

Estudio estadístico y resultados clínicos de la comparación de dos protocolos diferentes en el tratamiento de la hipoacusia brusca

V. Pino Rivero*, G. Trinidad Ruiz**, M. Marcos García**, C. Montero García*, A. González Palomino**, C. G. Pantoja Hernández**, G. Pardo Romero**, A. Blasco Huelva***

*Facultativo Especialista de Otorrinolaringología. **Médico Residente de ORL. ***Jefe de Servicio de ORL. Complejo Hospitalario Infanta Cristina. Badajoz.

Resumen: La sordera súbita continúa siendo una entidad clínica de etiología desconocida para la cual se han propuesto diversas teorías y tratamientos. Presentamos un estudio comparativo de dos protocolos diferentes que hemos utilizado en 60 pacientes (divididos en dos grupos de 30) diagnosticados e ingresados por hipoacusia brusca entre los años 1989 y 2003. El objetivo principal es comprobar si existe diferencia estadísticamente significativa entre ambos, respecto a la mejoría auditiva obtenida, tras al menos dos semanas de tratamiento. Aplicamos la aproximación normal de la prueba de Mann-Whitney y defendemos, tras su resultado, nuestro protocolo actual (piracetam, pentoxifilina, metilprednisolona), que comprende 4 días de tratamiento intravenoso y 10 más de tratamiento domiciliario. La presencia de síntomas vestibulares asociados ensombrece el pronóstico pues casi el 95% de los pacientes que los presentaban no experimentaron recuperación significativa ($p<0,05$).

Palabras clave: Sordera súbita. Hipoacusia brusca. Protocolo. Mann-Whitney.

Statistical study and clinical results by comparison of two different protocols in the treatment of sudden hearing loss

Abstract: Sudden deafness goes on being a clinical entity of unknown cause for which several theories and treatments have been proposed. We are reporting a comparative study of two different protocols that we have performed on 60 patients (divided in two groups of 30) diagnosed and admitted with sudden hearing loss between 1989 and 2003.

The main goal is to prove if there is a statistical and significant difference among both, in respect of the audiologic improvement obtained, after two weeks of therapy at east. We have applied the normal approximation of Mann-Whitney's test and we can argue, after its result, our current protocol (piracetam, pentoxifilin, metilprednisolone), which includes 4 days of endovenous treatment another 10 days at home. The presence of vestibular symptoms darkens the prognosis since about 95% of the patients with them have not improved significantly ($p<0.05$).

Key words: Sudden deafness. Sudden hearing loss. Protocol. Mann-Whitney.

INTRODUCCIÓN

La sordera súbita o hipoacusia brusca ha sido y continúa siendo en la actualidad una entidad clínica controvertida en lo que respecta a su tratamiento. Las teorías propuestas (vírica, vascular y mecánica) han dado lugar a múltiples variantes de tratamiento y protocolos médicos, si bien no debemos olvidar que el enfoque terapéutico es diferente en las formas idiopáticas (la mayoría) que en aquéllas de causa conocida. Más recientemente ha destacado como factor etiopatogénico la enfermedad de oído interno inmunomedida.

Actualmente aún no existe consenso sobre la mejor terapia para esta emergencia médica aunque la utilización de corticoides, vasodilatadores y antivirales es bastante común en la literatura consultada. Se deben tener en cuenta las recuperaciones espontáneas que acontecen en algunos pacientes no tratados y el hecho de encontrar, si se producen, la mayor parte de las ganancias auditivas en las dos primeras semanas post-tratamiento.

En este trabajo se comparan los resultados clínicos y audiométricos obtenidos tras utilizar dos protocolos diferentes. Se trata de saber si el protocolo actual de nuestro Servicio de ORL presenta ventajas significativas respecto al que habíamos utilizado hasta 1998. Por otra parte y de forma global se quiere constatar si efectivamente la presencia de síntomas vestibulares asociados influía claramente en la evolución

Correspondencia: Vicente Pino Rivero
Avda. Antonio Masa, 3, 5º-G
06005 Badajoz.
E-mail: vicentepinorivero@terra.com
Fecha de recepción: 31-3-2004
Fecha de aceptación: 9-12-2004

y recuperación audiométrica de los pacientes. Comparamos nuestros resultados con los de otras series publicadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta un estudio comparativo de dos protocolos (P1 y P2) utilizados por nuestro Servicio de ORL para el tratamiento hospitalario de pacientes adultos ingresados entre los años 1989 y 2003 con diagnóstico de hipoacusia brusca, definida por la *American Academy of Otolaryngology* como aquella hipoacusia neurosensorial o perceptiva con caída de al menos 30 dB en tres frecuencias consecutivas dentro de un período de tiempo no superior a las 72 h. Para ello, hemos analizado las siguientes variables clínicas de 60 pacientes divididos en dos grupos de 30 por cada protocolo: edad, sexo, oído afectado, síntomas vestibulares asociados, acúfenos, pérdida media en dB de las frecuencias 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 8000 Hz (Umbral Tonal Medio o UTM) y recuperación audiométrica obtenida tras tratamiento.

El primer protocolo hospitalario o P1 (expansor del plasma, vasodilatador y corticoide) se utilizó entre 1989 y 1997 (aproximadamente 9 años) y se presenta en la Tabla 1.

El protocolo P2 (Tabla 2) es el que seguimos desde 1998 utilizando en la actualidad; asocia sueroterapia expansora, corticoides, inhibidores del metabolismo oxidativo (piracetam), vasodilatador (pentoxifilina) y protector gástrico (omeprazol).

Tras 4 días de tratamiento parenteral en ambos protocolos y al alta hospitalaria se continúa con tratamiento domiciliario habitualmente durante 10 días. Para P2 la posología oral contempla metilprednisolona o deflazacort 30-60 mg con reducción progresiva de la dosis (10 días), piracetam (2 comp/8 h) y pentoxifilina (2 comp/8 h). Se efectúan audiometrías al ingreso, a los 2 días, al alta (4º día) y a los 15 días en consultas externas. Los UTM de estas últimas y de las primeras son los que se han recogido para comparar la eficacia entre P1 y P2. Las medidas generales comunes en los pacientes ingresados consisten en reposo en cama, cabeza elevada a 30º y evitar esfuerzos físicos.

Se consideró como no respuesta (NR) a los protocolos la ausencia de recuperación audiométrica de la vía aérea o la ganancia media, en las frecuencias citadas anteriormente, inferior a 10 dB. Hablamos de recuperación discreta (RD) cuando ésta osciló entre los 10 y 29 dB; recuperación moderada (RM), entre 30 y 49 dB; gran recuperación (GR) si la mejoría auditiva superaba los 50 dB y recuperación completa (RC).

Estadísticamente hemos realizado la comparación mediante pruebas no paramétricas que no requieren la norma-

Tabla 2: Segundo protocolo (P2) utilizando desde 1998 hasta la actualidad por vía parenteral durante la estancia hospitalaria

Fármaco	Dosis	Duración del TTO
Sueroterapia (Fisiológico/Ringer)	2000 cc/24 h, IV, alternando sueros (500 cc/6h)	4 días
Urbasón	80 mg/24 h IV, dosis única	4 días
Nootropil	3 amp. de 25 ml (10 g) IV en perfusión rápida/24 h	4 días
Hemovás	1 amp. de 300 mg en cada suero	4 días
Mopral	1 amp./24 h, IV	4 días

lidad de las poblaciones. En nuestro trabajo concretamente usamos la aproximación normal de la prueba de Mann-Whitney para comparar dos tratamientos que generan poblaciones independientes utilizando los rangos de las observaciones. Elegimos un nivel de significación a igual a 0,05 y efectuamos un contraste bilateral. Tras calcular el estadígrafo U y la suma de rangos (R1) de la primera muestra (puesto que $n_1 = n_2 = 30$) aplicamos la fórmula o expresión de la citada aproximación normal:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_1 \cdot (n_1 + 1)}{2} - R_1$$

$$\lim_{\substack{n_1 \rightarrow \infty \\ n_2 \rightarrow \infty}} \frac{U - \frac{n_1 \cdot n_2}{2}}{\sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2 \cdot (n_1 + n_2 + 1)}{12}}} = Z, N(0,1)$$

Obtenemos un valor Z cuya región de aceptación es $(-Z\alpha/2, Z\alpha/2)$. Si dicho valor perteneciera o estuviera comprendido entre los valores correspondientes a la región se concluiría que ambos protocolos de tratamiento no difieren. En caso contrario, la conclusión sería que existe diferencia en los protocolos al nivel de significación del 5%.

Las bases de datos Sigma y Microsoft Access se utilizaron conjuntamente con el programa estadístico SPSS.

RESULTADOS

De los 30 pacientes incluidos en el P1, 19 eran varones y 11 mujeres con una edad media de 48 años. En el P2 se incluyeron otros 30 de los que 13 eran mujeres y 17 varones con una media de edad de 50 años. Respecto a los oídos afectados, 32 eran derechos y 29 izquierdos porque registramos un caso de sordera súbita bilateral simultánea.

Tabla 1: Primer protocolo (P1) intrahospitalario (1989-1997) empleado en pacientes con sordera súbita

Fármaco	Dosis	Duración del TTO
Rheumacrodex	10-20 ml/kg/día, inicial	3-4 días
Plasmaclar	50-100 mg/día	3-4 días
Urbasón	1-2 mg/kg/día	3-4 días

Además de la hipoacusia y considerando el global de 60 pacientes, un 68,3% referían acúfenos y 19 (31,6%), patología vestibular asociada (desequilibrio, inestabilidad, vértigo).

Un tercio de los pacientes (10) a los que se aplicó el primero de los protocolos (P1) presentaban audiometrías con caída media de la vía aérea, en las frecuencias comprendidas entre 125 y 8000 Hz, que oscilaba entre los 30 y 49 dB. La mayoría (13 pacientes) sufrían una pérdida auditiva entre 50 y 69 dB, mientras que en los 7 restantes la hipoacusia neurosensorial era superior a los 70 dB (en 3 se trataba de una cofosis). Tras el tratamiento intravenoso y oral, las audiometrías efectuadas en consultas externas, aproximadamente 2 semanas después del ingreso, mostraron sólo una recuperación completa de la audición (RC=1). Por el contrario, en la mitad de los casos no se obtuvo recuperación o respuesta (NR=15); diez pacientes tuvieron una discreta mejoría auditiva (RD= 10) y cuatro, una recuperación moderada (RM=4). La tabla 3 refleja con más detalle los resultados obtenidos.

En los pacientes incluidos en el segundo protocolo (P2), los registros audiométricos previos fueron los siguientes: En 7 casos había pérdidas auditivas entre 30 y 49 dB; en otros 14, pérdidas entre 50 y 69 dB y en los 9 restantes, más de 70 dB con 6 oídos cofóticos. Tras finalizar la terapia respectiva se obtuvieron 4 recuperaciones completas, 6 discretas, 8 moderadas y 2 grandes (> 50 dB). Diez pacientes no experimentaron mejoría o ésta fue insignificante (< 10 dB) (Tabla 4). Entre los pacientes incluidos en P1 y P2 no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, sexo y grado de hipoacusia antes del tratamiento.

Resumiendo, las recuperaciones completas de la hipoacusia brusca para los P1 y P2 fueron del 3,3% y 13,3%, respectivamente. Las RD, del 33,3% y 20%; RM, 13,3% y 26,7%; GR, 0% y 6,7%. No mejoraron su audición (NR) el 50% (P1) y el 33,3% (P2). Si consideramos el conjunto de pacientes, 60 en total, obtenemos NR=41,7% y RC=8,3%. Destacamos el hecho constatado que 18 de los 19 pacientes con patología vestibular asociada (94,7%) no obtuvieron mejoría audiométrica tras dos semanas de seguimiento con $p < 0,05$ tras contraste de hipótesis.

Aplicando la U de Mann-Whitney, calculamos en primer la suma de rangos R1 tras la ordenación de las medidas de los protocolos considerados conjuntamente. El valor de R1 en nuestro estudio fue de 789,5 que se lleva a la expresión matemática obteniendo el siguiente valor para U:

$$U = 30 \times 30 + 30 \times (30+1)/2 - 789,5 = 575,5$$

Por lo tanto Z, la aproximación normal, $N(0,1)$ calculada nos dio un valor de 5,86. Como la región de aceptación ($-Z\alpha/2, Z\alpha/2$) es, para un nivel de significación alfa = 0,05, se concluye que existe diferencia significativa entre ambos protocolos de tratamiento, ya que el estadígrafo de la prueba no pertenece a dicha región de aceptación para contrastes bilaterales. Actualmente seguimos utilizando el segundo protocolo en nuestro Hospital.

Tabla 3: Resultados tras aplicación del primer protocolo (P1).

HP1	N1	NR	RD	RM	GR	RC
30-49 dB	10	5	4	0	0	1
50-69 dB	13	6	3	4	0	0
>70 dB	7	4	3	0	0	0
TOTAL	30	15	10	4	0	1

HP1: Hipoacusia perceptiva media al ingreso; N1: Número de casos; NR: No recuperación tras dos semanas de tratamiento; RD: Recuperación discreta; RM: Ídem, moderada; GR: Gran recuperación y RC: Recuperación completa de la audición

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran que para un nivel de significación del 5% existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos objeto de estudio comparativo respecto a su eficacia. No existe hoy día un consenso sobre el mejor tratamiento para la sordera súbita aunque algunos autores defienden el uso de corticoides y antivirales asociados como la alternativa más acorde con los datos obtenidos en lo que respecta a la posible etiología de esta enfermedad¹⁻³. En la literatura también se postula el uso de otras terapias como la pentoxifilina, cámara hiperbárica (CO_2 5% y O_2 al 95%), nimodipino, heparina, sueroterapia expansora, vitamina E, etc.

El protocolo actual de nuestro Servicio (metilprednisolona, pentoxifilina, piracetam) ha conseguido mejorías significativas en dos tercios de los casos (66,6%). Echarri y col⁴ asocian a los dos primeros fármacos la terapia con carbógeno al 5% y obtienen una tasa de recuperación del 83% en 24 pacientes. Lacosta⁵ empleó, tras hemodilución, esteroides y vasodilatadores en 61 oídos con hipoacusia brusca, de los que un 48% mostraron una ganancia audiométrica en la primera semana. Este mismo autor señala un período de 2 días a 2 meses en el que es posible esperar ganancias, si bien la mayoría de ellas de producirse tendrían lugar en las dos primeras semanas del tratamiento. Además, debemos recordar que incluso sin tratamiento, un tercio de los pacientes pueden recuperar espontáneamente la audición perdida.

Otro punto a destacar lo constituyen los factores pronósticos de la sordera súbita. En nuestro estudio sí encon-

Tabla 4: Resultados tras aplicación del segundo protocolo (P2)

HP2	N2	NR	RD	RM	GR	RC
30-49 dB	7	3	4	0	0	0
50-69 dB	14	5	1	7	0	1
>70 dB	9	2	1	1	2	3
TOTAL	30	10	6	8	2	4

Las abreviaturas son similares a las de la tabla anterior.

tramos una relación significativa entre patología vestibular y mala evolución clínica. Este hecho es corroborado por otros autores en la literatura⁶⁻⁸ donde también se citan como factores de mal pronóstico la edad superior a 40 años y el retraso en el diagnóstico o en la administración de la terapia⁹. No existe correlación directa demostrada entre el grado de pérdida auditiva y las posibilidades de recuperación, es decir, pérdidas menores de 30-40 dB pueden perdurar y en cambio algunas cofosis pueden corregirse con el tratamiento. No obstante, y de forma general, a mayor pérdida inicial menores posibilidades de mejoría completa¹⁰.

No existen demasiados estudios publicados que realicen comparaciones o contrastes entre dos protocolos de tratamiento para esta patología. Rahko y Kotti¹¹ comparan la inhalación de carbógeno con la administración intravenosa de heparina sin encontrar diferencias apreciables entre ambos. Kallinen y col¹² encuentran que el tratamiento anticoagulante es más efectivo para pérdidas auditivas discretas o moderadas, mientras que la inhalación de carbógeno sería más eficaz para hipoacusias más llamativas o profundas. Pero en la mayoría de las ocasiones, como defiende Mosnier¹³, no existen diferencias claras entre las diferentes opciones terapéuticas. Tampoco para los antivirales combinados con esteroides, una de las terapias más aceptadas actualmente y cuyo protocolo sería prednisolona (1 mg/kg/día) más aciclovir (2-4 g/día, dividido en 5 dosis) durante 10 días.

Las muestras de 30 pacientes por protocolo presentadas son bastante homogéneas respecto a la edad y sexo. Se utilizó una prueba no paramétrica que no presupone la normalidad de las poblaciones pero debido a que el número de pacientes en cada caso superaba los 8 y el nivel de significación elegido no era muy elevado, aplicamos la denominada aproximación normal de la prueba de Mann-Whitney que es más potente que la prueba de Wilcoxon y bastante fiable en dichas condiciones. Como limitaciones del estudio queremos destacar el número de casos no muy elevado y no disponer de los datos de la variable tiempo de evolución de la hipoacusia brusca que, como hemos visto anteriormente, puede influir en el resultado. Otro aspecto a considerar es el seguimiento de los casos después de las dos semanas pues sería interesante comprobar en cuántos de ellos se consigue una mejoría añadida, hecho posible incluso varios meses después del episodio, así como el estudio de la forma inicial del audiograma como factor pronóstico^{4,14}.

Actualmente los avances en la etiopatogenia de la hipoacusia brusca son limitados. La evidencia de la implicación de mecanismos inmunitarios en la denominada enfermedad inmunomediada del oído interno cobra cada día más fuerza¹⁵⁻¹⁸. Afectaría con más frecuencia a mujeres de edad media y debutaría típicamente como una hipoacusia neurosensorial bilateral rápidamente progresiva, con un 30% de pacientes con enfermedad sistémica autoinmune asociada. Creemos, sin embargo, que esta posible causa conocida de pérdida de audición es poco frecuente aunque

debemos pensar en ella para incluirla en el diagnóstico diferencial de la sordera súbita^{19,20}.

CONCLUSIONES

- No existe consenso aún sobre la mejor alternativa de tratamiento en la sordera súbita pero se recomiendan protocolos como las terapias con corticoides, antivirales, vasodilatadores y la cámara hiperbárica con buenos resultados en distintas revisiones.

- Demostramos estadísticamente que nuestro protocolo actual para el tratamiento hospitalario y domiciliario de la hipoacusia brusca es superior en cuanto a resultados al que teníamos ($p<0,05$).

- No hubo diferencias previas significativas en cuanto a edad, sexo y grado de hipoacusia.

- La presencia de síntomas vestibulares en los pacientes incluidos en nuestro trabajo ensombrece el pronóstico en cuanto a la recuperación auditiva de los pacientes.

- La enfermedad inmunomediada del oído interno es una hipótesis que podría explicar algunas formas de sordera súbita.

Referencias

1. Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001;258:477-80.
2. Stokroos RJ, Albers FW, Schirm J. Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108:423-8.
3. Russolo M, Bianchi M. Treatment of sudden hearing loss. Acta Otorhinolaryngol Ital 1997;17:319-24.
4. Echarri RM, Rivera T, Mate MA, Cobeta I. Sordera Súbita: Eficacia de un protocolo terapéutico. Acta Otorrinolaringol Esp 2000;51:490-4.
5. Lacosta JL, Sánchez Galán L, Infante JC. Sordera Súbita. Experiencia de nuestro hospital. Acta Otorrinolaringol Esp 1998;49:189-93.
6. Pajor A, Durko T, Gryczynski M. Prognostic factors in sudden deafness. Otolaryngol Pol 2003;57:271-5.
7. Ben-David J, Luntz M, Podoshin L, Sabo E, Fradis M. Vertigo as a prognostic sign in sudden sensorineural hearing loss. Int Tinnitus J 2002;8:127-8.
8. Tigges G, Stoll W, Schmal F. Prognostic factors in hearing recovery following sudden unilateral deafness. HNO 2003;51:305-9.
9. Friedrich G, Wolf G. Relevant prognostic factors in hearing loss. HNO 1984;32:74-80.
10. Weinaug P. Spontaneous remission in sudden deafness. HNO 1984;32:346-51.
11. Rahko T, Kotti V. Comparison of carbogen inhalation and intravenous heparin infusion therapies in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Acta Otolaryngol Suppl 1997;529:86-7.
12. Kallinen J, Laurikainen E, Laippala P, Grenman R. Sudden deafness: a comparison of anticoagulant therapy and carbogen inhalation therapy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997;106:22-6.
13. Mosnier I, Bouccara D, Atassi-Dumont M, Sterkers O. Treatments of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: retrospective study of 144 cases. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 1998;119:119-28.
14. Zadeh MH, Storper IS, Spitzer JB. Diagnosis and treatment of sudden-onset sensorineural hearing loss: a study of 51 patients. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;128:92-8.
15. Garcia-Berrocal JR, Ramirez-Camacho R, Millan I, Gorri C, Trini-

- dad A, Arellano B, Lobo D. Sudden presentation of immune-mediated inner ear disease: characterization and acceptance of a cochleovestibular dysfunction. *J Laryngol Otol* 2003;117:775-9.
16. Veldman J. Immune-mediated sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 1998;25:309-17.
17. Berrocal JR, Ramirez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:989-97.
18. Garcia Callejo FJ, Marco Algarra J, Martinez Beneyto MP, Orts Alborch MH, Morant Ventura A. Autoimmune identification of sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2003;123:168-71.
19. Tamhankar M, Solomon D. Acute Hearing Loss. *Curr Treat Options Neurol* 2004;6:55-65.
20. Michels E, Matzker J. Sudden deafness and its therapy. Clinical study of 548 cases. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1988;67:171-6.