



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Dexametasona Intratimpánica De Rescate En Pacientes Con Hipoacusia Súbita

Alumna: Salazar Arbulú, María Esther.

Tutor: Eva Ausó Monreal.

Curso: 2015 - 2016

RESUMEN

La hipoacusia súbita o brusca (HS) es definida como una pérdida auditiva abrupta, de naturaleza neurosensorial de más de 30 dB en 3 frecuencias consecutivas y que ocurre dentro de las últimas 72 horas, sin ninguna causa justificable. Actualmente carece de un tratamiento consensuado. El uso de la corticoterapia intratimpánica (TIT) es una técnica cada vez más empleada, sin embargo, los resultados obtenidos no son del todo satisfactorios.

El objetivo de este estudio es demostrar la efectividad de la terapia con dexametasona intratimpánica (DIT) en pacientes con hipoacusia súbita que no respondieron a la terapia inicial con corticoides orales.

Se realizará un estudio prospectivo longitudinal en todos los pacientes con hipoacusia súbita en quienes ha fallado la corticoterapia sistémica inicial en el Hospital General Universitario Santa Lucía desde Julio del 2016 a Junio 2018.

La infiltración intratimpánica se realizará semanalmente durante un total de 4 semanas, para la cual se utilizará dexametasona a una concentración de 40mg/ml.

Para la valoración auditiva, se realizará una audiometría tonal liminar basal y post-infiltración semanalmente; Además, se realizará una audiometría verbal (test de bisílabas) post-tratamiento.

Posteriormente se analizará la mejoría auditiva y los factores potenciales que puedan influir en el pronóstico.

Los datos serán procesados estadísticamente en el programa SPSS, versión 21.0.

Palabras clave: Hipoacusia súbita, Dexametasona, Terapia Intratimpánica.

ABSTRACT

Sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) is defined as the sudden hearing loss of more than 30 dB in 3 contiguous frequencies within the last 72 hours, without any justifiable cause. Currently there is no agreed treatment. The use of intratympanic corticosteroid therapy is an increasingly used technique, however, the results are not entirely satisfactory.

The purpose of this study is to demonstrate the effectiveness of therapy with intratympanic dexamethasone in patients with sudden sensorineural hearing loss after failure of initial therapy with oral corticosteroids.

A prospective longitudinal study will be conducted in all patients with sudden hearing loss after failure of initial systemic corticosteroid therapy at the Santa Lucia University Hospital from July 2016 to June 2018.

Intratympanic infiltration will be made weekly for a total of 4 weeks, for which dexamethasone is used at a concentration of 40mg / ml.

For hearing assessment, a basal tone audiometry and post-infiltration will take place weekly; In addition, a verbal audiometry (bisyllabic test) post-treatment will be performed.

Later the hearing improvement and potential factors that may influence the prognosis will be discussed.

The data will be processed statistically in SPSS version 21.0.

Key words: Sudden hearing loss, Dexamethasone, Transtympanic therapy.

INDICE

- Aspectos preliminares:
 - RESUMEN/ PALABRAS CALVE
 - ABSTRACT / KEY WODS
- Cuerpo del TFM:
 - INTRODUCCION.
 - ◆ ESTADO ACTUAL DEL TEMA
 - HIPOTESIS
 - OBJETIVOS
 - METODOLOGIA
 - ◆ Diseño
 - ◆ Sujetos
 - ◆ Tamaño muestra & Procedimiento
 - ◆ Variables a estudio
 - ◆ Recogida de variables
 - ◆ Análisis de Datos
 - ◆ Dificultades y Limitaciones
 - PLAN DE TRABAJO
 - EXPERIENCIA DEL PERSONAL INVESTIGADOR
 - ASPETICOS ETICOS
 - APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS
 - PRESUPUESTO
- Bibliografía
- Anexos

INTRODUCCION

La Hipoacusia súbita (HS) está definida como pérdida auditiva neurosensorial brusca de al menos 30 dB en tres frecuencias contiguas audiométricas en un periodo de 72 horas (definición según The National Institute on Deafness and Other Communication Disorders – NIDCD). La incidencia de HS aproximada se sitúa entre 5-20 casos por 100000 habitantes por año, aqueja a personas de cualquier edad, pero habitualmente en la quinta década de la vida. Se produce bilateralidad en un 4% de los casos, y de estos más de la mitad no ocurren simultáneamente (1). Clínicamente se manifiesta como una hipoacusia repentina, rápidamente progresiva o pesquisada al despertar. Más del 90% de los pacientes refiere tinnitus y la sensación de oído tapado también es frecuente. Entre un 20 a 60% de los pacientes reportan vértigo. Solo en un 20% de los casos su etiología logra identificarse, clasificándose en su mayoría como idiopática (1,2). Clásicamente, en la etiología idiopática de la HS se han involucrado la cocleítis viral, el compromiso vascular del oído interno (isquemia, procesos protrombóticos, aumento de la viscosidad sanguínea) y los procesos inflamatorios autoinmunes. Conocemos que ciertas infecciones virales congénitas están asociadas a hipoacusia neurosensorial (citomegalovirus, rubeola, herpes virus) (2). Actualmente, también se baraja la posibilidad que en un porcentaje de las HS idiopáticas sea causada por una ruptura espontánea de la membrana coclear. El paciente acude afecto de una pérdida auditiva súbita. Sin embargo, esta pérdida auditiva puede producirse de una forma más larvada con fluctuaciones o sensación de plenitud ótica lo que puede conllevar un retraso en el acceso del paciente a urgencias. En la mayoría de los casos se produce de forma unilateral. En un 28% y 57% se asocia la presencia de síntomas vestibulares. Son considerados factores de mal pronóstico la instauración tardía de tratamiento, vértigo asociado, la edad avanzada del paciente y la pérdida auditiva mayor de 85 dB (1,2).

Entre las formas de presentación de la hipoacusia súbita tenemos: a) Hipoacusia súbita neurosensorial en frecuencias graves (mejor pronóstico), b) Hipoacusia súbita neurosensorial pantonal, c) Hipoacusia súbita neurosensorial en frecuencias agudas, d) Hipoacusia súbita neurosensorial en frecuencias medias, e) Hipoacusia súbita con restos auditivos (cofosis) (1).

En el proceso diagnóstico se debe confirmar la otoscopia normal y la acumetría neurosensorial, y además son necesarias una audiometría tonal y verbal, y un timpanograma. Se aconseja completarlo mediante: Reflejo estapedial, hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), serología luética (VDRL y FTAabs) y anticuerpos antinucleares (ANA), según revisiones sistemáticas previas (2,3). Puede ser útil solicitar también el fenotipo inmunológico, mediante las subpoblaciones linfocitarias CD4+ y CD8+, y sus isoformas CD45RO+ y CD45RA+66,80. Además es mandatorio realizar una resonancia magnética de oído interno con gadolinio, para descartar patología retrococlear o demostrar hemorragia intracoclear (1,4).

El manejo terapéutico de la HS sigue siendo un tema debatido en la literatura médica (2). Existen múltiples artículos mostrando los diferentes tratamientos y las distintas pautas de tratamiento. El uso de más de un agente es común (combinación de fármacos) y la elección varía según los autores. Actualmente, no existen controversias sobre cuál es el mejor tratamiento, fármaco y esquema de tratamiento (1,2,4).

La justificación para el uso de corticoides está basada en el proceso inflamatorio producido dentro del oído interno en una HS. Esta inflamación puede provenir de una infección viral, por un mecanismo autoinmune o por los cambios alrededor de un área de infarto o isquemia. Por tanto la corticoterapia puede ser beneficiosa en diferentes causas de una HS. La prednisona como tal tiene propiedades anti-inflamatorias y causa efectos metabólicos variados. Modifica la respuesta inmune del organismo a diversos estímulos. Disminuye la inflamación revirtiendo el incremento en la permeabilidad capilar y suprimiendo la actividad de los leucocitos polimorfonucleares. La dosis recomendada de prednisona es de 1 mg/kg/día (hasta un máximo de 60mg) dado en una sola dosis por 10 a 14 días. Algunos recomiendan ampliar el tratamiento a 10 días más si se obtiene una respuesta parcial después de la tanda inicial (2,4).

Se debe tener precaución en pacientes con alteración en la función renal, función hepática o diabetes. La mayoría de los efectos adversos de los corticoides son dependientes de la dosis o la duración del tratamiento.

A pesar de las múltiples publicaciones sobre el manejo y tratamiento de la HS, existen pocos estudios randomizados y ensayos controlados. No existe ningún consenso

ni evidencia científica de otros tratamientos como: inhalación de gas carbógeno, fármacos expansores de volumen, anticoagulantes y oxígeno hiperbárico (1,2,3,4).

Recientemente varias publicaciones han reflejado un buen porcentaje de mejoría en la audición tras el fracaso de la pauta corticoidea oral con la administración intratimpánica de corticoides; sugiriendo una mayor eficacia que la pauta oral (5,6,7,8). Pero, la terapia intratimpánica no ha sido sometida a estudios rigurosos de ensayos clínicos randomizados.

La administración de corticoides intratimpánicos fue aplicado por primera vez como tratamiento para la enfermedad de Meniere en 1991. Se realizaron investigaciones en animales, donde Parnes en 1999, demostraron que existen concentraciones más altas de corticoides en el laberinto, con la aplicación intratimpánica. El uso para el tratamiento de HS fue propuesto por Silverstein en 1996.

El uso de corticoides intratimpánicos surge por aquellos pacientes que no responden a la terapia oral inicial, o bien que tienen contraindicaciones al uso de corticoides sistémicos. Los corticoides intratimpánicos son una alternativa interesante para el tratamiento de diversas patologías otológicas que requieren corticoides sistémicos, ya que evitaría los efectos secundarios de éstos (hemorragia digestiva, necrosis avascular de cadera, elevación de la glicemia, cambios en el estado de ánimo, insomnio, etc.), lo cual sería especialmente útil en aquellos pacientes más lábiles (por ej: diabéticos) y alcanzaría más altas concentraciones perilinfáticas por el paso directo a través de la membrana de la ventana redonda y pudiendo así aumentar sus efectos. Además es un procedimiento ambulatorio, seguro, fácil de realizar, generalmente bien tolerado que requiere solo anestesia local. Sin embargo, su uso tiene riesgos como por ejemplo la perforación timpánica, dolor, disgeusia y vértigo, siendo estos últimos de corta duración por lo general (9).

El uso intratimpánico de la dexametasona se basa en que aumenta el flujo sanguíneo coclear después de la isquemia inducida por la lesión. Estabiliza las membranas celulares y lisosomales, inhibe las prostaglandinas y citocinas proinflamatorias (TNF-alfa, il-6, IL-2e IN-gamma). La inhibición de factores de quimiotaxis y de factores que aumentan la permeabilidad capilar, inhibe el

reclutamiento de células inflamatorias en las aéreas afectadas. Los regímenes de tratamiento intratimpánico varían según los diferentes estudios e incluyen dexametasona de 10 a 24 mg/ml o metilprednisolona de 30 a 40 mg/ml. La dosis se administra en régimen de infusión continua, varias veces al día, varios días consecutivos o semanalmente (2,9).

Como vemos, no hay un protocolo universalmente aceptado para la aplicación de los corticoides intratimpánicos, variando en los diversos estudios el tipo de corticoide usado y la concentración de las soluciones (10,11,12). En consecuencia, es imprescindible conocer la farmacología propia del oído interno para establecer la real utilidad de la administración intratimpánica de fármacos.

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

No existe fuerte evidencia de la eficacia de ninguna opción de tratamiento para pacientes con hipoacusia súbita (2). Los corticoides son considerados la primera línea de tratamiento, las estrategias de manejo varían reflejando la incertidumbre de la eficacia de tratamiento y la tasa significativa de recuperación espontánea.

Revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos aleatorizados han encontrado que el tratamiento con corticoide intratimpánico no es tan efectivo como el tratamiento primario (sistémico), pero puede facilitar la recuperación en pacientes en quienes falla la terapia tradicional.

Li, H. et al. 2015 (5), realizaron un metaanálisis para determinar si el tratamiento corticoideo intratimpánico es efectivo en pacientes con hipoacusia súbita después del fallo de la terapia corticoidea sistémica; se incluyeron cinco ensayos controlados, aleatorizados, conteniendo datos de 102 pacientes en el grupo que recibió terapia intratimpánica y 101 pacientes en el grupo control.

Los resultados revelaron que la terapia intratimpánica fue capaz de mejorar los niveles de audición en pacientes que respondieron pobremente a terapia corticoidea sistémica. La diferencia de medias de la mejoría auditiva tonal fue de 7.43 dB IC95% [4.25 – 10.6] que concuerda con los resultados de comparación simple de las medias descriptivas que

reveló una mejoría de 11.54 dB en el grupo sometido a terapia intratimpánica y mejoría de 2.68 dB en el grupo control.

Considerando que en la mayoría de los casos la hipoacusia es moderada (hasta 70dB de pérdida), la recuperación es muy pobre.

Wu, HP. et al. 2011 (8), realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado a doble ciego, controlado con placebo en pacientes que no respondieron a terapia corticoidea sistémica. 27 pacientes recibieron dexametasona intratimpánica (4mg/ml) y 28 pacientes incluidos dentro del grupo control recibieron solución salina intratimpánica.

El grupo control mejoró un promedio de 4.5 ± 6.5 dB y 10.7% de los pacientes mejoraron 10 dB o más; el grupo tratado con dexametasona intratimpánica mejoró un promedio de 9.8 ± 8.5 dB y 10.7% de los pacientes mejoraron 10 dB o más.

Ambas tasas de respuesta y nivel de mejoría auditiva fueron más significativas en el grupo con corticoide intratimpánico que en el grupo control, concluyendo que la corticoterapia intratimpánica es beneficiosa como terapia de rescate.

No obstante, teniendo en cuenta al escaso número de pacientes y la escasa mejoría obtenida, no son resultados que puedan ser extrapolados debido a la falta de evidencia externa para ser aplicado a nuestros pacientes

Belhassen, S. et al. 2014 (7), realizaron una revisión retrospectiva para identificar pacientes que sufrieron de hipoacusia súbita sin mejoría después de corticoide orales. Fueron sometidos hasta a 3 inyecciones intratimpánicas de metilprednisolona con intervalos de una semana.

La población de estudio estaba compuesta por 63 pacientes, de los cuales, 18 (28.6%) mostraron mejoría y 45 (71.4%) no lo hicieron. De este estudio se deduce que las inyecciones intratimpánicas constituyen una terapia de rescate efectiva estadísticamente significativa en pacientes con hipoacusia súbita.

La audiometría alcanzó una meseta después de la segunda inyección; sin embargo, la logaudiometría no mejoró hasta después de la tercera inyección. La mejoría auditiva ocurrió mayormente en bajas frecuencias. El intervalo entre el inicio de los síntomas y

el inicio de las inyecciones intratimpánicas no estuvo significativamente asociado con la mejoría, concluyendo que este factor no parece afectar el pronóstico.

No obstante, el estudio no detalla las medias de la mejoría auditiva después de la administración de cada inyección intratimpánica.

Moon, IS. et al. 2011 (6), realizaron un estudio en 151 pacientes que no respondieron al tratamiento inicial de corticoides orales. Dividieron la población de estudio en tres grupos; un grupo control que no recibió ningún tratamiento, otro grupo al cual se le administró 10 días de corticoides orales y un tercer grupo que recibió dexametasona intratimpánica.

La mejoría auditiva global fue observada en 10 de 59 pacientes del grupo control, en 4 de 26 del grupo con corticoterapia oral y en 32 de 66 en el grupo con dexametasona intratimpánica. No se observaron complicaciones serias y la mejoría auditiva fue más significativa en frecuencias bajas y medias en el grupo con dexametasona intratimpánica, concluyendo que la administración de dexametasona intratimpánica después del fallo de un tratamiento inicial es efectivo y debería ser usado como tratamiento de rescate en casos de hipoacusia súbita refractaria.

Estos resultados están en concordancia con muchos estudios similares encontrados en las bases de datos (13,14,15,16).

HIPOTESIS

La terapia con dexametasona intratimpánica mejora la audición de los pacientes con hipoacusia súbita después del fallo de corticoterapia sistémica inicial.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Evaluar la efectividad de la dexametasona intratimpánica en pacientes con hipoacusia súbita en quienes ha fallado la corticoterapia sistémica inicial.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar la morbilidad y los factores pronósticos asociados al tratamiento con dexametasona intratimpánica en quienes ha fallado la corticoterapia sistémica inicial.

METODOLOGIA

Diseño del estudio

Se llevara a cabo un estudio prospectivo longitudinal en pacientes con hipoacusia súbita en quienes ha fallado la corticoterapia sistémica inicial en el Hospital General Universitario Santa Lucía desde Julio 2016 – Junio 2018.

Sujetos del estudio

- **Población**

La población de estudio serán todos los pacientes con hipoacusia súbita en quienes ha fallado la corticoterapia sistémica inicial y acudan al Hospital General Universitario Santa Lucia en el periodo comprendido desde Julio del 2016 a Junio 2018.

- **Criterio de inclusión**

- Pacientes que acudan al Hospital General Universitario Santa Lucia y hayan sufrido una hipoacusia súbita de 30dB o más en tres frecuencias contiguas ocurridas en las últimas 72 horas que no mostraron mejoría de más de 10dB después de cuatro semanas de prednisona oral a dosis de 1mg/kg.
- Pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos de Hipoacusia súbita: Otoscopia normal, acimetría congruente, timpanograma normal.
- Pacientes con Hipoacusia neurosensorial unilateral.
- Pacientes que hayan mostrado un inicio de la sintomatología en los 7 días previos al tratamiento.
- Pacientes a los cuales se les haya realizado una audiometría tonal y logaudiometría previos al inicio del tratamiento con prednisona oral.
- Pacientes que una vez explicado el estudio, acepten participar en este y con compromiso de seguimiento.

- **Criterio de exclusión**

- Pacientes con enfermedad de Meniere, trauma, hipoacusia fluctuante, hipoacusia inducida por la radiación, hipoacusia inducida por ruido o alguna otra causa identificable de hipoacusia súbita.
- Pacientes con hipoacusia neurosensorial bilateral.

Tamaño muestra & Procedimiento

El tamaño muestral se determinó por estimación de proporción para una población finita.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

N = 279, 000 T.S. I (tarjetas sanitarias individuales)*

$Z_{\alpha}^2 = 1,96^2$ (nivel de confianza 95%)

p = proporción esperada (0.005%) sale de 5 casos /100000/año

q = 1 – p

d = precisión (en este caso deseamos 3%)

* Según fuente del Servicio Murciano de Salud consultada el 15/ 06/2016. Disponible en: <http://www.murciasalud.es/pagina.php?id=205645&idsec=4614>

$$n = \frac{279000 * 1.96^2 * 0.005 * 0.995}{0.03^2 * (279000 - 1) + 1.96^2 * 0.005 * 0.995} = 21$$

El tamaño de muestra será el número de pacientes con diagnóstico de HS con fallo del tratamiento oral con corticoides que acudan al Hospital General Universitario Santa Lucia en el periodo de julio 2016 a Junio del 2018, con un mínimo de 21 pacientes.

La aplicación se realizará mediante punción directa, previa colocación de un anestésico tópico sobre la membrana timpánica.

Previo a cada procedimiento se dará un consentimiento informado (anexo 2) al paciente se le explicará la naturaleza de la técnica y los posibles efectos adversos.

Antes de infiltrar el oído se confirma con la respuesta del paciente y con la revisión de la audiometría.

Se utilizará como anestesia local una gota de fenol como aplicación tópica para luego infiltrar.

La cabeza del paciente será colocada a 45° hacia el lado no afecto.

La solución de dexametasona será confirmada y calentada a la temperatura corporal antes de la infiltración.

Para la inyección intratimpánica de dexametasona se realizará una miringotomía con inyección de 0.4 a 0.8 ml de dexametasona a una concentración de 40mg/ml en el oído medio.

Después de completar la infiltración, la cabeza del paciente será girada hacia el lado no afecto con la intención de maximizar la exposición de la solución en el oído medio sobre la membrana de la ventana redonda durante 30 minutos.

Este procedimiento se realizará una vez a la semana durante un periodo total de 4 semanas.

En cuanto a la audiometría tonal liminar, el umbral medio se obtendrá después de promediar los umbrales de vía aérea para las frecuencias de 500, 1000, 2000, 4000 Hz. Esta se realizara en cabina insonorizada, encontrándose al paciente situado a un metro de cada altavoz con un ángulo de 45°. Se estudiará el umbral auditivo en las siguientes frecuencia: 250, 500, 1000, 2000, 4000 y 8000 Hz. En los resultados se expresará el valor numérico de la media de los umbrales comprendidos entre 500 y 4000 Hz.

La audiometría verbal (logoaudiometría) se realizará a través del Test de Bisílabas, la cual se realizará en cabina insonorizada, encontrándose al paciente situado a un metro

de cada altavoz con un ángulo de 45°. La intensidad de estimulación será de 65 dB, y las listas serán reproducidas de un CD, para evitar cambios en la intensidad de la voz y la presentación será única, sin permitirse la repetición del ítem. Las listas constarán de 20 grupos de 25 palabras bisilábicas con significado. Estas han sido elaboradas y equilibradas fonéticamente por M. R. Cárdenas y V. Marrero (17). En cada sesión se presentaran únicamente 2 grupos de palabras. Se considerará una respuesta correcta cuando el paciente repite la misma palabra sin cambiar ningún fonema. Los resultados se expresarán en porcentaje y no se utilizará apoyo de lectura labial, ni de material gráfico.

Variables a estudio

- Variable dependiente

Valoración audiológica: Audiometría tonal, Logoaudiometría (Test de Bisílabas)

- Variables Independientes

Sexo, edad, tiempo de evolución, oído afecto, sintomatología asociada (acúfeno, vértigo), catarro vías altas en las últimas 2 semanas, factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, diabetes, dislipemia, tabaquismo.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable Dependiente

Variable	Dimensiones de la Variable	Indicador de la Variable	Medición de la Variable	Escala de la Variable
Valoración Audiológica	Audiometría Tonal	Umbral promedio de las frecuencias de 0,5 kHz a 4 kHz	dB	De intervalo
	Logoaudiometría (Test de Bisílabas)	Porcentaje de aciertos en el test.	%	De intervalo

Variables Independientes

Variable	Indicador de la Variable	Medición de la Variable	Escala de la Variable
Sexo	Condición a la que pertenece.	1. Masculino 2. Femenino	Nominal
Edad	Edad en años a la que comenzó la hipoacusia.	Años	De Proporción
Oído Afectado	Condición a la que pertenece.	1. Derecho 2. Izquierdo	Nominal
Acúfeno	Es la percepción de un sonido que no existe en el entorno, descrito como 'zumbido, pitido, ruido, etc.'	1. Si 2. No	Nominal
Vértigo	es una sensación de falta de estabilidad o de desconocer cuál es nuestra situación en el espacio, rotatoria, que suele ir acompañada de náuseas, vómitos, y falta de estabilidad	1. Si 2. No	Nominal
Catarro de vías altas	Historia personal de haber padecido un cuadro catarral en las últimas 2 semanas	1. Si 2. No	Nominal
Hipertensión arterial	Historia personal previa	1. Si 2. No	Nominal
Diabetes mellitus	Historia personal previa	1. Si 2. No	Nominal
Cardiopatía isquémica	Historia personal previa	1. Si 2. No	Nominal
Dislipemia	Historia personal previa	1. Si 2. No	Nominal
Tabaquismo	Historia personal previa	1. Si 2. No	Nominal
Forma clínica de presentación	Forma clínica de presentación basado en la curva audiométrica	1. HS en frecuencias graves. 2. HS pantonal.	Nominal

		<p>3.HS en frecuencias agudas.</p> <p>4. HS en frecuencias medias.</p> <p>5. HS con restos auditivos (cofosis).</p>	
--	--	---	--

Recogida de variables

Se evaluarán todos los pacientes con hipoacusia súbita en quienes ha fallado la corticoterapia sistémica inicial y acuden al Hospital General Universitario Santa Lucia desde Julio del 2016 a Junio 2018.

Para la recogida de datos se utilizará un cuestionario de elaboración propia donde constará: historias clínicas de los pacientes donde aparecerá la Edad, el Sexo, el tiempo de evolución de la hipoacusia, el oído afectado, sintomatología asociada (acúfeno, vértigo), presencia o no de catarro de vías altas, hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, tabaquismo, hemograma, velocidad de sedimentación globular, serología para lúes, anticuerpos antinucleares, RMN de CAIs y ángulos pontocerebelosos, antecedentes otológicos personales y patrón audiométrico de la hipoacusia.

Además, se detallarán los datos de las audiometrías tonales y verbales, con sus fechas respectivas.

Una vez completados los formularios de recogida de datos (anexo 1), los datos serán almacenados en una base de datos creada para este fin utilizando el ordenador de la sala de sesiones del servicio de ORL del Hospital General Universitario Santa Lucia.

Análisis de Datos

Los datos serán almacenados y procesados estadísticamente en el programa SPSS, versión 21.0. El análisis de datos será realizado de la siguiente forma:

Análisis descriptivo de las distintas variables, es decir, tablas de frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

La valoración de los resultados de percepción auditiva mediante la audiometría tonal en campo libre se realizará mediante el análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas.

Además, se realizará la comparación de medias dos a dos, entre el umbral medio basal y el umbral medio post-terapia intratimpánica después de cada infiltración y a los 3, 6, 9 y 12 meses.

Así mismo, se generará una nueva variable para medir la mejoría auditiva tonal, para así poder compararla con las demás variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Por otro lado, se compararan los resultados logaudiométricos con las variables, para lo cual se harán comparaciones de dos medias mediante la t-student combinada o en su defecto un test no exacto previa comparación de varianza.

Dificultades y Limitaciones

- Carecer de una audiometría previa al episodio de hipoacusia súbita, ya que el paciente puede presentar algún grado de déficit auditivo previo y no conocido.
- Momento cronológico del diagnóstico, ya que por diversas razones puede haber un retraso en el diagnóstico por difícil acceso a la consulta especializada.
- Que el paciente no presente adhesión al tratamiento.

PLAN DE TRABAJO

1. Elaboración del proyecto de investigación.

Este proyecto se inicio por la ausencia de un protocolo universalmente aceptado para el tratamiento de la hipoacusia súbita, y en consecuencia, para la aplicación de los corticoides intratimpánicos en esta patología.

El estudio se planteó como una terapia de rescate ante el fallo de la corticoterapia sistémica en este grupo de pacientes.

De marzo a Junio del 2016 se empieza con la elaboración del proyecto y sus pautas:

Se realiza una reunión para comenzar el desarrollo del proyecto con los dos miembros de la sección de otología del Hospital General Universitario Santa Lucía y colaboradores del estudio, definiéndose de forma más exacta el grupo de pacientes a participar en el estudio.

Ya con la definición de la pregunta, se identificaron los conceptos más significativos eligiéndose el lenguaje más adecuado (normal y controlado [MeSH, DeCS]) para la realización de la búsqueda bibliográfica para averiguar cual es el estado actual del tema; La búsqueda se lleva a cabo en las siguientes bases de datos: PUBMED, biblioteca COCHRANE, Scopus y Web of Science.

Se usaron los siguientes MeSH: Dexamethasone, Intratympanic Injection, Salvage Treatment, Transtympanic administration, Sudden Hearing Loss, Sudden Deafness, y como operadores booleanos: AND y OR, y se limitó la búsqueda para estudios que no fueron realizados en humanos, y al idioma español e inglés.

Como ecuaciones de búsqueda se incluyeron las siguientes, entre otras:

Pub Med

((dexamethasone) AND ((intratympanic) OR (intratympanic injection) OR (transtympanic administration) OR (intratympanic treatment) OR (intratympanic therapy)) AND ((salvage therapy) OR (salvage treatment) OR (salvage) OR (rescue therapy) OR (rescue treatment))) AND ((sudden hearing loss) OR (sudden deafness) OR (sudden sensorineural hearing loss))

Scopus

((dexamethasone)) AND ((intratympanic injection) OR (intratympanic) OR (transtympanic administration) OR (transtympanic therapy)) AND ((Salvage therapy) OR (salvage treatment) OR (salvage) OR (rescue therapy) OR (rescue treatment))) AND ((sudden hearing loss) OR (sudden deafness) OR (sudden sensorineural hearing loss)) AND (limit-to(subjarea,"medi")) AND (limit-to(language,"english") OR limit-to(language,"Spanish"))

Web of Science

((dexamethasone)) AND ((intratympanic injection) OR (intratympanic) OR (transtympanic administration) OR (transtympanic therapy)) AND ((salvage therapy) OR (salvage treatment) OR (salvage) OR (rescue therapy) OR (rescue treatment))) AND ((sudden hearing loss) OR (sudden deafness) OR (sudden sensorineural hearing loss))

2. Selección de variables y recogida de datos.

- En el mes de Junio de 2016.

Se realizará una reunión del equipo investigador para discutir la información de la búsqueda bibliográfica y puntos más importantes, discutiéndose y definiéndose el fármaco a utilizar, la dosis y el régimen de tratamiento, así como, se concretó las variables de estudio que se van utilizar en función de la evidencia encontrada en las búsquedas bibliográficas y la posibilidad de acceso a los datos necesarios.

Se realizará la petición al servicio de informática del HGUSL de los datos necesarios para completar la base de datos del estudio.

Así mismo, se determinará la distribución de tareas y funciones, implantación de cronograma de actividades y subdivisión del equipo por tareas.

Redacción del proyecto inicial, por parte del investigador principal para su presentación al comité de ética del HGUSL para su aprobación.

- Entre los meses de Julio de 2016 a Junio de 2018.

Se realizará la recogida de datos, la cual se llevará a cabo de forma manual, a través de un formulario de recolección de datos impreso, que posteriormente se archivará en la sala de sesiones del Servicio de ORL del HGUSL.

El investigador principal se encargará de almacenar los datos recogidos en los formularios de recolección de datos en una base de datos en Excel® creada para este fin en el ordenador de la sala de sesiones del Servicio de ORL del HGUSL.

3. Análisis de datos e interpretación de los resultados.

- Entre los meses de Julio a Septiembre de 2018.

Los tres investigadores se encargarán de interpretar los resultados de valoración audiológica post-tratamiento para compararlos con los basales.

Además se analizarán y discutirán dichos resultados para asociarlos con algún factor pronóstico, para todas las variables del estudio.

Distribución de los datos por objetivos principales y secundarios.

Posibilidad de derivación de nuevas variables útiles para las conclusiones del estudio.

4. Distribución de tareas.

- Investigador principal: María Esther Salazar Arbulú.

Coordinar las actividades de todos los miembros del equipo, citar las reuniones, agilizar la comunicación de resultados y problemas durante la realización de las tareas asignadas a cada miembro del equipo. Tiempo: 7 horas/ semana (h/s).

Comunicación con los elementos organizativos externos al equipo de trabajo (comité de ética, servicios de informática...) y velar por la protección de los datos confidenciales que se manejan en la base de datos. Tiempo: 1 h/s.

Presentación de la solicitud de datos necesarios al servicio de informática del HGUSL y consecución del objetivo. Tiempo: 6 horas (h).

Redacción de informe al comité de ética. Tiempo: 8 h.

Redacción del proyecto final. Tiempo: 3 h.

Realización de las audiometrías tonales y logaudiometrías, quien además participará activamente en las labores y cuidados de enfermería de los pacientes sometidos al tratamiento intratimpánico.

Divulgación en su presentación como trabajo fin de máster. Tiempo: 8 h.

Redacción del Artículo.

Investigadores colaboradores:

- Investigador 1.

Diagnóstico, evaluación, selección, intervención (tratamiento intratimpánico) y seguimiento de los pacientes.

Manejo y cumplimentación de la hoja de recolección de datos.

Análisis e interpretación de los resultados de valoración audiológica post-tratamiento; Además, análisis de dichos resultados en busca de asociarlos con algún factor pronóstico.

- Investigador 2.

Búsqueda bibliográfica acerca del estado actual del tema.

Diagnóstico, evaluación, selección, intervención (tratamiento intratimpánico) y seguimiento de los pacientes.

Manejo y cumplimentación de la hoja de recolección de datos.

Análisis e interpretación de los resultados de valoración audiológica post-tratamiento; Además, análisis de dichos resultados en busca de asociarlos con algún factor pronóstico.

Redacción de artículo. Tiempo: 6h.

Cronograma.

	Mar	Abr	May	Jun	Jul '16 – Jun '18		Jul	Ago	Sep	Oct
	2016				2017	2018				
Elaboración del Proyecto	■	■	■	■						
Recolección de los datos					■	■	■	■		
Análisis Estadístico							■	■		
Elaboración del Informe								■	■	
Presentación del Estudio										■

EXPERIENCIA DEL PERSONAL INVESTIGADOR

Autora:

María Esther Salazar Arbulú.

Graduada en Enfermería.

Hospital General Universitario Santa Lucía.

Colaboradores:

- Juan Calero Del Castillo – Especialista en Otorrinolaringología.

Jefe del Servicio de ORL – HGUSL.

Profesional con amplia experiencia en el campo de la otorrinolaringología, especialmente dedicado a la otología, audilología y la detección precoz de la hipoacusia infantil; Con amplia experiencia quirúrgica en la patología de oído medio.

Participa de forma activa cada año en el congreso de la sociedad Española de Otorrinolaringología como ponente del curso de Instrucción de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral.

Profesor colaborador honorario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

Profesor asociado de otorrinolaringología en la Universidad Católica San Antonio de Murcia.

Línea de Investigación en el uso de membrana amniótica para la reconstrucción de la membrana timpánica en modelo animal.

- Enrique Neira Guerrero - Especialista en Otorrinolaringología.
Adjunto del servicio ORL – HGUSL, Máster en anatomía aplicada a la clínica.

Profesional dedicado al campo de la otología, que participa de forma activa en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de este tipo de pacientes, actualmente desarrollando una línea de investigación en implantes cocleares.

ASPECTOS ETICOS

Se solicitará autorización del Comité de Ética e Investigación de la institución. Deberá cumplir con los lineamientos estipulados en:

- La declaración de Helsinki.
- La Ley General de Salud.

El reglamento de la ley general en materia de investigación considera este tipo de estudios como:

- Investigación con riesgo mínimo.
- Se solicitará consentimiento informado (anexo2) por escrito, firmado por el paciente o tutor legal.
- Requiere de aprobación por parte de los comités institucionales de investigación y ética.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

No existe un protocolo universalmente aceptado para la aplicación de los corticoides intratimpánicos.

En investigaciones previas, se aprecia una gran variabilidad de los resultados, y difícil comparación debido a la heterogeneidad por diferentes criterios diagnósticos o de inclusión, diferentes criterios de fallo de la corticoterapia inicial (mejoría ≥ 10 dB, mejoría ≥ 30 dB, diferencia con el oído sano ≥ 10 dB, diferencia con el oído sano ≥ 20 dB, etc.), diferentes protocolos de terapia sistémica (metilprednisolona IV [a diferentes dosis], prednisona IV, asociados a pentoxifilina, aciclovir, oxígeno hiperbárico, etc.); Además, diferencias en el corticoide intratimpánico utilizado (metilprednisolona, dexametasona), la concentración de las soluciones (dexametasona a 4mg/ml, 24mg/ml, 40mg/ml, etc.), el régimen de administración (4 dosis en 2 semana, 3 dosis en 3 semanas, 4 dosis en 4 semanas, infusión continua, etc.) y la forma de administración (inyección en cuadrante poster-inferior del tímpano c/s punción antero-superior para ventilación, por implantación de catéter, con colocación de tubo de ventilación intratimpánico).

También encontramos diferencias en el diseño de los estudios, en algunos de los cuales se compara el grupo experimental con un grupo control sin ninguna acción terapéutica, con solución salina, con otro corticoide; algunos aleatorizados o no, etc.

Esta situación, invita a investigar sobre aquellos factores con capacidad de influir en el pronóstico, por un lado, por la necesidad de informar previamente al paciente y sus familiares de su probable evolución tras el tratamiento intratimpánico.

Además, llevar a cabo una revisión global de nuestros resultados, nos permitirá conocer cuál es el impacto que está ejerciendo esta técnica como terapia de rescate en los pacientes con hipoacusia súbita.

PRESUPUESTO

- Recursos humanos	8000.00€
- Material Médico	5000.00€
- Material bibliográfico, artículos de revista	300.00€
- Artículos de oficina	50.00€
- Fotocopias	50.00€
- Transporte	500.00€
TOTAL	13,900.00 €

Los gastos de recursos humanos y material médico, serán asumidos por el servicio murciano de salud.



BIBLIOGRAFIA

1. Plaza G, Durio E, Herraiz C, Rivera T, García Berrocal JR. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011; 62(2):144-57.
2. Weber PC. Sudden sensorineural hearing loss. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May 04, 2016.)
3. Arts HA. Sensorineural hearing loss in adults. In: Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery, 6th ed, Elsevier Mosby, Philadelphia, 2015.
4. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 146(3 Suppl): S1-35. doi: 10.1177/0194599812436449.
5. Li H, Feng G, Wang H, Feng Y. Intratympanic steroid therapy as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Ther.* 2015; 37(1):178-87.
6. Moon IS, Lee JD, Kim J, Hong SJ, Lee WS. Intratympanic dexamethasone is an effective method as a salvage treatment in refractory sudden hearing loss. *Otol Neurotol.* 2011; 32(9): 1432-6.
7. Belhassen S, Saliba I. Intratympanic steroid injection as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol.* 2014; 128(12): 1044-9.
8. Wu HP, Chou YF, Yu SH, Wang CP, Hsu CJ, Chen PR. Intratympanic steroid injections as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Otol Neurotol.* 2011; 32(5): 774-9.
9. Herraiz C, Aparicio JM, Plaza G. Vía intratimpánica en el tratamiento de patología de oído interno. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010; 61(3): 225-32.

10. Chou YF, Chen PR, Kuo IJ, Yu SH, Wen YH, Wu HP. Comparison of intermittent intratympanic steroid injection and near-continual transtympanic steroid perfusion as salvage treatments for sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2013; 123(9): 2264-9.
11. Gúnel C, Basal Y, Toka A, Eryilmaz A, Kurt Omürlü I. Efficacy of low-dose intratympanic dexamethasone for sudden hearing loss. *Auris Nasus Larynx*. 2015; 42(4): 284-7.
12. Kakehata S, Sasaki A, Futai K, Kitani R, Shinkawa H. Daily short-term intratympanic dexamethasone treatment alone as an initial or salvage treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol*. 2011; 16(3): 191-7.
13. Ho HG, Lin HC, Shu MT, Yang CC, Tsai HT. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope*. 2004; 114(7): 1184-9.
14. Lee HS, Kim JM, Kim YJ, Chung DH, Seo BS, Kim SH. Results of intratympanic dexamethasone injection as salvage treatment in idiopathic sudden hearing loss. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 37(2): 263-8.
15. Ahn JH, Han MW, Kim JH, Chung JW, Yoon TH. Therapeutic effectiveness over time of intratympanic dexamethasone as salvage treatment of sudden deafness. *Acta Otolaryngol*. 2008; 128(2): 128-31.
16. Oue S, Jervis-Bardy J, Stepan L, Chong S, Shaw CK. Efficacy of low-dose intratympanic dexamethasone as a salvage treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: the Modbury Hospital experience. *J Laryngol Otol*. 2014; 128 Suppl 2: 27-30.
17. Cardenas MR, Marrero V. Cuadernos de Logaudiometria. UNED, Madrid, 1994.

ANEXO 1: Formulario De Recogida De Datos

- Edad: _____
- Sexo: 1. M 2. F
- Tiempo de evolución de la hipoacusia: _____
- Oído afectado: 1. Derecho 2. Izquierdo
- Sintomatología asociada: 1. Vértigo 2. Acúfeno 3. Ninguno.
- ¿Catarro de vías altas en las últimas 2 semanas?
1. NO 2. SI, ¿Cuál? _____
- HTA 1. NO 2. SI
- DM 1. NO 2. SI
- Cardiopatía isquémica 1. NO 2. SI
- Tabaquismo 1. NO 2. SI N°/día: _____
- Hemograma 1. Normal 2. Anormal: _____
- VSG 1. Normal 2. Anormal: _____
- Serología Lúes 1. Positivo 2. Negativo.
- ANA 1. Normal 2. Elevado _____
- RMN de CAIs y Ángulos pontocerebelosos normal?
1. SI 2. NO, ¿Cuál? _____
- Antecedentes otológicos personales: 1. NO 2. SI, ¿Cuál? _____
- Audiometría: 1. HNS en graves 2. HNS pantonal 3. HNS en agudos 4. HNS en fcias medias 5. HNS con restos auditivos (Cofosis).

AUDIOMETRIA TONAL	Fecha	500 kHz	1000 kHz	2000 kHz	4000 kHz
Basal					
A las 2 semanas					
Post 1ª IT					
Post 2ª IT					
Post 3ª IT					
Post 4ª IT					
A los 3 meses					
A los 6 meses					
A los 12 meses					

LOGOAUDIOMETRÍA	Fecha	Porcentaje
Basal		
A las 2 semanas		
Post 1ª IT		
Post 2ª IT		
Post 3ª IT		
Post 4ª IT		
A los 3 meses		
A los 6 meses		
A los 12 meses		

ANEXO 2: Consentimiento Informado para el Tratamiento Intratimpánico.

DOCUMENTO DE INFORMACION Y AUTORIZACION PARA LA REALIZACION DE INYECCION INTRATIMPANICA DE CORTISONA

NOMBRE Y APELLIDOS:

EDAD: NIE: NHC: FECHA:

MÉDICO INFORMANTE: N° COLEGIADO:

Este documento informativo pretende explicar, de forma sencilla, la intervención quirúrgica denominada Instilación intratimpánica de corticoide, así como los aspectos más importantes del período postoperatorio y las complicaciones más frecuentes.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO:

La Instilación intratimpánica de corticoides es una técnica quirúrgica que se emplea para tratar algunas enfermedades del oído interno que cursan con pérdida de audición, acúfenos o ruidos de oído y/o vértigos. Se trata de un procedimiento poco agresivo y ambulatorio. Se realiza bajo anestesia local, y consiste en la introducción de un fármaco (dexametasona) en el oído medio, a través de la membrana timpánica, mediante punción. De esta manera, la concentración de fármaco que se alcanza en el oído es muy elevada, en comparación con otras vías de administración. Una de las principales indicaciones de esta técnica es la hipoacusia o sordera súbita, en la que la corticoterapia intratimpánica ha demostrado su eficacia, consiguiendo la mejoría en la audición y el acúfeno de aproximadamente el 50% de los pacientes que no han mejorado con el tratamiento por otras vías. Los resultados en el vértigo son algo inferiores. Tras la instilación del corticoide, es preciso mantener reposo en posición lateral durante 15 a 30 minutos. Por lo general, esta dosis se repite una vez a la semana durante 4 semanas consecutivas.

EN CASO DE NO EFECTUARSE ESTA INTERVENCIÓN:

Es muy probable que persista la pérdida auditiva, los acúfenos o los vértigos.

BENEFICIOS ESPERABLES

Mejoría de la hipoacusia, acúfenos o vértigo.

RIESGOS ESPECÍFICOS MÁS FRECUENTES DE ESTE PROCEDIMIENTO:

Tras la aplicación se puede notar alguna molestia en el oído y, aunque es menos frecuente, podría aparecer dolor más intenso o vértigo, que generalmente desaparecerán en 1 ó 2 horas. Es habitual que durante unas horas note un sabor algo amargo. También podría observar el drenaje de secreciones líquidas o sanguinolentas, a través del conducto auditivo externo o incluso por la boca. Es normal y no reviste importancia

No se ha demostrado que este tratamiento empeore la hipoacusia o el acúfeno, pero la progresión de la enfermedad sí puede hacerlo a pesar de haber realizado el tratamiento. Aunque es poco frecuente, en algunos casos se podría producir una otitis media aguda, que pueda requerir tratamiento antibiótico. En un 2 a 5% de los pacientes puede quedar una microperforación timpánica residual, que en la mayoría de los casos cierra espontáneamente. El riesgo vital es poco frecuente, aunque puede producirse en todo acto médico que incluye anestesia: se ha descrito un caso de muerte cada 15.000 intervenciones con este tipo de anestesia. En general, el riesgo quirúrgico aumenta en relación con la edad, la cantidad y la gravedad de las enfermedades padecidas.

DECLARACIONES Y FIRMAS:

Declaro que he sido informado por el médico de los aspectos más importantes de la intervención quirúrgica que se me va a realizar, de su normal evolución, de las posibles complicaciones y riesgos de la misma, de sus contraindicaciones, de las consecuencias que se derivarían en el caso de que no me sometiera a la mencionada intervención y de las alternativas a esta técnica quirúrgica. Estoy satisfecho de la información recibida. He podido formular todas las preguntas que he creído conveniente y me han sido aclaradas todas las dudas planteadas. Declaro, además, no haber ocultado información esencial sobre mi caso, mis hábitos o régimen de vida, que pudieran ser relevantes, a los médicos que me atienden. Sé, por otra parte, que me intervendrá el facultativo que, dentro de las circunstancias del equipo médico en el día de la intervención, sea el más adecuado para mi caso.

Tras todo ello, DOY MI CONSENTIMIENTO PARA SER OPERADO, así como para que durante la intervención el cirujano tome las muestras biológicas que considere necesarias para el estudio de mi proceso, o las imágenes precisas para la adecuada documentación del caso. En el caso de que, durante la intervención, el cirujano encuentre aspectos de mi enfermedad que le exijan o le aconsejen modificar el procedimiento inicialmente proyectado, podrá hacerlo de la manera que mejor convenga a mi salud, advirtiéndoselo a mi familia o, en su ausencia, tomando la decisión por él mismo. Conozco, por otra parte, mi derecho a revocar esta autorización en cualquier momento.

Firma del paciente

Firma del médico

TUTOR LEGAL O FAMILIAR

D./Dña (Nombre y Apellidos):

DNI ó NIE n°:

En calidad de:

Es consciente de que el paciente cuyos datos figuran en el encabezamiento, no es competente para decidir en este momento, por lo que asume la responsabilidad de la decisión, en los mismos términos que haría el propio paciente.

Firma del tutor o familiar

Por la presente, ANULO cualquier autorización plasmada en el presente documento, que queda sin efecto a partir del momento de la firma. Me han sido explicadas las repercusiones que, sobre la evolución de mi proceso, esta anulación pudiera derivar y, en consecuencia, las entiendo y asumo.

Firma del paciente o representante legal:

Fecha