

Deterioro auditivo en pacientes con artritis reumatoide

Francisco Javier García Callejo, Noemí Conill Tobías, Noelia Muñoz Fernández, Carlos de Paula Vernetta, Ignacio Alonso Castañeira y Jaime Marco Algarra

Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Objetivo: Valorar la relación de la hipoacusia con la artritis reumatoide (AR).

Pacientes y método: Estudio comparativo de casos y controles equiparados en edad y sexo, de 194 pacientes con AR y 107 sujetos sanos. Se efectuó en todos valoración mediante audiometría tonal y determinación de parámetros inflamatorios y *Western blot* de anticuerpos anticoqueares.

Resultados: El 42,7% de los pacientes con AR presentaron hipoacusia (el 15,9% de los controles; $p < 0,001$). En el 38,6% de ellos fue neurosensorial. El 28,9% de los casos presentaron 3 o más parámetros alterados (el 17,6% de los controles; $p < 0,01$). El 12% de los sujetos con AR e hipoacusia tuvieron un *Western blot* positivo. No se detectó ninguno en los controles.

Conclusiones: Hay una predisposición a la hipoacusia en los sujetos con AR, principalmente neurosensorial. Esta prevalencia obliga a la revisión audiológica de este grupo e intentar definir si este trastorno tiene un componente inmunomediado que permitiera un tratamiento modificador del curso de la hipoacusia.

Palabras clave: Hipoacusia. Artritis reumatoide. Audiometría tonal.

Hearing Impairment in Patients With Rheumatoid Arthritis

Objective: To evaluate the characteristics of hearing loss (HL) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and method: A comparative case-control study was performed with 194 patients and 107 healthy subjects. All of them were submitted to pure-tone audiometry and detection of inflammatory parameters and Western blot for anticochlear antibodies.

Results: HL was detected in 42.7% of patients with RA (15.9% in controls; $P < .001$). This was sensorineural in 38.6%. Three or more altered blood parameters appeared in 28.9% of patients with RA (17.6% in controls; $P < .01$). We observed positive Western blot in 12% of patients with RA and HL and none among healthy controls.

Conclusions: There is a predisposition to HL, mainly sensorineural, in RA. In view of this prevalence, audiologic reviews must be performed to try to determine if this disorder shows an immunomodulated aspect so that a therapeutic alternative could modify the course of HL.

Key words: Hearing loss. Rheumatoid arthritis. Pure-tone audiometry.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una entidad clínica que se caracteriza por la artropatía erosiva diseminada y diferentes manifestaciones inflamatorias sistémicas¹. De causa desconocida, existen marcadores de inmunomediación en sangre periférica no necesarios para detectar la enfermedad, pero sí muy orientadores para sospecharla. El diagnóstico, pues, es clínico, radiológico y de laboratorio^{2,3}.

La afección de otros órganos es conocida. Sin embargo, la audición de los pacientes afectos de AR no es un motivo de

consulta ni alerta, probablemente porque no supone una amenaza vital en su desarrollo cronobiológico. Tratándose de un trastorno con alta implicación de la función inmunitaria tanto humorla —titulaciones altas de factor reumatoide (FR), interleucina 2, interferón gamma, factores inhibidores de la migración linfocitaria y de macrófagos y quimiotáctico de monocitos— como celular —activación policlonal B y Th en respuesta a las células presentadoras de antígeno—, el perfil de laboratorio coincide con el que a menudo se describe en hipoacusias autoinmunitarias: hipocomplementemia, hipergammaglobulinemia, leucocitosis, positividad de autoanticuerpos y elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de reactantes de fase aguda⁴.

Hemos apreciado, sin embargo, que los pacientes afectos a menudo presentan hipoacusia de lenta evolución, solamente revisada ante la impresión subjetiva de pérdida de audición que expresa el propio paciente. Así pues, se ha pretendido revisar las características audiológicas de los

Correspondencia: Dr. F.J. García Callejo.
 Luis Oliag, 71-8. 46006 Valencia. España.
 Correo electrónico: jgarciaall@hotmail.com

Recibido el 2-9-2006.

Aceptado para su publicación el 11-4-2007.

pacientes con AR y correlacionar los parámetros que definen esta enfermedad con la eventual hipoacusia en ellos, con el objeto de encontrar nexos o factores pronósticos que permitieran prever el deterioro auditivo.

PACIENTES Y MÉTODO

Grupos de estudio

El período de selección de sujetos se prolongó desde julio de 1994 a junio de 2006. En ese tiempo fueron evaluados, durante una revisión longitudinal, prospectiva, descriptiva e intervencionista, pacientes hipoacúsicos y normoacúsicos en el contexto de dos muestras claramente definidas:

- Pacientes diagnosticados de AR de acuerdo con las condiciones establecidas por el American College of Rheumatology en 1988, que exige el cumplimiento de 4 de los 7 siguientes criterios: *a)* rigidez matutina articular de más de 1 h al menos 6 semanas; *b)* artritis de más de 3 áreas articulares al menos durante 6 semanas; *c)* artritis en las manos con hinchazón al menos durante semanas; *d)* episodios artríticos simétricos al menos durante 6 semanas; *e)* nódulos subcutáneos; *f)* seropositividad para el FR, y *g)* alteraciones radiológicas en manos y muñecas del tipo erosiones o calcificaciones ($n = 194$). La media de edad fue de $40,3 \pm 9,6$ años, con una razón varones:mujeres de 0,38.
- Grupo control de sujetos sanos libres de antecedentes personales ni familiares patológicos de interés y no sometidos a tratamientos médicos de mantenimiento, desarrollado paralelamente al otro grupo intentando equiparar con éste su distribución por edad y sexo ($n = 107$). La media de edad fue de $46,7 \pm 11,2$ años, con una razón varones:mujeres de 0,38.

Todos los individuos pertenecientes a ambos grupos fueron estudiados mediante audiometría tonal liminar para 7 frecuencias, calculando el porcentaje de pérdida auditiva biaural conforme a la legislación vigente en España⁵.

Tanto los pacientes del grupo de casos como los controles fueron previamente informados de la intención de las pruebas efectuadas y otorgaron consentimiento escrito individual.

Criterios de exclusión

Resultaron condiciones de exclusión del estudio:

- Desenvolverse sociolaboralmente en entornos con contaminación acústica superior a los 85 dB HL o con máximos acústicos superiores a 140 dB HL.
- Haberse expuesto a agentes con reconocido efecto ototóxico durante al menos 10 días en los últimos 2 meses o durante 30 días en los 6 meses previos al estudio, con especial énfasis en la eventual toma de aspirina, hidroxicloroquina o sales de oro.
- Haberse expuesto a agentes con reconocido efecto inmunomodulador en los 30 días previos al estudio, entre ellos: glucocorticoides, metotrexato, leflunomida,

ciclosporina, azatioprina, clorambucilo, ciclofosfamida e interferones.

- Haber cursado en los 60 días previos al estudio cualquier proceso de evolución aguda o subaguda que pudiera ser resuelto mediante adecuados procedimientos terapéuticos. Cuando esto ocurrió, se difirió la realización de las pruebas a un momento posterior.
- Un diagnóstico previamente conocido de un cuadro crónico de afección o cirugía del oído medio: proceso adhesivo, otosclerosis, perforación timpánica, otitis colesteatomatosa.
- No realizarse alguna de las pruebas de laboratorio efectuadas de forma sincrónica al estudio auditivo.
- Haber sido estudiado con anterioridad a este seguimiento, aun cuando las características audiológicas o de la enfermedad de base hubieran variado.

No se consideró factores excluyentes:

- El curso concomitante de otra afección de evolución crónica, infecciosa, inmunomediada, tumoral o metabólica, a excepción de los cuadros de otitis media crónica previamente comentados, que siempre supusieron rechazar al paciente para el estudio.
- Los síntomas vestibulares concomitantes.
- Los tratamientos ototóxicos o inmunomediadores cuando se los administró fuera de los plazos exigidos en los criterios de exclusión.

Análisis de sangre periférica

Tanto casos como controles fueron sometidos a una batéria de pruebas de laboratorio consideradas de criba (BC), que incluyó los siguientes parámetros obtenidos en sangre periférica por punción venosa cubital: VSG, concentraciones totales de inmunoglobulinas IgM, IgG e IgA, fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR), títulos de ASLO, fracciones IgM, IgG e IgA del FR, factores del complemento C3 y C4, actividad hemolítica CH50, leucocitosis y linfocitosis absoluta y cociente de subpoblaciones T4/T8. Se consideró que una BC resultaba positiva si 3 o más parámetros marcaban exceso o defecto respecto a sus valores de referencia.

Igualmente, se obtuvo muestra de suero de ambos grupos para el estudio de autoanticuerpos específicos enfrentados a antígeno coclear bovino mediante un test de *Western blot* (WB). El tratamiento de los extractos antigenicos siguió el diseño de Moscicki et al⁶ de 1994. La electroforesis de los pocillos cargados en geles de poliacrilamida se ajustó al método de Laemmli⁷ y la transferencia del perfil electroforético a una base sólida hidrófuga se efectuó según describe Barnette⁸. Cualquier identificación de alguna banda en la migración mediante enzimoinmunoanálisis fue considerada positiva.

Características clínicas de la enfermedad

Además de los marcadores en sangre obtenidos (con interés acusado en las determinaciones de VSG y PCR), en el grupo de casos con AR se anotó simultáneamente al estudio audiometrónico los parámetros que habitualmente tipifican la enfermedad y permiten su monitorización clínica y

de eventual respuesta al tratamiento. Estos parámetros fueron registrados por un facultativo especialista reumatólogo e incluyeron:

- Edad y sexo del paciente.
- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la AR hasta el momento del estudio.
- Cuestionario HAQ de la capacidad funcional del paciente, que evalúa las limitaciones para realizar diversas actividades agrupadas en 8 áreas. Cada área se puntuó de 0 (sin dificultad) a 3 (máxima incapacidad). El valor del HAQ se expresa en el número de puntos obtenido (máximo de 24) dividido entre las 8 áreas propuestas. Por tanto, su valor oscila entre 0 y 3.
- Índice de Ritchie (IR), o número de articulaciones dolorosas de las 44 encuestadas, referido por el paciente.
- Número de articulaciones tumefactas (NAT), exploradas por el especialista, de las 44 encuestadas.
- Escala visual analógica (EVA) del dolor en general, referido por el paciente, donde 0 expresa total normalidad y 10, el dolor más insopportable.
- Índice DAS (*Disease Activity Score*) o marcador de actividad de la enfermedad, obtenido mediante el cálculo matemático de los parámetros antes expuestos según la fórmula:

$$\text{DAS} = 0,54(\text{IR}) + 0,065(\text{NAT}) + 0,33(\ln \text{VSG}) + 0,0072(\text{EVA})$$

El resultado del DAS deseado para un paciente con AR está entre 1,2 y 2,4. Se considera una evolución insatisfactoria de la enfermedad con valores > 3,7.

Tratamiento estadístico

La comparación entre una media observada y una teórica se efectuó entre los grupos de casos y controles median-

te la prueba de la t de Student-Fisher, asumiendo que la distribución muestral de las medias sigue una ley normal. Para caracteres cualitativos de dos poblaciones expresados en porcentajes, la prueba de conformidad empleada para comparaciones fue la de χ^2 . En ambos casos se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0,001$. La asociación lineal entre dos variables cuantitativas se valoró mediante el coeficiente R de correlación por la elaboración de ecuaciones de las rectas de regresión. Este sistema lo proporciona el paquete estadístico SPSS.

RESULTADOS

Se recogió los valores por vía aérea para cada frecuencia en 388 oídos pertenecientes a sujetos diagnosticados de AR y en 214 oídos de personas integradas en el grupo control. Los valores medios de los umbrales obtenidos para cada frecuencia siempre fueron significativamente superiores en pacientes con AR que en controles sanos. Además, con arreglo a la legislación vigente que tipifica pérdida auditiva contabilizando los umbrales en 500, 1.000, 2.000 y 3.000 Hz, se detectó un 42,7% de sujetos con AR e hipoacusia cuantificada, frente al 15,9% observado entre los controles, diferencia que resultó igualmente estadísticamente significativa. En los dos grupos la hipoacusia registrada fue predominantemente neurosensorial. Sólo un 4% de los pacientes con AR evidenció algún factor transmisional en la exploración audiométrica efectuada. Adicionalmente, la BC mostró muchas más alteraciones en sus parámetros en el grupo de casos, y sólo en este grupo se apreció una pequeña cantidad de pacientes en que se observaron bandas de anticuerpos en el WB (tabla I).

De los 83 casos con AR en los que se detectó hipoacusia, el 71,1% eran mujeres, frente al 41,2% de los 17 controles

Tabla I. Características audiométricas de los grupos casos y controles

	Casos con AR (n = 194; 388 oídos)	Controles sanos (n = 107; 214 oídos)
Umbral VA en 250 Hz	17,7 ± 11,7 dB HL	14,3 ± 10,8 dB HL*
Umbral en 500 Hz	21,3 ± 11,0 dB HL	15,5 ± 10,1 dB HL*
Umbral en 1.000 Hz	23,3 ± 13,4 dB HL	18,9 ± 11,9 dB HL*
Umbral en 2.000 Hz	30,0 ± 18,0 dB HL	23,1 ± 12,7 dB HL*
Umbral en 3.000 Hz	36,8 ± 20,5 dB HL	27,0 ± 14,9 dB HL*
Umbral en 4.000 Hz	42,2 ± 22,0 dB HL	29,0 ± 15,8 dB HL*
Umbral en 8.000 Hz	43,0 ± 19,0 dB HL	34,6 ± 17,3 dB HL*
Σ 4 tonos conversacionales	111,7 ± 55,6 dB HL	84,6 ± 45,7 dB HL*
Pacientes con BC+	45 (23,2%)	5 (4,7%)*
Pacientes con WB+	11 (5,7%)	0 (0%)*
Pacientes con hipoacusia	83 (42,7%)	17 (15,9%)*
Hipoacusia conductiva	3 (1,5%)	5 (4,7%)
Hipoacusia mixta	5 (2,5%)	0 (0%)
Hipoacusia neurosensorial	75 (38,6%)	12 (11,2%)*

Todos los tonos mostraron un umbral medio por vía aérea significativamente mayor en los sujetos con AR. En el grupo con AR se detectó también un número significativamente alto de individuos con la batería de criba (BC) alterada en 3 o más parámetros y con la prueba de Western blot (WB) para anticuerpos anticocleares positiva (*p < 0,001).

Tabla II. Análisis comparativo de los sujetos hipoacúsicos con y sin artritis reumatoide

	<i>Hipoacusias en AR (n = 83)</i>	<i>Hipoacusias en controles (n = 17)</i>
Mujeres	59 (71,1 %)	7 (41,2 %) ^a
Edad (años)	40,6 ± 9,2	51,8 ± 8,3 ^b
Pérdida auditiva media	24,6 ± 12,4 %	25,2 ± 13,1 %
Pacientes con BC +	24 (28,9 %)	3 (17,6 %) ^a
Alteraciones en BC/paciente	2,2 ± 1,2	1,5 ± 1,0
Pacientes con WB +	10 (12,0 %)	0 (0 %) ^a
Pacientes con recuperación auditiva	10 (12,0 %)	0 (0 %) ^a

^ap < 0,01. ^bp < 0,001.

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) resultaron ser más jóvenes y predominantemente mujeres. Tanto la batería de criba (BC) como los resultados del *Western blot* (WB) fueron positivos de forma más acusada entre los sujetos con AR, de forma estadísticamente significativa. El porcentaje de pérdida auditiva biaural resultó similar.

en los que fue observada. Comparando la hipoacusia entre casos y controles, pudo apreciarse que la edad a la que se registró resultó significativamente menor entre los casos con AR (tabla II). Esta pérdida auditiva fue porcentualmente similar en ambos grupos y la gráfica audiométrica presentó incremento en los umbrales medios de la vía aérea predominante en tonos agudos (fig. 1). Entre los hipoacúsicos, los pacientes con AR presentaron mayor volumen de alteraciones en los parámetros medidos en la BC que los individuos del grupo control. Además, en 10 casos con AR se observó WB positivo, frente a la ausencia de registros positivos entre los controles. Debe añadirse que estos casos con detección positiva de anticuerpos anticocleares fueron aquellos en los que el tratamiento inmunomodulador de la enfermedad en algún momento de su curso (9 casos se trataron con corticoides y uno con metotrexato) condicionó la recuperación funcional de la audición.

De la valoración aislada de los 194 pacientes con AR, separándolos según presentaran hipoacusia o no, se pudo obtener nuevos datos. Ni la media de edad ni la duración media de la enfermedad mostraron diferencias de consideración. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con la BC y el WB positivos resultó significativamente mayor en el subgrupo de enfermos hipoacúsicos que en el de normoacúsicos. Pese a ello, el volumen de pacientes con FR positivo y el valor medio de la VSG no evidenciaron diferencias estadísticamente significativas, aunque siempre con mayor tendencia a la desviación de la normalidad entre los hipoacúsicos.

Clínicamente, la AR que aquejaban los pacientes con hipoacusia relacionada presentó unos índices de discapacidad funcional HAQ y de evaluación del dolor por EVA más bajos que en los casos de AR normoacúsicos, si bien el número medio de articulaciones tumefactas y dolorosas resultó mayor entre los sujetos con hipoacusia. El indicador DAS de actividad de la enfermedad fue, en definitiva, superior en casos de AR con hipoacusia, aunque este parámetro no resultó estadísticamente significativo (tabla III).

Comparando las variables cuantitativas indicadoras de la actividad clínica de la AR y el porcentaje de pérdida au-

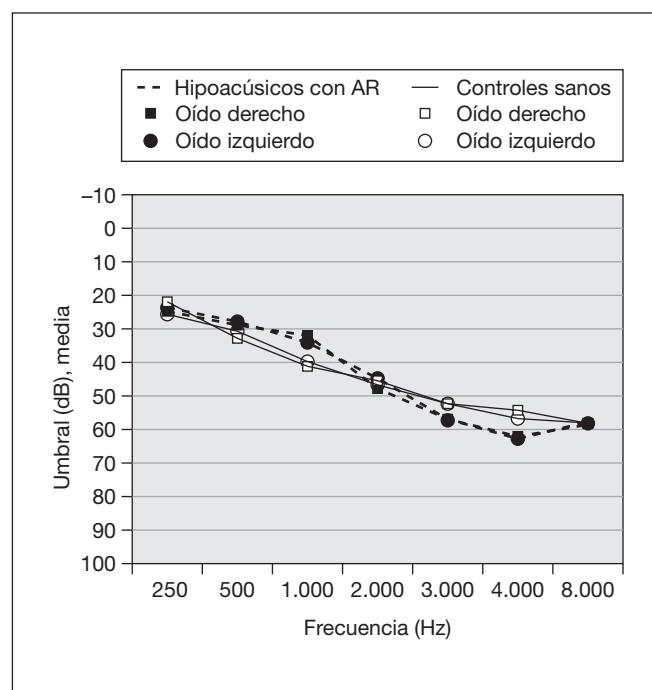


Figura 1. Umbrales medios de la vía aérea obtenidos de los 83 sujetos hipoacúsicos con artritis reumatoide (AR) y los 17 sujetos del grupo de controles sanos.

ditiva biaural detectado, no fue posible obtener ecuaciones de recta de regresión lineal con un coeficiente R válido. Ello resultó así cuando el grado de hipoacusia se correlacionó con la edad del paciente, la duración de la enfermedad, el índice de discapacidad HAQ, la EVA, el número de articulaciones dolorosas o tumefactas y, finalmente, el indicador de actividad de la enfermedad DAS. De la misma comparación con el número de parámetros alterados en la BC de cada paciente con AR e hipoacusia, se obtuvo una tendencia no significativa, con $y = 0,078x + 0,37$ y $R = 0,7539$, aunque el acercamiento más acusado a una relación con significación estadística lo ofreció el valor de la VSG, que se representa en la figura 2.

Tabla III. Análisis comparativo de los casos de artritis reumatoide con y sin hipoacusia

	Pacientes con AR e hipoacusia (n = 83; 166 oídos)	Pacientes con AR y normoacusia (n = 111; 222 oídos)
Umbral VA en 250 Hz	24,8 ± 11,6 dB HL	12,4 ± 8,5 dB HL ^a
Umbral en 500 Hz	29,5 ± 10,9 dB HL	15,3 ± 6,0 dB HL ^a
Umbral en 1.000 Hz	34,8 ± 11,3 dB HL	14,8 ± 7,1 dB HL ^a
Umbral en 2.000 Hz	46,4 ± 15,7 dB HL	17,9 ± 6,2 dB HL ^a
Umbral en 3.000 Hz	57,7 ± 12,6 dB HL	21,3 ± 7,3 dB HL ^a
Umbral en 4.000 Hz	63,1 ± 17,3 dB HL	26,6 ± 7,2 dB HL ^a
Umbral en 8.000 Hz	59,0 ± 17,3 dB HL	31,2 ± 8,9 dB HL ^a
Edad	40,6 ± 9,2 años	40,4 ± 9,9 años
Duración de la enfermedad	6,4 ± 3,4 años	7,1 ± 4,2 años
Pacientes con BC +	24 (28,9 %)	22 (19,8 %) ^a
Pacientes con FR +	71 (85,5 %)	81 (72,9 %)
Pacientes con WB +	10 (12,0 %)	1 (0,9 %) ^b
VSG	33,0 ± 15,8 mm	26,9 ± 21,2 mm
Índice HAQ	1,07 ± 0,50	1,35 ± 0,72 ^b
Índice EVA	2,16 ± 1,42	2,65 ± 1,62
Articulaciones tumefactas	7,9 ± 3,9	6,1 ± 4,4 ^b
Índice de Ritchie	3,7 ± 4,9	3,2 ± 4,0
Actividad media de la enfermedad (índice DAS)	3,6 ± 2,7	3,1 ± 2,8
Pacientes con índice DAS > 3,7	27 (32,5 %)	29 (26,1 %)

^ap < 0,001. ^bp < 0,01.

Los pacientes con hipoacusia registrada mostraron más alteraciones en la batería de criba (BC) y en el Western blot (WB). Además, presentaron un mayor número de articulaciones afectas y un indicador de actividad de enfermedad más elevado que los sujetos con AR sin hipoacusia.

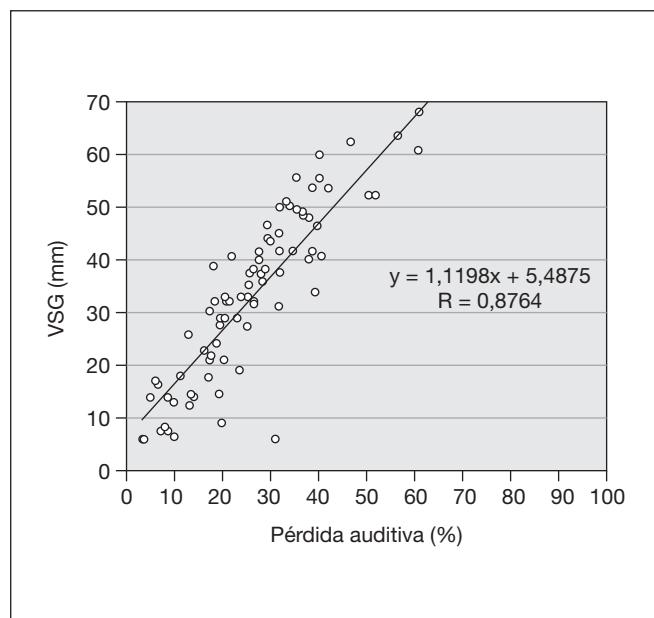


Figura 2. Recta de regresión lineal y ecuación obtenida de la comparación entre valores de la velocidad de sedimentación globular (VSG) de los pacientes con artritis reumatoide e hipoacusia y el grado de pérdida biaural registrado.

DISCUSIÓN

La AR, junto con el lupus eritematoso sistémico (LES), probablemente sea la enfermedad modelo de afección sistémica en el contexto de un trastorno inmunomedido con patogenia autoinmunitaria. De hecho, aunque 5 de los 7 criterios diagnósticos del trastorno hacen referencia a la alteración articular (rigidez, poliartritis, afección de las manos, simetría simultánea y alteraciones radiológicas), la alteración multiorgánica recoge un potencial derrame pericárdico en el 50 % de los casos, nódulos subcutáneos en el 20 % y pleuritis, polineuropatía, vasculitis, nefropatía amiloidótica y síndrome de Felty (asociación con neutropenia y esplenomegalia)⁹⁻¹¹. La afección otorrinolaringea más conocida es la artritis cricoaritenoidea, más por lo característica que por lo frecuente⁹. Las alteraciones sensoriales más comúnmente reconocidas afectan a la vista, con descripción frecuente de episcleritis, queratoconjuntivitis seca, endoftalmitis y glaucoma, y pueden generar ceguera.

Los grandes tratados que describen la enfermedad no acostumbran comentar la hipoacusia en pacientes con AR. Sin embargo, es un hecho reconocido que en ellos tiene una prevalencia mayor que en otros grupos poblacionales. A tal efecto, la bibliografía revisada emplea un arsenal diagnós-

tico de pruebas laberínticas limitado al estudio de pruebas de discriminación conversacional, audiometría tonal limitar y timpanometría¹²⁻¹⁶.

El resultado de estas revisiones muestra un predominio de la hipoacusia neurosensorial (HNS). Ozcan et al¹⁶ apreciaban un 70,2 % de individuos con hipoacusia en su grupo de 37 pacientes con AR (frente al 17,1 % de los controles), y en concreto en un 59,4 % había un descenso significativo de los umbrales de la vía ósea audiométrica. Raut et al¹³ detectaron hasta un 72,2 % de pacientes hipoacúsicos entre 35 sujetos con AR (frente al 39,2 % de los controles), con un 60 % de casos con HNS. En el grupo de Magaro, con 20 pacientes, el porcentaje de hipoacusia era del 55 %¹⁵, del 36,1 % en los 42 casos presentados por Takatsu et al¹⁷ y del 25,2 % de los 20 pacientes de Kakani et al¹⁸. Nuestros resultados, con el 42,7 % (frente al 15,9 % de los controles; $p < 0,001$), se ubican en el punto medio de los demás grupos, aunque presentan el volumen de estudio más amplio de todos los ofrecidos. Además, el número de pacientes con AR que mostraron en su registro audiométrico un umbral en la vía aérea superior a 30 dB HL en más de dos frecuencias estudiadas fue 132 (el 68 frente al 66 % de los controles, sin significación estadística).

El hallazgo de componente transmisional no es general. Nuestro grupo sólo detectó un 4 % de hipoacusias de transmisión (HT) pura o mixta. Sólo Ozcan et al, con un 24,3 % de casos con hipoacusia mixta, y Raut et al, con un 17,1 %, encuentran cifras significativas. Ambas series no coinciden en encontrar la causa última de ello: hiperlaxitud del mecanismo transductor o discontinuidad en la cadena osicular^{13,16}. La mayor parte de los autores no encuentran casos con HT ni observan modificaciones en la presión en el oído medio cuando se estudia el timpanograma y los reflejos estapediales^{12,14,17,19}. Colletti et al²⁰ no aprecian, mediante timpanometría multifrecuencia, empeoramiento en la conducción, pero no descartan la afección de las diartrodias de la cadena y atribuyen esa preservación auditiva a una compensación del oído medio, que eleva las presiones estáticas de caja.

El estudio de Halligan et al²¹, sobre 29 pacientes en 2006, concluye en la ausencia de diferencias significativas en el deterioro auditivo respecto a un grupo control sano y equiparado en edad y sexo. Esos autores identifican un 59 % de casos con elevación en el umbral de al menos alguna frecuencia, frente al 47 % de los controles. Referido a oídos afectos, las diferencias se amplían en un 52 y un 38 % respectivamente. La hipoacusia más frecuentemente detectada en su estudio entre sujetos con AR es la HNS (45 %), con un 14 % de HT mixta o pura. Estos porcentajes, sin embargo, sí se distancian al comparar modificaciones en los reflejos acústicos o en el nivel conversacional, que son más ligeramente acusadas entre los casos. Además, los cuestionarios sobre pérdida subjetiva de audición y sensación de inestabilidad resultan significativamente más alterados entre los casos, circunstancia que esos autores atribuyen más al grado de actividad de la enfermedad DAS. El registro de otoemisiones acústicas y el timpanograma son similares en ambos grupos. Quizá la inclusión en este grupo de estudio de pacientes con edades inferiores a las exigidas en sus criterios de inclusión (no < 40 años ni > 70) hu-

biera podido aproximar resultados con respecto a los hallazgos de nuestro grupo, en el que la media de edad de nuestros 194 casos fue de $40,3 \pm 9,6$ años. No es descartable un sesgo por presbiacusia o comorbilidad entre los sujetos mayores de 55 años y los controles de este reciente y completo estudio.

Sea como fuere, la documentación de HNS en pacientes con AR debería dirigirse más a la posibilidad de predecirla, controlarla o incluso revertirla, superando el limitado esfuerzo de su descripción. Una primera dirección en este sentido la ofrece el ejercicio de correlación que de la gravedad de la hipoacusia efectúan algunos autores con diferentes circunstancias clínicas que envuelven a la AR. Los resultados hasta la fecha no son esperanzadores. Takatsu et al¹⁷ detectan correlaciones estadísticamente significativas entre el grado de pérdida auditiva y la elevación en la VSG y las concentraciones plasmáticas de interleucina 6 y metaloproteinasa 3, mientras que Magaro et al¹⁵ las observan al comparar la hipoacusia con la actividad de la enfermedad y la seropositividad del FR. Nuestro grupo no encuentra significación estadística alguna resultante de la comparación de la enfermedad con características clínicas de la AR (número de articulaciones afectas), grado de actividad de la enfermedad ni parámetros analíticos que la caractericen, en la misma línea que otros autores^{18,19}. Sí llaman la atención coeficientes de correlación R altos, aunque no estadísticamente significativos, al considerar las ecuaciones de las rectas de regresión obtenidas al comparar las variables cuantitativas porcentaje de hipoacusia con valor de la VSG y número de pruebas alteradas en la BC.

Esta BC incluye determinaciones con poca sensibilidad en la identificación de sujetos afectos de inmunomediación en el oído interno, pero esbozan el perfil de individuos con un eventual proceso autoinmunitario en activo⁴. Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por su tendencia a la comorbilidad. En enfermedades multiorgánicas de reconocida etiopatogenia inmunomodulada, como la AR o el LES, esta asociación no resulta tan frecuente y a menudo los casos de AR metacrónicos con síndrome de Sjögren, esclerodermia o tiroiditis resultan inusuales. La enfermedad autoinmunitaria del oído interno, descrita por McCabe²² en 1979, no resulta una excepción, y su concomitancia en nuestro volumen poblacional se reduce a 11 casos, el 12 % de los pacientes con AR e hipoacusia y el 5,7 % de los 194 sujetos con AR incluidos en el estudio. Efectivamente, la positividad en el WB predijo la recuperación funcional de la audición únicamente en estos casos⁴, por lo que pudo ofrecer una explicación fisiopatológica.

En el resto de los pacientes con HNS y diagnóstico de AR algunos autores ofrecen poco clarificadores razonamientos de disfunción coclear y recomiendan pruebas de potenciales evocados o audiometría de alta frecuencia^{15,23}. Unos pocos casos han podido ser explicados tras el estudio de imagen mediante resonancia magnética, en la que se aprecia paquimeningitis como causa originaria del deterioro auditivo²⁴, o con la revisión del historial médico, cuando se tiene constancia de que el paciente ha seguido un tratamiento antiartrósico potencialmente ototóxico, como la hidroxicloroquina²⁵.

En cualquier caso, la común aceptación sobre la tendencia a la hipoacusia de los sujetos con AR hace recomendable la realización con carácter preventivo de un estudio audiométrico y, en lo posible, un perfil analítico de inmunomediación que incluya, más allá de FR y VSG, una valoración sobre inmunoglobulinas, complemento y reactantes de fase aguda, en un intento de discriminar un potencial evento inmunomediado en la enfermedad. Una alteración de más de tres pruebas en la BC debería condicionar una identificación más específica como el WB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: Implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum.* 2007;56:399-408.
2. Kahn KL, Maclean CH, Liu H, Rubenstein LZ, Wong AL, Harker JO, et al. The complexity of care for patients with rheumatoid arthritis: Metrics for better understanding chronic disease care. *Med Care.* 2007;45:55-65.
3. Van der Helm-Vannieuw AH, Ie Cessie S, Van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: How to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.* 2007;56:433-40.
4. García Callejo FJ, Corts J, De Paula Vernetta C, Laporta P, Ramírez Sabio J, Marco Algarra J. Estudio de comorbilidad de la hipoacusia neurosensorial y otras enfermedades de patogenia autoinmune. Utilidad de las pruebas de laboratorio. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006;57:28-33.
5. Real Decreto 1971/1999, de 23 de Diciembre, de Procedimiento para el Reconocimiento, Declaración y Clasificación del Grado de Minusvalía (BOE de 26 de enero y 13 de marzo de 2000), Anexo 1A, Capítulo 13. Disponible en: http://noticias.juridicas.com/base_datos/Admin/rd1971-1999.html
6. Moscicki RA, San Martín JE, Quintero CH, Rauch SD, Nadol JB, Bloch KJ. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. *JAMA.* 1994;272:611-6.
7. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature.* 1970;227:680-5.
8. Barnette WN. Western blotting electrophoretic transfer of proteins from sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gels to unmodified nitrocellulose and radiographic detection with antibody and radioiodinated protein A. *Anal Biochem.* 1981;112:195-203.
9. Hampton T. Arthritis clinical trial results revealed. *JAMA.* 2007;297:28-9.
10. Villar Vallano C. Artritis reumatoide. *Salud Rural.* 2004;21:39-41.
11. Ruiz Montesinos M, Hernández Cruz B, Ariza Ariza R, Carmona L, Ballina J, Navarro Sarabia F. Utilización de recursos en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide atendidos en área especializada de reumatología en España. *Reumatol Clin.* 2005;1:142-9.
12. Ozturk A, Yalcin S, Kaygusuz I, Sahin S, Gok U, Karlidag T, et al. High-frequency hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Am J Otolaryngol.* 2004;25:411-7.
13. Raut VV, Cullen J, Catres G. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol.* 2001;30:289-94.
14. Salvinielli F, Cancilleri F, Casale M, Luccarelli V, Di Poco V, D'Ascanio L, et al. Hearing thresholds in patients affected by rheumatoid arthritis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004;29:75-9.
15. Magaro M, Solí A, Altomonte L, Mirone L, Corvino G, Di Girolamo S, et al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1990;8:487-90.
16. Ozcan M, Karakus MF, Gunduz OH, Tuncel U, Sahin H. Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2002;22:16-9.
17. Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, Koizuka I. Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Otol Neurotol.* 2005;26:755-61.
18. Kakani RS, Mehra YN, Deodhar SD, Mann SB, Mehta S. Audiovestibular functions in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol.* 1990;19:100-2.
19. Frade C, Martin C. Diagnostic value of the multifrequency tympanometry in active rheumatoid arthritis. *Auris Nasus Larynx.* 1998;25:131-6.
20. Colletti V, Fiorino FG, Bruni L, Biasi D. Middle ear mechanics in subjects with rheumatoid arthritis. *Audiology.* 1997;36:136-46.
21. Halligan CS, Bauch CD, Brey RH, Achenbach SJ, Bamlet WR, McDonald TJ, et al. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *Laryngoscope.* 2006;116:2044-9.
22. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1979;88:585-9.
23. Salvinielli F, D'Ascanio L, Casale M. Staging rheumatoid arthritis: what about otoacoustic emissions? *Acta Otolaryngol.* 2004;124:874-5.
24. Michel F, Scorticati MC, Pikelny R, Zurru C, Gatto EM. Pachymeningeal thickening in rheumatoid arthritis. *Eur Neurol.* 1993;33:397-8.
25. Seckin U, Ozoran K, Ikinciogullari A, Borman P, Bostan EE. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19:203-4.