva línea de investigación hacia el reconocimiento de la inestabilidad genómica como una posible explicación más allá de la causa, de la fisiopatogenia de esta entidad que exige mayor análisis al respecto, y que pudiera apoyar también hacia la utilización de terapia génica que mejore la tasa de éxito en la recuperación.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Correa U A, Pacheco T A. Idiopathic Sudden Hearing Loss. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2000;60:14–22.
2. Plaza G, Durio E, Herráiz C, Rivera T, García-Berrocal JR. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera subita. Acta Otorrinolaringol Esp. 2011;62(2):144–57.
3. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss. Otolaryngol Neck Surg. 2012;146(1S):1–35.
4. Peña-Casal CL, Barreras-Rivera D, Domínguez-Bofil S, Arnold M de L. La sordera súbita: una entidad poco investigada. Rev Med Electron.

- 2012;34(5):566–78.
5. Kleyn A De. Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apparently normal persons. *Acta Otolaryngol.* 1944;32(5–6):407–29.
  6. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet.* 2010;375:1203–11.
  7. Rossini, Bruno Almeida Antunes, Norma de Oliveira Penido, Mario Sergio Lei Munhoz, Eduardo Amaro Bogaz RSC. Sudden sensorineural hearing loss and autoimmune systemic diseases. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2017;21(3):213–23.
  8. Klemm E, Deutscher A, Mösges R. Aktuelle Stichprobe zur Epidemiologie des idiopathischen Hörsturzes A Present Investigation of the Epidemiology in Idiopathic Sudden. *Laryngo-Rhino-Otol.* 2004;88:524–7.
  9. Secretaría de Salud M. DIRECCIÓN MÉDICA MANUAL DE GUÍA CLÍNICA DE HIPOACUSIA SÚBITA. Instituto Nacional de Rehabilitación; 2015.
  10. Ortiz A, Ricardo A. Manifestaciones auditivas en alteraciones vestibulares. 2015;(1):22–6.
  11. Consejo Nacional de Salubridad M. Guía de Referencia Rápida Diagnóstico y Tratamiento de la Hipoacusia Sensorineural Súbita Idiopática GPC Guía de Práctica Clínica. 2015.
  12. Strupp M, Magnusson M. Acute Unilateral Vestibulopathy. *Neurol Clin.* 2015;33(3):669–85.
  13. Wilson WR, Veltri RW, Laird N, Sprinkle PM. Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Neck Surg.* 1983;91(6):653–8.
  14. Karla A, Romero G, Caballero MA. Análisis de hipoacusia súbita basado en evidencias médicas. *Ana Orl Mex.* 2013;(58):40–4.
  15. Schiff M, Brown M. Hormones and Sudden Deafness. *Laryngoscope.* 1974;84(11):1959–81.
  16. Trune D, Nguyen-Huynh A. Vascular Pathophysiology in Hearing Disorders. *Semin Hear.* 2012;33(3):242–50.
  17. Linthicum FH, Doherty J, Berliner KI. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Vascular or viral? *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States).*

- 2013;149(6):914–7.
18. López-Castel A. Estudio de la inestabilidad genómica espontánea e inducida en mutantes deficientes en la reparación del DNA de *Drosophila melanogaster*. 2003.
  19. Torres-Bugarín O, Guadalupe Zavala-Cerna M, Macriz-Romero N, Flores-García A, Luisa Ramos-Ibarra M. Procedimientos básicos de la prueba de micronúcleos y anomalías nucleares en células exfoliadas de mucosa oral. *EL Resid*. 2013;8(1):4–11.
  20. Torres-Bugarín O, Zavala-Cerna MG, Castañeda-Yslas IJ, García-Zarate MA, Ruíz-Ruíz B, Arellano-García ME. Biomonitoring with Micronuclei Test in Buccal Cells of Female Farmers and Children Exposed to Pesticides of Maneadero Agricultural Valley, Baja California, Mexico. *J Toxicol*. 2016;2016:1–8.
  21. Kunst LR, Garcia MV, Machado AK, Barbisan F, Silveira AF da. Otoacoustic emissions and biomarkers of oxidative stress in students of a tobacco-producing region. *CoDAS*. 2014;23(3):219–25.
  22. Gul F, Muderris T, Yalciner G, Sevil E, Bercin S, Ergin M, et al. A comprehensive study of oxidative stress in sudden hearing loss. 2017 p. 1–8.
  23. Díaz-Leines S, Peñaloza-López YR, Serrano-Miranda TA, Flores-Ávalos B, Vidal-Ixta MT, Jiménez-Herrera B. Evaluación de pruebas psicoacústicas y de potenciales relacionados a eventos P300 en adultos mayores con hiperhomocisteinemia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2013;64(4):265–72.
  24. Marcucci R, Liotta AA, Cellai AP, Rogolino A, Berloco P, Leprini E, et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):929–34.
  25. Edizer DT, Çelebi Ö, Hamit B, Baki A, Yiğit Ö. Recovery of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. 2015;11(November 2014):5–9.
  26. Fujimoto C, Egami N, Kinoshita M, Sugawara K, Yamasoba T, Iwasaki S. Involvement of vestibular organs in idiopathic sudden hearing loss with vertigo: An analysis using oVEMP and cVEMP testing. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(5):1033–8.

## ANEXOS

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación cuyo objetivo es: **EVALUAR LA GENOTOXICIDAD MEDIANTE PRUEBA DE MICRONÚCLEOS EN PACIENTES CON HIPOACUSIA SÚBITA Y LABERINTOPATÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA**

El conocimiento de estos factores podría contribuir a la obtención de información valiosa que puede utilizarse para futuras investigaciones con el propósito de desarrollar metodología novedosa para la prevención y cambios en el tratamiento de enfermedades.

Declaro que:

1. He sido informado (a) acerca de los objetivos del proyecto.
2. Se me ha explicado que mi participación en el estudio es voluntaria y consistirá en la aportación de información y muestras biológicas de mi persona, específicamente muestra de la mucosa bucal obtenida mediante un gentil raspado.
3. Entiendo que el procedimiento para la toma de muestras representa molestias mínimas y que el riesgo físico a mi persona es muy bajo.
4. Acepto que no recibiré compensación alguna y que libero a los investigadores y a las instituciones participantes de toda obligación económica para conmigo por las posibles consecuencias indeseables de los procedimientos implicados en la participación y/o resultantes de la misma.
5. Autorizo a los investigadores responsables a realizar los procedimientos de laboratorio convenientes al proyecto y hacer uso de las muestras y la información con fines científicos, docentes y estadísticos, siempre y cuando se haga en el marco de la ética profesional y se guarde confidencialidad de los mismos.
6. Mi participación en este proyecto es voluntaria y puede terminar en el momento en que así lo decida y lo exprese a los investigadores responsables, sin afectar para nada mi seguimiento clínico.
7. En caso de que se obtenga información relevante para mi persona (SI) (NO) deseo se me informe de dichos resultados y autorizo (SI) (NO) a los



investigadores participantes a comunicarse via telefónica o personalmente en caso necesario.

8. Se me ha orientado para que en caso de querer tratar cualquier asunto relacionado con mi participación, puedo dirigirme con la Dra. Elizabeth Andalón Dueñas al teléfono (0155) 59 99 10 00, EXT 18218 de las 9:00 hrs a las 19:00 hrs de lunes a viernes.
9. El Investigador Responsable me ha dado la 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.

Nombre del sujeto de investigación:

Firma del sujeto de investigación

---

Nombre del investigador principal:

Firma      investigador principal

Dra. Elizabeth Andalón Dueñas

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	
	2017						2018												2019						
Planteamiento del problema	■																								
Elaboración del marco teórico	■	■	■																						
Elaboración del protocolo			■	■	■																				
Aprobación por el comité de ética				■	■	■																			
Recolección de la muestra							■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Análisis de muestras																					■	■	■	■	■
Análisis de datos																						■	■	■	■
Reporte final																							■	■	■
Presentación del protocolo en congresos																								■	■
Envío a publicación en revista de investigación																									■