

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
LA HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL DE ALTAS
FRECUENCIAS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE Y EN EL
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Mar Lasso de la Vega Zamora

Bajo la dirección de los doctores

Joaquín Poch Broto
Juan José López-Moya

Madrid, 2013

Universidad Complutense

Facultad de Medicina

Departamento de Otorrinolaringología



Prevalencia y factores de riesgo asociados a la hipoacusia neurosensorial de altas frecuencias en la Artritis Reumatoide y en el Lupus Eritematoso Sistémico.

TESIS DOCTORAL

Mar Lasso de la Vega Zamora

Madrid, 2012

*a Tomás, mi pareja y amigo
a mis hijos David y Nacho, mi alegría
a mis padres que siempre estuvieron orgullosos de mí*

AGRADECIMIENTOS

A mis Directores de tesis:

- *Dr. Poch Broto por participar en este proyecto.*
- *Dr. López Moya por su ilusión y ayuda en el desarrollo y finalización de la tesis.*

A mi Director de Departamento:

- *Dr. Pablo Gil Loyzaga que tras compartir con él años de investigación siempre me animó a realizar una tesis doctoral.*

Al Dr. Crespo por su profesionalidad y apoyo, y a todo el Servicio de Reumatología, que me ayudaron en la recogida de pacientes y en el conocimiento de las dos enfermedades.

A la Dra. Aniana Oliet Pala del Servicio de Nefrología, que me ayudó en la recogida de pacientes con Lupus eritematoso sistémico.

A mi compañero el Dr. José Carlos Casqueiro que me ayudó en el conocimiento del Sistema Operativo Mac OS.

A la enfermera Milagros Jiménez de las consultas de ORL por ayudarme en el uso del instrumental ORL.

Al Servicio de Biblioteca, en especial a Isabel Martínez que me ayudó en la búsqueda y obtención de las referencias bibliográficas.

Al personal de Archivo, que añadió a su trabajo, la obtención de cientos de historias clínicas.

Al Servicio de Informática, en especial a Luis Arrivas, que me ayudó con los programas informáticos.

A GLAXO, en especial a Pedro Pablo Manzano, que me ofreció cursos de formación estadística para desarrollar mi tesis.

A GAES, principalmente a María José Pizarro, que me aportó el instrumental audiológico que precisaba.

A mis compañeros del Servicio de ORL que me apoyaron en esta empresa.

A Tomás, que siempre ha estado ahí para ayudarme, aconsejándome en la lectura de mi tesis y en su presentación. Así como a David y Nacho que sufrieron mis largas horas de trabajo en casa y que siempre me animaron a finalizar mi tesis.

A mi padre, que siempre estuvo orgulloso de mí y le hubiera gustado compartir conmigo este momento, y a mi madre que desde niña me animó siempre a superarme.

ABREVIATURAS

AR	ARTRITIS REUMATOIDE
LES	LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
AT	AUDIOMETRÍA TONAL
AAF	AUDIOMETRÍA DE ALTAS FRECUENCIAS
PEATC	POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO CEREBRAL
PDOEA	PRODUCTOS DE DISTORSIÓN DE OTOEMISIONES ACÚSTICAS
F2	FRECUENCIA F2
OEAT	OTOEMISIONES ACÚSTICAS TRANSITORIAS
RMN	RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
HNS	HIPOACUSIA NEUROSENSORAL
HT	HIPOACUSIA DE TRANSMISIÓN
HM	HIPOACUSIA MIXTA
VSG	VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOMERULAR
PCR	PROTEÍNA C REACTIVA
ANA	ANTICUERPOS ANTINUCLEARES
FR	FACTOR REUMATOIDE
ECA	ENZIMA CONVERTIDOR DE ANGIOTENSINA
ACL	ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA
SS	ANTICUERPOS ANTI-SSA Y ANTI-SSB
MTX	METOTREXATE
AC	ANTICUERPOS
IC	INMUNOCOMPLEJOS
SACL	SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA
MS	MILISEGUNDOS

ÍNDICE

1. RESUMEN	9
1A.- SUMMARY	16
2. INTRODUCCIÓN.....	23
2.1 RECUERDO HISTÓRICO DE LA HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA	23
2.2. ARTRITIS REUMATOIDE	26
2.2.1. Descripción de la artritis reumatoide.....	26
2.2.3. Evaluación clínica, funcional y radiográfica de la AR.....	28
2.2.4. Tratamiento de la AR.....	30
2.2.5. AR e hipoacusia	31
2.3. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	35
2.3.1. Descripción de LES.....	35
2.3.3. Actividad del LES	38
2.3.4. Tratamiento del LES.....	39
2.3.5. LES e hipoacusia	39
2.3.6. LES y Síndrome Antifosfolípido	42
2.4. FÁRMACOS Y OTOTOXICIDAD	43
2.4.1. Salicilatos.....	43
2.4.2. Metotrexate	45
2.4.3. Antipalúdicos.....	46
2.4.4. Control de la ototoxicidad.....	47
2.5. MÉTODOS DE ESTUDIO AUDIOLÓGICO	48
2.5.1. Audiometría tonal liminar (AT)	48
2.5.2. Potenciales auditivos del tronco cerebral (PEATC).....	52
2.5.4. Productos de Distorsión	58
2.6. ESTUDIO INMUNOLÓGICO	61
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	64
3.1. JUSTIFICACIÓN	64
3.2. OBJETIVOS	66
3.2.1. Objetivo principal.....	66
3.2.2. Objetivos secundarios	66
4.- MATERIAL Y MÉTODOS	68
4.1. DISEÑO	68
4.1.1. Lugar de realización del estudio	68
4.1.2. Pacientes	68
4.1.3. Mediciones y variables	70
4.2. MÉTODO	71
4.2.1.-Exploración ORL	73
4.2.2. Métodos audiológicos.....	73
4.2.3. Métodos de laboratorio.....	79
4.2.4. Análisis estadístico.....	80
4.2.5. Búsqueda bibliográfica	83
5. RESULTADOS.....	85
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.	85
5.2. RESULTADOS POR OBJETIVOS	88
5.2.1. Objetivo Principal.	88
5.2.2. Objetivo Secundario I.	97
5.2.3. Objetivo Secundario II.	100
5.2.4. Objetivo Secundario III.	110

5.2.6. Objetivo Secundario V.....	127
5.2.7. Objetivo Secundario VI.....	130
6. DISCUSIÓN	134
6.1. POBLACIÓN CONTROL	134
6.1.1. <i>Parámetros de normalidad auditiva</i>	134
6.2. ARTRITIS REUMATOIDE	138
6.2.1. <i>AT en AR</i>	138
6.2.2. <i>AAF en AR</i>	142
6.2.3. <i>PDOEAs en AR</i>	143
6.2.4. <i>En relación a la duración de la enfermedad con AT, AAF y PDOEAS.</i>	144
6.2.5. <i>En relación a la actividad de la enfermedad con AT, AAF y PDOEAS.</i>	145
6.2.6. <i>En relación a la hipoacusia subjetiva, los acúfenos y el vértigo y la HNS diagnosticada por AT, AAF y PDOEAS.</i>	145
6.2.7. <i>En relación a los años de tratamiento con ototóxicos y la HNS diagnosticada por AT, AAF y PDOEAS</i>	145
6.2.8. <i>En relación a los parámetros inmunológicos y la HNS diagnosticada por AT, AAF y PDOEAS</i> ...	146
6.3. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	147
6.3.1. <i>AT en LES</i>	147
6.3.2. <i>AAF en LES</i>	151
6.3.3. <i>PDOEAS en LES</i>	153
6.3.4. <i>En relación a la duración de la enfermedad y la HNS por AT, AAF y PDOEAs</i>	155
6.3.5. <i>En relación a la actividad de la enfermedad y la HNS por AT, AAF y PDOEAS</i>	155
6.3.6. <i>En relación a la hipoacusiasubjetiva, acúfenos y vértigos y la HNS por AT, AAF y PDOEAS</i>	156
6.3.7. <i>En relación a los años de tratamiento ototóxico y la HNS por AT, AAF y PDOEAS</i>	157
6.3.8. <i>En relación a los parámetros inmunológicos y la HNS por AT, AAF y PDOEAS</i>	157
6.3.9. <i>PEATC en LES y AR</i>	158
6.4. COMPARACIÓN DE AT, AAF Y PDOEAS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	158
7. CONCLUSIÓN	161
8.- BIBLIOGRAFÍA	164

1. RESUMEN

1. RESUMEN

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL DE ALTAS FRECUENCIAS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE Y EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

INTRODUCCIÓN

El interés de la hipoacusia neurosensorial (HNS) en las enfermedades autoinmunes o inmunomediadas, comenzó con McCabe en 1979 que describió la enfermedad autoinmune del oído interno. Esta ha sido objeto de estudio en los últimos 30 años, donde se han desarrollado varias hipótesis etiopatogénicas y buscado test inmunológicos que estuvieran relacionados con la enfermedad.

La artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES) son enfermedades inmunomediadas que presentan una hipoacusia en un porcentaje variable, principalmente de tipo neurosensorial (HNS), aunque se han descrito hipoacusias de transmisión (HT) y mixtas (HM).

La prevalencia de HNS en AR se ha estimado, según la bibliografía revisada, en un rango de 25,2 a 60%. La patogénesis de la HNS no está clara, aunque se relaciona con una posible vasculitis, una neuritis o una alteración inmunológica.

La hipoacusia de transmisión en la AR es menos frecuente que la hipoacusia neurosensorial y está estimada de 4,8 a 14%. Su patogénesis también es desconocida y se postulan dos hipótesis; la primera atribuye la hipoacusia de transmisión a una laxitud de los mecanismos transductores del oído medio y en contraposición, la segunda hipótesis lo relaciona a un aumento de la rigidez del sistema osicular.

La prevalencia de HNS en los pacientes con LES está estimada de 15,6 a 22,5% y hay pocas referencias a casos de hipoacusia de transmisión. La etiología es desconocida, aunque algunos autores sugieren como causa de la hipoacusia un hidrops endolinfático y otros, una vasculitis por depósito de inmunocomplejos (IC) en la pared vascular. No se descarta una posible etiología multifactorial, de reacciones

de hipersensibilidad, depósito de IC, una vasculitis o una acción directa citotóxica o trombocítica en la patogénesis de la lesión.

En la bibliografía revisada hasta la actualidad, la mayoría de los estudios de los pacientes con AR y LES, realizan el diagnóstico de la hipoacusia mediante una audiometría tonal liminar y solo unos pocos estudios realizan una exploración auditiva a frecuencias superiores a 8000Hz.

Pocos autores estudiaron las otoemisiones acústicas en estos pacientes, y principalmente se centraron en las otoemisiones transitorias (OEAT). En solo un estudio consultado, se emplearon los productos de distorsión de otoemisiones acústicas (PDOEA).

El objetivo de este trabajo es valorar la prevalencia real de la HNS en la AR y LES mediante un análisis audiométrico avanzado, basado en Audiometrías de alta frecuencia (AAF), Productos de distorsión de otoemisiones acústicas (PDOEA) y Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC). De esta forma, podremos ampliar el campo de detección de la HNS subclínica e intervenir de forma precoz en la evolución de la hipoacusia en los pacientes con AR y LES.

El estudio de los parámetros inmunológicos mediante los test de laboratorio, se ha realizado durante años sin obtener resultados. En nuestro estudio investigamos nuevos parámetros con el fin de conseguir un indicador de la afectación del oído interno en estos pacientes.

Además, analizaremos el factor de riesgo cócleo/vestibular asociado al tratamiento ototóxico que utilizan estos pacientes para su enfermedad autoinmune. Nos centraremos en los años de exposición a la medicación ototóxica, como los salicilatos, antipalúdicos y el metotrexate.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo transversal, comparativo de casos y controles equiparados en edad y sexo, de 53 pacientes con AR (106 oídos) y 55 pacientes con LES (110 oídos), diagnosticados y tratados en la consulta de Reumatología y

Nefrología del Hospital Severo Ochoa, y un grupo control de 71 pacientes (142 oídos) tomados de forma consecutiva en el área 9 de Madrid, desde enero del 2010 a febrero del 2011.

Se realizó una historia clínica y exploración ORL, excluyendo a aquellos pacientes cuya hipoacusia se pudiera deber a una patología del oído medio, traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Menière, enfermedades metabólicas, enfermedad cardiovascular, exposición a ruido ambiental y al uso de medicamentos ototóxicos diferentes a los empleados en el tratamiento de estas enfermedades.

Métodos audiométricos

Audiometría

El examen otológico inicial se realizó a todos los casos y controles, e incluyó una otoscopia y una evaluación audiológica, mediante una audiometría tonal liminar (AT) con una valoración de las vías óseas y aérea de ambos oídos.

Se estudiaron los tonos puros desde 125Hz a 20KHz, utilizando el audiómetro AC-40 (*Interacoustic*) en cabina insonorizada. En este trabajo nuestra variable principal es la Audiometría de altas frecuencias (AAF), que nos dará información de la audición coclear en estado sintomático y presintomática.

Productos de distorsión de otoemisiones acústicas

Los Productos de Distorsión de Otoemisiones Acústicas (PDOEA) nos informan del estado de la cóclea. Es otro método diagnóstico a completar con las audiometrías de alta frecuencia para la detección subclínica de la hipoacusia neurosensorial.

Utilizamos un equipo *DPOAE20 (Interacoustic)* y realizamos la técnica con el paciente quieto y sentado dentro de una cabina insonorizada. Posteriormente, procedemos a la colocación de una sonda en el oído externo para la prueba. Según protocolo, la equivalencia de los tonos f_1 y f_2 es fijada $f_1/f_2=1,22$ y f_2 con un rango de frecuencia de 1000 a 6000Hz y la intensidad del sonido es de 65dB para L1 y 55dB para L2.

Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

Los Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC) los empleamos para descartar la HNS de origen retrococlear.

Utilizamos un equipo de interacoustic *EP15/EP25* y registramos los potenciales auditivos a la intensidad de 80dB y con un estímulo "click".

En nuestro estudio no valoramos los umbrales auditivos y nos centramos en la morfología de las ondas, las latencias de las ondas I, III y V, así como los intervalos de ondas I-III, I-V y III-V.

Métodos de laboratorio

A toda la población de estudio se le realizó un análisis inmunológico de todos aquellos parámetros que nos muestran actividad inmunológica de AR (PCR, VSG) y de LES (PCR, VSG, C3/C4, ANA, AntiDNA), reactantes de fase aguda (VSG, fibrinógeno, B2 microglobulina, PCR, inmunoglobulinas, ECA), crioglobulinas, anticardiolipinas (aCL), marcadores de subgrupos de la AR (FR, ANA, AntiDNA) y marcadores de subgrupos de LES (SSA, SSB) y anticuerpos antitiroideos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se realizaron con el *SPSS 15 (Statistical Package for the social sciences)*, con el sistema operativo Mac OS (*Macintosh, Apple*). Un *p* válido < 0,05 se consideró significativo. Se han empleado los estadísticos descriptivos cuantitativos (media, mediana, desviación estándar y rango intercuartílico) y cualitativos (frecuencias absolutas y relativas). Para el análisis bivalente se emplearon el *test Chi-cuadrado* o el *test exacto de Fisher* en las variables cualitativas y "*t-student*" o *U de Mann-Whitney* en las cuantitativas. Para controlar las posibles variables de confusión y valorar interacciones se procede a un análisis de regresión logística, ajustando la estimación por los factores de riesgo relacionados tanto con el paciente, la audición o la enfermedad reumatológica, siendo la variable dependiente la presencia de hipoacusia neurosensorial.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes con AR fue 50,5 años (rango intercuartílico 38-59 años) y la relación hombre/mujer (26,4/73,6%). En el LES la mediana de edad fue de 41,5 años (rango intercuartílico 34-53 años) con una relación hombre/mujer (14,5/85,5%). Presentaban síntomas reumatológicos en un 49,1% de los casos y una duración en meses de la enfermedad, con una mediana de 105,5 meses.

La pérdida auditiva fue de carácter neurosensorial y no se hallaron casos de hipoacusia de transmisión o mixta. Registramos una mayor afectación de las frecuencias agudas en la AR, principalmente en los hombres, en comparación con los pacientes con LES.

La HNS fue bilateral y simétrica en la AR (74%) y en el LES (58,3%).

El diagnóstico de HNS fue más elevado con la AAF que con los PDOEA y la AT, tanto en la AR como en el LES.

Se diagnosticó HNS con AAF en AR (69,8%) y en el LES (70%), con PDOEA en AR (58,5%) y en el LES (45,5%) y por AT en AR (43,4%) y en el LES (30,9%).

Se hallaron diferencias significativas de los pacientes con HNS en relación a la edad, sexo, hipoacusia subjetiva y los parámetros inmunológicos PCR, aCL y crioglobulinas séricas, dependiendo del tipo de enfermedad AR o LES.

En nuestro estudio se encontraron relaciones significativas entre la HNS por PDOEA y los años de tratamiento con antipalúdicos, en los pacientes con LES.

CONCLUSIONES

La prevalencia de la HNS en nuestra población de estudio de AR y LES, mediante AAF y de los PDOEA, fue significativamente alta en comparación a la AT. Nuestros resultados confirman la utilidad de estas dos técnicas en el control audiológico de este grupo de pacientes, proporcionándonos la posibilidad de un tratamiento modificador o preventivo de la hipoacusia.

El hecho de obtener relaciones significativas entre los parámetros aCL, PCR y crioglobulinas séricas con el diagnóstico de HNS, necesitará de más estudios para comprobar si son los marcadores reales de hipoacusia en estas dos enfermedades.

La relación significativa entre el tratamiento con antipalúdicos y la HNS mediante PDOEA en los pacientes con LES, justificaría el uso de esta técnica en los pacientes que precisaran dosis elevadas de antipalúdicos para detectar una HNS subclínica.

Palabras clave: hipoacusia, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, audiometría de altas frecuencias, productos de distorsión de ototemisiones acústicas, potenciales de tronco auditivo cerebral, ototóxicos, hipoacusia autoinmune, enfermedad inmunomediada, otoemisiones acústicas, salicilatos, metotrexate, cloroquina, hidroxiclороquina y ototoxicidad.

SUMMARY

1a.- SUMMARY

PREVALENCE AND RISK FACTORS ASSOCIATED WITH A HIGH FREQUENCY SENSORINEURAL HEARING LOSS IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.

INTRODUCTION

The interest of sensorineural hearing loss (SNHL) in immune-mediated or autoimmune diseases began with McCabe in 1979 that described the autoimmune inner ear disease. This has been studied in the past 30 years, when they have been developed several etiopathogenic hypothesis and sought immunological test that were related to the disease.

Rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) are immune-mediated diseases that have a hearing loss in a variable percentage, especially sensorineural (SNHL), although it has been described conductive hearing loss (CHL) and mixed (CM).

The prevalence of SNHL in RA has been estimated, according to the bibliography reviewed, in a range from 25.2 to 60%. The pathogenesis of HNS is unclear, although it relates to a possible vasculitis, a neuritis or an immunological disorder.

Conductive hearing loss in RA is less common than sensorineural hearing loss and it is estimated from 4.8 to 14%. Its pathogenesis is also unknown and two hypotheses are postulated: the first one is attributed to a laxity of the transducers mechanisms of the middle ear and in contrast, the second hypothesis relates to the increased rigidity of the ossicular system.

The prevalence of SNHL in patients with SLE is estimated in 15.6-22.5% and there are few references to cases of conductive hearing loss. The etiology is

unknown, although some authors suggest that the cause is an endolymphatic hydrops and others, a vasculitis by immune complex deposition (IC) in the vessel wall. It is not ruled out a possible multifactorial etiology of hypersensitivity reactions, IC deposition, a vasculitis or a direct cytotoxic action of platelets in the pathogenesis of the lesion.

In the bibliography reviewed to date, most of the studies of patients with RA and SLE, perform the diagnosis of hearing loss by tone audiometry and only a few studies perform a hearing screening at frequencies above 8000 Hz.

Few authors studied otoacoustic emissions in these patients, and most focused on otoacoustic emissions (TEOAE). Just one study consulted used otoacoustic emissions distortion products (DPOAE).

The aim of this study is to assess the real prevalence of SNHL in RA and SLE by an advanced audiometric analysis, based on High Frequency Hearing Test (HFA), distortion products of otoacoustic emissions (DPOAE) and brainstem evoked responses audiometry (BERA). Thus, we could expand the field of detection of subclinical SNHL and intervene as soon as possible in the evolution of hearing loss in patients with RA and SLE.

The study of immunological parameters through laboratory testing has been done for years without results. In our study we'll investigate new parameters in order to get an indication of the involvement of the inner ear in these patients.

In addition, we'll analyze the cochlear/vestibular risk factor associated to the ototoxic treatment that use these patients for autoimmune disease. We will focus on the years of exposure to ototoxic drugs such as salicylates, antimalarials and methotrexate.

MATERIALS AND METHODS

Cross-sectional descriptive study, comparative of cases and controls matched for age and sex of 53 RA patients (106 ears) and 55 SLE patients (110 ears) were diagnosed and treated in the office of Rheumatology and Nephrology of Severo Ochoa Hospital, and a control group of 71 patients (142 ears) taken consecutively in area 9 of Madrid, from January 2010 to February 2011.

It was performed a medical history and ORL examination, excluding those patients whose hearing loss could exist due to ear pathology, head trauma, Meniere's disease, metabolic diseases, cardiovascular disease, exposure to noise and ototoxic medication use different those employed in the treatment of these diseases.

Audiometric methods

Audiometry

The initial otologic examination was performed in all cases and controls, and included an otoscopy and audiological evaluation by a tone audiometry (TA) with an assessment of bone and air pathways from both ears.

We studied pure tones from 125 Hz to 20 KHz, using the audiometer AC-40 (*Interacoustic*) in soundproof booth. In this study, our main variable is the high-frequency audiometry (HFA), which will give us information of cochlear hearing in symptomatic and presymptomatic state.

Distortion product otoacoustic emissions

Otoacoustic Emissions Distortion Products (DPOAE) inform us of the status of the cochlea. It is another diagnostic method to complete the high-frequency audiometry for the detection of subclinical sensorineural hearing loss.

We use a DPOAE20 (*Interacoustic*) equipment and perform the technique with the patient quiet and seated in a soundproof booth. Subsequently, we proceed to the placement of a tube into the outer ear to the test. According to protocol, the equivalence of tones f1 and f2 is fixed $f1/f2 = 1.22$ and f2 with a frequency range of 1000 to 6000 Hz and the intensity of sound is 65 dB for L1 and 55 dB for L2.

Brainstem evoked responses audiometry

We use the brainstem evoked responses audiometry (BERA) to discard the retrocochlear origin SNHL.

We use an EP15/EP25 interacoustic equipment and record the auditory potential to the intensity of 80 dB and with a stimulus "click". We don't take into account hearing thresholds and just study the morphology of the waves, the latencies of waves I, III and V and wave intervals I-III, IV and III-V.

Laboratory methods

The entire study population underwent an immunological analysis of all those parameters that show immunological activity of RA (CRP, ESR) and SLE (CRP, ESR, C3/C4, ANA, antiDNA), acute phase reactants (ESR, fibrinogen, B2 microglobulin, CRP, immunoglobulins, ACE), cryoglobulins, anticardiolipin, markers of subsets of RA (RF, ANA, antiDNA) and markers of subsets of SLE (SSA, SSB) and antithyroid antibodies.

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis were performed using SPSS 15 (*Statistical Package for Social Sciences*) with the Mac OS (Macintosh, Apple). A valid $p < 0.05$ was considered significant. It has been used quantitative descriptive statistics (mean, median, standard deviation and interquartile range) and qualitative (absolute and

relative frequencies). For the bivariate analysis, we used the Chi-square test or Fisher exact test for qualitative variables and "t-student" or Mann-Whitney test for quantitative variables. For controlling the possible confounding variables and assessing interactions, we'll perform a logistic regression analysis, adjusting the estimate for the risk factors related to both, the patient, hearing, or rheumatologic disease, being the dependent variable the presence of sensorineural hearing loss.

RESULTS

The mean age of patients with RA was 50.5 years old (interquartile range 38-59 years) and male/female ratio was 26.4 / 73.6%. In SLE the median age was 41.5 years (interquartile range 34-53 years) with a male /female ratio (14.5 / 85.5%). They present rheumatologic symptoms in 49.1% of the cases and duration of the disease in months, with a median of 105.5 months.

Hearing loss was sensorineural in nature and there were not found cases of conductive or mixed hearing loss. We recorded a greater involvement of the high frequencies in RA, especially in men, compared with patients with SLE.

SNHL was bilateral and symmetrical in RA (74%) and SLE (58.3%).

HNS diagnosis was higher with HFA than with DPOEA and TA, both RA as in SLE.

SNHL was diagnosed with antiphospholipid antibodies in RA (69.8%) and SLE (70%), with DPOEA in RA (58.5%) and SLE (45.5%) and TA in RA (43, 4%) and SLE (30.9%).

Significant differences were found in patients with SNHL in relation to age, sex, subjective deafness and immunological parameters CRP, ACE, aCL and serum cryoglobulins, depending on the type of RA or SLE disease.

Our study found significant relationships between the SNHL by DPOAE and years of treatment with antimalarials drugs in patients with SLE.

CONCLUSIONS

The prevalence of SNHL in our study population of RA and SLE by HFA and DPOAE was significantly higher compared to the TA. Our results confirm the usefulness of these two techniques for audiologic monitoring in this group of patients, allowing us to switch treatment or preventive course of hearing loss.

The fact of generate significant relationships between the parameters aCL, CRP, ACE and serum cryoglobulins with the diagnosis of SNHL will need more studies to check if they are the real markers of hearing loss in both diseases.

The significant relationship between treatment with antimalarials and SNHL by DPOAE in patients with SLE, justify the use of this technique in patients requiring high doses of antimalarials, to detect subclinical SNHL.

Keywords: hearing loss, rheumatoid arthritis, lupus erythematosus, high frequency audiometry, distortion products ototemisiones acoustic auditory brain stem potentials, ototoxic, hearing loss, autoimmune disease, immune-mediated, otoacoustic emissions, salicylates, methotrexate, chloroquine, hydroxychloroquine and ototoxicity

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2.1 RECUERDO HISTÓRICO DE LA HIPOACUSIA INMUNOMEDIADA

La implicación del sistema inmune en la hipoacusia fue descrita por primera vez por Lehnardt en 1950 (1), pero la primera descripción como hipoacusia autoinmune fue presentada en 1979 por McCabe (2), que describe la primera serie de pacientes con hipoacusia neurosensorial progresiva bilateral y unos test inmunológicos alterados, que responde a un tratamiento inmunosupresor (dexametasona y ciclofosfamida). Este trabajo sugiere por primera vez una posible asociación entre hipoacusia neurosensorial y enfermedad autoinmune.

El diagnóstico de la enfermedad inmunomediada, principalmente en su forma aislada, es difícil y se basa en la historia clínica, la respuesta al tratamiento y la exclusión de otras patologías (5). Se han realizado numerosas investigaciones de laboratorio, encontrándose una positividad en la prueba de migración de los linfocitos (6, 7), se han realizado trabajos en modelos de laberintitis autoinmunes dirigidos a mejorar el conocimiento sobre la respuesta inmunológica del oído interno como los de García Berrocal (8), y se ha aplicado la técnica de Western-blot por autores como Harris y Sharp, para demostrar anticuerpos específicos del oído interno (9). A raíz de este último trabajo muchos anticuerpos han sido identificados (10), pero no se han encontrado una pruebas objetivas y precisas para el diagnóstico de la pérdida de audición en la enfermedad inmunomediada aislada (5).

La existencia de una enfermedad aislada autoinmune del oído interno, es discutida por Barna et al., que la considera una enfermedad inmunomediada dentro de un grupo heterogéneo de enfermedades (11). Por lo tanto debemos intentar asegurarnos de si ante nosotros tenemos una enfermedad inmunomediada aislada del oído interno o una sordera autoinmune con una pérdida de audición asociada a enfermedades sistémicas con un sustrato inmunológico.

Numerosos estudios han documentado la relación entre hipoacusia y enfermedades autoinmunes como el síndrome de Cogan (6, 12), granulomatosis de Wegener (13), Lupus eritematoso sistémico (14-16), artritis reumatoide (17, 18), poliarteritis nodosa (19) y arteritis temporal (20).

En los trabajos revisados, la primera referencia a una asociación entre artritis reumatoide y pérdida auditiva fue por Copeman en 1963 (21). En este estudio hace referencia a tres casos en los que un aumento de la actividad de la AR se asoció a hipoacusia y en solo dos casos de tipo de transmisión (HT). Es la primera vez que la hipótesis de una afectación de la articulación incudoestapedial y/o incudomaleolar como causa de la pérdida auditiva, queda reflejada en la literatura. Posteriormente, el uso de la timpanometría multifrecuencia para demostrar la afectación de estas disartrosis (22-24), de impedanciometrías acústicas (25) y el estudio histopatológico para verificar cambios en estas articulaciones (26), no ha conseguido hoy en día aclarar la causa de la hipoacusia de transmisión en la AR.

La descripción de una hipoacusia mixta (HM) es excepcional en los estudios revisados, siendo el trabajo de Ozcan el que observa una mayor frecuencia de HM (10.8%), sugiriendo una posible causa multifactorial de la pérdida auditiva de estos pacientes (27).

En la bibliografía revisada se ha observado una asociación más frecuente entre AR y la HNS (18, 28). El predominio de este tipo de hipoacusia se ha reflejado en estudios como el de Kakani et al., que empleó para verificar la existencia de una posible afectación coclear, las audiometrías tonales, el *ton decay test* y las audiometrías verbales (29); el estudio de Magaro et al., con el uso de audiometrías tonales, timpanometría y Potenciales evocados de tronco auditivo cerebral (PEATC) con resultados de un 55% de HNS (30) o con el empleo de otoemisiones acústicas transitorias (OEAT) por Murdin et al. (31).

En el 2004, el primer trabajo de audiometría de altas frecuencias (AAF) hasta 10KHz, fue realizado por Ozturk. Estudió a 74 pacientes con AR que presentaron una HNS especialmente en las altas frecuencias (32).

Recientemente Dikici (2009), en un estudio de 20 pacientes con AR objetivó un 45% de HNS, tras realizar las pruebas de AT, AAF hasta 16KHz, timpanometría y otoemisiones acústicas transitorias (OEAT). Observa una disminución de las amplitudes de OEAT en los pacientes con AR y aumento de plaquetas. Sugiere como causa de la hipoacusia todas las previamente documentadas por otros autores

y añade una posible hiperviscosidad sanguínea que afectaría la circulación en el oído interno (33).

El trabajo más reciente de AAF (2010) es el realizado por Baradaranfar et al., que en su estudio de 50 pacientes con AR observa una HNS principalmente en la frecuencia 8000Hz. Para este autor, sus resultados confirman que la causa de la hipoacusia es neurosensorial y no neural.

La primera referencia de asociación entre LES y pérdida auditiva, la describe Trofimenko et al. en 1959. En su estudio de 40 pacientes, con LES (29 pacientes) y lupus discoide (11 pacientes), describe 4 pacientes con unos umbrales auditivos entre 40 y 80 dB sin relación con la ototoxicidad, ya que en esos años no se utilizaba terapia inmunosupresora. En este trabajo demostró el autor que los pacientes con LES tenían más probabilidades de tener hipoacusia que los pacientes con lupus discoide, no encontrando una correlación entre la hipoacusia y la edad severidad de la enfermedad (34).

Sheehy en 1980, describe un caso de hipoacusia neurosensorial como primer síntoma de un LES. Más tarde, dos casos más fueron aportados; el caso de una mujer con hipoacusia bilateral de 40 dB y LES, que al año de mantener cada dos semanas un tratamiento de plasmaféresis, normalizó su audición (35) y el primer caso de hipoacusia neurosensorial bilateral y LES, descrito por Caldarelli (16). Ese mismo año (1986) Bowman describe otro estudio de 30 pacientes hospitalizados con la enfermedad activa de LES, donde dos mujeres presentaban una hipoacusia neurosensorial sin causa aparente (14).

Es clara la referencia a lo largo de los años de una asociación entre HNS y LES, con datos clínicos, audiológicos e histopatológicos. Los hallazgos histopatológicos del hueso temporal en los pacientes con LES han sido una pérdida de células del ganglio espiral, con varios grados de pérdida de células ciliadas y la atrofia de la estría vascular (36, 37). Estos autores, Yoon y Sone concluyen que la causa de de estos daños podría ser de origen autoinmune.

Sin embargo, al igual que otros autores previos, los trabajos actuales de Karabulut (38) y Maciaszczyk (39) siguen relacionando el daño coclear con un

posible hidrops endolinfático pero sin poder determinar todavía si la hipoacusia neurosensorial en estos pacientes se debe a la enfermedad autoinmune o a la ototoxicidad que conlleva su tratamiento habitual.

2.2. ARTRITIS REUMATOIDE

2.2.1. Descripción de la artritis reumatoide

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad del tejido conectivo que presenta una artropatía erosiva diseminada asociada a manifestaciones sistémicas (40). Ha sido asociada con neuropatía periférica por compresión medular y enfermedad arterioesclerótica prematura (41).

La AR es la enfermedad autoinmune más frecuente de la población adulta (2-3%), predominando en las mujeres, con una edad de presentación de 35-45 años (42). El Estudio EPISER (*Prevalencia de Enfermedades Reumáticas en la población española*) demuestra que en España, una de cada 200 personas puede padecer AR y puede afectar a personas de cualquier edad y sexo, aunque preferentemente se da en mujeres de 30 a 50 años de edad (en una proporción de 3 a 1). No tiene predilección por raza alguna (43).

Su etiopatogenia es desconocida (44). Investigadores del Instituto del Hospital del Valle d'Hebrón de Barcelona aportan datos clave para el diagnóstico genético de la AR en la población española. Se ha identificado un gen, denominado KLF12, claramente asociado a esta enfermedad y han realizado uno de los primeros estudios mundiales sobre la interacción genética en el caso de la AR. El estudio ha concluido que las personas que son portadoras del gen KLF12 aumentan un 5% su riesgo de padecer esta invalidante enfermedad. A pesar de que falta un largo camino para investigar, este descubrimiento podría ser muy útil como apoyo al diagnóstico de la AR (45).

La AR se caracteriza por una sinovitis inflamatoria crónica, usualmente en las articulaciones periféricas y de forma simétrica (42) y el sustrato de la

patogénesis es una vasculitis con infiltración perivascular de células mononucleares y de células sinoviales (22).

Los hallazgos histopatológicos son unas lesiones en el cartílago articular y erosiones en el hueso, consecuencia de la inflamación de la membrana sinovial. El debilitamiento y la destrucción de los ligamentos, de los tendones y de la cápsula articular, provoca una destrucción articular en estos pacientes (46). A largo plazo, se producen unas deformaciones articulares que son secundarias a la fijación, anquilosis y laxitud articular (22), que llevan al paciente a una incapacidad laboral e incremento de la mortalidad (44).

Además de la afectación articular (rigidez, poliartritis, afección de las manos, simetría simultánea y alteraciones radiológicas), en la AR no nos podemos olvidar del riesgo potencial de un derrame pericárdico en el 50% de los casos, nódulos subcutáneos en el 20% y pleuritis, polineuropatía, vasculitis, nefropatía amiloidótica, Síndrome de Felty (asociación con neutropenia y esplenomegalia), ceguera (40) e incluso puede producir la muerte.

En el campo ORL la afectación más frecuente es en la articulación cricoaritenoidea que fue descrita por primera vez por Copeman y Pearson en 1957 (21, 47). Aún siendo rara de padecer su incidencia está estimada en 13 a 75% en varios estudios (48, 49). El estudio histopatológico mostraba cambios de sinovitis, con erosión del cartílago y fijación y anquilosis de la articulación cricoaritenoidea. Los síntomas en la articulación cricoaritenoidea son la tos y molestias faríngeas. En caso de afectación de la articulación cricoaritenoidea bilateral puede provocar disnea y precisar traqueotomía. Autores como Kumai, estudiando a los pacientes con AR y con una afonía secundaria a la afectación de la articulación cricoaritenoidea, consiguieron, mediante una cirugía de aproximación del aritenoides afectado, la normalización de la voz (48).

La naturaleza y la prevalencia real de la pérdida auditiva de la AR es desconocida. Todos los estudios revisados estiman que la más frecuente es la hipoacusia neurosensorial (HNS) con una prevalencia de 25,2 a 60% (22, 40), con un porcentaje menor de hipoacusia de transmisión (7-10%) y mixta (0-3%) (28).

La patogénesis de la HNS y de transmisión son desconocidas, especulando con una posible causa inmunológica (18, 28, 50, 51) y en una rigidez (22, 50) o laxitud (25) de los mecanismos de transducción del oído medio, respectivamente.

2.2.2. Criterios para la clasificación de la AR (52)

Cuatro o más de los siguientes criterios deben estar presentes para el diagnóstico de la AR, durante al menos seis semanas (46).

1. Rigidez matutina, durante al menos 1 hora.
2. Tumefacción, observada por un médico (OPM) de 3 o más articulaciones simultáneamente.
3. Tumefacción (OPM), de carpo, articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas proximales.
4. Tumefacción articular simétrica (OPM).
5. Cambios radiológicos típicos, en las manos. Deben incluir erosiones o descalcificaciones inequívocas.
6. Nódulos reumatoideos.
7. Factor reumatoide sérico. Por un método que sea positivo en menos del 5% de los controles normales. El FR específico: antipéptido citrulinado anti-CCP.

2.2.3. Evaluación clínica, funcional y radiográfica de la AR.

En la evaluación estandarizada de la AR se recomienda utilizar las siguientes medidas:

- *Actividad:*

- Número de articulaciones dolorosas (*DAT*) y tumefactas (*NAT*).
- Valoración integral de la enfermedad por el paciente y su médico (escala de 0 a 100).
- Reactantes de fase aguda (*VSG, PCR*).

- *Daño estructural:*

Cualquier evaluación radiológica que incluya manos y pies, anualmente durante los primeros 3-4 años de la enfermedad o cuando se inicie tratamiento con algún agente biológico.

- *Función:* El HAQ³⁹ u otros cuestionarios, al menos una vez al año.

La recogida sistemática de las variables recomendadas permite el cálculo de los diferentes índices, que han sido validados para realizar una estimación objetiva de la actividad de la enfermedad: *DAS (Disease Activityscore)* y *DAS28*.

Se basan en cuatro de las seis variables mencionadas previamente: *NAD* y *NAT* (sobre 66/68 o 28 articulaciones respectivamente), *VSG* y evaluación integral de la enfermedad efectuada por el paciente.

Existe una fórmula matemática para calcular el *DAS28*:

$DAS28 = 0,56 (\text{Raíz cuadrada del } n^{\circ} \text{ articulaciones dolorosas}) + 0,28$

$(\text{Raíz cuadrada del } n^{\circ} \text{ articulaciones inflamadas}) + 0,70 (\text{VSG}) + 0,014 (\text{EGP})$

VSG= Velocidad de sedimentación globular.

EGP= Evaluación Global del paciente: entre 0 (muy bien) y 10 (muy mal).

La Sociedad Española de Reumatología (*SER*) define como objetivo terapéutico deseable alcanzar un bajo grado de actividad, definido como un *DAS28* < 3,2 o en defecto, un máximo de 5 articulaciones inflamadas o dolorosas.

Aún así, la AR presenta marcadores inmunológicos que nos hacen sospecharla, como la elevación del Factor Reumatoide (FR), interleucina 2, interferón gamma, factores inhibidores de la migración linfocitaria y de macrófagos, y quimiotáctico de monocitos. Además de hipergammaglobulinemia, hipocomplementenemia, leucocitosis, positividad de autoanticuerpos, aumento de la *VSG* y reactantes de fase aguda que están presentes en los pacientes con hipoacusia autoinmune (40). Siendo ésta una de las razones que apoyan la hipótesis de una posible etiología autoinmune de la AR.

2.2.4. Tratamiento de la AR.

El tratamiento de la AR debe dirigirse a disminuir al mínimo la actividad inflamatoria y evitar la progresión de la lesión estructural articular y sus consecuencias. La artritis reumatoidea generalmente requiere tratamiento de por vida que incluye medicamentos, fisioterapia, ejercicio, educación y posiblemente cirugía.

- MEDICAMENTOS

Aunque los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los corticoides a dosis bajas controladas proporcionan un alivio sintomático, los agentes que en estudios controlados han demostrado capacidad para enlentecer o detener la progresión de la AR son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (*FAME*), entre los que cabe destacar por su eficacia y rapidez de acción el metotrexato (MTX), la sulfasalazina y la leflunomida.

En los últimos años, la demostración de que el tratamiento precoz de la AR con *FAME* ofrece mayores posibilidades de modificar el curso de la enfermedad y mejorar su pronóstico, es considerado un gran avance terapéutico. Por todo ello, un diagnóstico precoz y un tratamiento lo suficientemente intensivo que permita alcanzar los mayores beneficios en el menor tiempo posible, constituyen actualmente el principio del tratamiento de la AR.

Hoy en día, está bien establecida la eficacia de los agentes biológicos, en los pacientes con AR de inicio reciente y en aquellos resistentes a los *FAME*. Los agentes biológicos empleados son: Anti-TNF o Inhibidores del factor de necrosis tumoral (*Adalimumab, Etanercept, Infliximab*), anti-CD20 (*rituximab*), abatacept, IL-6 e IL-1. No obstante, por su alto coste y la todavía limitada información sobre sus posibles efectos secundarios a largo plazo, es necesario evitar su uso indiscriminado. Por ello es aconsejable integrar su uso dentro de una estrategia terapéutica de la enfermedad en general (53).

- CIRUGÍA

Ocasionalmente, se necesita cirugía para corregir las articulaciones que sufrieron daño grave.

- FISIOTERAPIA

Los ejercicios de rango o amplitud de movimiento y los programas indicados por un fisioterapeuta pueden retardar la pérdida de función articular. Algunas veces, se emplean máquinas especiales para aplicar calor profundo o estimulación eléctrica, con el fin de reducir el dolor y mejorar la movilidad articular.

Las técnicas de protección articular, los tratamientos con calor y frío y el uso de férulas o dispositivos ortopédicos para apoyar y alinear las articulaciones, pueden ser muy útiles.

Se recomiendan períodos frecuentes de descanso entre las actividades, así como de 8 a 10 horas de sueño cada noche.

2.2.5. AR e hipoacusia

Se han descrito alteraciones audiovestibulares en muchas enfermedades del tejido conectivo como Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Poliarteritis nodosa, Wegener, Síndrome de Cogan, policondritis recidivante, Síndrome de Sjögren y la arteritis de células gigantes.

La naturaleza y la prevalencia de la hipoacusia en la AR es desconocida (28). Varios estudios han demostrado un aumento de diferentes tipos de hipoacusia, neurosensorial, de transmisión y mixta en pacientes afectados con AR en comparación con pacientes sin esta enfermedad (27, 29, 30, 40, 44, 50, 51, 54).

Existe una clara prevalencia de HNS en los pacientes con AR, estando estimada en un rango de 25,2 a 60%, según los estudios revisados.

Halligan et al., observó en 29 pacientes con AR, una HNS en un 45% frente

al 10% de hipoacusia de transmisión y un 3% de hipoacusia mixta, aún así concluye que no hay diferencias significativas en el deterioro auditivo, respecto a un grupo control sano y equiparado en edad y sexo (28).

Ozcan et al., en 37 pacientes con AR, presentaron hipoacusia un 70,2% de pacientes, de estos un 59,4% con HNS, frente al 17,1% de hipoacusia en los pacientes control (27). Raut et al., detectaron en 35 casos, un 60% con HNS (50).

Kastanioudakjs et al., a 45 pacientes con AR les realizó una audiometría tonal e impedanciometría, con el resultado de un 35,5% de HNS bilateral y simétrica, y una afectación del reflejo acústico en un 10%. No encontró correlación de la hipoacusia con la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, la afectación articular y extra-articular, la presencia de autoanticuerpos y el tratamiento con metotrexate de estos pacientes (18). Tampoco Niey et al, en el 2004 encontró una correlación entre HNS y el curso de la enfermedad (55).

En un estudio de casos/control de Baradaranfar et al., durante dos años (2004-2006), compararon a 50 pacientes con AR con edad y sexo similares a un grupo control. Los test audiométricos mostraron diferencias significativas entre los dos grupos en la frecuencia 8000Hz. La pérdida auditiva fue neurosensorial y no neural (56).

Dikici et al. en el 2009, investigaron la función auditiva en la AR mediante AT, AAF (hasta 16KHz) y OEAT. En un total de 20 pacientes no encontraron diferencias significativas entre los casos y el grupo control con la AT y AAF. En cambio, las OEAT fueron de menor amplitud. En la mayoría de los pacientes con enfermedad de larga duración, nódulos y altas dosis acumulativas de metotrexate, aumentaban los umbrales auditivos y disminuía los valores de OEAT. La inflamación durante el estado activo de la enfermedad y la subsiguiente fibrosis, podría explicar la hipoacusia de transmisión en estos pacientes. Para este autor, en casos de detección precoz de la hipoacusia por OEAT, un tratamiento con vasodilatadores y antioxidantes podría proteger al oído interno (33).

La frecuencia de hipoacusia de transmisión en pacientes con AR parece ser menos común que la HNS (29, 51), con un rango de frecuencia estimada en estos

pacientes de 1,9-14%, según varios autores (31, 49, 54). En un estudio de Bhama et al., en el 2005, en un total de 25 pacientes con AR, 10 presentaron una HNS y solo 3 pacientes con una hipoacusia de transmisión, coincidiendo con otras series en que la AR puede tener los dos tipos de hipoacusia (44).

La patogénesis de la HNS en pacientes con AR no está clara. Aunque se especula con una posible alteración inmunológica de base (28). La presencia de antígenos específicos del oído interno en estos pacientes (8, 57), podrían provocar una lesión neurovascular por depósito de IC y autoreactividad celulomediada (células B y T), no demostrada hasta la fecha. En cambio, sí está claro el aumento de los marcadores de activación de citoquinas en estos pacientes (18, 50, 51).

El uso de los antiinflamatorios e inmunosupresores en el tratamiento de la AR han sido citados como la causa de la HNS (58-60) .

Así, la HNS se explicaría por una vasculitis coclear de las células ciliadas, depósitos inmunes en el oído interno (33), o una neuritis o por efecto ototóxico (18) (33, 59).

La patogénesis de la hipoacusia de transmisión en AR es desconocida (44). La hipoacusia de transmisión para algunos autores se atribuye a la laxitud de los mecanismos transductores del oído medio, es decir, a los mecanismos de respuesta osicular con los cambios de presión estática del aire (24, 25). Autores como Ozturk (32), Savinelli (61) y Takatsu (51) ya observaron modificaciones en la presión del oído medio en pacientes con AR, cuando estudiaron el timpanograma y los reflejos estapediales.

En contraposición, Colletti et al. y Raut et al. sugieren que la causa de la hipoacusia de transmisión es un aumento de la rigidez del sistema osicular (22, 50). Colletti et al, no aprecian mediante timpanometría multifrecuencia, un empeoramiento en la conducción en los pacientes con AR, aunque no pueden descartar que presenten una afectación de la cadena osicular, sabiendo que las articulaciones incudo-estapedial y incudo-maleolar son verdaderas disartrosis (24) y pudieran estar afectadas igual que otras articulaciones en los pacientes con AR. Coletti, sugiere que una vasculitis puede provocar alteración de la circulación del

yunque y provocar una necrosis de su estructura y por tanto una discontinuidad de la cadena (22).

También Reiter sugiere una mayor rigidez del oído medio con o sin disminución de la estabilidad del anclaje de los ligamentos (54).

Dikici en su estudio de los reflejos estapediales ipsilaterales a 1KHz, encontró una diferencia significativa con la población control, con los umbrales más altos. Según el autor, se podría relacionar con una fibrosis de las articulaciones de la cadena osicular y la subsiguiente rigidez. La afectación del reflejo estapedial pudiera ser el primer signo de lesión conductiva (33). También Elwany realiza una timpanometría en 68 pacientes con AR y encuentra rigidez en el 56% de los oídos, usando un tono de 220Hz (62).

Estudios histopatológicos, como el trabajo de Goodwill et al., no encontraron evidencia de alteraciones articulares del oído medio en pacientes con AR (63). En cambio, otro estudio de hueso temporal de una mujer con AR y SS, realizado por Gussen, si objetivó cambios en las articulaciones osiculares incudoestapedial e incudomaleolar, con disolución del disco articular y de la superficie articular, con destrucción del cartílago con colágeno a lo largo de la superficie articular. Estas serían lesiones reumatoideas osiculares y tendrían más relación con la AR que con su SS, con la subsiguiente hipoacusia de transmisión (26).

Muridin estudió a 55 pacientes con AR, menores de 50 años, mediante audiometría tonal convencional, otoemisiones acústicas transitorias (OEAT) y estudio reumatológico, incluyendo duración de la enfermedad y actividad de la AR (DAS28). La prevalencia de hipoacusia subjetiva fue de un 29,9%, estando afectados las frecuencias bajas y medias (250Hz a 2KHz). Las OEAT estaban ausentes en 15 a 84%. No encontró relación entre los umbrales auditivos y los marcadores de actividad de la enfermedad y otros parámetros reumatológicos. Aconseja control a estos pacientes y debido a la ausencia de OEAT, utilizarlas para ayudar a un diagnóstico precoz de una hipoacusia subclínica (31).

En conclusión, son muchos los estudios realizados que han llevado a varias hipótesis. Aún no está clara la patogénesis de la hipoacusia neurosensorial, de

transmisión y mixta en la AR. La presencia de la hipoacusia mixta puede ser una causa multifocal (27). Solo hay que esperar a que los futuros estudios de investigación nos ayuden a conocer mejor esta enfermedad.

2.3. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

2.3.1. Descripción de LES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica y multisistémica. Esta enfermedad puede afectar inicialmente a un solo órgano y menos frecuentemente comenzar con enfermedad sistémica. Aunque todos los órganos son susceptibles de ser afectados por la enfermedad a lo largo de su evolución, con característicos periodos de actividad e inactividad.

Es el prototipo de enfermedad por inmunocomplejos que puede afectar en un 50% al Sistema Nervioso Central (SNC) y producir neuropatías craneales (14, 16).

La enfermedad afecta a más de 5 millones de personas en todo el mundo, un 90% mujeres (9/1). La prevalencia es aproximadamente de 130/100.000 habitantes. En EEUU, los americanos africanos, los hispanos y asiáticos son los más frecuentemente afectados (64).

En España, según estimaciones de la Federación Española de Lupus, viven entre 20.000 y 30.000 enfermos. Puede presentarse a cualquier edad, pero aparece con mayor frecuencia entre los 10 y 50 años de edad. Según el CSIC (Consejo superior de Investigaciones Científicas) las personas de raza negra y las asiáticas resultan afectadas con más frecuencia que las personas de otras razas.

La etiopatogenia es desconocida. El componente genético de la enfermedad se ha observado en múltiples estudios familiares, y se cree que se debe a mutaciones que afectan a diversas células del sistema inmunitario (65), pero hoy en día no está del todo demostrado. Los genes que en mayor medida se han asociado

al LES son los que forman parte del Sistema principal de histocompatibilidad (HLA). Existen grandes discrepancias de la asociación HLA y LES entre los diferentes grupos étnicos al igual que se ha descrito para otras enfermedades autoinmunes ligadas al Sistema HLA.

Juan Echevarri describe una asociación genética de la patología renal grave por inmunocomplejos, de un grupo de LES de la población española y el haplotipo extendido HLA (a30 b18 cw5 bff1 c4a3 c4bq0 dr3 dq2), siendo el alelo dq2 definido genéticamente el más fuertemente asociado a esta patología. Sin embargo, otros datos sugieren que genes distintos a HLA parecen estar implicados en la herencia del LES y/o sus manifestaciones en familias (66).

Los altos datos de incidencia de la enfermedad en mujeres, 9 de cada 10 afectados, sugieren así mismo una influencia hormonal en el origen de la patología.

Las manifestaciones clínicas son muy diversas, más habituales incluyen fatiga y dolores en músculos y articulaciones. Aunque los pacientes también pueden experimentar sudoración, mala circulación, fiebre, migrañas, pérdida de pelo o problemas renales. También son frecuentes eritemas permanentes en la cara o la aparición de un puente nasal, síntoma del que deriva el nombre de la enfermedad: lupus, lobo.

2.3.2. Criterios para la clasificación del LES (67)

Para decir que una persona tiene LES se requiere que reúna 4 ó más de estos 11 criterios en serie o simultáneamente, durante cualquiera de los periodos de observación.

1.- *Rash malar*: Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales.

2.- *Rash discoide*: Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares.

3.- *Fotosensibilidad*. Rash cutáneo como resultado de la reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico.

4.- *Úlceras orales*. Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.

5.- *Artritis*. No erosiva en 2 ó más articulaciones periféricas. Caracterizada por:

- hipersensibilidad al tacto dolor a la presión.
- hinchazón.
- derrame articular.

6.-*serositis*.

6.1. Pleuritis:

- Historia de dolor pleurítico o
- roce pleural o
- derrame pleural.

6.2. Pericarditis:

- Documentada por EKG o
- Roce pericárdico o
- Derrame pericárdico.

7.- *Trastornos renales*.

7.1. Proteinuria persistente.

7.2. Cilindros celulares: Eritrocitos, Hb, granulares, tubulares o mixtos.

8.- *Trastornos neurológicos*.

8.1. Convulsiones. En ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas,

8.2. Psicosis. En ausencia de todos los factores descritos en párrafo anterior.

9.- *Trastornos hematológicos.*

- 9.1. Anemia hemolítica con reticulocitosis o
- 9.2. Leucopenia menor de 4000 en 2 ó más ocasiones, o
- 9.3. Linfopenia menor de 1500 en 2 ó más ocasiones, o
- 9.4. Trombocitopenia <100.000 en ausencia de toxicidad medicamentosa.

10.- *Trastornos inmunológicos.*

- 10.1. Células LE positivas, o
- 10.2. Anticuerpos anti-DNA nativo, o
- 10.3. Anticuerpos anti -Sm, o
- 10.4. Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis:
 - por lo menos 6 meses consecutivos.
 - confirmadas por: inmunización Treponema; FTA abs.

11.- *Anticuerpos antinucleares.* Un título anormal de anticuerpos. Antinucleares por inmunofluorescencia o por una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados en el síndrome Lupus inducido.

2.3.3. Actividad del LES

La actividad del LES se evaluó en el servicio de Reumatología según el *índice de Actividad de la Enfermedad 2000 (SLEDAI-2K)*, realizado en la primera visita y luego comparando con las sucesivas consultas. Se define como brote de la enfermedad cuando presentan un aumento de *SLEDAI* > 3. La enfermedad está activa de una forma persistente si tiene un aumento o disminución de *SLEDAI* de hasta 3, y presenta una remisión si tiene una puntuación de 0 *SLEDAI* (68).

En un estudio de Touma et al., se compararon dos índices de actividad del LES; el índice de Actividad de la Enfermedad 2000 (SLEDAI-2K) y el Index (SRI-50),

Concluyó que el índice SRI-50 es confiable para evaluar \geq o = 50% de mejora en la actividad de la enfermedad de lupus (69).

2.3.4. Tratamiento del LES

El LES no tiene cura por el momento. Y su tratamiento se orienta hacia el control de los síntomas, como reducir la inflamación y suprimir la respuesta inmune que caracteriza a la enfermedad.

Las estrategias farmacológicas empleadas en los últimos años, se basan en corticosteroides, antiinflamatorios no esteroideos, inmunosupresores o fármacos contra la malaria (cloroquina, hidroxicloroquina) y tratamientos biológicos. Hoy día el tratamiento de base son los antipalúdicos.

La enfermedad leve que involucra erupción cutánea, dolores de cabeza, fiebre, artritis, pleuresía, pericarditis, requiere poca terapia.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se utilizan para tratar la artritis y la pleuresía, mientras que las cremas que contienen corticosteroides se utilizan para tratar las erupciones de piel. A dosis bajas se emplean corticosteroides para los síntomas cutáneos y artríticos. Se debe usar ropa protectora, gafas de sol y protector solar cuando se está expuesto al sol (70).

Es el caso del micofelonato de mofetilo, un inmunosupresor con varios ensayos clínicos en marcha que parecen avalar su eficacia y menos efectos adversos, o el Rituximab un anticuerpo monoclonal contra la proteína CD20, que se muestra eficaz en diferentes formas de la enfermedad (71).

2.3.5. LES e hipoacusia

Varias enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Wegener y la Poliarteritis nodosa, en ocasiones presentan una hipoacusia de transmisión y en otras como el Lupus Eritematoso sistémico, la Policondritis recidivante, la Arteritis de células gigantes y el síndrome de Cogan también afectan, no frecuentemente, al

sistema audiovestibular, observándose HNS que afectan principalmente a las altas frecuencias, en comparación con los casos controles (14, 15, 72, 73).

La afectación del sistema auditivo en pacientes con LES se han descrito en la literatura y a menudo es una manifestación inicial de la enfermedad. Kastanioudakis et al, estudió a 43 pacientes con LES, mediante audiometría tonal liminar, audioverbales e impedanciometría y no encontró la causa del daño coclear. Al igual que otros autores, la HNS fue un síntoma inicial de la enfermedad, con un 21.5% (8 casos) de HNS y solo un paciente (2.63%) con hipoacusia de transmisión. No observó diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con hipoacusia y los controles, respecto a la edad, duración de la enfermedad, manifestaciones clínicas, perfil inmunológico y el tratamiento (72).

La prevalencia de HNS en los pacientes con LES está estimada un 15,6-22,5% (72, 73).

Revisando el trabajo de Bowman et al. de 30 pacientes con LES hospitalizados por exacerbación de la enfermedad, un 8% presentaron en las audiometrías tonales, una pérdida auditiva en ausencia de otras causas. La pérdida auditiva no tenía correlación con la edad, el sexo, actividad de la enfermedad, test de laboratorio o alteración de los síntomas en el LES (14).

En una proporción más elevada, Andopoulos et al. estudió a 40 pacientes con LES y a un grupo control entre 16 y 69 años de edad. Evaluó la audición mediante audiometría tonal liminar (125-8000Hz) e impedanciometría. La actividad del LES se analizó por la presencia de vasculitis, afectación del sistema nervioso, afectación renal grave y niveles séricos de anticuerpos anti-ADN y anticuerpos C3 y C4. Como resultado encontró un 57.5% de pacientes con pérdida auditiva, con una disminución de la agudeza auditiva estadísticamente significativa en las frecuencias bajas (125-500Hz), en los casos de LES entre 16 y 59 años de edad en comparación con el grupo control. En el primer grupo de pacientes jóvenes (16-29) la pérdida auditiva fue similar, pero en frecuencias altas. No se encontró correlación entre estas alteraciones y cualquier parámetro de la enfermedad subyacente. Para este autor, el hecho de la pérdida en altas frecuencias en los jóvenes, es un indicio de

envejecimiento prematuro del oído interno. Por el contrario, la disminución de la agudeza auditiva en las frecuencias bajas se produce en todos los grupos (a excepción de los pacientes de edad avanzada: (60-69), lo que pudiera indicar una hidropesía vestibular subclínica. Esto podría explicarse por un proceso autoinmune en el oído interno en los pacientes con LES (15).

Un estudio de HNS asintomática realizado a 31 mujeres con LES y 25 controles, con otoscopia y audiometría, Roverano et al. observó un 70% con pérdida auditiva, presentando el 66% una HNS de altas frecuencias bilateral y simétrica y solo un paciente con una hipoacusia de transmisión. No encontró correlación entre la presencia de hipoacusia asintomática y el tratamiento con hidroxicloroquina, así como con la actividad del LES (74). Este porcentaje de HNS disminuye hasta en un 21% en el estudio de Karatas et al. de 28 pacientes, que confirma la necesidad de un estudio audiológico a todos los pacientes con LES (75).

En los estudios de Gomides de 45 mujeres con LES, en un 15.6% (7 mujeres) diagnosticó HNS media-moderada y unilateral, en su mayoría. No observó una correlación entre la pérdida auditiva y las manifestaciones clínicas, variables de laboratorio y la actividad de la enfermedad. Los pacientes con LES presentaron un vértigo (31.1%), acúfenos (44.4%), hipoacusia (20%) y plenitud de oído (31.1%). Este autor concluye en su estudio que las manifestaciones auditivas son frecuentes en el LES y la HNS puede ocurrir en muchos casos, sugiriendo un adecuado estudio auditivo en los pacientes con LES (73).

El LES es una enfermedad mediada por inmunocomplejos (IC) y estos han sido encontrados en el hidrops endolinfático en los trabajos de Hsu et al. (76). Este autor sugiere que la presencia de un depósito de IC en la estra vascular o en el saco endolinfático, podría provocar una interferencia en la absorción y producción de endolinfa, con la consiguiente hipoacusia para las frecuencias bajas, apoyando la hipótesis de Andonopoulos.

Otra hipótesis de la etiología de la HNS en el LES es referida por Compadretti et al., y se basa en la vasculitis por depósito de IC en la pared vascular,

que puede lesionar la estría vascular, el ligamento espiral y la arteria auditiva interna coclear (77). Calderelli et al, creen que la causa son los microinfartos en capilares y arteriolas dentro del hueso temporal (16). También Yoon et al. afirma que la vasculitis provocaría una atrofia del órgano de Corti y por tanto, una HNS (37).

Un estudio histopatológico de Sone et al. de 14 temporales de pacientes con LES, demostró una pérdida de células ciliadas, atrofia de la estría vascular y lesión del ganglio espiral, confirmando la lesión del oído interno. Para este autor, las reacciones de hipersensibilidad, el depósito de complejo autoinmunes, la vasculitis o una acción directa citotóxica o trombocítica podría envolver la patogénesis de la lesión. Aún así, concluye que todos estos hallazgos no aclaran la causa autoinmune de daño coclear en estos pacientes (36).

2.3.6. LES y Síndrome Antifosfolípido

El LES es una enfermedad de origen desconocido que altera los tejidos por depósito de anticuerpos y de inmunocomplejos. Puede asociarse al síndrome de anticuerpos anticardiolipina o antifosfolípidos, que consiste en una enfermedad con trombosis vasculares recurrentes y trombocitopenia, asociado a un test anticardiolipinas persistentes positivos (77).

La HNS aguda es un síntoma raro del LES. Es más frecuente asociada al síndrome de anticuerpos anticardiolipina o antifosfolípidos (SACL). La incidencia de ACLS en pacientes con LES no está clara, con una variabilidad de 18 a 86% de los casos (78). Autores como Tumiaty et al., si demuestran una correlación entre presencia de anticuerpos anticardiolipina e HNS (79).

Desafortunadamente, lo raro de la HNS en el LES dificulta conocer la verdadera asociación con ACL. Autores como Hishasi (80), Vyse (81) y Green (82) encuentran una correlación entre el LES y el síndrome Antifosfolípido (SACL).

La relación entre la HNS y los títulos altos de IgG de anticardiolipina, la refiere Hishasi que aporta un caso de LES con títulos positivos de IgG y negativos

de IgM (80) y considera que la trombosis es la causa de la hipoacusia. Harris et al, sugieren que la presencia de IgG puede ser un test específico de la trombosis en el SACL (83).

Green et al. hace referencia a un caso de un hombre joven con una hipoacusia aguda unilateral, como primera manifestación de LES. El paciente también tenía anticuerpos anticardiolipinas positivos y presentaba otras manifestaciones trombóticas compatibles con el síndrome antifosfolípidos. Este caso refuerza la unión de anticuerpos anticardiolipina e HNS. Para el autor, si el inmunosupresor fracasase podría considerar el uso de un tratamiento anticoagulante. Aún así, se necesitan más estudios para aclarar esta relación de LES y SACL (82).

Compadretti et al, describe el caso de una mujer joven con LES y anticuerpos anticardiolipina positivos, que presentaba una HNS aguda unilateral. El hecho de ser una hipoacusia brusca, apoyaría la hipótesis de que la trombosis aguda fuera la causa del daño auditivo. El tratamiento con terapia osmótica en la paciente, consiguió una normalización auditiva al año del inicio de los síntomas (77).

Sin embargo, otros autores como Roverano et al. no encontraron una correlación entre la presencia de hipoacusia asintomática y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (74).

Después de 30 años se sigue sin encontrar la causa de la pérdida auditiva en los síndromes inmunomediados como el LES. Considerando factores como la actividad de la enfermedad, la historia clínica individual, los tratamientos seguidos y su asociación con el ACLS, hoy en día todavía no se ha aclarado la patogénesis de la hipoacusia.

2.4. FÁRMACOS Y OTOTOXICIDAD

2.4.1. Salicilatos

En numerosos estudios, se ha comprobado que grandes dosis de salicilatos afectaban al sistema auditivo, provocando una pérdida auditiva y acúfenos.

El primer autor que describió la ototoxicidad transitoria de los salicilatos, fue un químico italiano llamado Cesare Bertagnini (*Revista Il Nuovo Cimento*, 1855), aunque para otros autores, el primero fue Muller en 1877.

Autores como Myers e al., relacionaron la pérdida de audición en los seres humanos con la concentración de salicilatos en sangre. Los pacientes con niveles en sangre de 20 a 50 mg/dL pueden tener pérdida auditiva de 30 dB (84). En otros estudios, como los realizados por Day et al., con concentraciones más bajas de salicilatos en sangre (11 mg/dl), ya observaron una pérdida auditiva de 12 dB. Parece existir así una relación lineal entre la pérdida de la audición (85) y las concentraciones libres de los salicilatos, en un rango de 10 a 30 dB del umbral auditivo.

Según McCabe, los salicilatos producen una lesión en la cóclea que origina la pérdida de audición (86). En los estudios de Peleg et al., los salicilatos producen una alteración de la función de una proteína motora (prestina), de las células ciliadas externas provocando una HNS reversible (87).

En contraposición, los estudios histopatológicos de Deer et al., en 1982, de los huesos temporales de pacientes con una hipoacusia documentada después de recibir los salicilatos, no muestran importantes daños en las células ciliadas o en la estría vascular (88). Tampoco los trabajos de Falk et al., demostraron una lesión en las células del ganglio espiral o vaina de mielina del octavo nervio craneal (89).

En un estudio de Yong-Soo et al., en chinchillas, el tratamiento con salicilatos de 300mg/Kg vía intraperitoneal, seguido de 200mg/KG vía subcutánea, provocaba una moderada hipoacusia reversible (registrada mediante los PEATC), asociada a un descenso de los niveles de prostaglandina y a un incremento en los niveles de leucotrienos en la perilinfa (90).

Años después en el 2010, los estudios de Sharon G. et al., defienden que los salicilatos inducen cambios bioquímicos y electrofisiológicos en la membrana de las células ciliadas externas y una vasoconstricción microvascular auditiva, posiblemente mediada por la actividad de las prostanglandinas (91).

Estudios recientes mediante la realización de DPOEAs en humanos tras la toma de salicilatos, Apama Rao et al. (2010) registró una reducción de la generación de emisiones otoacústicas en la cóclea, por afectación de la estructura fina de los PDOEAs y de sus componentes. La estructura fina se debe a la interacción de dos principales componente procedentes de diferentes lugares de la cóclea. Uno de los componentes se genera a partir de la superposición máxima de las ondas que viajan, generadas por las dos primarias y se le atribuye a la distorsión no lineal (componente no lineal). Este es el componente más estable tras la toma de salicilatos, aunque se reduce con tonos primarios de alta intensidad. El otro componente es el de reflexión (lineal), que se presenta predominantemente en la región tonotópica del producto de distorsión y es más vulnerable a los salicilatos, reduciéndose principalmente con los tonos primarios de baja intensidad (92). Para Janssen et al, la afectación de las células ciliadas externas está clara por la afectación de los DPOEA (93).

En humanos, las altas dosis de salicilatos también pueden producir acúfenos, según los estudios de Boettcher et al. (94), coincidiendo con Day et al., que observó que los acúfenos aumentaban de forma continua con el aumento en el plasma de las concentraciones de salicilatos, con valores superiores a 40 a 320 mg/dl (85).

Según la bibliografía revisada, parece que el ácido acetilsalicílico (salicilato) puede causar pérdida de audición reversible, aunque la causa se desconoce todavía.

2.4.2. Metotrexate

El metotrexate es frecuentemente utilizado en el tratamiento de la AR, solo o combinado con otros medicamentos. La causa del abandono del tratamiento se suele deber más a sus efectos tóxicos que a su ineficacia. Los efectos secundarios más frecuentes suelen ser hepatotoxicidad y problemas gastrointestinales., toxicidad pulmonar y pancitopenia.

La ototoxicidad cocleovestibular del Metotrexate (mtx) ha sido descrita como un posible efecto secundario al uso de éste citostático(95, 96). Sin embargo, se han

realizado estudios como los de Katchamart et al., que confirman que la monoterapia con mtx disminuía la toxicidad, en comparación con la combinación de mtx y sulfasalazina e hidroxicloroquina. No hay descritos efectos ototóxicos con el uso de sulfasalazina o leflunomida tomados de forma aislada (97).

2.4.3. Antipalúdicos

La quinina es una droga alcaloide que se utiliza para tratar la malaria. La toxicidad que puede manifestar la quinina incluye la sordera, vértigo, acúfenos, dolor de cabeza, pérdida de la visión y náuseas.

En los trabajos de Koegel, un 20% de los pacientes con tratamientos prolongados con antipalúdicos, presentan una pérdida de audición en altas frecuencias (4000Hz), pero la pérdida de la audición puede ser reversible (98). Para Miller et al., si la pérdida auditiva se produce dentro de las frecuencias conversacionales, puede ser permanente(99).

En estudios con animales; Alvan et al. observaron que con mayores concentraciones de quinina en sangre, mayor era la pérdida auditiva (100) y Lee et al., tras inyectar por vía intramuscular una sola dosis de quinina (150 mg/kg) encontró una elevación del umbral de la respuesta auditiva cerebral reversible de 20 dB, con cambios similares si la quinina se aplicaba directamente en la ventana redonda (101).

Al igual que las referencias a las pérdidas auditivas por el uso de quinina, también se ha relacionado con la aparición de acúfenos (102).

La cloroquina es un fármaco aminoquinolina inicialmente utilizado para tratar la malaria. En la década de 1950 comenzó a ser utilizado para tratar la artritis reumatoide. Está químicamente relacionada con la quinina. Ambas sustancias pueden ser ototóxicas de forma reversible si se detecta a tiempo la pérdida auditiva con los PEATC. Suspendiendo el tratamiento con cloroquina y administrando esteroides y expansores de plasma puede ser reversible la hipoacusia (60).

La hidroxicloroquina es también un compuesto de quinolina utilizados para

tratar la AR y el LES. Rara vez causa ototoxicidad. El primer caso documentado fue de un adulto que tras cinco meses de tratamiento con hidroxicloroquina presentó una HNS reversible (59). Otros dos casos de adultos con LES presentaron una HNS permanente (103).

Tabla 1. Fármacos ototóxicos empleados en la AR y LES

Familia de compuestos	AGENTE	AFECCIÓN
SALICILATOS	Acido acetil salicílico	Cóclea
ANTIPALÚDICOS	Quinina Cloroquina Hidroxicloroquina	Cóclea y/o vestibular
CITOSTÁTICOS	Metotrexate	Cóclea y/o vestibular

2.4.4. Control de la ototoxicidad

El seguimiento audiométrico de la ototoxicidad depende del riesgo de pérdida auditiva con el tratamiento.

Se puede emplear una audiometría tonal, que según la dosis de tratamiento puede ser semanal o mensual. El uso de AAF puede ayudar a controlar la eficacia de los protocolos de protección (104). También los PEATC nos ayudan en la detección de la pérdida auditiva, ante el riesgo de ototoxicidad (60).

Las pruebas de otoemisiones acústicas OEAT y DPOAEs, parecen ser más sensibles y superiores a la audiometría de tonos puros, para la detección de pérdida de audición precoz en el control de la ototoxicidad, valorando las altas frecuencias en pocos minutos. Estudios clínicos confirman la estrecha relación entre las

otoemisiones y la ototoxicidad(92, 95)

2.5. MÉTODOS DE ESTUDIO AUDIOLÓGICO

2.5.1. Audiometría tonal liminar (AT)

2.5.1.1. Concepto

El oído tiene un umbral de audición distinto para cada frecuencia. Nosotros podemos estudiar la audición a nivel del umbral (liminar) o por encima de él (supraliminar), así como emplear sonidos (tonos) o palabras (verbal).

La audiometría de tonos puros es una prueba de evaluación cualitativa y cuantitativa de la audición. Es un método de exploración electrónico que permite cuantificar las pérdidas auditivas para distintas frecuencias.

La realización de la prueba consiste en determinar, mediante el envío de tonos a través del audiómetro, el umbral auditivo para cada frecuencia, entendiendo como "umbral auditivo" la intensidad mínima a la que el paciente percibe el tono puro para la frecuencia estudiada. La técnica se repetirá para cada una de las frecuencias y para cada oído. Los datos se reflejarán en un eje de coordenadas, consignando en las abscisas las frecuencias exploradas en hertzios (Hz) y en las ordenadas las intensidades en decibelios (dB), en un gráfico llamado *audiograma*.

El audiograma actual es un gráfico que muestra la audición en dB en función de frecuencia. En las ordenadas se representa el rango de intensidad entre 10 y 110dB y en las abscisas está el campo frecuencial que se haya dividido en octavas (sonido que tiene el doble número de vibraciones que su inmediato anterior). Los puntos frecuenciales que se toman como referencia de octava son: 1-2-4-8-16-32-64-128-256-512-1024-2048-4096-8192-16384-32768. A efectos de uso práctico se utilizan las frecuencias de: 125-250-500-1000-2000-4000-8000Hz en la audiometría tonal, y en las AAF desde 8000-10000-11200-12500-14000-16000-18000-20000Hz.

Existen dos referencias actuales estandarizadas del nivel auditivo:

- Americana. American Standard Asociation de 1951 (ASA1951).
- Europea. International Standard Organization de Ginebra 1964 (ISO1964).

El nivel ISO parece ser más exacto que el ASA (2), aunque la diferencia entre ambos es de 10 dB (el 0dB del ISO corresponde al 10 del ASA).

Se tiende a utilizar esta última que es más exacta que la primera y que es con la que normalmente vienen calibrados los aparatos comerciales que manejamos.

2.5.1.2.Técnica

La técnica de hacer una audiometría es muy sencilla: primero colocamos los auriculares al paciente para investigar la vía aérea y después colocaremos un vibrador en la mastoides para investigar la vía ósea. Es necesario cumplir unos requisitos:

- El lugar del examen debe ser una cabina insonorizada.
- Tanto la calibración del equipo adecuado como la instrucción del personal que aplique la técnica debe ser la adecuada.
- El paciente debe estar comfortable durante la prueba.

Es importante explicar al paciente el motivo de la prueba, pedirle su colaboración ante cualquier sensación auditiva, levantando la mano o presionando el pulsador durante el tiempo que dure el estímulo. Los auriculares se colocan en el pabellón auditivo, dejan una pequeña cámara de 6 cc de aire que amortigua el sonido en 20 dB, lo cual sensibiliza la vía ósea. Unas cúpulas aurales que se colocan sobre los auriculares aíslan del ruido y disminuyen el porcentaje de vía aérea cruzada.

La audiometría tonal detecta umbrales auditivos y todo lo que se desarrolla arriba de ese umbral es supraliminar. Las variaciones de menos o igual a 10 dB son poco significativas. Se mide como siempre primero el mejor oído, empezamos por

las frecuencias bajas, medias y posteriormente pasando a la frecuencia de 4, 6, y 8 KHz para que el paciente conozca cual será el sonido, luego se baja la intensidad y se asciende hasta que lo perciba. Nunca se debe mantener la intensidad más de 5 segundos ya que puede aparecer el fenómeno de fatiga. Se repite la maniobra con 10, 12, 14, 16, 18 y 20 KHz.

Es aconsejable corroborar siempre el umbral hallado y enmascarar siempre el oído opuesto, especialmente si la diferencia de umbral es mayor o igual a 40 dB. El enmascaramiento o “masking” es un ruido blanco, es decir, la emisión simultánea y con intensidad igual, de todas las frecuencias del espectro. La intensidad que debemos utilizar para el masking, es de 50 a 60 dB sumados al umbral del oído sano.

Se obtiene así una curva que muestra el rendimiento máximo del audiómetro (dB HL), según las frecuencias.

2.5.1.3. Patrones audiométricos

1º.- *Normal*: superposición de vía aérea y ósea, por encima del umbral de 30db.

2º.- *Hipoacusia de transmisión o conductiva*: una vía ósea normal con una vía aérea patológica, no mayor de 60db. La distancia entre ambas curvas se denomina “Gap”.

3º.- *Hipoacusia neurosensorial o de percepción*: Ambas vías con el mismo umbral, pero con pérdida auditiva.

4º.- *Hipoacusia mixta*: es la mezcla de las dos anteriores. Primero existe un Gap, que desaparece en las frecuencias agudas, cuando la pérdida es mayor de 60db.

Podemos clasificar según el rango frecuencial afectado en bajas, medias y altas frecuencias. Conociendo que las ondas acústicas inferiores a los 20 Hz se denominan infrasonidos, las que se encuentran entre los 20 y los 400 Hz son las bajas frecuencias, entre los 400 y 1.600 Hz son las medias frecuencias y entre los

1.600 y los 20.000 Hz son las altas frecuencias (tabla 2). Toda frecuencia superior a los 20.000 Hz se llama ultrasonidos. Las frecuencias conversacionales están entre 500 y 2000Hz.

Tabla 2. Clasificación de las frecuencias.

<i>FRECUENCIAS</i>	<i>Hz</i>
<i>Bajas</i>	125 a <500Hz
<i>Medias</i>	>500 a <2000
<i>Altas</i>	>2000 a 20000Hz

Existen otros parámetros que pueden influir en la audición, como la edad y el sexo. Al respecto, se han realizado varios estudios principalmente de Medicina del Trabajo, donde se aprecia una mayor pérdida auditiva de carácter neurosensorial en los hombres a partir de 60 años, posiblemente secundario a la exposición al ruido en su medio laboral.

La audiometría de las altas frecuencias (AAF) desde 8 a 20KHz sólo explora la vía aérea. Permite explorar la cóclea en su porción más basal y al ser esta su zona más frágil, permite detectar alteraciones auditivas de forma más precoz.

2.5.1.4. Grados de hipoacusia

Según el Bureau International d'Audiophonologie (BIAP), el umbral auditivo en las distintas frecuencias (125-8000Hz) es igual o inferior a 20dB, aunque en la práctica diaria se consideran niveles auditivos normales aquellos inferiores a 30 dB (Tabla 3).

Ante un déficit auditivo, clasificamos el grado de hipoacusia según la intensidad en dB que se precisa para oír, utilizando la media aritmética en las frecuencias de 500, 1000 y 2000Hz (fórmula de Carhart).

Tabla 3. Grados de hipoacusia (BIAP).

GRADO DE HIPOACUSIA (BIAP)	Pérdida en decibelios (dB)
<i>Hipoacusia leve</i>	20-40 dB (en frecuencias conversacionales)
<i>Hipoacusia moderada</i>	40-70 dB
<i>Hipoacusia grave o severa</i>	70-90 dB
<i>Hipoacusia profunda</i>	>90 dB
<i>Cofosis</i>	Ausencia total de audición

2.5.2. Potenciales auditivos del tronco cerebral (PEATC)

2.5.2.1. Concepto

Los Potenciales Evocados Auditivos del Tronco Cerebral (PEATC) tienen el objetivo de investigar si el origen de la lesión es coclear o retrococlear (lesión en el nervio auditivo o en el tronco cerebral). Representan la actividad eléctrica generada por las vías auditivas ascendentes en respuesta a una estimulación repetitiva de las fibras del nervio auditivo y de las vías auditivas ascendentes dentro del tronco cerebral(105). Es la técnica más importante para el estudio objetivo de la audición.

Objetivo: estudiar la respuesta del nervio coclear (VIII), tronco cerebral y corteza auditiva, sin necesidad de la colaboración del paciente.

2.5.2.2. Clasificación de los potenciales auditivos

Existen tres tipos de potenciales evocados auditivos, según su latencia:

1º.- *Potenciales precoces o de latencia temprana* de tronco cerebral (1-10ms)(PEATC). Son los más utilizados y los que emplearemos en nuestro estudio.

2º.- *Potenciales de latencia media* (12-50ms).

3º.- *Potenciales tardíos de larga latencia* (50-500ms).

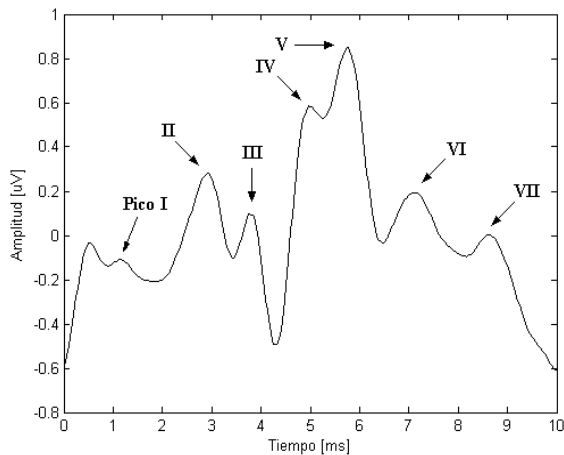
2.5.2.3. Técnica

Para su registro se coloca al paciente tumbado. El estímulo sonoro se administra mediante unos auriculares y desencadena el potencial. La señal es recogida por dos electrodos de superficie colocados a nivel de la mastoides, otro en la mejilla y otro electrodo de tierra en la frente. Los electrodos recogen los puntos por los que pasa este estímulo a través de las distintas estructuras, generando unas ondas. La señal EEG es amplificada y filtrada con una banda comprendida entre 100 y 3.200 Hz. Son necesarias 2.048 sumaciones para tener unos potenciales bien definidos. La señal registrada posee 10 ms. de duración y consiste en una sucesión de picos cuya amplitud generalmente es menor a 1 μ V.

El *click* es el estímulo más utilizado para desencadenar los potenciales evocados. El click es el tipo de estímulo de corta duración que genera respuestas cerebrales sincrónicas y de gran amplitud. Este tipo de estímulo es muy útil a la hora de estudiar el funcionamiento auditivo entre las frecuencia de 1000Hz a 4000 Hz a pesar de su baja especificidad frecuencial.

Desde Jewett, la respuesta evocada auditiva precoz se compone de 7 picos positivos, que se identifican con números romanos desde el I hasta el VII. De éstos, los más importantes son los picos I, III y V (Figura 1) (106, 107).

Figura 1. Morfología de las ondas en el PEATC



La topografía de las diversas ondas es la siguiente:

ONDA I: se origina en las neuronas del primer orden coclear, dentro del órgano de Corti.

ONDA II: se origina en los núcleos cocleares y es cuando la vía auditiva presenta unas fibras contralaterales.

ONDA III: se forma en el complejo olivar superior.

ONDA IV: se origina en el núcleo anterior del lemnisco lateral.

ONDA V: Es una de las más importantes, y procede del tubérculo cuadrigémino posterior o colículo inferior.

ONDA VI: se obtiene del cuerpo geniculado interno.

ONDA VII: procede de las radiaciones que la vía auditiva realiza en la zona tálamo-corticales.

Cuanto mayor es la intensidad del estímulo, más claramente son visibles las ondas, al revés que el umbral auditivo. La primera en aparecer es la onda V.

Se mide también la latencia de aparición de las diferentes ondas, que se comparan con el otro oído, y con unos valores estándar según las diferentes intensidades del estímulo. Igualmente, en la exploración neurofisiológica se mide el intervalo I-III (tiempo de conducción entre el nervio auditivo y los núcleos protuberanciales) y el intervalo III-V (conexiones troncoencefálicas entre núcleos de la protuberancia y del mesencéfalo).

Así, una interpretación acertada de los registros de PEATC es necesaria para conocer los valores de normalidad de la latencia y amplitud de los principales componentes y su relación con las distintas intensidades, así como los valores de los intervalos interondas y las posibles diferencias interaurales.

Los registros de PEATC son sensibles a las características del sujeto, diferencias en los parámetros de estimulación, condiciones de registro, y especialmente a la calibración de la escala de intensidad en dB nHL. Pese a ello, tienen una sensibilidad del 100% y una especificidad del 93%.

En relación al sujeto, las mujeres tienen valores de latencia menores y mayores amplitudes de las ondas III y V (108). Con relación a la edad existen diferencias entre la morfología de los PEATC de recién nacidos y adultos (109)(11, 12, 13). Las ondas II y IV están ausentes en los primeros meses de la vida, estando claramente presentes los componentes I, III y V. Igualmente, los componentes I-III, III-V y I-V están prolongados. Después de los primeros 18 meses a los 2 años de edad la latencia y amplitud de los PEATC son similares a los del adulto.

Con respecto a la estimulación, ésta es una estimulación monoaural. Es la más indicada ya que proporciona una información acerca de las diferencias interaurales y contribuye de forma significativa en el diagnóstico diferencial entre la patología coclear y retrococlear, uno de los objetivos de este estudio.

La polaridad o fase del estímulo puede ser de tres tipos en el caso de los clicks; condensación, rarefacción y alternante. No existe consenso acerca del efecto de la polaridad sobre la latencia o amplitud de los PEATC (110).

El ratio o número de presentaciones del estímulo acústico por unidad de

tiempo es otro parámetro de estimulación que influye en el registro del PEATC. Existe un incremento sistemático en la latencia del componente V, al aumentar la tasa de presentación del estímulo (111).

2.5.2.4. Respuestas patológicas

Descartando las pocas o nulas modificaciones que se obtienen en las hipoacusias de transmisión, como la falta de modificación de los intervalos que separan las ondas y la presencia de un alargamiento de la latencia tras el estímulo, citaremos las respuestas que se obtienen en las hipoacusias neurosensoriales:

1.- *Hipoacusia coclear*: cuando mayor es la pérdida, las latencias tienden a alargarse excesivamente, aumentando el cociente V/I.

2.- *Hipoacusia retrococlear del nervio auditivo*: son las causadas principalmente por los tumores y los potenciales se manifiestan con un alargamiento unilateral de la latencia III/I.

3: *Hipoacusia del Sistema Nervioso Central* : normalmente en estos casos existe una patología asociada y las ondas de los PEATC están deformadas y los registros se centran principalmente en alteraciones de las latencias y amplitud de las ondas.

2.5.3. Otoemisiones acústicas

2.5.3.1. Concepto

En el año 1978, David Kemp del Instituto de Laringología y Otología de Londres (ILO), describe las *otoemisiones acústicas*. Kemp, basó sus investigaciones en los estudios de Gold del año 1940, quien refería que la cóclea era capaz de concentrar la energía sonora.

David Kemp, buscaba investigar las características micromecánicas activadas de la cóclea. Esta emite sonidos que son transmitidos al conducto auditivo externo, donde se pueden registrar y grabar. Este tipo de emisiones o también llamadas ecos cocleares, son las denominadas otoemisiones acústicas (OEA).

Las OEA son señales de baja intensidad originadas en la cóclea normofuncionante, en concreto en las células ciliadas externas, que pueden ser registradas a través de una sonda colocada en el conducto auditivo externo (CAE). Pueden estar producidas mediante un estímulo acústico, o bien aparecer de forma espontánea.

2.5.3.2. Clasificación de las OEA

Se clasifican principalmente en tres tipos:

1.- OEA *espontáneas* (OAE, sOAE): registradas en ausencia de un estímulo previo.

2.- OEA *provocadas* (OEAP): registradas después y durante un estímulo acústico.

Se dividen en:

a) *Transitorias (OEAT) o Transient Evoked Otoacoustic emissions (TEOAE).*

b) *Productos de distorsión (PD o PDOEA) o Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAE) o continuas.*

c) *Estímulo-frecuencia o stimulus Frequency Otoacoustic Emissions (SFOAE).*

Estas OEA no están presentes si la cóclea está dañada. Si el nervio auditivo o la vía nerviosa central auditiva están afectadas, las OEA pueden ser normales durante mucho tiempo, mientras no se altere el oído interno. Hoy día se acepta que las OEA son un fenómeno de actividad coclear ligado a la integridad de la movilidad de las células ciliadas externas (112).

Actualmente, los PDOAE y OEAT se usan como screening auditivo neonatal, monitorización del estado coclear, durante el tratamiento de una sordera súbita, en el seguimiento de la ototoxicidad, para descartar la enfermedad auditiva psicológica y en el diagnóstico diferencial entre afectación coclear y retrococlear (113, 114).

Los PD no son equiparables a los umbrales audiométricos pero son los parámetros de las otoemisiones acústicas (OEA) que guardan mejor relación con la

audiometría tonal liminar o convencional. Presentan una sensibilidad de 91% y especificidad de 85% (115).

2.5.4. Productos de Distorsión

2.5.4.1. Concepto

Los PDOAE son la energía acústica medida en el conducto auditivo externo, generada por el estímulo bitonal continuado de la cóclea ($L1/L2$ dB SPL), cuya frecuencia es conocida como $f1$ y $f2$, siendo mayor $f2$ que $f1$ ($f2/f1=1,22$).

En todas las mediciones de los PD se producen varios productos de distorsión al mismo tiempo en las múltiples frecuencias, según relaciones algebraicas (ej.: $f1-f2$, $2f1-f2$, $2f1-2f2$, $f2-f1$ y así sucesivamente). En los seres humanos el PD en la frecuencia $2f1-f2$ (generalmente detectables) es más constante y da el máximo nivel, por eso es la más utilizada en la clínica (116).

La supuesta ubicación del PD (*generador principal*), está en la región de superposición de las dos ondas que viajan generadas por las dos primarias ($L1$ y $L2$) y se le atribuye una distorsión *no lineal (componente no lineal)*. El PD lleva a una activación coclear adicional en el lugar $2f1-f2$ (*generador secundario*) y se le atribuye una distorsión lineal de la región tonotópica del PD (*componente de reflexión*) (117).

Así, la señal del PD es la suma de dos fuentes (o componentes) intracocleares que interactúan de manera constructiva y destructiva, dependiendo del nivel de PD y la fase. La interacción de los dos principales componentes procedentes de diferentes lugares de la cóclea da lugar a la estructura fina (*FS*) del PD, que si medimos en intervalos pequeños de frecuencias, se registra en el PD-grama como picos y valles (116).

Las PDOEA no indican los umbrales auditivos y su presencia o no reflejan el estado de la cóclea. Se usan como ayuda diagnóstica, principalmente por su posibilidad de detección de lesiones subclínicas, no objetivables en la audiometría convencional y por su característica principal que es su selección frecuencial.

Si no hay daño coclear, deben estar presentes en todos los sujetos que tienen audición por encima de los 50 dB. Usualmente se considera un producto de distorsión normal, si se sitúa dentro de los límites definidos por la media poblacional +/- 2 desviaciones estándar, lo que engloba al 95% de la población.

El PD no se presenta en la patología de tipo conductivo aunque la hipoacusia sea muy leve, ya que precisan para su registro una integridad del oído medio.

2.5.4.2. Técnica

El registro del PD se realiza mediante un otoanalizador del sistema DPOAE20 (*interacoustic*). Es un método incruento, fácil y rápido de obtener datos, sobre el estado del órgano de Corti (118-120)

Las OAE son muy sensibles al ruido ambiental o al ruido electrofisiológico, por tal motivo, el examen debe ser siempre realizado en cabina sonoamortiguada y con pacientes tranquilos y relajados, pero no necesita sedación.

Se coloca una sonda en cada oído. La sonda presenta tres canales: dos para la emisión de tonos primarios y uno de recepción. El resultado son los productos de distorsión, es decir, una energía acústica medida en el conducto auditivo externo, generada como respuesta *no lineal* de la cóclea al estímulo simultáneo de dos tonos puros (*tonos primarios L1 y L2*) de las frecuencias vecinas *f1 y f2*. Se registra en un PD-grama (*por su similitud con el audiograma*) en la pantalla del ordenador.

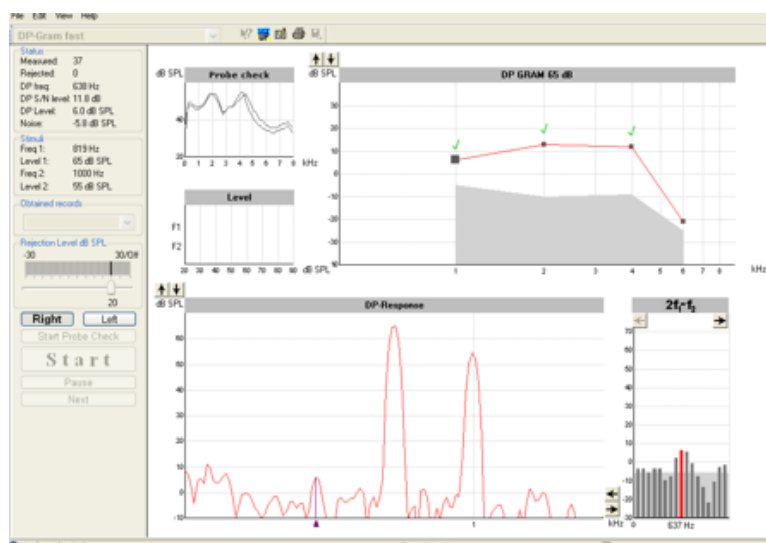
Durante el registro el otoanalizador (DPOAE20) realiza un barrido de frecuencias 500 a 8000Hz, mediante una única estimulación bitonal frecuencial selectiva (a diferencia de por una amplia gama de frecuencias de OEAT). Este barrido frecuencial nos proporciona una intensidad y frecuencia para cada estímulo bitonal coclear, que se refleja en el PDgrama. Los PD no tienen latencia de respuesta, el estímulo y la respuesta son simultáneos, lo que permite emitir estímulos de forma continuada.

La respuesta generada tiene una amplitud de más de 7 dB SPL en relación al ruido de fondo (SN=sonido/ruido) y depende de la relación entre los dos tonos primarios. En poco tiempo, conocemos una respuesta de un fragmento de la cóclea y conoceremos que frecuencias están lesionadas.

PD-GRAMA

Es el gráfico que muestra el resultado de los PD, mediante una línea configurada por la unión de los resultados de frecuencia en hertzios/intensidad en dB SPL. En el PDgrama la intensidad del estímulo es L1=65 y L2=55, variando la frecuencia de los tonos primarios f1 y f2. Las intensidades oscilan entre -10 y 30dB SPL, y las medidas negativas pueden mostrar OEA. Debajo de la línea de respuesta, se presenta un fondo gris que es el ruido de fondo, que nos ayudará a analizar si el PD es válido o no.

Figura 2. PD-GRAMA



Con nuestro otoanalizador se considera un PD válido, cuando su intensidad supera en más de 7 dB SPL el ruido de fondo correspondiente (SN=relación sonido/ruido). En otros trabajos, el PD es válido si supera los 3 dB SPL del ruido de fondo correspondiente (113, 121-123).

El micrófono de la sonda amplía la respuesta, junto al sonido de fondo. El

sistema analiza la intensidad sonora en determinadas frecuencias mediante la suma de las ondas sinusoidales que componen el sonido complejo (ondas sinusoidales de Fourier). El sonido de fondo se determina en una franja de unos 100Hz por encima y debajo del PD. El otoanalizador discrimina el ruido de fondo al realizar las medias aritméticas de las medidas sucesivas del mismo PD.

A diferencia de los OEAT, los PD o PDOEA, cubren un rango de frecuencias de 1-6-8 KHz (OEAT con un rango de frecuencias de 1-4 (-5)KHz) y pueden provocarse con un umbral de 50 dB HL (OEAT con un umbral de 30 dB HL). Estudios de Lonsbury-Marin, confirman que también los PD permiten evaluar más frecuentemente el estado específico coclear que los OEAT (113).

En general, para la rutina diagnóstica del PD se miden intervalos de frecuencias muy separadas. Si la medida de frecuencia corresponde a un punto extremo de la FS (pico o valle en el nivel del PD), puede darnos una fuente de error en la interpretación. Por ello, se ha investigado la manera de suprimir la FS mediante la supresión del generador secundario por un tercer estímulo, cuya frecuencia esté cerca de $2f_1-f_2$. La medición de FS es lenta y solo se utiliza actualmente en la investigación en sujetos con audición normal (124).

2.6. ESTUDIO INMUNOLÓGICO

Se han realizado muchos estudios experimentales con animales y test de laboratorio para ayudarnos a conocer la respuesta inmune del oído interno, sin resultados precisos. Pese a la dificultad de las nuevas técnicas inmunológicas, se ha intentado definir un perfil de hipoacusia inmunomediada basada en la clínica y en las pruebas serológicas no específicas como la VSG, niveles de complemento, IgG, PCR etc.) y en los parámetros específicos inmunológicos. Hoy por hoy, autores como Lobo y García Berrocal, siguen investigando para conseguirlo (5, 125).

Magaro et al., en una revisión de 20 pacientes con AR, encontraron un 55% de HNS que no se correlacionaba significativamente con la actividad de la enfermedad y el factor reumatoide (30).

En una revisión por Lobo et al., de 25 estudios con un total de 679 pacientes con el diagnóstico de hipoacusia inmunomediada (*por datos clínicos y respuesta a los corticoides*), observaron tal heterogeneidad en los resultados que concluyeron que la pérdida de audición inmunomediada dependía de muchos factores. No se pudo calcular la especificidad y sensibilidad de las pruebas diagnósticas utilizadas (5).

García Berrocal en un estudio de 125 pacientes con el diagnóstico de enfermedad inmunomediada, concluyó que los cambios inmunológicos (presencia de ANA y anormalidades en subpoblaciones de las células T), junto con el curso clínico y la respuesta a corticoides puede facilitar el diagnóstico de enfermedad inmunomediada del oído interno, aunque aún no se haya determinado ningún marcador inmunológico específico (57).

En un estudio de García Callejo en el 2007, en 194 pacientes con AR, observaron la prevalencia de hipoacusia neurosensorial en un 42,7%, aconsejando revisiones audiológicas que pudieran dar luz sobre el aspecto inmunomediado de la artritis reumatoide (40).

.El estudio analítico e inmunológico tendría como objetivo encontrar algún factor de riesgo asociado a la hipoacusia en estas enfermedades de base inmunológica.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

3.1. JUSTIFICACIÓN

Las personas con AR y LES, presentan una pérdida auditiva en un porcentaje variable, de 25,2-60% en la AR y de 15,6-22,5% en el LES, según los trabajos revisados (14, 27, 28, 31, 39, 51, 72, 74).

El diagnóstico de hipoacusia se ha realizado en su mayoría, con audiometrías tonales liminares, y en algunos trabajos se han empleado audiometrías de altas frecuencias hasta 16KHz y otoemisiones acústicas (31, 33, 38, 39).

La pérdida auditiva de estos pacientes es generalmente de carácter neurosensorial. Aunque la etiología se desconoce, nuestro propósito en el presente trabajo es intentar conocer más a fondo la relación entre la hipoacusia y las enfermedades reumáticas anteriormente referidas.

Si el índice de hipoacusia obtenido en nuestro trabajo es mayor de lo esperado en otros estudios, podríamos considerar la hipoacusia en estos pacientes como una manifestación más de la enfermedad reumática y no un síntoma de la población general. De esta manera, procederíamos al diagnóstico y seguimiento de la hipoacusia desde el diagnóstico inicial de la AR y LES.

La AAF no se usa de forma habitual en la exploración instrumental de la audición, entre otras razones porque aumenta el tiempo de realización y hasta la actualidad no se ha encontrado justificación en el empleo de esta prueba audiométrica en la rutina clínica diaria.

Si es conocida la utilidad de AAF en el diagnóstico subclínico de la hipoacusia, ya que estas frecuencias son las primeras en afectarse cuando se lesiona el oído interno, aunque el paciente no perciba subjetivamente la pérdida

auditiva (33, 39). Por este motivo, la utilización de esta prueba desde el inicio de la enfermedad reumática, nos puede informar del comienzo de la hipoacusia y con ello ampliar nuestras posibilidades de tratamiento y prevención.

Los PDOEAs es el primero en alterarse cuando se lesionan las células ciliadas externas del oído interno, convirtiéndose así, en una fuente más de información de la posible pérdida auditiva no detectada en estos pacientes(38).

En este trabajo compararemos la utilidad de las dos pruebas para el diagnóstico de la hipoacusia y valoraremos su efectividad y utilidad clínica para incorporarlos a la rutina clínica diagnóstica.

El uso de PEATC en nuestro trabajo, lo justificamos para poder descartar una HNS de origen no coclear.

En la hipoacusia que presentan los pacientes con AR y LES se ha sospechado una posible causa inmunológica propia de la enfermedad reumática de base, pero no se ha podido detectar hasta la actualidad, un marcador inmunológico específico (7, 57, 125).

De la bibliografía consultada al respecto, hemos seleccionado los parámetros de interés, para intentar localizar un posible marcador en relación a la hipoacusia. Esto sería de una gran utilidad, ya que con un simple análisis hemático en estos pacientes, nos podría indicar una posible afectación del oído interno. De esta forma, podríamos además tomar unas medidas preventivas o terapéuticas, que pudieran modificar la evolución de las lesiones incipientes.

En este trabajo pretendemos valorar la incidencia del tratamiento ototóxico a lo largo del tiempo en estos pacientes y si existe una relación significativa con la hipoacusia. En el caso de presentar una pérdida auditiva estos pacientes, debemos coordinarnos con el Servicio de Reumatología para establecer la posibilidad de modificar el tratamiento.

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. Objetivo principal

Calcular la prevalencia de hipoacusia neurosensorial (HNS) de altas frecuencias en los pacientes con AR y LES, comparando con una población control.

3.2.2. Objetivos secundarios

1.- Relación de la hipoacusia por AAF y las características del paciente de estudio.

2.- Examinar el índice de hipoacusia de la población objeto de estudio, obtenido con la audiometría tonal (AT) y su relación con las características del paciente.

3.- Valorar la posible lesión de las células ciliadas externas en la población estudiada mediante el estudio de Productos de distorsión de otoemisiones acústicas (PDOEAs) y en relación con una población control. Estimar la hipoacusia por PDOEAs y las características del paciente.

4.- Proceder a comparar la eficacia de las tres pruebas utilizadas, AT, AAF y PDOEAs para el diagnóstico de hipoacusia.

5.-. Descartar otras etiologías de HNS no cocleares, mediante Potenciales Evocados auditivo de tronco cerebral (PEATC).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO

Estudio descriptivo transversal de una cohorte clínica de base poblacional de pacientes con AR y LES.

4.1.1. Lugar de realización del estudio

El Hospital Severo Ochoa es un hospital público, perteneciente al Sistema Nacional de Salud y está situado en Leganés, en el suroeste de Madrid. Atiende a una población aproximada de 188.000 habitantes y es el 5º municipio de mayor población de la Comunidad de Madrid después de Madrid capital, Móstoles, Alcalá de Henares y Fuenlabrada.

4.1.2. Pacientes

4.1.2.1. Población accesible

Pacientes con el diagnóstico de AR y LES, que han sido atendidos en las consultas de Reumatología y Nefrología del Hospital Severo Ochoa (área 9 de Madrid), desde enero del 2010 a febrero del 2011.

4.1.2.2. Población elegible

Un total de 108 pacientes: 53 pacientes con AR y 55 pacientes con LES, diagnosticados de acuerdo con los criterios de clasificación de la AR (52) y del LES (68), en seguimiento por el Servicio de Reumatología y/o Nefrología del Hospital Severo Ochoa

4.1.2.2.1 Criterios de inclusión

- ambos sexos
- edad: entre 20 y 60 años.

- solo padecen una de las dos enfermedades; AR o LES, pero no su combinación.

4.1.2.2.2. Criterios de exclusión

- Edad: > 60 años.
- Historia familiar de hipoacusia.
- Antecedentes personales de:
 - Enfermedad de oído externo, medio o interno.
 - Cirugía otológica previa.
 - Traumatismo craneoencefálico previo.
 - Malformaciones de cabeza y cuello.
 - Alteraciones metabólicas (diabetes mellitus).
 - Actividades laborales con riesgo de hipoacusia por barotraumatismo.
 - Serología positiva de Lues y HIV.
 - Tratamiento con diuréticos.
 - ACVA (accidente cerebrovascular).
 - Tratamientos previos con quimioterapia o radioterapia.

4.1.2.3. Población control.

Debido a la ausencia de patrones de normalidad en la bibliografía consultada, en referencia a las AAF con el sistema *AC40* y los PDOEAS con el sistema *DPOEAS20*, hemos analizado una población control de 71 pacientes (142 oídos) sin evidencia de hipoacusia, obtenidos de forma consecutiva de la consulta de ORL del Hospital Severo Ochoa (área 9 de Madrid).

La población control se encuentra emparejada en edad y sexo con la población a estudio y no presentaba patología otológica ni enfermedad inmunológica previa.

4.1.3. Mediciones y variables

Con la colaboración del Servicio de Reumatología y de Nefrología del Hospital Severo Ochoa se obtuvo información clínica, a través de un protocolo, de todos los pacientes que fueron atendidos entre enero de 2010 y febrero de 2011. Al final de cada semana se recogían los datos y se revisaban las historias clínicas. Procedimos a registrar las características propias del paciente, así como de su enfermedad y los tratamientos realizados.

4.1.3.1. Variables

Las medidas de todas las variables fue tomada una sola vez, en el momento del estudio de cada paciente y por el mismo investigador para mantener la validez de las mismas.

4.1.3.1.1. Variables demográficas

Se recogieron la edad, sexo y la región geográfica de procedencia.

4.1.3.1.2. Variables relacionadas con la audición

Se analizaron:

- Los umbrales auditivos de ambos oídos en cada paciente, en relación a las frecuencias bajas, medias y altas (hasta 20 KHz), mediante audiometría tonal liminar y de alta frecuencia.
- La amplitud y presencia de las otoemisiones de los Productos de Distorsión de otoemisiones acústicas.
- Las amplitudes de las ondas I, III y V, y sus latencias de los Potenciales evocados de Tronco auditivo cerebral.

4.1.3.1.3. Variables relacionadas con la enfermedad reumatológica

- *Actividad de la enfermedad:* presencia de síntomas reumatológicos.
- *Duración de la enfermedad:* Registramos fecha de nacimiento (mes/año), fecha de diagnóstico (mes/año) y fecha de realización de la prueba de estudio (mes/año).

- *Años de exposición al tratamiento ototóxico*: administración y duración del tratamiento con los medicamentos antipalúdicos (hidroxicloroquina y cloroquina), salicilatos (ácido acetil salicílico) y metotrexate.

- *Resultados de los análisis bioquímico e inmunológico*: VSG, PCR, crioglobulina sérica, ANA, factor reumatoide, ECA, anticardiolipinas (aCL), anticuerpos antitiroideos y SS (SSA y SSB).

4.1.3.1.4. Variables relacionados con la clínica ORL.

La presencia de hipoacusia subjetiva, vértigos y/o inestabilidad y acúfenos en la población de estudio.

4.2. MÉTODO

Una vez seleccionados los pacientes según los criterios de inclusión y exclusión, se registraron las variables de estudio presentes en sus historias clínicas y se les citó en nuestra consulta de ORL para informales de la investigación y el procedimiento (mediante una hoja informativa protocolizada) y posteriormente firmar el consentimiento.

Previamente a su exploración se realiza a cada paciente una anamnesis sobre la presencia de :

- *síntomas auditivos*: hipoacusia (brusca o progresiva), vértigo, acúfenos o plenitud ótica.

- *síntomas reumatológicos*, siguiendo los criterios diagnósticos de AR y LES (cuestionario).

CUESTIONARIO

ANAMNESIS ESTUDIO

NOMBRE.....

Nº HISTORIA.....

ANTECEDENTES FAMILIARES DE HIPOACUSIA: SI/NO

ANTECEDENTES PERSONALES:

- OTITIS MEDIA AGUDA (OMA), CRÓNICA O COLESTEATOMA
- CIRUGÍAS OTOLÓGICAS PREVIAS
- MALFORMACIONES DE OÍDO
- TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO
- TOMA DE MEDICACIÓN OTOTÓXICA (DIURÉTICOS, AMINOGLUCÓSIDOS)
- TRAUMA ACÚSTICO
- ENFERMEDAD METABÓLICA

EXPLORACIÓN ORL: OTOSCOPIA NORMAL : SI/NO

CLÍNICA ACTUAL REUMATOLÓGICA:

- ASINTOMÁTICA
- ARTICULAR
- PIEL
- RAYNAUD
- RIÑON
- PSIQUIATRICA
- HEMATOLÓGICA

TRATAMIENTO ACTUAL	DOSIS	HIPOACUSIA RELACIONADA
---------------------------	--------------	-------------------------------

- | | | |
|---------------------------|--|-------|
| - HIDROXICLOROQUINA | | SI/NO |
| - CLOROQUINA | | SI/NO |
| - METOTREXATE..... | | SI/NO |
| - ADIRO..... | | SI/NO |

SÍNTOMAS ORL

- HIPOACUSIA.....SI/NO
 - INESTABILIDAD.....SI/NO
 - VÉRTIGOS.....SI/NO
 - ACÚFENOS.....SI/NO
-

4.2.1.-Exploración ORL

Se realizó a todos los pacientes una otoscopia, siendo rechazados aquellos que presentaban cualquier alteración del oído externo o medio.

4.2.2. Métodos audiológicos

4.2.2.1.- Audiometría

En todos los casos (108 pacientes) se analizó la audiometría tonal de la vía ósea y aérea mediante tonos puros, desde la frecuencia 125Hz a 20KHZ.

El instrumental empleado fue el sistema *Audiotest 340*, con un audiómetro clínico de Altas Frecuencias Interacoustics - AC40 FF /AC40 (*Interacoustic, Denmark*), en una cabina insonorizada (tabla 4).

Tabla 4. Características técnicas del equipo Equinox 2.0/ AC40.

Audiometer standards	Tone: IEC 60645-1/ANSIs3.6 Type 1; Speech: IEC 60645-2/ANSIs3.6 Type A or A-E
Calibration	AC: ISO389-1, ISO389-2; BC: ISO389-3.
Extended range function	If not activated, the AC output will be limited to 20 dB below maximum output
Input	Tone, Warble Tone, NB, CD1, CD2, Mic1, Mic2, wave file
Masking stimulus	Narrow Band Noise or White Noise or speech Noise
Outputs	AC Left + Right, BC Left + Right, Insert Phone Left + Right, Insert Masking, FF1 and FF2. (Line/power 2x10W/4Ω).
Transducers	TDH39 Audiometric headset, B71 Bone conductor.
Tone presentation	Manual or Reverse. Single or multiple pulses
Storage capacity	Tone audiogram: dB HL, MCL, UCL, binaural, aided
Compatible software	NOAH 3 compatible off the systems, OtoAccess™.

Se recogieron los umbrales auditivos con la audiometría tonal liminar desde 125 a 8000 Hz y posteriormente, se analizaron los umbrales auditivos desde 8000 a 20000 Hz con la audiometría de altas frecuencias (Figuras 3 y 4).

Figura 3. Gráfico de audiometría tonal (AC40)

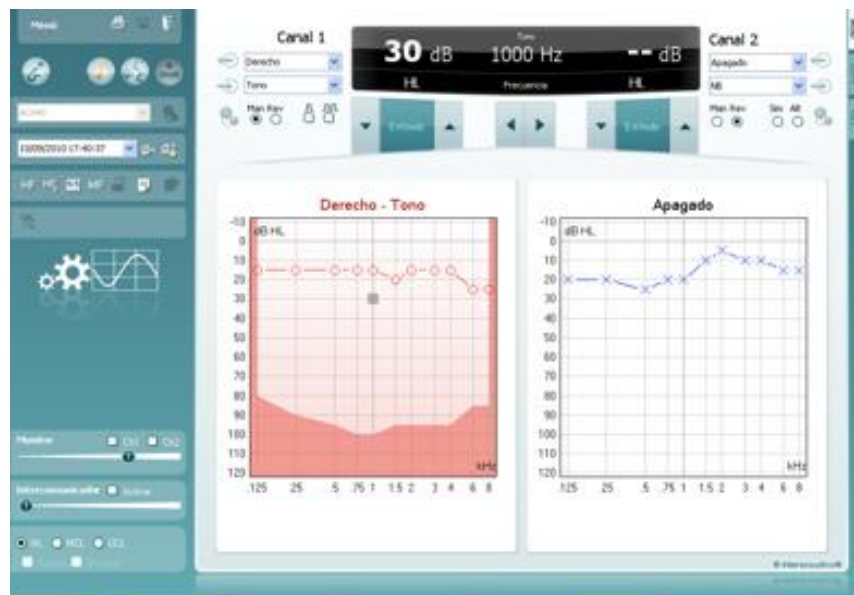
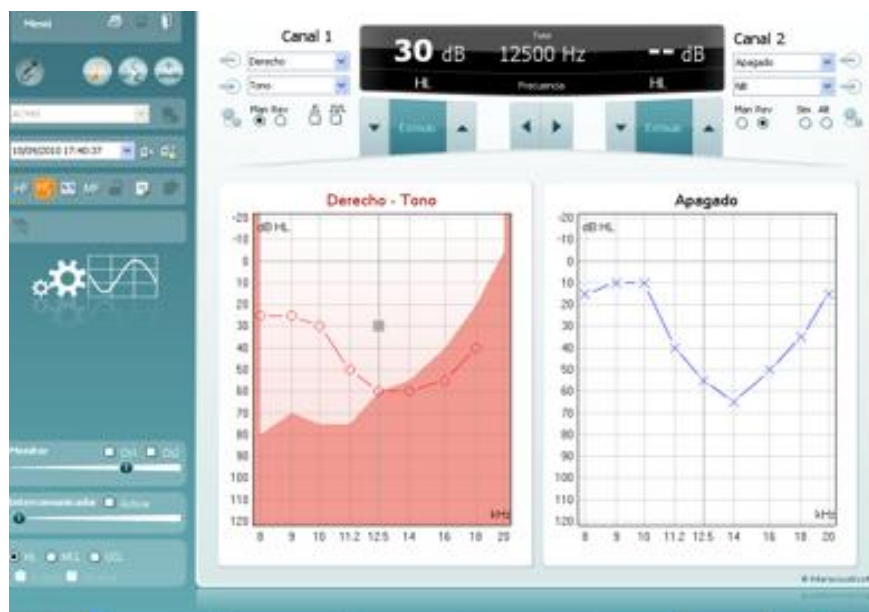


Figura 4. Gráfico de audiometría de altas frecuencias (AC40)



4.2.2.1.1. Definición de hipoacusia por AT y AAF

Patrones de normalidad auditiva

Para establecer los criterios de hipoacusia, previamente obtenemos los valores de normalidad auditiva que presenta el 90% de la población, tanto en AT como en AAF, en base a los resultados del Instituto Nacional de Estadística (INE) que especifican un índice de sordera del 10% en la población normal española.

El punto de corte de la hipoacusia, se establece con la presencia de una o más frecuencias con un umbral superior al prefijado como normal, obtenido de la población control.

4.2.2.2. Productos de distorsión de Otoemisiones Acústicas (PDOEAs)

Se utiliza el módulo *DPOAE20*, que consiste en un paquete clínico completo para la medición de otoemisiones acústicas en la plataforma *ECLIPSE*. El módulo incluye una sonda de alto rendimiento y un *software* para la realización de resultados y emisión de informes de PD (*productos de distorsión*) (Tabla 5).

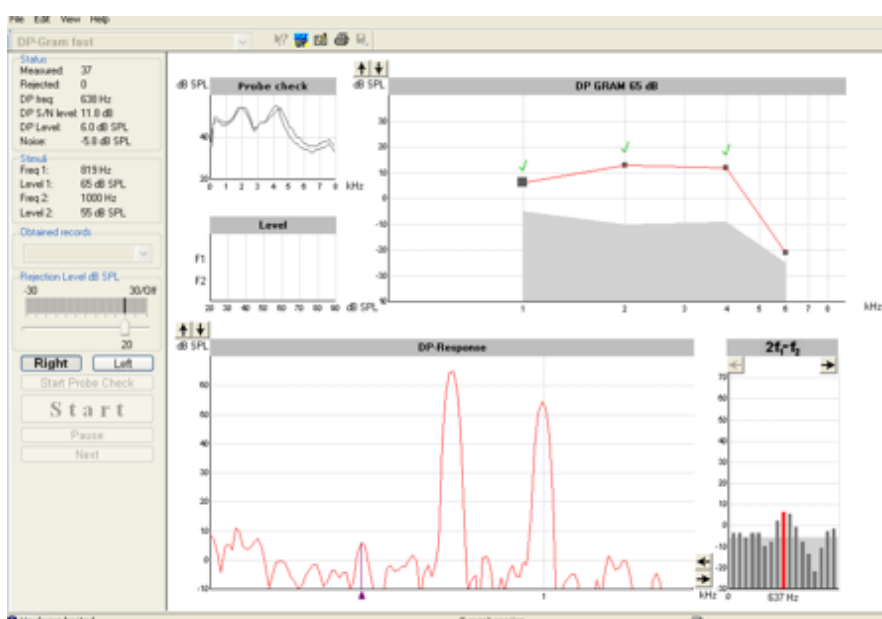
Tabla 5. Características del módulo DPOAE20

Normativas	CEI 60645-3 (audiómetro)
Sonda	Para la medición de OEAET y OEApd. Peso: 3 gramos. Punta de sonda intercambiable
Actualizaciones	Sistema EP15 o EP25 ABR. Sistema de cribado de PEATC ABRIS. DPOAE20/TEOAE25
Estímulo	Rango de frecuencias: de 500 a 8.000 Hz Intervalos de frecuencia: 50 Hz. Nivel: de 30 a 75 dB SPL (70 dB para frecuencias por encima de los 6 KHz) Intervalos de nivel: 1 dB SPL
Registro	Transductor: sonda DPOAE20/TEOAE25 dedicada Duración del análisis: la prueba puede durar de 2seg. a lo que se desee Resolución A/D: 16 bits, resolución 3,7 Hz Sistema de rechazo de artefactos: ajustable: de -30 a 30 dBsPL o desactivado. Aplicable durante la prueba.
Visualizaciones	Criterios de relación señal/ruido: de 1 a 20 dBsPL Ajuste de sonda, con estímulo e intensidad Respuesta Ajuste de nivel
Protocolos automáticos	PDgrama o entrada/salida Pruebas preprogramadas. Otras pruebas programables por el usuario. Indicación de relación S/N superada Temporizador de pruebas con cancelación manual.
Piezas incluidas DPOAE20/TEOAE25	CD de software de DPOAE20 y/o TEOAE25 Sonda de otoemisiones acústicas, completa Caja de moldes para otoemisiones acústicas BET25 Puntas de sonda para neonatos NEOP

El DPOAE20 se suele usar para producir un PD-grama completo, seguido de pruebas de entrada/salida a unas frecuencias determinadas. Si fuera necesario, el PDgrama puede comprobar una frecuencia única y funcionar como una prueba de cribado de 30 segundos (Tabla 6).

En nuestro estudio el Dp-grama se registra a 65 dB, dónde se representa las intensidades del PDOEAS y la presencia de otoemisión o no, y en la zona gris inferior, el ruido de fondo (Figura 5).

Figura 5. Gráfico de los PDOAEs. PD grama.



El ruido de fondo es fundamental para medir los PD y se obtiene por un análisis estadístico incorporado al sistema, que consiste en 2 desviaciones estándar (DS) de la intensidad L (PD), midiéndola a 50 y 100Hz por encima y por debajo de la frecuencia del PD.

Consideramos un PD válido cuando se obtiene una diferencia o SN (señal/ruido) igual o mayor de 7 dB SPL. Podemos obtener PD con presiones sonoras de - 10 a 30dB SPL. En valores inferiores a -10 dB SPL, no se suele registrar una otoemisión.

Tabla 6. Parámetros de registro en gráfico de PD

-
- PD o L: intensidad de los PD en dB SPL.
 - F (PD): frecuencia sonora del PD en Hz.
 - Tonos primarios:
 - Intensidad: L1=65 y L2=55 dB SPL
 - Frecuencia: F1 y F2 en Hz
 - $F(pd)=2f1-f2$
 - $f2/f1=1,22$
 - F2: la frecuencia reflejada en el PDgrama
 - SN o noise : ruido de fondo en dB SPL (2DS).
-

4.2.2.2.1. Definición de hipoacusia por PD

Para el diagnóstico de hipoacusia con PD, utilizamos en nuestro análisis un punto de corte de *ruido de fondo* o SN (*señal/ruido*) igual o mayor de 7 dB SPL, en una o más frecuencias.

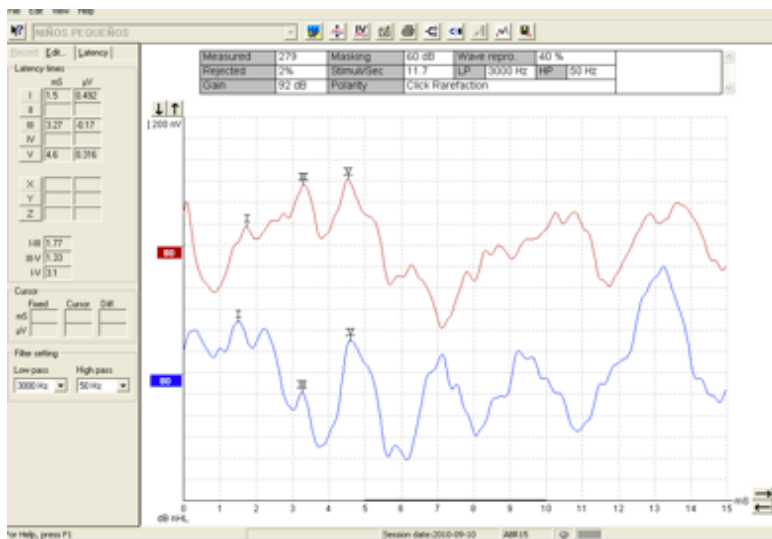
Se han registrado las medias de las amplitudes de las intensidades de los PD en las frecuencias 1000, 2000, 4000 y 6000 Hz. y las hemos comparado con la población control. Posteriormente, procedemos a valorar la presencia o no de otoemisión en el PDgrama.

4.2.2.3. Potenciales Evocados de Tronco Auditivo Cerebral (PEATC).

El paciente está tumbado y relajado en una camilla. El equipo de potenciales evocados EP/15/EP25 es un sistema de dos canales con un registro automático de curvas. Los electrodos utilizados, en conformidad con el Sistema Internacional de Nomenclatura de Electrodos 10-20 fueron; un electrodo activo en el vértex (Cz), la tierra en la frente (Fz) y las referencias del oído izquierdo y derecho en las mastoides (M1 y M2).

El estímulo es un "click" que oye el paciente por los auriculares y los sensores se encargan de recoger la respuesta cerebral de las zonas estimuladas, en forma de ondas (Figura 6).

Figura 6. Gráfico de PEATC.



Registramos las latencias de las ondas I, III y V. Valoramos su morfología, latencia e intervalos entre las ondas I-III, I-V y III-V. No registramos umbrales auditivos y la intensidad de estímulo es siempre a 80 dB (Tabla 7).

Realizamos un análisis estadístico de las medias aritméticas de las latencias por ondas, así como de sus intervalos, y las comparamos con la población control.

Tabla 7. Parámetros de los PEATC.

Parámetros de estimulación y registro de los PEACT EP 15/EP25 (ECLIPSE/interacoustic)

Parámetros de estimulación

Tipo Click: 100 microsg.

Frecuencia de estimulación o ratio: de 0,1 a 80,1 estímulos por segundo.

Dos canales.

Polaridad: Rarefacción

Intensidad: 80 dB NHL

Enmascaramiento: ruido blanco calibrado en SPL

Auriculares Ear Tone 3A ABR, calibrados en un acoplador IEC 711

Parámetros de registro

Tiempo de análisis: de 15 a 900 ms.

Frecuencia de respuesta: > 8000Hz.

CMR ratio: > 115 dB en cualquier frecuencia entre 0,1Hz y 100Hz.

Nº de promediaciones: 1600

Ganancia: selección automática o manual; steps de 6 dB, desde 74 dB a 104 dB

4.2.3. Métodos de laboratorio

A todos los pacientes a estudio con AR y LES se le realizó un estudio analítico actualizado.

~ LABORATORIO

- Hemograma y recuento (leucocitosis y linfocitosis absolutas)
- Bioquímica sérica con perfil hepático.

~ TEST INMUNOLÓGICOS

- FR (*IgM látex fijación, +título ≥ 40*). Puede ser positivo en LES Y AR.
- ANA (*inmunofluorescencia indirecta*). Puede ser positivo en LES Y AR.
- ECA (*célula antiendotelial*).
- Factores del complemento C3 y C4, de interés en LES.
- VSG: reactante de fase aguda en LES Y AR.
- PCR: reactante de fase aguda en LES Y AR.
- Concentraciones totales de IgM, IgG e IgA, de interés en LES y a veces en AR.
- Crioglobulinas séricas, pueden ser positivas en LES.
- Fibrinógeno: reactante de fase aguda en LES.
- Antifosfolípidicos: AC anticardiolipina (aCL) IgM e IgG, específica y más sensible es la Beta 2 glicoproteína, de interés en LES.
- AC antitiroideos. Pueden ser positivos en LES.
- ENA (*antígenos nucleares extraíbles*): AntiSm Anti- Ro/SSA (*por inmuno difusión*), Anti-La/SSB (positivos en Síndrome de Sjögren), nRNP (pueden ser positivos en LES).

Registramos las alteraciones de cada parámetro y su relación con la hipoacusia diagnosticada con AT, AAF y PDOEAS en los pacientes con AR y LES.

4.2.4. Análisis estadístico

Tras la finalización de la recogida de datos e introducción en la base de datos, hemos realizado un proceso de depuración de la base de datos, con el programa SPSS versión 15.0 (*The statistical Package for Social sciences software*) para windows, en el análisis estadístico.

Se ha realizado el estudio descriptivo de todas las variables (Tabla 8) mediante medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico) en el caso de variables cuantitativas y distribución de porcentajes en el caso de cualitativas, comparando los resultados entre los diferentes grupos. Se han realizado las pruebas de normalidad (*con el test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk*) para definir los métodos estadísticos a utilizar.

Realizamos la estimación con intervalos de confianza del 95% de la prevalencia de hipoacusia en la audiometría tonal (umbral >30 dB HL), en audiometría de altas frecuencias (según el umbral auditivo de la población control por cada frecuencia) y en los productos de distorsión ($SN \geq 7\text{dB SPL}$), ajustado por edad y sexos.

La variable edad se dividió por rangos de 20-29, 30-39, 40-49 y 50-60 años en el estudio de audiometrías tonales y de alta frecuencia, y en dos rangos; < 40 y ≥ 40 años, en el estudio de los productos de distorsión.

Tabla 8. Variables analizadas.

Edad de diagnóstico
Sexo
Tipo de enfermedad: AR y LES
Actividad y duración de la enfermedad reumática
Hipoacusia subjetiva
Vértigo y/o inestabilidad
Acúfenos
Años de tratamiento con: - Antipalúdicos, salicilatos, y metotrexate
VSG
PCR
CRIOGLOBULINAS SÉRICAS
ANA
FR
ECA
aCL(anticuerpos anticardiolipinas)
Ac. antitiroideos
SS (SSA-SSB)

La comparación de las variables cualitativas se realizó con el método de *Chi-cuadrado*, a partir de las tablas de contingencia. La diferencia entre porcentajes fue determinado por el test de *Chi-cuadrado* y cuando se vulneraron sus condiciones de aplicabilidad se utilizó el *test exacto de Fisher*, el *t-student test* para medias y la *U-Mann-Whitney* para medianas.

Analizamos el efecto de los posibles factores de riesgo como los años de exposición al tratamiento con medicamentos ototóxicos según cada enfermedad (antipalúdicos, salicilatos y metotrexate) y la duración en años de la enfermedad mediante el empleo de modelos de regresión logística.

Para comparar las tres pruebas AT, AAF y PD en el diagnóstico de hipoacusia, se utilizó el test de *Chi-cuadrado* con una significación estadística $p < 0,05$, el *Índice Kappa o de concordancia* entre las tres pruebas y el *test de McNemar*, para valorar las diferencias entre las pruebas realizadas a un mismo sujeto.

Para la inclusión de las variables en el modelo multivariable de regresión logística se utilizó un valor de la significación estadística de una $p < 0,20$. Posteriormente, mediante el procedimiento de eliminación regresiva ("*backward elimination*") se seleccionó el modelo reducido.

Se utilizó la regresión lineal múltiple para determinar la diferencia en el diagnóstico de hipoacusia con las mismas variables del modelo simplificado de la regresión logística.

Se consideró que hubo significación estadística cuando la p fue menor de 0,05 en el contraste bilateral.

4.2.5. Búsqueda bibliográfica

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: EMBASE, Pubmed, Teseo, IME y MDconsult. En una primera fase revisé toda la bibliografía referente al tema de estudio y en una segunda fase limité la búsqueda a los últimos cinco años. La bibliografía recuperada ha sido analizada con el gestor bibliográfico Bookends.

La estrategia de búsqueda combinaba de términos como: adults, rheumatoid arthritis, systemic lupus erytematosus, antiphospholipid antibody syndrome, autoinmunesensorineural, hearing loss, high frequency, potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC), otoacoustic emissions, product otoacoustic emissions, serological testing, ototoxicity, salicylate, methotrexate, hydroxychloroquine y chloroquine.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

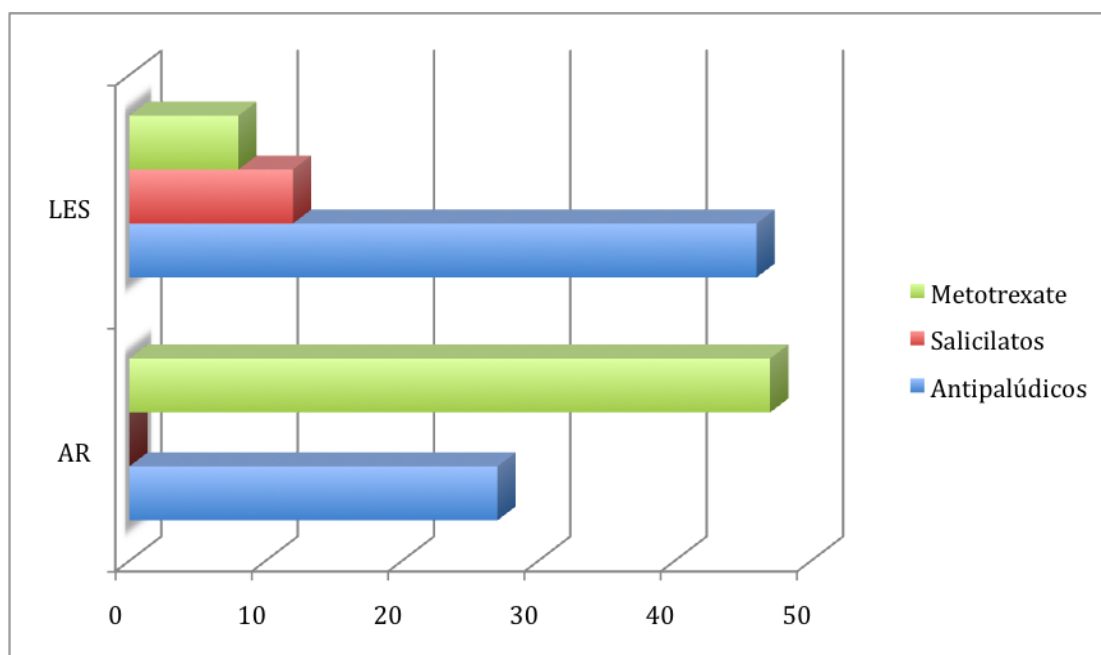
De los 108 pacientes objeto de estudio, estaban diagnosticados de LES un 50,9% (55 pacientes) y de AR un 49,1% (53 pacientes). En el momento del estudio, el 49,1% tenían actividad de la enfermedad con una duración media de 8,8 años (Tabla 9).

Tabla 9. Características basales de la población del estudio

Características	Número	Porcentaje
Sexo		
Hombre	22	20,4%
Mujer	86	79,6%
Edad (años)		
Mediana (RIQ)	44	(34-54)
20-29	10	(9,3)
30-39	37	(34,3)
40-49	20	(18,5)
50-60	41	(38)
Tipo de enfermedad		
AR	53	(49,1)
LES	55	(50,9)
Duración enfermedad (meses) (RIQ)	105,5	(73-155)
Síntomas reumatológicos	53	(49,1)
Hipoacusia clínica	18	(16,7)
Vértigo /inestabilidad	30	(27,8)
Acúfenos	15	(13,9)

Los pacientes estaban bajo tratamiento por su enfermedad autoinmune, predominando el uso de metotrexate (47 pacientes) en AR y de antipalúdicos (46 pacientes) en LES (figura 7).

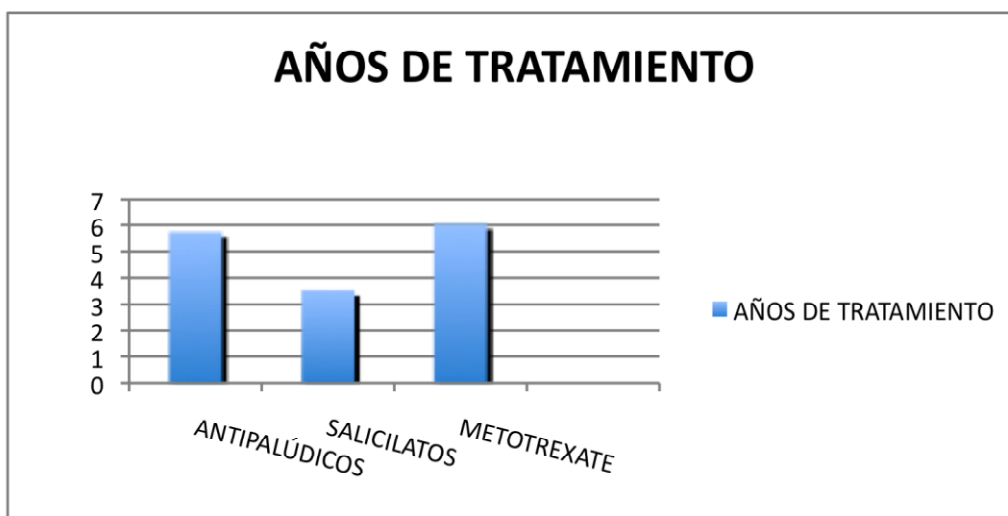
Figura 7. Características de tratamiento de la población de estudio, según tipo de enfermedad autoinmune en número de pacientes tratados (N).



En las historias clínicas revisadas, solo obtuvimos datos fiables de la medicación que se reflejaba correctamente en dosis y tiempo de tratamiento. Por este motivo, en el caso particular de los salicilatos, solo registramos el empleo de ácido acetilsalicílico (AAS) por estos pacientes, ya que el uso de otros AINEs se efectuaba a demanda del paciente y era imposible de conocer con exactitud.

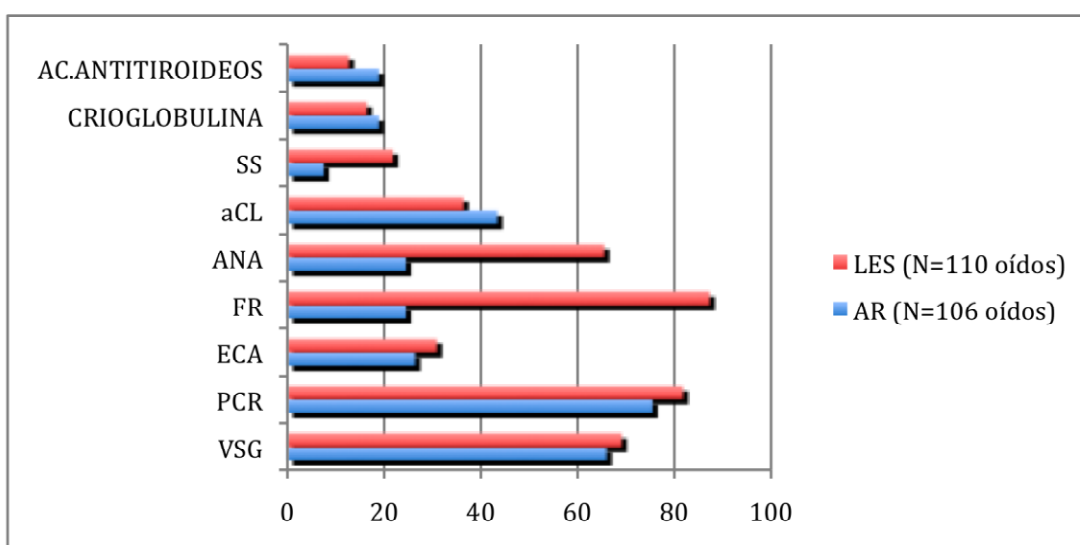
Se analizan los años de exposición a estos medicamentos ototóxicos, para valorar el riesgo de hipoacusia en estos pacientes. Se objetiva un tratamiento más prolongado del metotrexate y los antipalúdicos (6 y 5,74 años, respectivamente), en comparación con el uso de los salicilatos (3,53 años) (figura 8).

Figura 8. Años de tratamiento y medicación ototóxica empleada en la población a estudio (medias aritméticas).



Se realizó una analítica para determinar parámetros inmunológicos en relación con la enfermedad. El resultado fue un predominio de positividad, en más de la mitad de los casos, de los índices de actividad de la enfermedad (VSG y PCR), así como también otros parámetros inmunológicos elevados, principalmente los anticuerpos antinucleares (ANA) y el factor reumatoide (FR) (más frecuentemente positivos en el LES que en la AR) (Figura 9).

Figura 9. Resultados de parámetros analíticos según el tipo de enfermedad.



5.2. RESULTADOS POR OBJETIVOS

5.2.1. Objetivo Principal.

Prevalencia de la hipoacusia neurosensorial de altas frecuencias en los pacientes con AR y LES, en comparación con una población control.

5.2.1.1. Población control

Se estudió una población control de 71 sujetos (142 oídos) perteneciente al área 9 de Madrid, tomada de forma consecutiva, con una mediana de edad de 38 años (20-60 años) y un predominio de mujeres (62,7%).

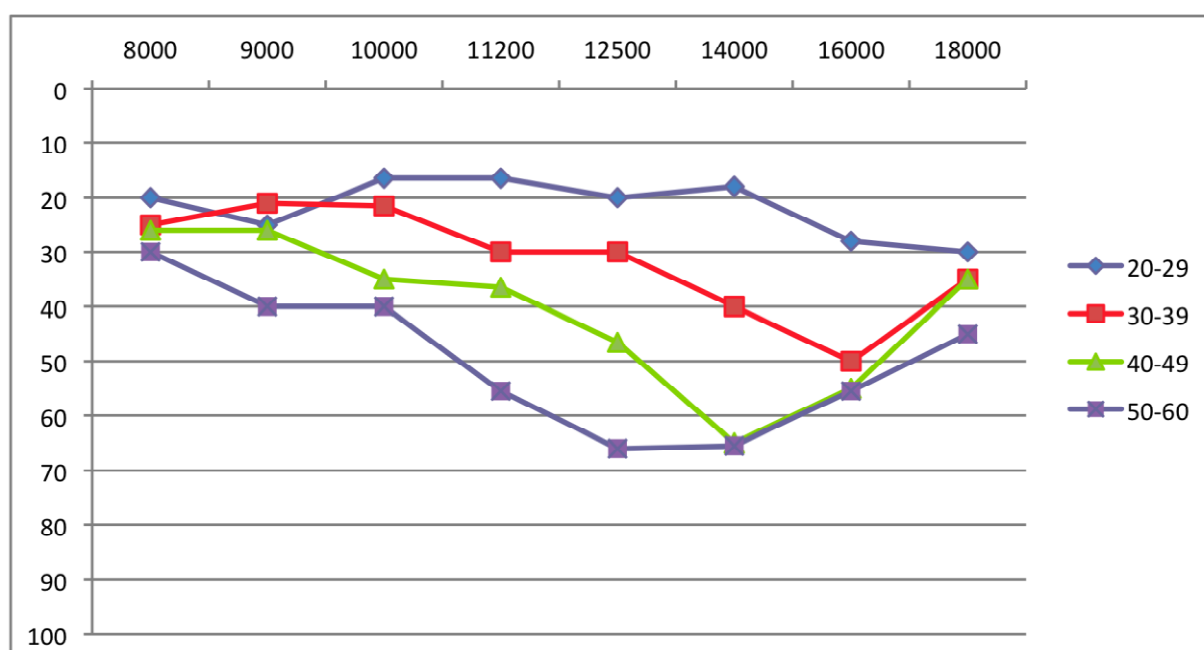
Se realizó una historia clínica a todos los pacientes de la población control para descartar clínica auditiva y la presencia de cualquiera de los factores de exclusión causantes de la hipoacusia. Igualmente, los pacientes no debían padecer ninguna enfermedad autoinmune.

Si la población control a estudio, según el rango de edad y sexo, presentaba unos umbrales auditivos en los límites de la normalidad en las frecuencias de 125 a 8000Hz, se les realizaba una audiometría de altas frecuencias de 8000 a 20000Hz, para conocer los parámetros de normalidad auditiva y utilizarlos de referencia para el estudio.

En nuestro estudio, incluimos el análisis de la frecuencia 18000Hz porque la población control presentaba un 10% de hipoacusia en esta frecuencia (coincidente con el porcentaje de hipoacusia de la población normal), mientras que no incluimos la frecuencia 20000Hz, porque la población control presentaba un porcentaje de hipoacusia de un 73%, sin diferencias estadísticamente significativas con la población de estudio.

En la figura 10 se reflejan los valores de los umbrales auditivos (dB HL) de normalidad de la AAF en la población control según el rango de edad, utilizando el percentil 90.

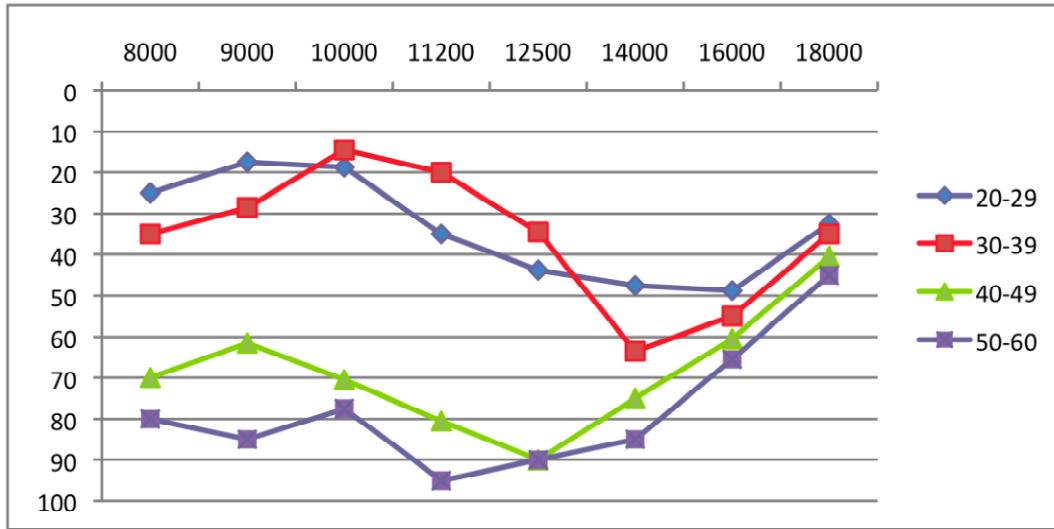
Figura 10 . Valores de normalidad de AAF por rango de edad en la población control (N=126 oídos) (P 90).



5.2.1.2. Resultados obtenidos de AAF en los pacientes con AR según rango de edad.

En la figura 11 se muestra un empeoramiento auditivo en los pacientes con AR en todos los rangos de edad, principalmente a partir de los 40 años. Se obtienen pocos cambios en la frecuencia 18000Hz.

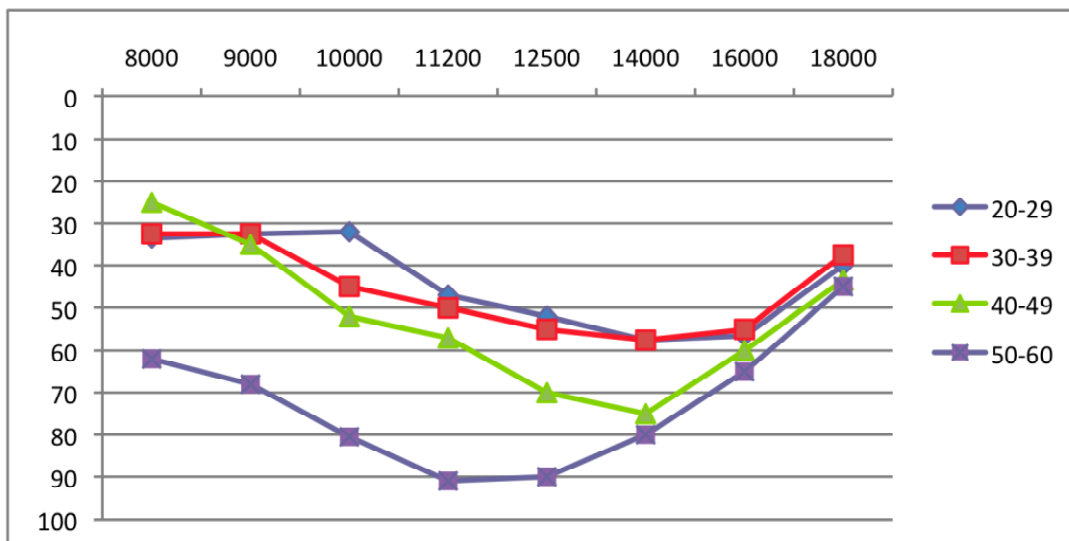
Figura 11. Valores de umbrales en AAF de los pacientes con AR (N=106 oídos), según el rango de edad (P90).



5.2.1.3. Resultados obtenidos de AAF en los pacientes con LES según rango de edad.

Analizando a los pacientes con LES, observamos una pérdida auditiva en todos los rangos de edad y en todas las frecuencias, siendo más acusada a partir de los 50 años de edad (Figura 12).

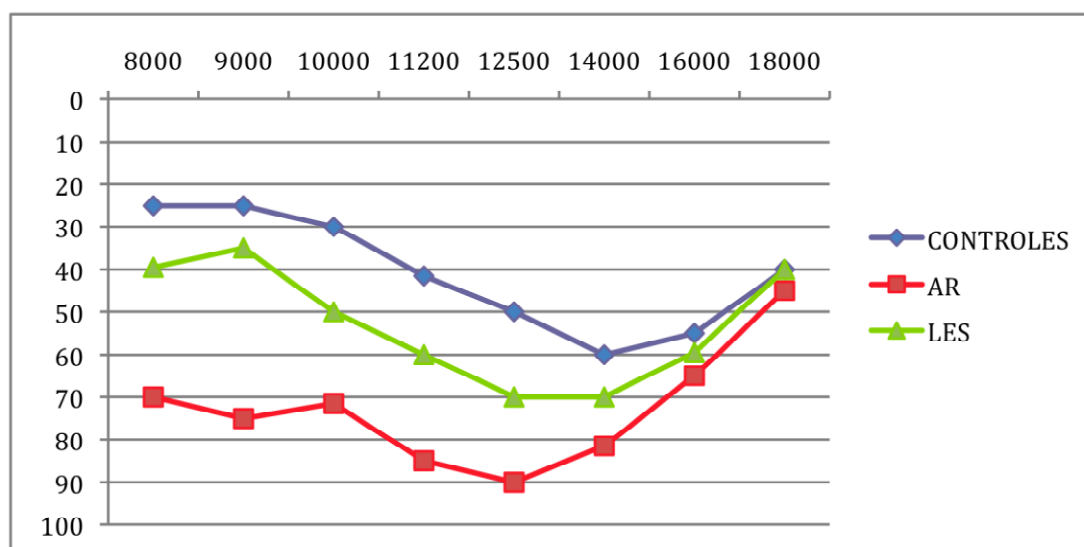
Figura 12. Valores de umbrales de LES según rango de edad (N=110 oídos).



5.2.1.4. Comparación de los resultados obtenidos de AAF entre la población control y los pacientes con AR y LES.

Se procede a comparar los umbrales auditivos de los casos con AR y LES con la población control, sin rango de edad y se observa una mayor pérdida auditiva en los pacientes con AR en relación a los pacientes con LES (Figura 13).

Figura 13. Comparación de controles, AR y LES, sin rango de edad (P90).



Existe una diferencia significativa entre las medias de umbrales de todas las frecuencias, entre los casos de AR y los controles (Tabla 10).

En la tabla 11 obtenemos una diferencia significativa entre las medias de umbrales de todas las frecuencias, entre los casos de LES y los controles, excepto en las frecuencias 9000 y 14000 Hz (Tabla 11).

Tabla 10. Comparativa de las intensidades medias de los umbrales auditivos con AAF de las poblaciones con AR y control, sin rango de edad (P 90).

AAF	CASOS AR (dB) N=106 oídos	CONTROLES (dB) N=126 oídos	p
F(Hz)	Media	Media	
8000	70	25	0,001
9000	75	25	0,001
10000	71,5	30	0,001
11200	85	41,5	0,001
12500	90	50	0,001
14000	81,5	60	0,001
16000	65	55	0,001
18000	45	35	0,001

Tabla 11. Comparativa de las intensidades medias de los umbrales auditivos con AAF de las poblaciones con LES y control, sin rango edad (P90).

AAF	CASOS LES (dB) N=110 oídos	CONTROLES(dB) N= 126 oídos	p
F(Hz)	Media	Media	
8000	39,5	25	0,031
9000	35	25	0,065
10000	50	30	0,018
11200	60	41,5	0,023
12500	70	50	0,035
14000	70	60	0,057
16000	59	55	0,003
18000	40	35	0,007

Existe una diferencia significativa entre las medias de umbrales de todas las frecuencias, entre los casos de AR y LES (Tabla 12).

Tabla 12. Comparativa de las intensidades medias de los umbrales auditivos con AAF entre las poblaciones de AR y LES, sin rango de edad (P 90).

AAF	CASOS AR(dB)	CASOS LES (dB)	p
	N=106 oídos	N=110 oídos	
F(Hz)	Media	Media	
8000	70	25	0,001
9000	75	25	0,001
10000	71,5	30	0,001
11200	85	41,5	0,001
12500	90	50	0,001
14000	81,5	60	0,001
16000	65	55	0,001
18000	45	35	0,001

5.2.1.5. Comparación de los resultados obtenidos de AAF en la población control y los pacientes con AR y LES, en relación al sexo.

Existe una diferencia significativa entre las medias de umbrales de las frecuencias 8000 y 10000Hz, entre ambos sexos en los pacientes con AR (Tabla 13).

Tabla 13. Comparativa de las intensidades medias de los umbrales auditivos con AAF en la población de AR, en relación al sexo (P 90).

AAF	CASOS AR (dB)		p
	HOMBRES (N=28 oídos)	MUJERES (N=78 oídos)	
F(Hz)	Media	Media	
8000	90,5	55,5	0,009
9000	90	60	0,114
10000	80,5	70	0,026
11200	85,5	85	0,225
12500	90	90	0,281
14000	80,5	85	0,721
16000	65	65	0,164
18000	45	45	0,068

En los casos de LES no encontramos diferencias significativas entre las medias de umbrales de todas las frecuencias de 8 a 18KHz entre ambos sexos (Tabla 14).

Tabla 14. Comparativa de las intensidades medias de los umbrales auditivos con AAF de la población de LES, en relación al sexo (P90).

AAF	CASOS LES (dB)		p
	HOMBRES (N=16 oídos)	MUJERES (N=94 oídos)	
F(Hz)	Media (P90)	Media (P90)	
8000	43	35	0,706
9000	58	35	0,834
10000	58	47,5	0,727
11200	70	60	0,980
12500	79,5	70	0,698
14000	75	70	0,674
16000	56,5	60	0,222
18000	41,5	40	0,240

En la figura 14 y 15, observamos las diferencias existentes entre las poblaciones de estudio de AR y LES y el grupo control, entre los hombres y las mujeres. El resultado es una mayor pérdida auditiva en los hombres y mujeres con AR, en comparación con las otras poblaciones.

Figura 14. Comparación de las medias de umbrales auditivos de los hombres de la población control y de la población de estudio con AAF (P90).

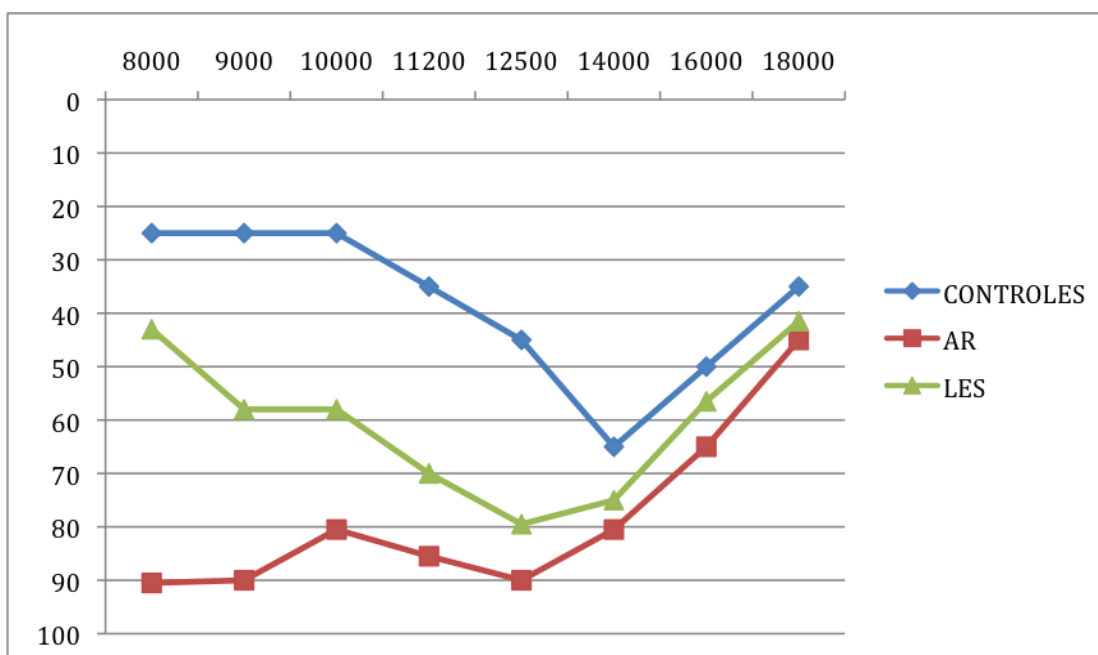
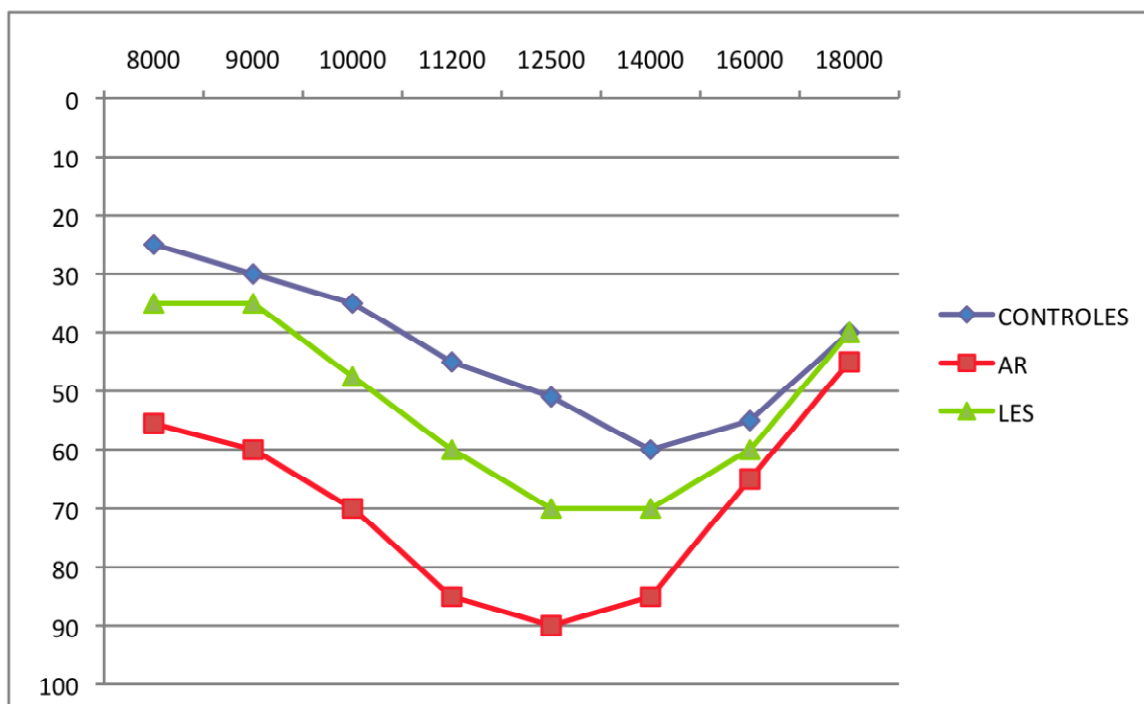


Figura 15. Comparación de los umbrales auditivos entre las mujeres de la población control y de estudio (P 90).



5.2.2. Objetivo Secundario I.

Relación de la hipoacusia por AAF y las características del paciente de estudio.

Mediante AAF hemos diagnosticado en la población estudiada con AR un 69,8% de HNS y en los pacientes con LES un total de 70% de HNS.

Observamos como los pacientes con AR presentan una relación significativa entre la hipoacusia con AAF y la positividad de los aCL (Tabla 15).

Tabla 15. Relación de la hipoacusia con AAF según las características del paciente con AR.

AAF AR	AAF HIPOACUSIA N=74 (69,8%)	AAF NO HIPOACUSIA N=32 (30,2%)	OR (IC95%) No ajustado	OR (IC95%) Ajustado
Sexo				
Hombre	22(78,6%)	6 (21,4%)	1,83(0,66-5,07)	
Mujer	52(66,7%)	26(33,3%)	Referencia	
Mediana de edad, (RIQ)	52,5(44,60)	50(39-55)	1,03(0,98-1,07)	1,03(0,98-1,08)
Tipo de enfermedad:				
- AR	74(69,8%)	32(30,2%)	0,99(0,55-1,77)	
- LES	77(70%)	33(30%)	Referencia	
Duración de enfermedad d (años)				
Mediana, (RIQ)	10(7-14)	9(7-11,5)	1(0,94-1,06)	
Clínica reumatológica (actividad)	37(68,5%)	17(31,5%)	0,88(0,38-2,08)	
Hipoacusia clínica	17(65,4%)	9(34,6%)	0,76(0,29-1,95)	
Vértigo	18(75%)	6(25%)	1,39(0,49-3,9)	
Acúfenos	9(64,3%)	5(35,7%)	0,74(0,22-2,43)	
Años desde inicio de Tratamiento, RIQ-				
- Antipalúdicos	2,83(2-8)	0,08(0,08-1,04)	1,03(0,9-1,19)	
- Salicilatos	-----	-----	-----	
- Metotrexate	12(8-16)	3(3-10,6)	0,99(0,91-1,08)	
Parámetros analíticos: (N%)				
-VSG	45(64,3%)	25(35,7%)	2,3(0,88-6)	2,23(0,84-5,93)
- PCR	56(70%)	24(30%)	0,96(0,36-2,51)	
- crioglobulina	11(55%)	9(45%)	2,24(0,82-6,1)	2,25(0,79-6,43)
- ANA	16(61,5%)	10(38,5%)	1,64(0,65-4,17)	
- FR	21(80,8%)	5(19,2%)	0,46(0,15-1,37)	1,86(0,67-5,11)
- ECA	17(60,7%)	11(39,3%)	1,75(0,7-4,35)	
- aCL	27(58,7%)	19(41,3%)	0,39(0,16-0,91)*	0,38(0,15-0,94)*
- SS	5(62,5%)	3(37,5%)	0,7(0,15-3,12)	
- Ac. antitiroideos	13(65%)	7(35%)	1,3(0,46-3,68)	

Los pacientes con LES presentaron en nuestro estudio una relación significativa entre la hipoacusia con AAF y la positividad de crioglobulinas y PCR.

Tabla 16. Relación de la hipoacusia con AAF según las características de los pacientes con LES.

AAF LES	AAF HIPOACUSIA N=77 (70%)	AAF NO HIPOACUSIA N=33 (30%)	OR (IC95%) No ajustado	OR (IC95%) Ajustado
Sexo				
Hombre	10 (62,5%)	6 (37,5%)	0,67 (0,22-2,03)	
Mujer	67 (71,3%)	27 (28,7%)	Referencia	
Mediana de edad, (RIQ)	46 (35,5-56)	40 (32-52)	1,02 (0,9-1,05)	1,02 (0,98-1,08)
Tipo de enfermedad:				
- LES	77 (70%)	33 (30%)	1 (0,56-1,8)	
- AR	74 (69,8%)	32 (30,2%)	Referencia	
Duración de enfermedad (años) Mediana, (RIQ)	8 (6-13)	8 (5-13)	1 (0,91-1,08)	
Clínica reumatológica (actividad)	42 (80,8%)	10 (19,2%)	2,7 (1,15-6,57)*	2,16 (0,83-5,6,4)
Hipoacusia clínica	10 (100%)	0 (0%)	1,49 (1,3-1,71)*	
Vértigo	26 (72,2%)	10 (27,8%)	1,17 (0,48-2,82)	
Acúfenos	11 (68,8%)	5 (31,3%)	0,93 (0,29-2,93)	
Años desde inicio de Tratamiento, RIQ				
- Antipalúdicos	6 (3,25-7)	5,5 (3,81-8)	0,99 (0,88-1,12)	
-salicilatos	4 (3-4,75)	4 (2,3-4,5)	1,04 (0,61-1,76)	
- Metotrexate	3 (1,5-3,58)	2 (0,08-2)	2,87 (0,82-10)	
Parámetros analíticos: (N/%)				
-VSG	55 (72,4%)	21 (27,6%)	0,7 (0,29-1,66)	
- PCR	60 (66,7%)	30 (33,3%)	2,83 (0,77-10,4)	4,1 (1,06-16,03)*
- crioglobulina	17 (94,4%)	1 (5,6%)	0,11 (0,01-0,86)*	0,08 (0,01-0,70)*
- ANA	53 (73,6%)	19 (26,4%)	0,61 (0,26-1,42)	
- FR	69 (71,9%)	27 (28,1%)	0,52 (0,16-1,64)	
- ECA	25 (73,5%)	9 (26,5%)	0,78 (0,31-1,92)	
- aCL	27 (67,5%)	13 (32,5%)	0,83 (0,35-1,92)	
-SS	18 (75%)	6 (25%)	1,37 (0,49-3,84)	
- Ac. antitiroideos	11 (78,6%)	33 (21,4%)	0,6 (0,15-2,3)	

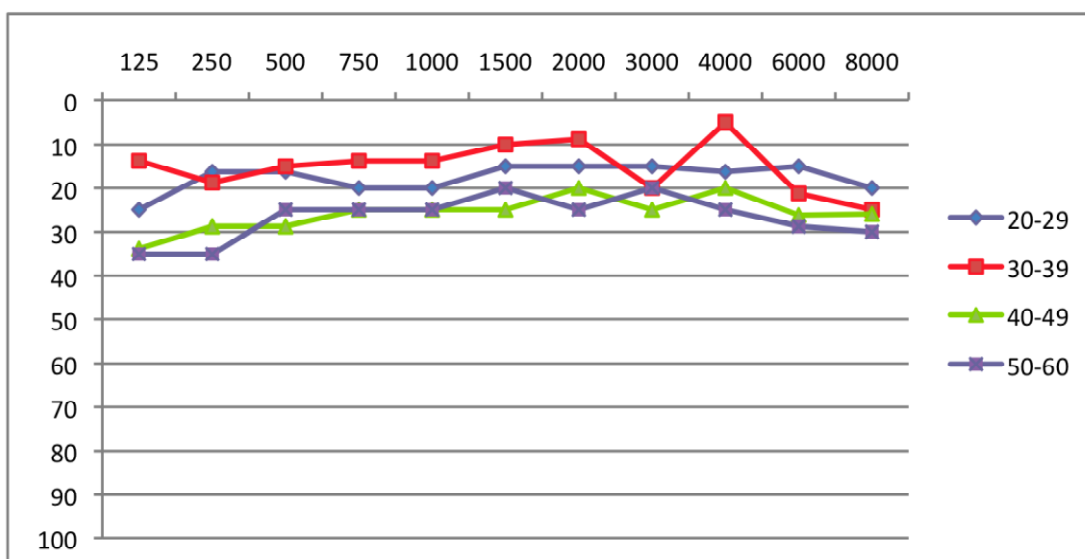
5.2.3. Objetivo Secundario II.

Examinar el índice de hipoacusia de la población de estudio con la audiometría tonal liminar (AT). Relación de la hipoacusia por AT y las características del paciente.

5.2.3.1. Población normal.

Según el rango de edad, hemos obtenido el umbral auditivo en dB HL dependiendo de cada frecuencia, desde 125 a 8000Hz. Se observa en la figura 16, que el umbral está por debajo o igual a 30 dB HL.

Figura 16. Valores de normalidad de audiometría tonal en la población control.P 90



Estos umbrales de la población control según rango de edad y sexo, los utilizamos de referencia para el diagnóstico de hipoacusia en los casos clínicos.

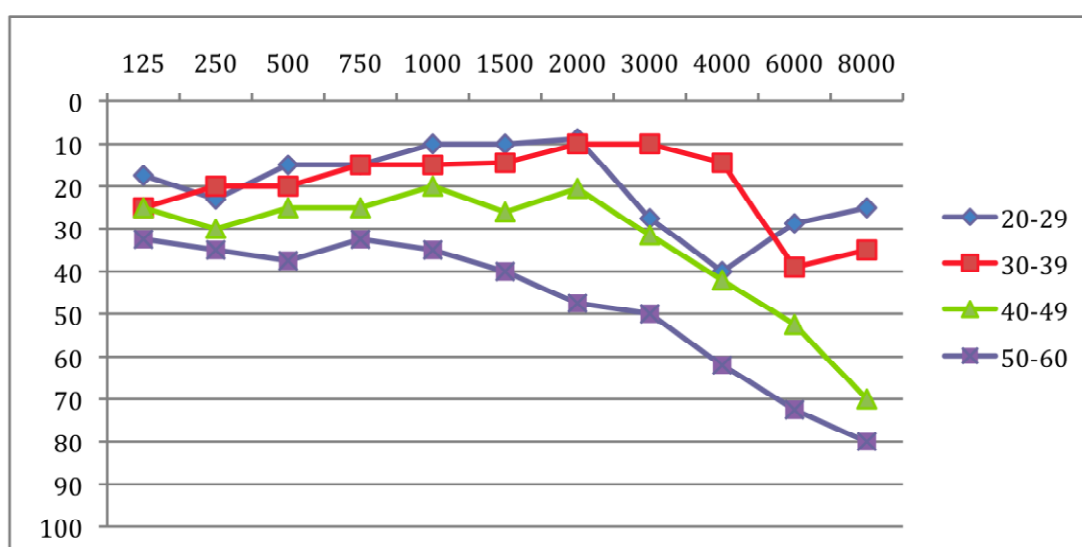
Para el análisis estadístico consideramos que el paciente tenía una hipoacusia cuando presentaba alteradas una o más frecuencias (125 Hz a 8KHz), en relación a los umbrales de normalidad de la población control, en los rangos de edad establecidos (20-29, 30-39, 40-49 y 50-60 años), frecuencia a frecuencia.

En nuestro estudio, diagnosticamos hipoacusia por la audiometría tonal a un 43,3% (46 oídos) de los pacientes con AR y un 30,9% (34 oídos) de los pacientes con LES.

5.2.3.2. AT en pacientes con AR, según la edad.

Nuestros resultados demuestran que los pacientes con AR presentan una mayor pérdida en las frecuencias agudas que en la población control (según rango de edad). A más edad mayor hipoacusia (Figura 17).

Figura 17. Audiometría tonal en los oídos con AR (N= 106 oídos), P 90.



En nuestro estudio mediante AT entre los pacientes con AR y la población control, obtenemos una diferencia significativa en las frecuencias 6000 y 8000Hz (Tabla 17)

Tabla 17. Comparativa de audiometría tonal convencional entre AR y la población control.

AT	CASOS AR (dB)	CONTROLES (dB)	<i>p</i>
F(Hz)	<i>Media</i>	<i>Media</i>	
125	25	35	0,051
250	30	33,5	0,821
500	30	28,5	0,546
750	26,5	25	0,684
1000	25	25	0,269
1500	26,5	25	0,173
2000	30	25	0,118
3000	45	25	0,513
4000	51,5	25	0,280
6000	63	30	0,001
8000	70	30	0,001

5.2.3.3. AT en pacientes con AR, según el sexo.

Si comparamos el umbral auditivo con AT en los pacientes con AR según el sexo, el resultado es la presencia de una diferencia significativa en las frecuencias de 4000, 6000 y 8000 Hz, a favor de umbrales auditivos inferiores en las mujeres

con respecto a los hombres (Tabla 18).

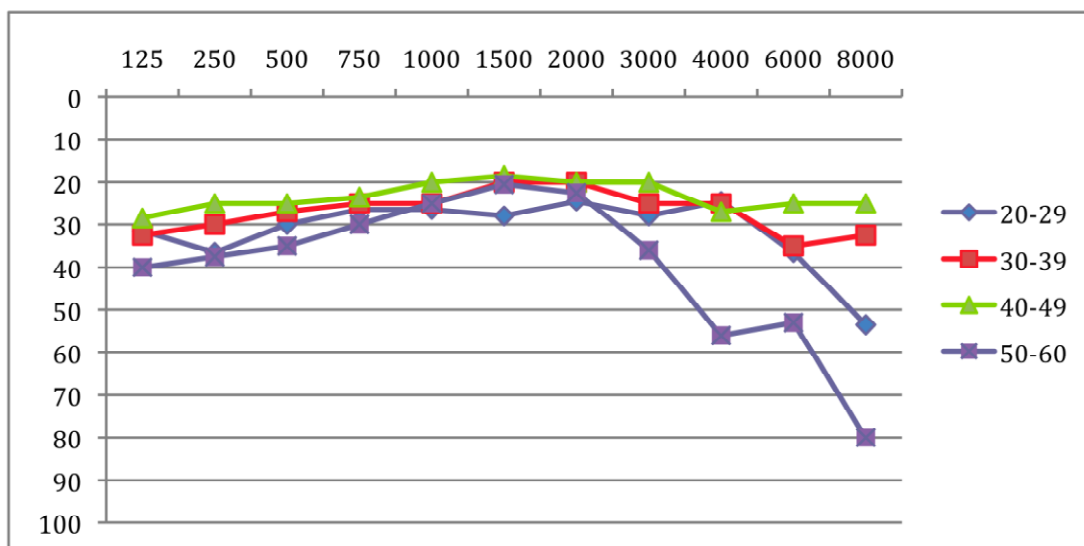
Tabla 18. Comparativa de audiometría tonal liminar entre ambos sexos en la AR (P90).

AT	CASOS AR (dB)		p
	HOMBRES N= 28	MUJERES N= 78	
F(Hz)	Media	Media	
125	25,5	25,5	0,381
250	30	30,5	0,204
500	25	35	0,056
750	25,5	30	0,959
1000	25	30,5	0,610
1500	30,5	25,5	0,982
2000	26,5	30,5	0,510
3000	47	45	0,381
4000	65	40,5	0,038
6000	75	55	0,004
8000	90,5	55,5	0,009

5.2.3.4. AT en pacientes con LES, según la edad.

En los pacientes con LES hemos realizado el mismo estudio con AT según rango de edad, y hemos observado que la mayor pérdida auditiva es a partir de los 50 años de edad. Encontramos así una diferencia con los pacientes con AR, cuyos umbrales auditivos aumentan a partir de los 40 años de edad (Figura 18).

Figura 18. Audiometría tonal en los pacientes de LES (N=110 oídos) (P90).



El resultado de la comparación de los umbrales auditivos entre los casos de LES y la población control, es una diferencia significativa entre las medias de umbrales de las frecuencias 1500, 2000, 3000 y 8000 Hz (Tabla 20).

Tabla 20. Comparación de las intensidades medias de los umbrales auditivos con AT, en los pacientes con LES y la población control (P90).

AT	CASOS LES (dB)	CONTROLES (dB)	p
F(Hz)	<i>Media</i>	<i>Media</i>	
125	35	35	0,084
250	30	33,5	0,931
500	30	28,5	0,988
750	25	25	0,511
1000	25	25	0,133
1500	20	25	0,036
2000	20	25	0,004
3000	25	25	0,018
4000	25	25	0,243
6000	35	30	0,403
8000	39,5	30	0,031

5.2.3.5. AT en pacientes con LES, según el sexo.

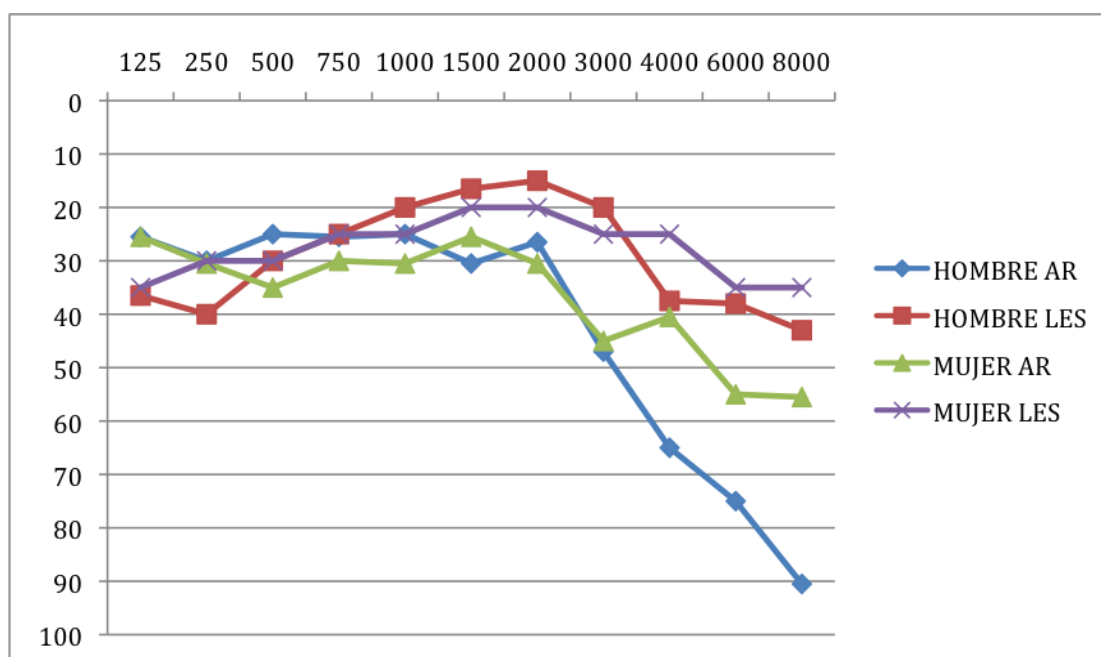
En nuestro estudio comparamos los umbrales auditivos según el sexo y el resultado es una diferencia significativa en la frecuencia de 500 Hz para ambos sexos en los pacientes con LES (Tabla 21).

Tabla 21. Comparativa de audiometría tonal liminar entre ambos sexos en el LES (P90).

AT	CASOS LES (dB)		p
	HOMBRES N=16 oídos	MUJERES N=94 oídos	
F(Hz)	<i>Media</i>	<i>Media</i>	
125	36,5	35	0,411
250	40	30	0,204
500	30	30	0,047
750	25	25	0,276
1000	20	25	0,078
1500	16,5	20	0,761
2000	25	20	0,925
3000	20	25	0,252
4000	37,5	25	0,41
6000	38	35	0,787
8000	43	35	0,706

Procedemos a comparar los umbrales auditivos en relación al sexo entre los casos de AR y LES con AT. El resultado es una mayor hipoacusia a partir de la frecuencia 3000 Hz, en los hombres y mujeres con AR en relación a los hombres y mujeres con LES (*Figura 19*).

Figura 19. Audiometría tonal comparativa en los pacientes con AR (N=106 oídos) y LES (N=110 oídos) por sexos.

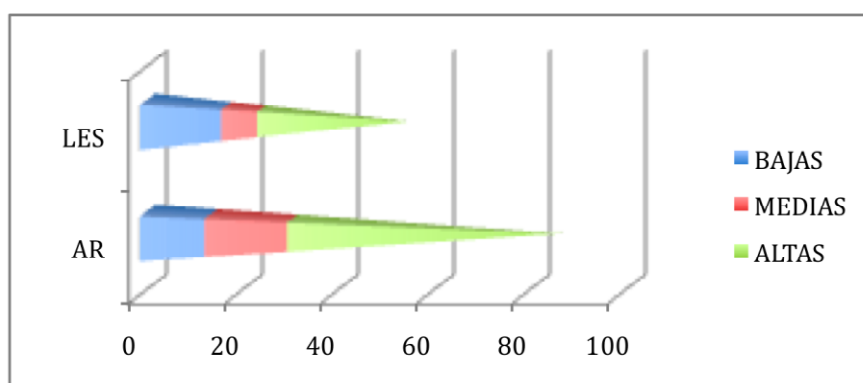


5.2.3.6. AT en pacientes con AR y LES, tipo de hipoacusia y unilateralidad.

En ambas enfermedades el tipo de hipoacusia obtenido fue neurosensorial y con predominio en las altas frecuencias. No se observa ningún caso de hipoacusia de transmisión o mixta.

En la AR se afectaron las frecuencias altas en 56,6%, medias 17% y bajas 13,2%, a diferencia de los pacientes con LES que presentaban afectadas las frecuencias altas en 30,9%, medias 7,3% y bajas 16,4%. Si comparamos las dos enfermedades, en la AR se afectan más las altas frecuencias que en el LES y es mayor la afectación de las bajas frecuencias en el LES que en la AR (*Figura 20*).

Figura 20. Comparación entre AR (N=106 oídos) y LES (N=110 oídos) de las frecuencias afectadas: bajas, medias y altas.



El resultado de la comparación de las medias de umbrales auditivos entre la AR y LES, es una diferencia significativa en las frecuencias de 4000, 6000 y 8000 Hz, con unos umbrales inferiores en el LES (Tabla 22).

Tabla 22. Comparativa de las medias aritméticas de los umbrales auditivos entre AR y LES

AT	CASOS AR (dB)	CASOS LES (dB)	<i>p</i>
F(Hz)	<i>Media</i>	<i>Media</i>	
125	25	35	0,768
250	30	30	0,551
500	30	30	0,279
750	26,5	25	0,672
1000	25	25	0,664
1500	26,5	20	0,235
2000	30	20	0,158
3000	45	25	0,059
4000	51,5	25	0,002
6000	63	35	0,001
8000	70	39,5	0,001

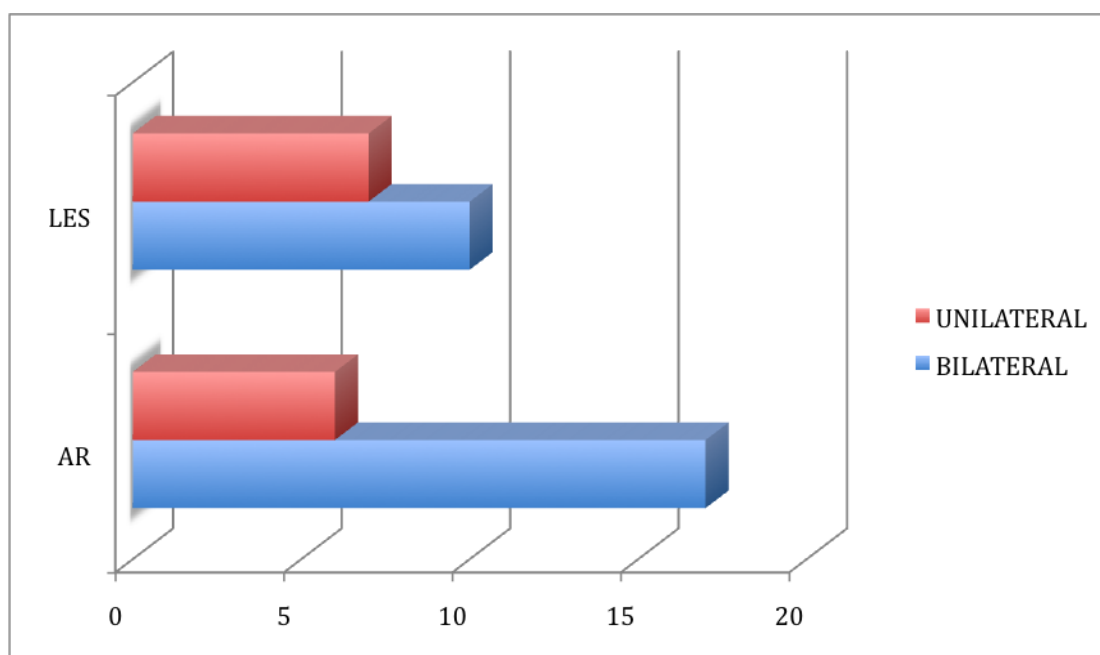
Otro dato relevante consiste en valorar las hipoacusias unilaterales en nuestros pacientes de estudio. El resultado obtenido es de 13 pacientes con hipoacusia unilateral con la audiometría tonal (Tabla 23).

Tabla 23. Hipoacusia unilaterales según enfermedad.

Tipo de enfermedad	Oído derecho (N)	Oído izquierdo(N)
AR	5	1
LES	1	6

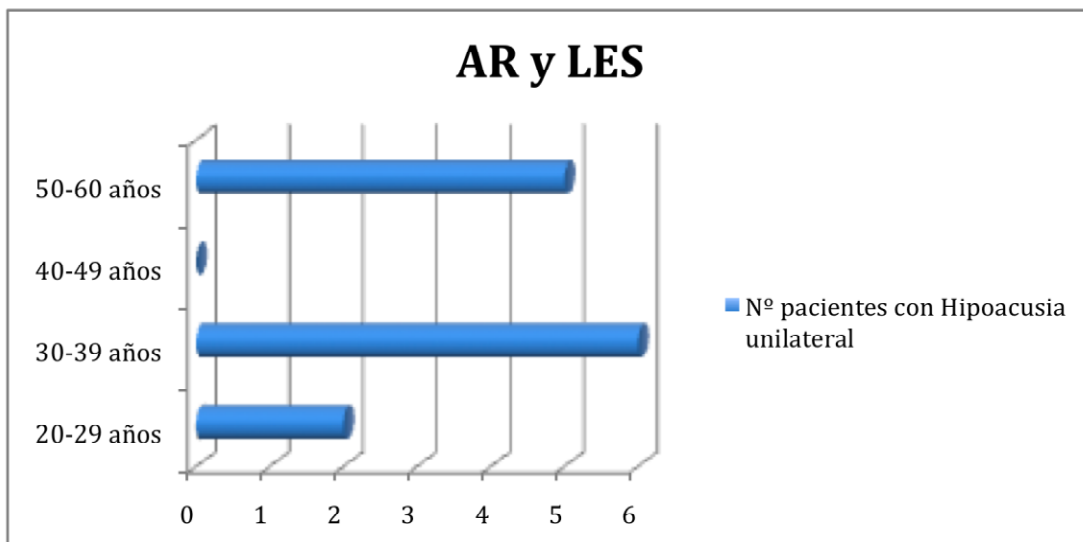
En la figura 21 comparamos los casos de hipoacusia unilateral y bilateral. El resultado es un índice mayor de unilateralidad (41,17%) en el LES.

Figura 21. Comparativa entre AR Y LES, según bilateralidad de la HNS.



En las dos enfermedades, la unilateralidad ha sido más frecuente en el rango de edad de 30-39 años (Figura 22).

Figura 22. Hipoacusia unilateral según edad en AR y LES.



5.2.4. Objetivo Secundario III.

La relación de la hipoacusia por AT y las características del paciente de estudio.

En nuestro estudio mediante AT, hemos obtenido el resultado de hipoacusia en un 43,4% de pacientes con AR y en un 30,9% de pacientes con LES.

En la tabla 24 observamos que existe una relación estadísticamente significativa entre la hipoacusia con AT y el sexo, la edad de diagnóstico y la positividad de ECA.

TABLA 24. Relación de las características del sujeto de estudio y el diagnóstico de hipoacusia por AT en AR (N=106 oídos).

AT AR	AT HIPOACUSIA N=46 (43,4%)	AT NO HIPOACUSIA N=60 (56,6%)	OR (IC95%) No ajustado	OR (IC95%) Ajustado
Sexo				
Hombre	19 (67,9%)	9 (32,1%)	3,98 (1,58-10)*	2,94 (1,07-8)*
Mujer	27 (34,6%)	51 (65,4 %)	Referencia	
Mediana de edad, (RIQ)	56 (49-61)	49,5 (39-53,5)	1,09 (1,04-1,14)*	1,09 (1,04-1,15)*
Tipo de enfermedad:				
- AR	46 (43,4%)	60 (56,6%)	1,71 (0,98-2,99)	
- LES	34 (30,9%)	76 (69,1%)	Referencia	
Duración de enfermedad d (años) Mediana, (RIQ)	10 (8-17)	9 (6,5-12,5)	1,03 (0,97-1,09)	
Clínica reumatológica (actividad)	28 (51,9%)	26 (48,1%)	2,03 (0,93-4,44)	1,6 (0,64-3,9)
Hipoacusia clínica	13 (50%)	13 (50%)	1,42 (0,58-3,46)	
Vértigo	13 (54,2%)	11 (45,8%)	1,75 (0,7-4,38)	
Acúfenos	6 (42,9%)	8 (57,1%)	0,97 (0,31-3,03)	
Años desde inicio de Tratamiento, RIQ				
- Antipalúdicos	2,83 (1,5-7)	2,08 (2-8)	1,12 (0,87-1,44)	
-salicilatos	-----	-----	-----	
- Metotrexate	12 (10-12)	6 (4-16)	1,09 (0,88-1,36)	
Parámetros analíticos: (N%)				
VSG	28 (40%)	42 (60%)	1,5 (0,66-3,37)	-
PCR	34 (42,5%)	46 (57,5%)	1,16 (0,47-2,82)	-
crioglobulina	8 (40%)	12 (60%)	0,84 (0,31-2,26)	-
ANA	8 (30,8%)	18 (69,2%)	2,03 (0,79-5,21)	1,96 (0,65-5,87)
FR	11 (42,3%)	15 (57,7%)	1,06 (0,43-2,59)	-
ECA	9 (32,1%)	19 (67,9%)	1,9 (0,76-4,72)	3,08(1,02-9,3)*
aCL	16 (34,8%)	30 (65,2%)	0,53 (0,24-1,17)	0,69 (0,27-1,73)
SS	2 (25%)	6 (75%)	0,4 (0,79-2,12)	-
Ac. antitiroideos	7 (35%)	13 (65%)	1,54 (0,56-4,24)	-

Si procedemos a estudiar mediante AT la hipoacusia en los pacientes con LES, el resultado es que presentan una relación significativa entre la hipoacusia por AT y la hipoacusia subjetiva, así como con la positividad del parámetro PCR (Tabla 25).

TABLA 25. Relación de las características del sujeto de estudio y el diagnóstico de hipoacusia por AT en LES (N=110 oídos).

AT LES	AT HIPOACUSIA N=34 (30,9%)	AT NO HIPOACUSIA N=76 (69,1%)	OR (IC95%) No ajustado	OR (IC95%) Ajustado
Sexo				
Hombre	4 (25 %)	12 (75%)	0,71 (0,21-2,38)	
Mujer	30 (31,9%)	64 (68,1 %)	Referencia	
Mediana de edad, (RIQ)	37(33-49)	36,5(30-43)	1,03(0,99-1,07)	1,03(0,98-1,08)
Tipo de enfermedad:				
LES	34 (30,9%)	76 (69,1%)	0,58 (0,33-1,01)	
AR	46 (43,4%)	60 (56,6%)	Referencia	
Duración de enfermedad d (años) Mediana, (RIQ)	8 (8-13)	9 (6-13)	0,97 (0,89-1,05)	
Clínica reumatológica (actividad)	21 (40,4%)	31 (59,6%)	2,34 (1,02-5,37)*	1,9 (0,75-4,81)
Hipoacusia clínica	7 (70%)	3 (30%)	6,3 (1,52-26,17)*	8,9 (1,87-42,46)*
Vértigo	14 (38,9%)	22 (61,1%)	1,71 (0,73-3,99)	1,6(0,61-4,48)
Acúfenos	5 (31,3%)	11 (68,8%)	1,01 (0,32-3,19)	
Años desde inicio de Tratamiento, RIQ				
- Antipalúdicos	6 (3,08-7)	6 (3,81-7,25)	0,96(0,85-1,09)	
-salicilatos	4 (3,25-5,07)	4 (2,3-4,5)	1(1-1)	
- Metotrexate	2,54 (1,2-4,44)	2 (1,25-3)	1,35(0,64-2,84)	
Parámetros analíticos: (N%)				
-VSG	23(30,3%)	53(69,7%)	1,1(0,46-2,62)	-
- PCR	24(26,7%)	66(73,3%)	2,75(1,01-7,43)*	3,7(1,24-11,2)*
- crioglobulina	6(33,3%)	12(66,7%)	0,87(0,29-2,56)	-
- ANA	23(31,9%)	49(68,1%)	0,86(0,36-2,04)	-
- FR	31(32,3%)	65(67,7%)	0,57(0,14-2,19)	-
- ECA	13(32,1%)	19(67,9%)	1,9(0,76-4,72)	-
- aCL	16(38,2%)	26(65%)	1,34(0,58-3,09)	-
-SS	11(45,8%)	13(54,2%)	2,31(0,91-5,89)	2,34(0,81-6,79)
- Ac. antitiroideos	4(28,6%)	10(71,4%)	1,13(0,33-3,91)	-

5.2.5. **Objetivo Secundario IV.**

Relación del diagnóstico de hipoacusia con los Productos de distorsión de las otoemisiones acústicas y la AR y el LES. Valorar posible detección subclínica de hipoacusia.

Debido a la ausencia de bibliografía sobre los parámetros de normalidad de PD, hemos precisado de una población piloto control (N=34 oídos).

En la figura 23 se representa; en las abscisas los valores de las frecuencias F2 en Hz (de los tonos primarios) y en las ordenadas, figuran los valores de la media aritmética de intensidad en dB SPL. La línea azul representa las medias aritméticas de las intensidades de los PDOEAS de la población control y los valores se reflejan en la tabla 26.

Figura 23. Valores de normalidad de las medias de intensidades de los PDOEAS en la población control.

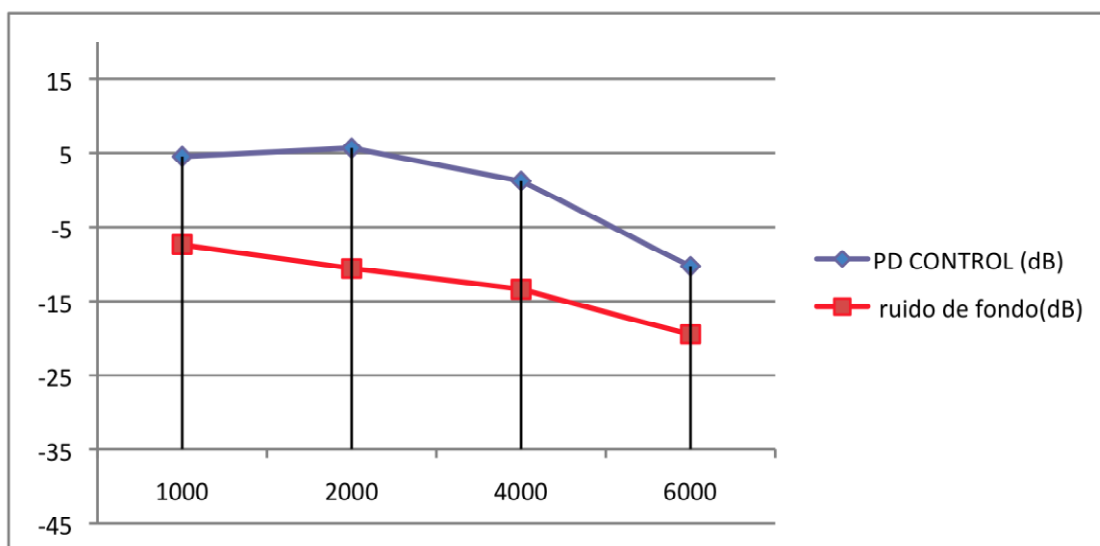


Tabla 26. Los valores de las intensidades medias de PDOEAS y ruido de fondo.

PDOEAs	PDOEAs		Ruido de fondo	
Frecuencia F2	medias (dB SPL)	DS	medias (dB SPL)	DS
1000 Hz	4,54	8,07	-7,34	3,11
2000 Hz	5,67	9,96	-10,61	4,30
4000 Hz	1,25	9,49	-13,4	4,32
6000 Hz	-10,3	7,53	-19,5	4,89

(DS= desviación estándar)

Comparamos a la población control según la edad, y el resultado es una mayor amplitud de los PDOEAS en los menores de 40 años (Tabla 27). Con el análisis estadístico U de Mann-Whitney obtenemos diferencias significativas según edad, en las frecuencias 2000 Hz ($p=0,005$) y en 4000 Hz ($p=0,002$).

TABLA 27. Resultados de las intensidades medias de los PD en la población control (N=34 oídos) en el rango de edad de < 40 a \geq 40 años.

PDOEAs	CONTROLES (dB)			
	< 40 años		\geq 40 años	
F2 (Hz)	<i>media</i>	<i>DS</i>	<i>media</i>	<i>DS</i>
1000	5,8	9,41	2,71	5,47
2000	8,49	11,05	1,66	6,64
4000	5,54	6,80	-4,87	9,61
6000	-9,49	7,04	-11,46	8,31

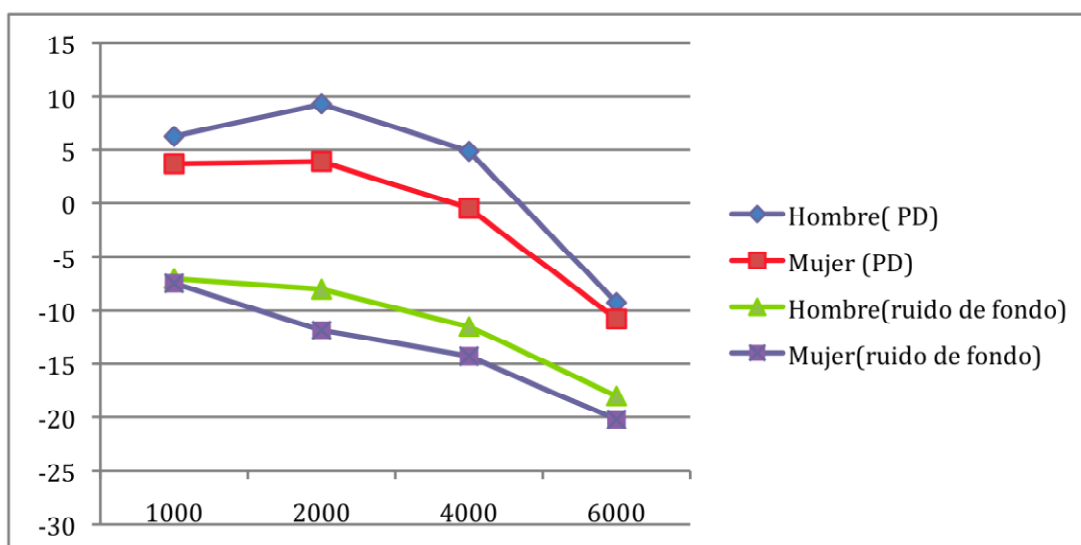
(DS=desviación estándar)

Hemos obtenido los parámetros de normalidad de la población control según el sexo con resultados similares, aunque una ligera disminución de la amplitud en el sexo femenino. No existen diferencias significativas en las intensidades medias de los productos de distorsión según el sexo (Tabla 28 y figura 24).

Tabla 28. Valores de PDOEAs según rango de edad.

PDOEAs	CONTROLES (dB)				p
	HOMBRE		MUJER		
F2 (Hz)	media	DS	media	DS	
1000	6,25	8,77	3,72	7,78	0,34
2000	9,32	8,6	3,93	10,27	0,13
4000	4,87	5,58	-0,47	10,55	0,29
6000	-9,27	8,29	-10,79	7,28	0,48

Figura 24. La media de amplitud de los PD según el sexo en los pacientes control.



En la población estudiada se registraron los PDOEAS con un PD-grama. Hemos obtenido un punto de corte que da validez al PD con una relación señal/ruido (SN) \geq 7dB SPL, en todas las frecuencias (F2).

Se consideró el resultado positivo, si los pacientes presentaban las otoemisiones (PD) en todas las frecuencias a estudio (1000, 2000, 4000 y 6000 Hz) y negativo, si no registrábamos una otoemisión (PD) en una o más frecuencias.

En nuestro estudio los resultados de hipoacusia en los pacientes con AR y LES fueron:

- Positivos (\geq 7 dB SPL señal/ruido):
 - 44 de los 106 oídos con AR (41,5%).
 - 60 de los 110 oídos con LES (54,5%).
- Negativos ($<$ 7 dB SPL señal/ruido):
 - 62 de los 106 oídos con AR (58,5%).
 - 50 de los 110 oídos con LES (45,5%).

La respuesta negativa o ausencia de los PD son indicativos de hipoacusia.

Hemos procedido a comparar los valores de intensidad medios en dB SPL de los PD en los pacientes con AR, según el rango de edad (< 40 y ≥ 40 años). Encontramos diferencias significativas en las frecuencias 2000 y 4000 Hz, a favor de una mayor amplitud de la intensidad media de los PD en los pacientes menores de 40 años (Tabla 30). Estos resultados coinciden con los obtenidos de la población control.

Tabla 30. Resultados de intensidades medias de PD en AR (N=106 oídos) en rango de edad de < 40 años y ≥ 40 años.

PDOEA	CASOS AR(dB)				p
	< 40 años		≥ 40 años		
F2 (Hz)	media	DS	media	DS	
1000	1,91	8,01	1,67	8,09	0,806
2000	8,84	7,99	3,71	10,80	0,024
4000	3,27	8,71	-6,78	11,54	0,001
6000	-12,47	8,10	-16,47	8,57	0,068

Si comparamos los resultados de la población control y los pacientes con AR, existe una diferencia estadísticamente significativa para la intensidad media de los PD en la frecuencias 4000 Hz y 6000 Hz. Los pacientes con AR presentan unas intensidades medias para estas frecuencias de menor amplitud que en la población control en todos los rangos de edad (Tabla 31).

Tabla 31. Comparativa de pacientes con AR y controles, según rango de edad.

DPOEA	CASOS AR (dB)		CONTROLES (dB)		p
	<40	≥40	<40	≥ 40	
F2 (Hz)	<i>media</i>	<i>media</i>	<i>media</i>	<i>media</i>	
1000	1,91	1,67	5,8	2,71	0,097
2000	8,84	3,71	8,49	1,66	0,622
4000	3,27	-6,78	5,54	-4,87	0,010
6000	-12,47	-16,47	-9,49	11,46	0,002

Hemos procedido a valorar los PD en relación al sexo y hallamos una diferencia significativa en la frecuencia 4000 Hz entre los hombres y mujeres con AR (Tabla 32).

Tabla 32. Comparación por sexos de los pacientes con AR (N= 106 oídos).

PDOEA	CASOS AR(dB)				p
	HOMBRE		MUJER		
F2 (Hz)	<i>media</i>	DS	<i>media</i>	DS	
1000	1,81	8,26	1,69	8,01	0,869
2000	3,22	8,86	5,47	10,92	0,136
4000	-9,9	12,99	-2,56	10,66	0,012
6000	-17,28	6,46	-14,95	9,20	0,096

Si comparamos los resultados entre los hombres de la población control y los pacientes con AR, obtenemos una diferencia significativa en las intensidades medias de los umbrales de las PDOEAs, en las frecuencias 2000, 4000 y 6000 Hz, a favor de una mayor amplitud en la población control (Tabla 33).

Tabla 33. Comparativa de los hombres en los pacientes control y los pacientes con AR.

PDOEAs	CASOS AR (dB) <i>N=28 oídos</i>	CONTROLES (dB) <i>N=12 oídos</i>	<i>p</i>
	HOMBRES		
F2 (Hz)	<i>media</i>	<i>media</i>	
1000	1,81	6,25	0,1
2000	3,22	9,32	0,04
4000	- 9,9	4,87	0,001
6000	-17,28	- 9,27	0,009

En nuestro estudio el resultado de comparar los resultados entre las mujeres con AR y la población control, es la ausencia de diferencias significativas entre las amplitudes de intensidad media de los PD en las mujeres con AR y los controles (Tabla 34).

Tabla 34. Comparativa de las mujeres en los pacientes control y los pacientes con AR.

PDOEAs	CASOS AR (dB) <i>N=78 oídos</i>	CONTROLES (dB) <i>N=22 oídos</i>	<i>p</i>
	MUJERES		
F2 (Hz)	<i>media</i>	<i>media</i>	
1000	1,69	3,72	0,329
2000	5,47	3,93	0,471
4000	-2,56	- 0,47	0,360
6000	-14,95	-10,79	0,47

En los casos de LES procedemos a valorar las intensidades medias de las amplitudes de los PDOEAs. El resultado según el rango de edad, es la presencia de una diferencias significativa solo en la frecuencia 4000 Hz, con una amplitud mayor en los menores de 40 años (Tabla 35).

Tabla 35. Intensidades medias de PD en LES (N=110 oídos) según rango de edad.

PDOEAs	CASOS LES (dB)				p
	< 40 años		≥ 40 años		
F2 (Hz)	media	DS	media	DS	
1000	2,98	8,30	2,61	6,54	0,686
2000	7,76	8,45	6,47	9,05	0,227
4000	1,83	9,21	- 4,46	12,51	0,005
6000	-13,08	8,56	-16,01	7,74	0,125

Procedemos a la comparación de los PDOEAs de la población control y los casos de LES y el resultado es solo una diferencia significativa en la frecuencia 6000 Hz, con mayor amplitud en la población control (Tabla 36).

Tabla 36. Comparativa de los hombres en los pacientes control y los pacientes con LES, según rango de edad.

PDOEAs	CASOS LES (dB)		CONTROLES (dB)		p
	<40	≥40	<40	≥ 40	
F2(Hz)	media	media	media	media	
1000	2,98	2,61	5,8	2,71	0,281
2000	7,76	6,47	8,49	1,66	0,521
4000	1,83	-4,46	5,54	-4,87	0,370
6000	-13,08	-16,01	-9,49	-11,46	0,020

En relación al sexo, en los pacientes con LES, obtenemos una diferencia significativa en la frecuencia 1000 Hz y en la frecuencia 2000 Hz entre ambos sexos, a favor de mayor amplitud de la intensidad media de los PD en las mujeres con LES (Tabla 37).

Tabla 37. Comparación por sexos de los pacientes con LES (N= 110 oídos).

PDOEAs	CASOS LES (dB)				p
	HOMBRE		MUJER		
F2 (Hz)	media	DS	media	DS	
1000	-1,08	7,85	3,58	7,46	0,032
2000	2,87	8,98	8,18	8,48	0,020
4000	-5,13	13,31	0,30	10,47	0,142
6000	-13,13	11,49	-14,29	7,73	0,731

(DS= desviación estándar)

Comparamos a los hombres de los pacientes con LES y los hombres de la población control, y el resultado es una diferencia significativa, en las frecuencias 1000 y 2000 Hz, a favor de una mayor amplitud en la población control (Tabla 38).

Tabla 38. Comparativa de los hombres en los pacientes control y los pacientes con LES.

PDOEAs	CASOS LES (dB)	CONTROLES (dB)	p
	N=16 oídos	N=12 oídos	
	HOMBRES		
F2 (Hz)	media	media	
1000	-1,08	6,25	0,026
2000	2,87	9,32	0,048
4000	-5,13	4,87	0,054
6000	-13,13	-9,27	0,394

En el caso de las mujeres con LES, encontramos unas diferencias significativas entre las amplitudes de intensidad media de los PD en la frecuencia 6000 Hz, a favor de una amplitud mayor del PD en las mujeres del grupo control (Tabla 39).

Tabla 39. Comparativa de las mujeres en los pacientes control y los pacientes con LES.

PDOEAs	CASOS LES (dB) <i>N=94 oídos</i>	CONTROLES (dB) <i>N=22 oídos</i>	<i>p</i>
	MUJERES		
F2 (Hz)	<i>media</i>	<i>media</i>	
1000	3,58	3,72	0,989
2000	8,18	3,93	0,089
4000	0,30	- 0,47	0,918
6000	-14,29	-10,79	0,047

Comparando los resultados obtenidos en los PD entre AR y LES, se objetiva una diferencia significativa entre las intensidades medias en la frecuencia 4000 Hz, sin considerar el rango de edad, por la prueba de Mann-Whitney.

El resultado es una diferencia significativa entre los pacientes con AR y LES, en la frecuencia del PD de 4000 Hz, a favor de una mayor amplitud de PD en los pacientes con AR (Tabla 40).

Tabla 40. Comparativa de las intensidades medias del PD entre AR y LES.

PDOEAs	CASOS AR(dB)		CASOS LES (dB)		p
	media	DS	media	DS	
1000	2,61	6,54	2,71	5,47	0,185
2000	6,47	9,05	1,66	6,64	0,085
4000	- 4,46	12,51	- 4,87	9,61	0,012
6000	-16,01	7,74	-11,46	8,31	0,235

En la tabla 41 se observa la ausencia de relación significativa entre las características del sujeto con AR y el diagnóstico de hipoacusia por PDOEAs.

Tabla 41. RELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO CON AR (N= 106 oídos) y EL DIAGNÓSTICO DE HIPOACUSIA CON PDOEAs. *p<0,05)

PDOEAS AR	PDOEAS HIPOACUSIA N=62 (58,5%)	PDOEAS NO HIPOACUSIA N=44 (41,5%)	OR (IC95%) No ajustado	OR (IC95%) Ajustado
Sexo				
Hombre	18 (64,3%)	10 (35,7%)	1,39 (0,56-3,39)	
Mujer	44 (56,4%)	34 (43,6%)	Referencia	
Mediana de edad, (RIQ)	54,5 (46-60)	49 (38-54,5)	1,05 (1,01-1,9)*	1,02 (0,95-1,09)
Tipo de enfermedad:				
- AR	62 (58,5%)	44 (41,5%)	1,69 (0,98-289)	
- LES	50 (45,5%)	60 (54,5%)	Referencia	
Duración de enfermedad d (años) Mediana, (RIQ)	10 (7-13)	9 (6-15)	1,01 (0,96-1,08)	
Clínica reumatológica (actividad)	35 (64,8%)	19 (35,2%)	1,7 (0,78-3,72)	1,37(0,41-4,51)
Hipoacusia clínica	19 (73,1%)	7 (26,9%)	2,3 (0,88-6,17)	1,35 (0,33-5,39)
Vértigo/inestabilidad	17 (70,8%)	7 (29,2%)	1,9 (0,74-5,33)	1,06 (0,14-7,93)
Acúfenos	10 (71,4%)	4 (28,6%)	1,92 (0,56-6,58)	
Años desde inicio de Tratamiento, RIQ				
- Antipalúdicos	2,08 (1,04-5,04)	2,83 (1,5-8)	1,13 (0,98-1,31)	1,12 (0,95-1,31)
-salicilatos	-----	-----	-----	
- Metotrexate	4 (3,5-11)	12 (10-16)	1,04 (0,96-1,13)	
Parámetros analíticos: (N%)				
VSG	41(58,6%)	29(41,4%)	1,25 (0,71-2,23)	
PCR	47(58,8%)	33(41,3%)	1,13(0,59-2,18)	
crioglobulina	10(50%)	10(50%)	1,09(0,54-2,2)	
ANA	14(53,8%)	12(46,2%)	1,33(0,77-2,27)	
FR	12(46,2%)	14(53,8%)	1,49(0,86-2,56)	
ECA	16(57,1%)	12(42,9%)	1,11(0,61-2)	
aCL	24(52,2%)	22(47,8%)	1,2(0,69-2,08)	1,1(0,25-4,84)
SS	18(56,3%)	14(43,8%)	1,2(0,57-2,62)	
Ac. antitiroideos	18(52,9%)	16(47,1%)	0,94(0,45-1,97)	

En la tabla 42 observamos una relación estadísticamente significativa de la HNS por DPOEAs en los pacientes con LES y los años de tratamiento con antipalúdicos.

Tabla 42. RELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO CON LES (N= 106 oídos) y EL DIAGNÓSTICO DE HIPOACUSIA CON PDOEAs. *P<0,05

PDOEAS LES	PDOEAS HIPOACUSIA N=50 (45,5%)	PDOEAS NO HIPOACUSIA N=60 (54,5%)	OR (IC95%) No ajustado	OR (IC95%) Ajustado
Sexo				
Hombre	8 (50%)	8 (50%)	1,23 (0,42-3,57)	
Mujer	42 (44,7%)	52 (55,3%)	Referencia	
Mediana de edad, (RIQ)	37,5 (31-49)	35,5 (30-40)	1,04 (1-1,08)*	1,08 (0,97-1,2)
Tipo de enfermedad:				
- AR	71 (50,7%)	69 (49,3%)	0,81 (0,49-1,33)	
- LES	50 (45,5%)	60 (54,5%)	Referencia	
Duración de enfermedad d (años) Mediana, (RIQ)	8 (6-14)	8 (6-13)	1,01 (0,94-1,1)	
Clínica reumatológica (actividad)	21 (40,4%)	31 (59,6%)	0,67 (0,31-1,44)	
Hipoacusia clínica	7 (70%)	3 (30%)	3,09 (0,75-12,6)	
Vértigo/inestabilidad	13 (36,1%)	23 (63,9%)	0,56 (0,24-1,28)	0,001 (0-2,4)
Acúfenos	9 (56,3%)	7 (43,8%)	1,66 (0,57-4,83)	
Años desde inicio de Tratamiento, RIQ				
- Antipalúdicos	6 (2,75-7)	6 (3,83-7,25)	1,01 (0,9-1,13)	15,4 (1,05-226,5)*
-salicilatos	4,7 (3,75-5,37)	4 (2,3-4)	2,17 (0,9-5,18)	
- Metotrexate	3 (1,5-3,58)	2 (1-2)	1,46 (0,72-2,95)	
Parámetros analíticos: (N/%)				
-VSG	32(42,1%)	44(57,9%)	1,54 (0,68-3,48)	
- PCR	40(44,4%)	50(55,6%)	1,25(0,47-3,29)	
- crioglobulina	9(50%)	9 (50%)	1,24(0,45-3,42)	
- ANA	33(45,8%)	39(54,2%)	0,95(0,43-2,1)	
- FR	46(47,9%)	50(52,1%)	0,43(0,12-1,48)	
- ECA	15(44,1%)	19(55,9%)	1,08(0,47-2,43)	
- aCL	23(57,5%)	17(42,5%)	2,15(0,97-4,74)	0,07(0-26,23)
-SS	12(50%)	12(50%)	1,2(0,51-3,12)	
- Ac. antitiroideos	2(14,3%)	12(85,7%)	6(1,27-28,25)*	5,4(1,1-25,8)

5.2.6. Objetivo Secundario V.

Comparación de las tres pruebas (AT, AAF y PDOEAS) para el diagnóstico de hipoacusia en la AR y LES.

Los resultados de comparar las tres pruebas en todos los pacientes estudiados con AR y LES (Tabla 43):

1- Comparando AAF y AT:

El resultado es un diagnóstico de hipoacusia con AAF de 48,3% que no obtenemos con AT, frente al 3,1% de hipoacusias que diagnosticamos con AT y no con AAF ($p=0,001$).

Existe un riesgo de diagnosticar hipoacusia con AAF de 33,6 veces más que con AT.

2- Comparando los PDOEAs y AAF:

El resultado es un diagnóstico de hipoacusia con AAF de 43,7% que no obtenemos con PD, frente al 43,1% de hipoacusia que diagnosticamos con PD y no con AAF.

Existe una diferencia significativa ($p=0,001$) en el uso de AAF y PDOEAs, con un riesgo de diagnosticar hipoacusia con AAF de 1,65 veces más que con DPOEAs.

3.- Comparamos los PDOEAS y AT:

El resultado de diagnóstico de hipoacusia con PDOEAs es de 50,9% que no obtenemos con AT, frente al 24% de hipoacusia que diagnosticamos con AT y no con PDOEAs.

Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$), con un riesgo de diagnosticar hipoacusia con PDOEAs de 3,04 veces más que con AT.

El resultado del índice Kappa o test de fiabilidad y concordancia entre las tres pruebas es de una mala concordancia ($< 0,5$).

Tabla 43. COMPARACIÓN DE LAS TRES PRUEBAS: AT, AAF Y PDOEAS para el diagnóstico de hipoacusia en la AR y LES (N= 216 oídos).

	HIPOACUSIA	Índice KAPPA	OR IC (95%)
AAF	73(48,3%)	0,37	36(9,6-307,07)*
AT	2(3,1%)		
AAF+AT	73(51,7%)		
AAF	66(43,7%)	0,126	2,3(1,4-3,81)*
PDOEAS	28(43,1%)		
AAF+PDOEAS	85(56,3%)		
PDOEAS	57(50,9%)	0,248	2,28(1,4-3,8)*
AT	25(24%)		
PDOEAS+AT	55(49,1%)		

Si realizamos este estudio por enfermedad, en la AR no existe una diferencia significativa para el diagnóstico de hipoacusia en el uso de AAF frente a los PDOEAs (Tabla 44 y 45).

Tabla 44. COMPARACIÓN DE LAS TRES PRUEBAS; AT, AAF Y PDOEAS para el diagnóstico de hipoacusia en la AR (N= 106 oídos).

	HIPOACUSIA	Índice KAPPA	OR IC (95%)
AAF	29(39,2%)	0,46	29 (4,8-1184,43)*
AT	1(3,1%)		
AAF+AT	45(60,8%)		
AAF	26(35,1%)	0,19	2(0,99-4,23)
PDOEAS	13(40,6%)		
AAF+PDOEAS	48(64,9%)		
PDOEAS	27(43,59%)	0,29	2,4(1,17-5,4)*
AT	11(25%)		
PDOEAS+AT	35(56,5%)		

Tabla 45. COMPARACIÓN DE LAS TRES PRUEBAS; AT, AAF Y PDOEAS para el diagnóstico de hipoacusia en la LES (N= 110 oídos).

	HIPOACUSIA	Índice KAPPA	OR IC (95%)
AAF	44(57,1%)	0,29	44 (7,49-1776,9)*
AT	1(3%)		
AAF+AT	33(42,9%)		
AAF	41(53,2%)	0,67	2,92(1,56-5,8)*
PDOEAS	14(42,4%)		
AAF+PDOEAS	36(46,8%)		
PDOEAS	30(60%)	0,17	2,1(1,1-4,3)*
AT	14(23,3%)		
PDOEAS+AT	20(40%)		

5.2.7. Objetivo Secundario VI.

Valorar latencias de los PEATC para descartar patología retrococlear.

A todos los casos (216 oídos) se les realizó PEATC. No se midieron umbrales, solo latencias con el fin de descartar patología retrococlear que pudiera justificar la HNS.

Mediante el test de *Komogorov*, las variables (latencias de ondas e intervalos) se distribuían con normalidad, con lo que se realizó un análisis estadístico con la prueba *t-student*, para saber si había diferencias significativas entre casos y controles.

Se midieron en cada oído las medias aritméticas de las latencias de las ondas I, III y V, así como los intervalos I-III, III-V y I-V. En los pacientes con HNS bilateral no se observaron *diferencias significativas* en las latencias y en los intervalos, con respecto a los valores de normalidad de la población control (Tabla 46 y 47).

Tabla 46. Comparación de latencias de las ondas I, III y V, así como de los intervalos I-III, III-V y I-V, entre casos con AR (N= 106 oídos) y controles (N=12 oídos).

PEATC	AR (ms)		CONTROLES (ms)		p
	Media	DS	Media	DS	
ONDA I – R	1,56	0,29	1,46	0,12	0,407
ONDA III – R	3,54	0,21	3,51	0,28	0,690
ONDA V – R	5,38	0,39	5,31	0,21	0,697
INT. I-III R	1,97	0,26	2,04	0,28	0,528
INT. III-V R	1,8	0,33	1,8	0,19	0,839
INT. I-V R	3,8	0,42	3,85	0,28	0,802
ONDA I - L	1,52	0,24	1,41	0,06	0,292
ONDA III - L	3,53	0,24	3,5	0,22	0,772
ONDA V - L	5,45	0,39	5,39	0,26	0,704
INT. I-III L	2	0,26	2,08	0,18	0,503
INT. III-V L	1,92	0,36	1,88	0,22	0,827
INT. I-V L	3,93	0,39	3,97	0,20	0,793

Medias aritméticas y desviación estándar (DS).

Tabla 47. Comparación de latencias de las ondas I, III y V, así como de los intervalos I-III, III-V y I-V, entre casos con LES (N=110 oídos) y controles (N=12 oídos).

PEATC	LES (ms)		CONTROLES (ms)		p
	Media	DS	Media	DS	
ONDA I - R	1,49	0,24	1,46	0,12	0,776
ONDA III - R	3,50	0,22	3,51	0,28	0,982
ONDA V - R	5,32	0,32	5,31	0,21	0,951
INT. I-III R	2,01	0,27	2,04	0,28	0,788
INT. III-V R	1,81	0,24	1,8	0,19	0,901
INT. I-V R	3,82	0,33	3,85	0,28	0,882
ONDA I - L	1,48	0,21	1,41	0,06	0,460
ONDA III - L	3,53	0,19	3,5	0,22	0,641
ONDA V - L	5,31	0,37	5,39	0,26	0,619
INT. I-III L	2,05	0,23	2,08	0,18	0,824
INT. III-V L	1,77	0,34	1,88	0,22	0,419
INT. I-V L	3,83	0,37	3,97	0,20	0,360

Medias aritméticas y desviación estándar (DS).

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La AR y el LES pueden producir una HNS por afectación del órgano de Corti (126), al igual que sucede en otras enfermedades autoinmunes; espondilitis anquilosante, enfermedad de Behcet, el síndrome de Sjögren y la poliarteritis nodosa (28, 72).

La etiología de la HNS se desconoce. En la AR se relaciona con una vasculitis, una neuritis o depósitos de inmunocomplejos en el oído interno o bien debido al efecto del tratamiento ototóxico que se emplea en estas enfermedades (18, 30, 33, 50, 59, 127) y en el LES se postula como posible etiología una vasculitis, microinfartos por trombosis (cuando se asocia a Síndrome antifosfolípido) (16, 80) o el depósito de inmunocomplejos en el oído interno (128, 129).

6.1. POBLACIÓN CONTROL

Nuestro estudio precisó de una población control, equiparada en edad y sexo con la población a estudio, de forma similar a la metodología utilizada en la bibliografía consultada (18, 32, 33).

6.1.1. *Parámetros de normalidad auditiva*

Para obtener los valores medios de normalidad de los umbrales auditivos hemos definido la hipoacusia basándonos en los datos del INE (*Instituto Nacional de Estadística*) que refleja que el 10% de la población española presenta hipoacusia, por lo que el punto de corte lo fijamos en el percentil 90.

Otros estudios en su metodología utilizaron la media aritmética para obtener los valores del umbral auditivo (28, 51, 73). Incluso Murrin que especificaba que el 10% de la población inglesa presentaba hipoacusia, utilizó también la media aritmética(31). Pero debido a que la población control no se distribuye con normalidad, en nuestro criterio no es adecuado utilizar la media aritmética y sí, el percentil 90.

6.1.1.1. Parámetros de normalidad auditiva con AT

En nuestro estudio el diagnóstico de hipoacusia por AT se realiza si el umbral auditivo es mayor de 25-30 dB HL, según el rango de edad (valor empleado habitualmente en la clínica) en una o más frecuencias, coincidiendo con otros autores como Ozcan, Halligan y Baradaranfar (27, 28) (56).

Relación con la edad y el sexo

La población control en nuestro estudio no presentaba diferencias significativas con respecto al umbral auditivo, según el sexo y el rango de edad de estudio (entre 20 y 60 años).

Nuestra serie se diferencia de otros autores que estudiaron a pacientes con mayor edad y el consiguiente riesgo de confundir la HNS con presbiacusia (15, 28, 30, 50, 61, 72, 74).

6.1.1.2. Parámetros de normalidad con AAF

En nuestro estudio de 63 pacientes de la población control, los umbrales auditivos comparados con otros estudios fueron (Tabla 48):

- En el rango de edad de 20-29 años: el umbral auditivo es < 30 dB en todas las frecuencias, coincidiendo con los resultados de Debas (130).
- En el rango de edad 29-60 años: el umbral es > 30 dB a partir de la frecuencia 10000 Hz, a diferencia de los estudios de Ozturk y Karabulut, donde la pérdida auditiva es a partir de 12000 Hz. Estos autores presentan unos valores de umbrales de hasta 60 dB en la frecuencia 16000 Hz, resultado similar al obtenido en nuestro estudio (32, 38).

- En el rango de 40-60 años de edad: la pérdida auditiva comienza con un umbral auditivo > 30 dB en 10000 Hz y dos picos de umbral auditivo en de 65dB y 55 dB, en las frecuencias 14000 Hz y 16000 Hz, respectivamente. Estos resultados difieren de los obtenidos por Dikici en este rango de edad, que observa dos picos de umbral auditivo de 45 dB en las frecuencias 11200 Hz y 16000 Hz (33).

Tabla 48. Tabla comparativa de parámetros de normalidad de nuestro estudio y de otros estudios.

KHz/ años	9	10	11.2	12.5	14	16
20- 29	En todas las frecuencias < 30dB: en nuestro estudio y en el estudio de Debas					
29-60		>30dB Nuestro estudio		>30dB Ozturk y karabulut		
40-60		>30dB	45dB		>30dB	55dB Nuestro estudio
		Nuestro estudio	Dikici		Nuestro estudio	60db Ozturk y Karabulut
						45dB Dikici

Los autores mencionados Dikici, Karabulut y Ozturk, emplearon el mismo sistema AC-40 que nosotros, pero hasta la frecuencia 14000 Hz (32) y 16000 Hz (33, 38) .Los resultados obtenidos en la población control de los umbrales auditivos según amplios rangos de edad difieren de los obtenidos en nuestro estudio.

En nuestro estudio en todos los rangos de edad se obtiene muy poca variabilidad en la frecuencia 18000 Hz, entre 30 y 45 dB. No empleamos la frecuencia 20000 Hz, debido a que un 73% de la población control presentaba

ausencia de respuesta a esta frecuencia y en la población de estudio un 83,8%, sin diferencias significativas entre las dos poblaciones ($p=1$). No hay referencias en la bibliografía revisada de estas dos frecuencias (Figura 11).

6.1.1.3. Parámetros de normalidad de PDOEA

En nuestro estudio utilizamos una población control piloto de 34 oídos, para obtener los valores de normalidad según un rango de edad de menores y mayores de 40 años y según el sexo.

Nuestro resultado fue de unas mayores amplitudes del PDOEAs en el rango < 40 años, con unas diferencias significativa según la edad en las frecuencias de 2000 y 4000 Hz. Con respecto al sexo se observó una ligera disminución de la amplitud en las mujeres, pero no se obtuvieron unas diferencias significativas en relación al sexo.

Las amplitudes del PDOEAS en nuestra población control, sin rango de edad, disminuyeron a partir de la frecuencia 2000 Hz (Tabla 26). Difiere de los resultados de Karabulut, único estudio de la bibliografía revisada que emplea PDOEAs en estos pacientes. Sus resultados son un aumento de las amplitudes a partir de la frecuencia 2000 Hz, pero no es comparable ya que utiliza un otoanalizador diferente de nuestro sistema DPOAE20 (*interacoustic*). Karabulut no hace referencias a cambios del PDOEAS en relación al sexo (38).

En el resto de referencias bibliográficas revisadas de pacientes con AR y LES, utilizan preferentemente las otoemisiones transitorias (OEAT) (28)(31, 33, 39), por lo que no son comparables sus resultados con los obtenidos por los PDOEAs.

6.2. ARTRITIS REUMATOIDE

6.2.1. AT en AR

En la población estudiada de AR mediante AT, 23 pacientes presentaron HNS (43,4%) y no encontramos casos de hipoacusia de transmisión (HT) o mixta (HM).

La prevalencia de HNS de nuestro estudio está en el rango de la bibliografía revisada, estimada de 25,2 a 60% (18, 27, 28, 50) (Tabla 49).

Tabla 49. Comparativa de resultados de HNS e HT por AT en pacientes con AR, según bibliografía consultada.

Autores	Nº de pacientes	% HNS (AT)	% HT (AT)
Nuestro estudio(2011)	53	43,4	-
Magaro(1990)	20	55	-
Kastanioudakis (1995)	45	35,5	-
Raut(2001)	35	60	-
Ozcan(2002)	37	35,1	24,3
Niey(2004)	57	54	-
Takatsu(2005)	37	36,1	-
Bham a (2005)	25	60	12
Halligan(2006)	29	40	10
Murdin(2008)	55	29,6	1,9
Dikici (2009)	20	45%	-
Baradaranfar(2010)	50	60	-

Tipo de frecuencia afectada

En nuestro estudio se afectaban predominantemente las altas frecuencias con una distribución de un 56,6% de HNS en frecuencias altas, un 17% en frecuencias medias y un 13,2% en frecuencias bajas.

Coincidimos con varios autores en la afectación de las altas frecuencias en los pacientes con AR; Gussen (1977) (26), Elwany (1986) (62), Ozcan (2002) (27) que describe un 29,4% de pacientes con HNS de alta frecuencia, Magaro (1990) (30), Takayasu (2005) (51), y Baradaranfar (2010) (56) que describió principalmente la afectación en la frecuencia 8000Hz (Tabla 50).

Tabla 50. Tabla comparativa de estudios según el tipo de frecuencia afectada en los pacientes con AR.

<i>Tipo de frecuencia más afectada/ estudios</i>	<i>Nuestro estudio</i>	<i>Gussen, Elwany, Ozcan, Magaro, Takatsu, Baradaranfar</i>	<i>Raut</i>	<i>Murdin</i>
<i>Bajas frecuencias</i>				X
<i>Medias frecuencias</i>			X	X
<i>Altas Frecuencias</i>	X	X		

Observando la tabla 50 observamos que nuestros resultados contrastan con los trabajos de Raut (50) que estudió a 35 pacientes con AR y objetivó una mayor pérdida auditiva en las frecuencias medias 500 Hz, 1000 Hz y 2000 Hz y Murdin et al. (31), donde sus pacientes presentaban principalmente pérdidas auditivas en las frecuencias desde 250 a 4000 Hz (bajas y medias). La hipótesis de la afectación de las bajas frecuencias, según este autor podría ser la asociación descrita entre la AR y el hidrops endolinfático, que inicialmente afecta a las bajas frecuencias y

posteriormente a las altas. Aún así, sus pacientes no presentaron vértigo. Nuestros pacientes presentaron vértigo y/o inestabilidad en un 54,2% (13 pacientes) sin relación significativa con la hipoacusia.

Comparación de AT con la población control y la población AR

En nuestro estudio encontramos una diferencia significativa en las frecuencias 6000 y 8000 Hz, a favor de una mayor pérdida auditiva en los pacientes con AR en comparación con nuestra población control (Tabla17). Diferimos de los resultados de Kastanioudakjs y Halligan que no encontraron diferencias significativas entre las dos poblaciones (18, 28).

En nuestro estudio los pacientes con AR presentaron una HNS bilateral y simétrica en 73,9%, inferior al resultado obtenido de Ozcan de 84,6% de HNS bilateral (27), pero un resultado superior a autores como Kastanioudakjs con HNS en 35,5% de carácter bilateral y simétrica (18), Dikici un 40% de HNS en sus pacientes (33) y Raut en un 25,7% (50) (Tabla 51).

Tabla 51. Comparativa de afectación de HNS bilateral, según los estudios.

	Nuestro estudio	Ozcan	Kastanioudakjs	Dikici	Raut
HNS bilateral	73,9%	84,6%	35,5%	40%	25,7%

En nuestro estudio la HNS fue unilateral en solo 6 pacientes con AR (26,08%), con predominio del oído derecho (5 pacientes). Estos resultados coinciden con los obtenidos por Dikici, que presentó una mayor afectación del oído derecho en el 5% de pacientes con AR e HNS unilateral (33).

En relación a la edad en la población AR con AT

En nuestro estudio si observamos una relación significativa entre la HNS por AT y la edad (OR>1), con mayor riesgo de pérdidas auditivas a partir de los 40 años de edad. En los casos de HNS unilateral empeoraba el umbral auditivo en los pacientes mayores de 50 años (Figura 18). Al igual que nosotros, Halligan encuentra una correlación significativa en relación a la edad (28).

Los trabajos de Dikici, Kastanioudakjs y Savinelli no obtuvieron correlación entre la HNS y la edad del paciente con AR (18, 33, 61).

En relación al sexo en la población AR con AT

En nuestro estudio observamos una relación significativa entre la HNS y el sexo (OR>1), con una mayor riesgo de pérdida auditiva en los hombres, con unas diferencias significativas en las frecuencias agudas 4000, 6000, 8000 Hz. Esta pérdida auditiva no se puede relacionar con la mayor exposición al ruido de los hombres en su ambiente laboral ya que era un factor excluyente de nuestro estudio (Tabla 18).

En la bibliografía revisada Kastanioudakjs no objetivó una correlación de la HNS con el sexo (18) mientras que Dikici (2009) (33) si observó una mayor pérdida auditiva en los hombres con AR (Tabla 52).

Tabla 52. Correlación entre la HNS con AT en los pacientes con AR, según la edad y el sexo.

Correlación de HNS en AT	Nuestro estudio	Halligan	Dikici	Kastanioudakjs
edad	SI	SI	NO	NO
sexo	SI (hombres)	-	SI (hombres)	NO

6.2.2. AAF en AR

La HNS diagnosticada por AAF fue de 69,8% (74 oídos) en los pacientes con AR, mayor que la HNS con AT de nuestro estudio y de la bibliografía consultada. No hay referencias al índice de HNS en los trabajos revisados con el empleo de AAF, ya que el resultado de hipoacusia en sus pacientes es global (125-16000Hz) (32, 33).

En relación a la edad con AAF

Nuestros resultados de AAF no reflejan una correlación significativa entre la HNS y la edad (Tabla 15).

En relación al sexo con AAF

En nuestro estudio, coincidimos con Dikici en la mayor pérdida auditiva en los hombres, con AAF. Nuestros resultados fueron unas diferencias significativas en las frecuencias agudas 8000 Hz y 10000 Hz.

Comparativa de AAF de la población control y la población AR

En nuestro estudio hallamos diferencias estadísticamente significativas en todas las altas frecuencias entre los umbrales auditivos de la población control y los pacientes con AR (Tabla 10), siendo muy acusada la pérdida auditiva a partir de los 40 años de edad, con umbrales superiores a 60 dB (Figura 12).

Ozturk obtuvo resultados similares, con diferencias significativas entre la población control y los pacientes con AR, desde la frecuencia 250 a 16000 Hz (32).

En nuestro estudio no se observaron apenas cambios auditivos en la frecuencia 18000 Hz en comparación con los controles. En la bibliografía revisada no se utilizó la frecuencia 18000Hz en los estudios.

6.2.3. PDOEAs en AR

La pérdida auditiva de los pacientes con AR diagnosticada por PDOEAs, resultó ser de un 58,5% (62 oídos), lejos de la diagnosticada por AT y menor que por AAF (Tabla 53). No hay datos en la bibliografía revisada del empleo de PDOEAs en pacientes con AR, para que podamos comparar estos resultados.

Tabla 53. Diagnóstico de hipoacusia en los pacientes con AR, según las pruebas.

Diagnóstico en nuestro estudio	AT	AAF	PDOEAS
HNS % (N oídos)	43,4% (53 oídos)	69,85% (74 oídos)	58,5% (62 oídos)

En relación a la edad con PDOEAs

En nuestro estudio no existe una correlación estadísticamente significativa entre la hipoacusia por PDOEAs y la edad de los pacientes (Tabla 41). Sin embargo, según el rango de edad (<40 y >40 años), si encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia 2000 Hz ($p=0.024$) y 4000 Hz ($p=0001$) entre los pacientes con AR, a favor de una mayor pérdida auditiva en los mayores de 40 años (Tabla 30).

El empeoramiento auditivo a partir de los 40 años en los pacientes con AR, coincide con el obtenido por AT y AAF.

En relación al sexo con PDOEAs

En nuestro estudio no encontramos una correlación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de HNS por PDOEAs y el sexo de los pacientes con AR (Tabla 41).

Comparando hombres y mujeres con AR, mediante PDOEAs, obtenemos una diferencia estadísticamente significativa únicamente en la frecuencia 4000 Hz ($p=0,012$), con mayor amplitud en las mujeres (Tabla 32)

Comparativa de PDOEAS de la población control y la población AR

Si comparamos las amplitudes medias entre los pacientes con AR y la población control, obtenemos unas menores amplitudes del PD en los dos rangos de edad de los pacientes con AR, con unas diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias 4000 Hz ($p=0,01$) y 6000 Hz ($p=0,002$) (Tabla 31).

En nuestro estudio obtenemos una diferencia estadísticamente significativa en las amplitudes medias de los PDOEAs, en las frecuencias 2000, 4000 y 6000Hz, entre los pacientes con AR y la población control, a favor de mayores amplitudes en los hombres de la población control. El mismo estudio hemos realizado en las mujeres con AR, sin encontrar diferencias significativas entre las amplitudes de los PDOEAs de las mujeres con AR y la población control.

6.2.4. En relación a la duración de la enfermedad con AT, AAF y PDOEAS.

En nuestro estudio no obtenemos una correlación entre la HNS diagnosticada por AT, AAF y PDOES con la duración de la enfermedad.

De esta manera, coincidimos con autores como Baradaranfar, Kastanioudakjs, Salvinelli y Murdin, que tampoco encontraron una correlación significativa en los pacientes con AR (18, 31, 56, 61).

6.2.5. En relación a la actividad de la enfermedad con AT, AAF y PDOEAS.

En relación a la actividad de la enfermedad reumática de los pacientes con AR y la HNS, no obtuvimos una correlación significativa por AT, AAF y PDOEAS y la actividad de la enfermedad reumática.

Nuestros resultados coinciden con Goodwill, Elwany, Magaro, Murrin, y Kastanioudakis (62, 63) (18, 30, 31).

6.2.6. En relación a la hipoacusia subjetiva, los acúfenos y el vértigo y la HNS diagnosticada por AT, AAF y PDOEAS.

En nuestro estudio no obtuvimos una correlación significativa en los pacientes con AR.

6.2.7. En relación a los años de tratamiento con ototóxicos y la HNS diagnosticada por AT, AAF y PDOEAS

En nuestro estudio de los pacientes con AR, no encontramos una relación estadísticamente significativa entre la HNS por AT, AAF y PDOEAS y el tratamiento con antipalúdicos, metotrexate y salicilatos.

Nuestros resultados coinciden con autores como; Kastanioudakis que no encontró una correlación entre la HNS y el uso de metotrexate y AINEs, Murrin con el uso de los antipalúdicos y salicilatos, al igual que Salvinelli y Reiter que tampoco obtuvieron una correlación con el uso de AINES, metotrexate y esteroides y la HNS (18, 31, 54, 61).

6.2.8. En relación a los parámetros inmunológicos y la HNS diagnosticada por AT, AAF y PDOEAS

En nuestro estudio no encontramos una correlación significativa entre los parámetros analíticos (VSG, PCR, crioglobulina, ANA, ECA, FR, aCL, SS y Ac. Antitiroideos) y la HNS por PDOEAS.

Sin embargo, si obtuvimos una correlación estadísticamente significativa ($p=0,04$) entre la HNS por AT y la positividad de ECA (enzima convertidor de angiotensina) con un $OR>1$, considerándolo como un factor protector de padecer hipoacusia. En la bibliografía revisada no han valorado este parámetro.

También encontramos una relación estadísticamente significativa ($p=0,029$) entre la HNS por AAF y la positividad de anticuerpos antifosfolípidos (aCL), con un $OR <1$, con lo que podemos considerar que presentar positividad de aCL en pacientes con AR, es un factor protector de padecer hipoacusia en estos pacientes (Tabla 15).

En nuestro estudios un 58,7% (27 pacientes) con AR presentaron positividad de aCL, lo que resulta interesante ya que se suele asociar a LES (77, 78) y se puede correlacionar con hipoacusia en los pacientes con LES (79-81, 81, 82). Esta relación significativa de los aCL con AR podría relacionarse con trombosis en el oído interno.

En la bibliografía consultada, Kastanioudakjs no encontró una correlación entre la positividad de ANA, FR, SS, aCL y la HNS, Magaro no obtuvo una correlación con la positividad FR y Murdin tampoco demostró una correlación significativa entre la HNS y la presencia de FR y la VSG (30) (18, 31).

6.3. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

6.3.1. AT en LES

En nuestro estudio encontramos un 30,9% (17 pacientes) con LES e HNS diagnosticada por AT, un porcentaje superior a los trabajos revisados. No encontramos ningún caso de hipoacusia de transmisión o mixta.

Nuestros resultados son superiores a la prevalencia de HNS de la bibliografía revisada, estimada en un rango de 15,6-22,5% (15, 72, 73, 75) (Tabla 54).

Tabla 54. Comparativa de resultados de HNS e HT por AT en pacientes con LES, según bibliografía consultada.

Autores	Número de pacientes	HNS	HC
Nuestro estudio(2011)	55	30,9	-
Bowman (1986)	30	8	-
Andopoulos (1995)	40	57,5	-
Kastanioudakis (2002)	43	22,5	2,63
Roverano(2006)	31	66	-
Gomides (2007)	45	15,6	-
Karatas (2007)	28	21	-
Maciaszczyk(2011)	35	28,6	-

Tipo de frecuencia afectada

La HNS de los pacientes con LES en nuestro estudio, afecta predominantemente a las altas frecuencias. Nuestros resultados de HNS se distribuían en 30,9% en frecuencias altas, 7,3% en frecuencias medias y 16,4% frecuencias bajas.

Estos resultados coinciden con los de Roverano y con el trabajo de Maciaszczyk de 35 pacientes con LES que presentaban una HNS con afectación de las frecuencias 4000, 6000 y 8000 Hz (39, 74). Kastanioudakis en 43 pacientes con LES demuestra una afectación de medias y altas frecuencias (72).

Andonopoulos obtuvo una HNS con afectación de altas y bajas frecuencias en sus 40 pacientes con LES. También Karabulut encontró una mayor afectación de las frecuencias bajas en sus 26 pacientes con LES y ambos justificaron la afectación de las bajas frecuencias por un posible depósito de inmunocomplejos en la estría vascular o saco endolinfático, que interferiría en la absorción y producción de endolinfa, con el resultado de un hidrops endolinfático (15, 38) (Tabla 55).

Tabla 55. Tabla comparativa del tipo de frecuencia afectada en los pacientes con LES, según estudios.

Tipo de frecuencia más afectada/ estudios	Nuestro estudio	Andonopoulos	Roverano, Maciaszczyk	Kastanioudakis	Karabulut
Bajas frecuencias		X			X
Medias frecuencias				X	
Altas Frecuencias	X		X	X	

Comparación del tipo de frecuencia afectada entre LES y AR

En nuestro estudio los pacientes con LES tienen menor afectación neurosensorial en altas frecuencias que los pacientes con AR, pero más afectadas las bajas frecuencias. El resultado es una diferencia significativa $P < 0,05$ entre las medias de los umbrales auditivos de la AR y LES, en las frecuencias agudas 4000, 6000 y 8000 Hz, a favor de umbrales inferiores en el LES.

Comparación de AT entre la población control y los pacientes con LES

En nuestro estudio si comparamos los umbrales auditivos entre los pacientes con LES y la población control, obtenemos diferencias significativas en las frecuencias 1500, 2000, 3000 y 8000 Hz, con mayores pérdidas auditivas en los pacientes con LES (Tabla 20).

Nuestros resultados difieren de los obtenidos por Karabulut que encuentra diferencias significativas en frecuencias más bajas, en 250, 500, 1000 y 2000 Hz y Maciaszczyk que encuentra diferencias significativas en todas las frecuencias excepto en 500, 2000 y 4000 Hz (38, 39).

En nuestro estudio la HNS ha sido simétrica y bilateral en 70% (10 pacientes), similar al 66% obtenido por Roverano (74). Solo hallamos HNS unilateral en 7 pacientes (41,17%) con LES, porcentaje superior a Kastanioudakis (72). El índice de unilateralidad es mayor en nuestros pacientes con LES que con AR, afectando principalmente al oído izquierdo en el LES y al oído derecho en la AR (Figura 22).

La presencia de una HNS bilateral y simétrica en los pacientes con LES, también ha sido mencionada en los trabajos de Maciaszczyk (39) y Kastanioudakis (72) en un 4,6% de sus pacientes con HNS. Sin embargo, Kastanioudakis presenta un porcentaje mayor de HNS bilaterales y asimétricas (18,6%) y una afectación de HNS unilateral de 13,9% en sus pacientes con LES (72) (Tabla 56).

Tabla 56. Comparativa de afectación de HNS bilateral en los pacientes con LES por AT, según los estudios.

	Nuestro estudio	Roverano	Kastanioudakjs
HNS bilateral	70%	66%	23,2%

En relación a la edad y la HNS por AT

En nuestro estudio no encontramos una correlación significativa entre la HNS por AT y la edad de los pacientes con LES (Tabla 25).

Nuestros resultados coinciden con Bowman, Andonopoulos, Karatas, Gomides, Karabulut, Kastanioudakis, y Maciaszczyk (14)(15, 75)(73) (38, 39, 72).

Con respecto a la edad, en cambio si hay dos autores que encuentran una relación como los resultados de Maciaszczyk et al. (39) que observó una mayor pérdida auditiva en los menores de 49 años y Andonopoulos que obtuvo unas diferencias significativas según el rango de edad, siendo la afectación de frecuencias agudas mayor en una población joven de 16-29 años, que el autor califica de posible envejecimiento prematuro (15).

En relación al sexo y la HNS por AT

Nuestros resultados no reflejan una correlación estadísticamente significativa entre la HNS diagnosticada por AT y el sexo de la población de estudio (Tabla 25).

Nuestros resultados son similares a los de Karabulut que no encuentra una correlación de la HNS con el sexo(38).

En la comparación entre los pacientes con LES, hallamos una diferencia estadísticamente significativa en relación al sexo con AT, solo en la frecuencia 500 Hz (Tabla 21).

En relación al sexo, las mujeres y los hombres con AR tienen una HNS más acusada que las mujeres y los hombres con LES, a partir de la frecuencia 3000 Hz (Figura 20).

6.3.2. AAF en LES

La HNS por AAF en los nuestros pacientes con LES fue del 70% (77 oídos), más del doble que con la AT. En la bibliografía revisada no se especifica un porcentaje HNS solo distribuido en altas frecuencias.

Comparación de AAF entre la población control y la población LES

Comparando los resultados de la población de LES con AAF, con la población control, encontramos diferencias significativas en todas las frecuencias, salvo en 9000 y 14000 Hz que no fueron significativas ($p=0,06$ y $p=0,057$, respectivamente).

Nuestros resultados difieren de los obtenidos por Karabulut con diferencias significativas en las frecuencias 10000 y 12000 Hz al comparar a los pacientes con LES y la población control (38).

Comparación de AAF entre las poblaciones de LES y AR

En nuestro estudio si comparamos las poblaciones de estudio de AR y LES con la población control, las mayores pérdidas auditivas en AAF las presentan los pacientes con AR, con unas diferencias estadísticamente significativas en todas las frecuencias de 8 a 18 KHz.

En relación a la edad y la HNS por AAF

En nuestro estudio la HNS por la AAF no obtuvo una correlación significativa con la edad. Aunque comparando cada rango de edad si observamos unas diferencias estadísticamente significativas en todas las frecuencias.

Si hemos obtenido mayores pérdidas auditivas en los mayores de 50 años con AAF, a diferencia de los pacientes con AR, que empeoraban a partir de los 40 años.

En relación al sexo y la HNS por AAF

No encontramos una relación significativa entre el diagnóstico de la HNS por AAF y el sexo (Tabla 16).

Comparando a los pacientes con LES según el sexo por AAF no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna frecuencia de 8 a 18 KHz, entre hombres y mujeres con LES.

En la bibliografía revisada Karabulut no encuentra una correlación de la HNS con el sexo (38).

6.3.3. PDOEAS en LES

En nuestro estudio la pérdida auditiva diagnosticada en los pacientes con LES por los PDOAES, resultó ser de un 45,5% (50 oídos), superior a la HNS diagnosticada por AT e inferior a la HNS diagnosticada por AAF (Tabla 57).

Tabla 57. Diagnóstico de hipoacusia en los pacientes con LES, según las pruebas.

Diagnóstico en nuestro estudio	AT	AAF	PDOEAS
HNS % (N oídos)	30,9%(55 oídos)	70% (77 oídos)	45%(50 oídos)

Si comparamos las dos enfermedades reumatológicas, el resultado del diagnóstico de HNS por cada prueba es similar, con un porcentaje mayor de hipoacusia con AAF (Figura 25).

Figura 25. Comparativa de diagnóstico de hipoacusia con las tres pruebas en las dos enfermedades, con resultados muy similares.



En la bibliografía revisada solo tenemos a Karabulut que realizó PDOEAs a los pacientes con LES, con el resultado de diferencias significativas con la población control en la frecuencia 750 Hz (38).

Comparación de los PDOAES entre la AR y LES

Comparando los PD de los pacientes con AR y LES, el resultado fue que existían unas diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia 4000 Hz, a favor de una mayor amplitud de los pacientes con AR (Tabla 40).

En relación a la edad y la HNS por PDOEAS

En nuestro estudio los PDOEAs de los pacientes con LES, resultaron con una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia 4000 Hz, a favor de una mayor amplitud en los menores de 40 años, similar a la población control (Tabla 35).

Si comparamos los PD de los pacientes LES con la población control en relación al rango de edad, el resultado fue que solo hay una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia 6000 Hz, a favor de una mayor amplitud del PD en los controles (Tabla 36).

En relación al sexo y la HNS por PDOEAs

Nosotros no encontramos una correlación significativa entre el diagnóstico de HNS mediante PDOEAs y el sexo (Tabla 42). Pero si comparamos los PDOEAs en los pacientes con LES, si encontramos una diferencia significativa en 1000 y 2000 Hz, con mayores amplitudes en las mujeres (Tabla 37).

En relación al sexo, la comparación de los hombres con LES y los hombres de la población control, obtenemos unas diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias 1000 y 2000 Hz, a favor de mayores amplitudes en la población control. De igual forma, el mismo estudio en las mujeres desveló solo una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de 6000 Hz, a favor de las mujeres de la población control (Tabla 38 y 39).

6.3.4. En relación a la duración de la enfermedad y la HNS por AT, AAF y PDOEAs.

En nuestro estudio no encontramos una correlación entre la duración de la enfermedad y la HNS por AT, AAF y PDOEAs.

Nuestros resultados difieren del estudio de Maciaszczy, que si obtiene una correlación con la HNS y la duración de la enfermedad y en cambio, coincidimos con Kastanioudakis y karabulut (38, 39, 72).

6.3.5. En relación a la actividad de la enfermedad y la HNS por AT, AAF y PDOEAS

En nuestro estudio no hallamos una correlación significativa entre la HNS por AT, AAF y DPOEAs y la actividad de la enfermedad lúpica.

Nuestros resultados coinciden con Maciaszczyk (39), que no encontró relación significativa entre el umbral auditivo y la severidad del LES, y con Bowman (14) que estudió pacientes hospitalizados por agravamiento del LES y solo en un 8% presentaron pérdida auditiva. Otros autores como Kastanioudakis, Roverano y

Karabulut tampoco encontraron una relación estadísticamente significativa entre HNS y la actividad de la enfermedad (38, 72, 74).

6.3.6. En relación a la hipoacusia subjetiva, acúfenos y vértigos y la HNS por AT, AAF y PDOEAS

En nuestro estudio si hallamos una correlación significativa con la hipoacusia subjetiva de los pacientes con LES e HNS por AT, con un $OR > 1$, por lo que el síntoma de hipoacusia es un factor de riesgo de padecer una HNS.

No encontramos una correlación significativa entre la hipoacusia subjetiva de los pacientes con LES y la HNS diagnosticada mediante AAF y PDOEAS.

Nuestros pacientes nos relataban una hipoacusia subjetiva de larga evolución y no la relacionaban ni con los periodos más activos de la enfermedad ni con la toma de una determinada medicación ototóxica.

La relación con la hipoacusia subjetiva sería apoyada por autores como Kastanioudakis (72), que considera que a menudo la hipoacusia es una manifestación inicial de los pacientes con LES. Generalmente esta hipoacusia sería brusca o durante los periodos de exacerbación de la enfermedad (14, 131).

Nuestros pacientes presentaron un 31,3% de acúfenos y no tuvieron una correlación significativa con la HNS. Coincidimos con Maciaszczyk que observó un 40% de acúfenos en sus pacientes, Dikici un 35% y Gomides con un 44,4% de acúfenos sin correlación con la pérdida auditiva (33, 39, 73).

En nuestro trabajo, un 38,9% (7 pacientes) presentaron historia de vértigos y/o inestabilidad, que se encuentra dentro de rango 13 a 70% descrito en la bibliografía revisada de (39, 75, 132), aunque no encontramos una correlación significativa entre la HNS y el vértigo.

Nuestros resultados coinciden con Maciaszczyk que de 35 casos presentaban un 71,4% de vértigos sin relación significativa con la HNS.

Los mareos pueden ser de causa multifactorial, ya que estos pacientes presentan síntomas psiconeurológicos frecuentes (77-80%) (133), lesiones isquémicas cerebrales (demostradas en las pruebas de imagen) (134) y los hallazgos histopatológicos de tejido fibroso, neoformación de hueso y hidrops coclear (36, 135).

6.3.7. En relación a los años de tratamiento ototóxico y la HNS por AT, AAF y PDOEAS

En nuestro estudio solo hallamos una correlación estadísticamente significativa entre la HNS por DPOEAs y los años de tratamiento con antipalúdicos, ninguna correlación con el empleo de metotrexate y salicilatos.

Esta estrecha relación entre las otoemisiones y la ototoxicidad ya ha sido mencionada por otros autores (92, 95)

En la bibliografía revisada Kastanioudakis no encuentra una correlación significativa entre la HNS y la toma de metotrexate y antipalúdicos, ni Karabulut encuentra diferencias en el PDOEAs con el uso del tratamiento, ni Roverano observa cambios significativos por el uso de antipalúdicos, sin encontrar correlación entre la presencia de hipoacusia asintomática y el tratamiento con hidroxiclороquina (38, 72, 74).

6.3.8. En relación a los parámetros inmunológicos y la HNS por AT, AAF y PDOEAS

En nuestro estudio si encontramos una correlación significativa entre la HNS por AT y AAF y la positividad de PCR con un OR >1, con lo que su positividad supone un factor de riesgo de padecer hipoacusia en los pacientes con LES (Tabla 16).

También observamos una correlación significativa entre la positividad de ECA y la HNS por AT en los pacientes con AR, considerándolo un factor protector de padecer hipoacusia ($OR > 1$). No hemos encontrado autores que valoren el ECA en estos estudios.

Obtuvimos una correlación significativa entre la HNS por AAF y la positividad de crioglobulinas ($p = 0,013$), con un $OR < 1$, con lo que su positividad (94,4%) supone un factor protector de padecer una hipoacusia en los pacientes con LES. Pero coincidimos con los autores previos en la falta de correlación con los otros parámetros.

En la bibliografía revisada, Andopoulos et al. (15), al igual que otros autores no encuentran una correlación entre la HNS y cualquier parámetro de la enfermedad subyacente, como la positividad del FR (Karabulut, Kastanioudakis), VSG (Karabulut), PCR (Karabulut), ANA (Kastanioudakis, Gomides, Yee, Maciaszczyk), SS (Kastanioudakis) y aCL (Kastanioudakis y Roverano) (72, 74) (38, 73) (39, 136).

6.3.9. PEATC en LES y AR

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en las latencias de las ondas I, III y V y en los intervalos de latencia I-III, III-V y I-V, comparando la población de estudio (AR y LES) con la población control.

Diferentes resultados son los de Magaro (30) en los pacientes con AR, que encontró diferencias significativas entre la enfermedad activa y no activa, con un prolongación del intervalo III-V y Maciaszczyk (39) obtuvo diferencias significativas en las latencias III-V y I-V entre los pacientes con LES y su población control.

6.4. COMPARACIÓN DE AT, AAF y PDOEAS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En vista de los resultados, es interesante valorar la utilidad de las tres pruebas AT, AAF y PD, en el diagnóstico de la hipoacusia. El resultado es que

existe una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$) en el uso de AAF y AT para el diagnóstico de hipoacusia en los pacientes con AR Y LES. Hay un riesgo de diagnosticar hipoacusia con AAF de 33,6 veces más que con AT.

También hay una diferencia significativa ($p=0,001$) en el uso de AAF y PDOEAs, con un riesgo de diagnosticar sordera con AAF de 1,65 veces más que con DPOEA. En la comparación entre PDOEAs y AT, también hay una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$), pudiendo diagnosticar hipoacusia con PDOEAS de 3,04 veces más que con AT.

Estos resultados confirman la necesidad de realizar siempre una AT, pero completarla con una AAF y PD, para diagnosticar las hipoacusias subclínicas.

7. CONCLUSIÓN

7. CONCLUSIÓN

1.- Existe una predisposición de HNS en los pacientes con AR y LES, con una mayor prevalencia en nuestro estudio (70% con AAF) que en la bibliografía revisada.

2.- Nuestros resultados confirman la utilidad de la AAF para el diagnóstico de HNS subclínica frente a la realización de AT y PDOEAs.

3.- No observamos hipoacusia de transmisión y ni mixta, en la población de estudio.

4.- La HNS en la AR y LES es predominantemente bilateral y simétrica y afecta principalmente a las altas frecuencias.

5.- El diagnóstico de hipoacusia por PDOEAs aumenta la prevalencia de hipoacusia en comparación con AT en estos pacientes y su utilidad.

6.- En los pacientes con AR, tener >40 años y ser hombre, es un factor de riesgo de padecer HNS. En los pacientes con LES no existe una relación de la HNS con el sexo.

La relación de la HNS en la AR y del LES con la edad puede hacernos pensar en el efecto lesivo de la enfermedad autoinmune en el oído interno a largo plazo.

7.- No observamos una correlación significativa entre la HNS y la población de AR, con la duración de la enfermedad, actividad de la enfermedad, la clínica ORL (hipoacusia subclínica, acúfenos o vértigos) y los años de tratamiento ototóxico.

8.- Si observamos una relación significativa de los pacientes con AR que presentan una positividad del parámetro aCL y ECA, como factores protectores de

padecer HNS. No existe una correlación significativa con el resto de parámetros; VSG, PCR, FR, Crioglobulinas, ANA, SS y anticuerpos antitiroideos.

9.- No existe una correlación significativa de la HNS en los pacientes con AR con los años de tratamiento con antipalúdicos y metotrexate.

10.- No existe correlación entre la HNS de los pacientes con LES, en relación al sexo, la edad, la duración de la enfermedad, la actividad de la enfermedad y la presencia de acúfenos o vértigos.

11.- Si existe una correlación significativa en los pacientes con LES y la hipoacusia subjetiva, como factor de riesgo de padecer HNS.

12.- Si existe una correlación significativa de los pacientes con LES y la positividad de PCR como factor de riesgo de padecer HNS y con la positividad de crioglobulinas séricas, como factor protector de presentar HNS. No existe correlación con el resto de parámetros FR, VSG, ANA, ECA, aCL, SS y ac.antitiroideos.

Se necesitaran más estudios para comprobar si los aCL, PCR y crioglobulinas séricas, pudieran ser marcadores reales de la hipoacusia en estas dos enfermedades.

13.- Existe una relación significativa de los pacientes con LES y los años de tratamiento con antipalúdicos, como factor de riesgo de padecer HNS. No existe una correlación con el empleo de metotrexate y salicilatos.

Este resultado confirma la sensibilidad de los PDOEAs en relación con la ototoxicidad, de manera que su utilización puede resultar útil en la detección de HNS subclínica en los pacientes con LES que precisen dosis elevadas de antipalúdicos.

14.- Los pacientes con LES presentan menores pérdidas auditivas que los pacientes con AR.

15.- No existen diferencias significativas en los PEATC de los pacientes con AR y LES, con la población control.

16.- La mayor prevalencia de HNS con la utilización de AAF y PD, nos obliga a un control audiológico más avanzado en los pacientes con AR y LES, para permitir un tratamiento modificador o preventivo de la hipoacusia.

8. - BIBLIOGRAFÍA

1. Lehnhardt E. Sudden hearing disorders occurring simultaneously or successively on both sides. *Z Laryngol Rhinol Otol.* 1958;37:1-16.
2. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1979;88:585-589.
3. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. 1979. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113:526-530.
4. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116:875-879.
5. Lobo D, Lopez FG, Garcia-Berrocal JR, Ramirez-Camacho R. Diagnostic tests for immunomediated hearing loss: a systematic review. *J Laryngol Otol.* 2008;122:564-573.
6. Hughes GB, Barna BP, Kinney SE, Calabrese LH, Nalepa NJ. Clinical diagnosis of immune inner-ear disease. *Laryngoscope.* 1988;98:251-253.
7. Hughes GB, Moscicki R, Barna BP, San Martin JE. Laboratory diagnosis of immune inner ear disease. *Am J Otol.* 1994;15:198-202.
8. Garcia-Berrocal JR, Ramirez-Camacho R, Trinidad A, Zurita M, de la Fuente R, Lobo D. Controversies and criticisms on designs for experimental autoimmune labyrinthitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113:404-410.
9. Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 1990;100:516-524.
10. Gong SS, Yu DZ, Wang JB. Relationship between three inner ear antigens with different molecular weights and autoimmune inner ear disease. *Acta Otolaryngol.* 2002;122:5-9.
11. Barna BP, Hughes GB. Autoimmune inner ear disease--a real entity? *Clin Lab Med.* 1997;17:581-594.
12. Garcia Berrocal JR, Vargas JA, Vaquero M, Ramon y Cajal S, Ramirez-Camacho RA. Cogan's syndrome: an oculo-audiovestibular disease. *Postgrad Med J.* 1999;75:262-264.
13. Kempf HG. Ear involvement in Wegener's granulomatosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1989;14:451-456.
14. Bowman CA, Linthicum FHJ, Nelson RA, Mikami K, Quismorio F. Sensorineural hearing loss associated with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;94:197-204.
15. Andonopoulos AP, Naxakis S, Goumas P, Lygatsikas C. Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus. A controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:137-141.
16. Caldarelli DD, Rejowski JE, Corey JP. Sensorineural hearing loss in lupus erythematosus. *Am J Otol.* 1986;7:210-213.

17. Goodwill CJ, Lord IJ, Knill-Jones RP. Hearing in rheumatoid arthritis: results of audiometry in 76 patients. *Ann Rheum Dis.* 1971;30:329-331.
18. Kastanioudakjs I., Skevas A., Danielidis V., Tsiakou E., Drosos A.A. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: A prospective clinical study. *Journal of Laryngology and Otology.* 1995;109:(pp 713-718).
19. Rowe-Jones JM, Macallan DC, Sorooshian M. Polyarteritis nodosa presenting as bilateral sudden onset cochleo-vestibular failure in a young woman. *J Laryngol Otol.* 1990;104:562-564.
20. Wolfovitz E, Levy Y, Brook JG. Sudden deafness in a patient with temporal arteritis. *J Rheumatol.* 1987;14:384-385.
21. Copeman WS. Rheumatoid arthritis of the crico-arytenoid joints. *Br Med J.* 1957;1:1398-1399.
22. Colletti V, Fiorino FG, Bruni L, Biasi D. Middle ear mechanics in subjects with rheumatoid arthritis. *Audiology.* 1997;36:136-146.
23. Frade C, Martin C. Diagnostic value of the multifrequency tympanometry in active rheumatoid arthritis. *Auris Nasus Larynx.* 1998;25:131-136.
24. Biasi D, Fiorino. F, Carletto A., Caramaschi P., Zeminian S., L.M. B. Middle ear function in rheumatoid arthritis: A multiple frequency tympanometric study. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 1996; 14:(pp 243-247).
25. Moffat DA, Ramsden RT, Rosenberg JN, Booth JB, Gibson WP. Otoadmittance measurements in patients with rheumatoid arthritis. *J Laryngol Otol.* 1977;91:917-927.
26. Gussen R. Atypical ossicle joint lesions in rheumatoid arthritis with sicca syndrome (Sjogren syndrome). *Arch Otolaryngol.* 1977;103:pp(284-6).
27. Ozcan M, Karakuş MF, Gündüz OH, Tuncel U, H. S. Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2002;22:16-19.
28. Halligan CS, Bauch CD, Brey RH et al. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *Laryngoscope.* 2006;116:2044-2049.
29. Kakani RS, Mehra YN, Deodhar SD, Mann SB, Mehta S. Audiovestibular functions in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol.* 1990;19:100-102.
30. Magaro M, Zoli A, Altomonte L et al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1990;8:487-490.
31. Murdin L, Patel S, Walmsley J, Yeoh LH. Hearing difficulties are common in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:637-640.
32. Ozturk A., Yalcin S, Kaygusuz I et al. High-frequency hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery.* 2004;25: 411-417.
33. Dikici O, Muluk NB, Tosun AK, Unlusoy I. Subjective audiological tests and transient evoked otoacoustic emissions in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the factors affecting hearing levels. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:1719-1726.

34. Trofimenko NP, Leinov LE, Makovskaia TE, Kovalev VM. [The state of hearing in patients with disseminated and discoid lupus erythematosus]. *Zh Ushn Nos Gorl Bolezn.* 1971;31:51-52.
35. Hamblin TJ, Mufti GJ, Bracewell A. Severe deafness in systemic lupus erythematosus: its immediate relief by plasma exchange. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;284:1374.
36. Sone M, Schachern PA, Paparella MM, Morizono N. Study of systemic lupus erythematosus in temporal bones. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108:338-344.
37. Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA. Systemic vasculitis: a temporal bone histopathologic study. *Laryngoscope.* 1989;99:600-609.
38. Karabulut H, Dagli M, Ates A, Karaaslan Y. Results for audiology and distortion product and transient evoked otoacoustic emissions in patients with systemic lupus erythematosus. *J Laryngol Otol.* 2010;124:137-140.
39. Maciaszczyk K, Durko T, Waszczykowska E, Erkiert-Polguj A, Pajor A. Auditory function in patients with systemic lupus erythematosus. *Auris Nasus Larynx.* 2011;38:26-32.
40. Garcia Callejo FJ, Conill Tobias N, Munoz Fernandez N, de Paula Vernetta C, Alonso Castaneira I, Marco Algarra J. [Hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2007;58:232-238.
41. Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin.* 2010;28:61-73.
42. Brooker DS. Rheumatoid arthritis: otorhinolaryngological manifestations. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1988;13:239-246.
43. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:88-95.
44. Bhamra M, Bhamra L, Agarwal S, Soni N.K. Auditory functions in rheumatoid arthritis. *Indian Journal of Otology* pp, 2005 Date of Publication: . 2005;11:45-48.
45. Julia A, Ballina J, Canete JD et al. Genome-wide association study of rheumatoid arthritis in the Spanish population: KLF12 as a risk locus for rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2275-2286.
46. Sokka T. Long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:284-290.
47. Pearson JE. Rheumatoid arthritis of the larynx. *Br Med J.* 1957;1:1047.
48. Kumai Y, Murakami D, Masuda M, Yumoto E. Arytenoid adduction to treat impaired adduction of the vocal fold due to rheumatoid arthritis. *Auris Nasus Larynx.* 2007;34:545-548.
49. Doig JA, Whaley K, Dick WC, Nuki G, Williamson J, Buchanan WW. Otolaryngological aspects of Sjogren's syndrome. *Br Med J.* 1971;4:460-463.
50. Raut VV, Cullen J. Hearing loss in rheumatoid arthritis. *J Otolaryngol.* 2001;30:289-294.
51. Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, I. K. Ear involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Otol Neurotol.* 2005;26:755-761.

52. Arnett FC. Revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Orthop Nurs.* 1990;9:58-64.
53. Vicente Rodríguez-Valverde RCC, José M. Álvaro-Gracia Álvaro, José L. Marengo. Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2 Supl:S52-9.
54. Reiter D., Konkle D.F., A.R. M. Middle ear immittance in rheumatoid arthritis. *Archives of Otolaryngology.* 1980;106: 114-117.
55. Nie Y, Gu MY. Control analysis of pure tone audiometry indexes in patients with rheumatoid arthritis. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation.*,. 2004; 8:pp 2282-2283.
56. Baradaranfar MH, Doosti A. A Survey of Relationship between Rheumatoid Arthritis and Hearing Disorders. *Acta Med Iran.* 2010;48:371-373.
57. Garcia Berrocal J.R., Ramirez-Camacho. VJA, I. MR. Does the serological testing really play a role in the diagnosis immune-mediated inner ear disease? *Acta Oto-Laryngologica.* 2002;122:(pp 243-248).
58. Halla JT, JG. H. Salicylate ototoxicity in patients with rheumatoid arthritis: a controlled study. *Ann Rheum Dis* :. 1988;47:134-137.
59. Seckin U, Ozoran K, Ikinciogullari A, Borman P, Bostan EE. Hydroxychloroquine ototoxicity in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2000;19:203-204.
60. Bortoli R, Santiago M. Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1809-1810.
61. Salvinelli F, Cancilleri F, Casale M et al. Hearing thresholds in patients affected by rheumatoid arthritis. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 2004. 2004;29:pp 75-79.
62. Elwany S, el Garf A, Kamel T. Hearing and middle ear function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1986;13:878-881.
63. Goodwill CJ, Lord IJ, Jones RP. Hearing in rheumatoid arthritis. A clinical and audiometric survey. *Ann Rheum Dis.* 1972;31:170-173.
64. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus.* 2006;15:308-318.
65. Balomenos D, Martin-Caballero J, Garcia MI et al. The cell cycle inhibitor p21 controls T-cell proliferation and sex-linked lupus development. *Nat Med.* 2000;6:171-176.
66. Juan Echavarri MDd. Análisis serológico y molecular del sistema HLA y su relación con la susceptibilidad a lupus eritematoso sistémico (LES) en la población española. Tesis Doctoral.
67. Tan EM CAS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF. The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271-1277.
68. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35:630-640.

69. Touma Z, Urowitz MB, Fortin PR et al. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index-50: a reliable index for measuring improvement in disease activity. *J Rheumatol*. 2011;38:868-873.
70. Harris ED BRC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. Kelley's. *Textbook of Rheumatology*. 2005;200.
71. Barber DF, Bartolome A, Hernandez C et al. Class IB-phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) deficiency ameliorates IA-PI3K-induced systemic lupus but not T cell invasion. *J Immunol*. 2006;176:589-593.
72. Kastanioudakis I, Ziavra N, Voulgari PV, Exarchakos G, Skevas A, Drosos AA. Ear involvement in systemic lupus erythematosus patients: a comparative study. *J Laryngol Otol*. 2002;116:103-107.
73. Gomides AP, do Rosario EJ, Borges HM, Gomides HH, de Padua PM, Sampaio-Barros PD. Sensorineural dysacusis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:987-990.
74. Roverano S, Cassano G, Paira S et al. Asymptomatic sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2006;12:217-220.
75. Karatas E., Onat A.M., Durucu C., Baglam T., Kanlikama M. AO, Buyukhatipoglu H. Audiovestibular disturbance in patients with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2007;136:(pp 82-86).
76. Hsu L, Zhu XN, Zhao YS. Immunoglobulin E and circulating immune complexes in endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99:535-538.
77. Compadretti GC, Brandolini C, Tasca I. Sudden sensorineural hearing loss in lupus erythematosus associated with antiphospholipid syndrome: case report and review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:214-218.
78. Reyes H, Dearing L, Bick RL, Shoenfeld Y, Peter JB. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndromes. *Clin Lab Med*. 1995;15:85-108.
79. Tumiati B, Casoli P. Sudden sensorineural hearing loss and anticardiolipin antibody. *Am J Otolaryngol*. 1995;16:220.
80. Hisashi K, Komune S, Taira T, Uemura T, Sadoshima S, Tsuda H. Anticardiolipin antibody-induced sudden profound sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol*. 1993;14:275-277.
81. Vyse T, Luxon LM, Walport MJ. Audiovestibular manifestations of the antiphospholipid syndrome. *J Laryngol Otol*. 1994;108:57-59.
82. Green L, Miller EB. Sudden sensorineural hearing loss as a first manifestation of systemic lupus erythematosus: association with anticardiolipin antibodies. *Clin Rheumatol*. 2001;20:220-222.
83. Harris EN. The antiphospholipid syndrome. Diagnosis, management, and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1995;13:39-48.
84. Myers EN, Bernstein JM. Salicylate ototoxicity; a clinical and experimental study. *Arch Otolaryngol*. 1965;82:483-493.

85. Day RO, Graham GG, Bieri D et al. Concentration-response relationships for salicylate-induced ototoxicity in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;28:695-702.
86. McCabe PA, Dey FL. THE EFFECT OF ASPIRIN UPON AUDITORY SENSITIVITY. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1965;74:312-325.
87. Peleg U, Perez R, Freeman S, Sohmer H. Salicylate ototoxicity and its implications for cochlear microphonic potential generation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2007;18:173-188.
88. Deer BC, Hunter-Duvar I. Salicylate ototoxicity in the chinchilla: a behavioral and electron microscope study. *J Otolaryngol*. 1982;11:260-264.
89. Falk SA. Letter: Sodium salicylate. *Arch Otolaryngol*. 1974;99:393.
90. Park YS, Jung TT, Choi DJ, Rhee CK. Effect of corticosteroid treatment on salicylate ototoxicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103:896-900.
91. Curhan SG, Eavey R, Shargorodsky J, Curhan GC. Analgesic use and the risk of hearing loss in men. *Am J Med*. 2010;123:231-237.
92. Rao A, Long GR. Effects of aspirin on distortion product fine structure: interpreted by the two-source model for distortion product otoacoustic emissions generation. *J Acoust Soc Am*. 2011;129:792-800.
93. Janssen T, Boege P, Oestreicher E, Arnold W. Tinnitus and 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions following salicylate overdose. *J Acoust Soc Am*. 2000;107:1790-1792.
94. Boettcher FA, Salvi RJ. Salicylate ototoxicity: review and synthesis. *Am J Otolaryngol*. 1991;12:33-47.
95. Cianfrone G, Pentangelo D, Cianfrone E et al. Pharmacological drugs inducing ototoxicity, vestibular symptoms and tinnitus: a reasoned and updated guide. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15:601-636.
96. Verstappen SM, Bakker MF, Heurkens AH et al. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy: the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1044-1048.
97. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1105-1112.
98. Koegel LJ. Ototoxicity: a contemporary review of aminoglycosides, loop diuretics, acetylsalicylic acid, quinine, erythromycin, and cisplatin. *Am J Otol*. 1985;6:190-199.
99. Miller JJ. Antimalarial drugs. edCRC Handbook of Ototoxicity. 1985;9
100. Alvan G, Karlsson KK, Villen T. Reversible hearing impairment related to quinine blood concentrations in guinea pigs. *Life Sci*. 1989;45:751-755.
101. Lee CS HJ, Jung TTK. Quinine-induced ototoxicity: alterations in cochlear blood flow. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;107:233.

102. Jastreboff PJ, Brennan JF, Sasaki CT. Quinine-induced tinnitus in rats. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:1162-1166.
103. Johansen PB, Gran JT. Ototoxicity due to hydroxychloroquine: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16:472-474.
104. Campbell KC, Durrant J. Audiologic monitoring for ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993;26:903-914.
105. Lopez Moya JJ. Potenciales evocados auditivos. Introducción a su conocimiento y valoración clínica. *Edit Ciencia.* 1992;3
106. Lopez Moya JJ, Galvan Parrado A, Alvarez Vicent JJ. Estudios de potenciales auditivos en una población de normo oyentes. *Acta Oto-Laryngologica.* 1984;35:371-380.
107. Jonathan Delgado Hernández 1, Franz Zenker Castro 2; José Juan Barajas 2 dP. Normalización de los Potenciales Evocados Auditivos del Tronco Cerebral I: Resultados en una muestra de adultos normoyentes. *Revista Electrónica de Audiología.* 2003;2:13-17.
108. Patterson JV, Michalewski HJ, Thompson LW, Bowman TE, Litzelman DK. Age and sex differences in the human auditory brainstem response. *J Gerontol.* 1981;36:455-462.
109. Barajas JJ, Olaizola F, Tapia MC, Alarcon JL, Alaminos D. Audiometric study of the neonate: impedance audiometry. Behavioural responses and brain stem audiometry. *Audiology.* 1981;20:41-52.
110. Coats AC, Martin JL. Human auditory nerve action potentials and brain stem evoked responses: effects of audiogram shape and lesion location. *Arch Otolaryngol.* 1977;103:605-622.
111. Hecox K, Squires N, Galambos R. Brainstem auditory evoked responses in man. I. Effect of stimulus rise--fall time and duration. *J Acoust Soc Am.* 1976;60:1187-1192.
112. Brownell WE. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear Hear.* 1990;11:82-92.
113. Lonsbury-Martin BL, Martin GK. The clinical utility of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hear.* 1990;11:144-154.
114. Ohlms LA, Lonsbury-Martin BL, Martin GK. The clinical application of acoustic distortion products. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;103:52-59.
115. Rio Valeiras M. Productos de distorsión acústica: parámetros de normalidad y principios de aplicación clínica. 1997
116. Wagner W, Plinkert PK, Vonthein R, Plontke SK. Fine structure of distortion product otoacoustic emissions: its dependence on age and hearing threshold and clinical implications. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:1165-1172.
117. Martin GK, Jassir D, Stagner BB, Whitehead ML, Lonsbury-Martin BL. Locus of generation for the 2f1-f2 vs 2f2-f1 distortion-product otoacoustic emissions in normal-hearing humans revealed by suppression tuning, onset latencies, and amplitude correlations. *J Acoust Soc Am.* 1998;103:1957-1971.

118. Kemp DT RS, Bray, P. A. Guide to the effective use of otoacoustic emissions. *Ear and Hearing*. 1990;11:93-105.
119. Martínez Ibarburen A S-, Ila Montoya F SdRA, A. MF. Parámetros de normalidad de las otoemisiones acústicas transitorias. *Acta otorrinolaringológica Española*. 1995;46:339-344.
120. Martin GK, Stagner BB, Lonsbury-Martin BL. Assessment of cochlear function in mice: distortion-product otoacoustic emissions. *Curr Protoc Neurosci*. 2006;Chapter 8:Unit8.21C.
121. Perez del Valle B, Morant Ventura A, Contreras Castello A, Pellicer Pascual F, Marco Algarra J. [Acoustic distortion products. Recordings from patients with normal hearing and those with sensorineural hearing loss]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1993;44:419-423.
122. Perez del Valle B, Morant Ventura A, Contreras Castello A, Orts Albors M, Marco Algarra J. [Acoustic distortion product recording in patients with sensorineural hearing loss]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1996;47:111-118.
123. Lonsbury-Martin BL, Harris FP, Stagner BB, Hawkins MD, Martin GK. Distortion product emissions in humans. I. Basic properties in normally hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1990;147:3-14.
124. Plinkert PK, Heitmann J, Waldmann B. ["Single generator distortion products"(sgDPOAE). Precise measurements of distortion product otoacoustic emissions by three-tone stimulations]. *HNO*. 1997;45:909-914.
125. Garcia Callejo FJ, Corts J, de Paula Vernetta C, Laporta P, Ramirez Sabio J, Marco Algarra J. [Comorbidity of sensorineural hearing loss and other autoimmune diseases. Usefulness of laboratory tests]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006;57:28-33.
126. Heyworth T, Liyanage SP. A pilot survey of hearing loss in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1972;1:81-83.
127. Walek H, Fritze W, Kolarz G. [Possible involvement of the auditory system in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol*. 1980;39:91-94.
128. Keithley EM, Chen MC, Linthicum F. Clinical diagnoses associated with histologic findings of fibrotic tissue and new bone in the inner ear. *Laryngoscope*. 1998;108:87-91.
129. Sestak AL, Nath SK, Harley JB. Genetics of systemic lupus erythematosus: how far have we come? *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31:223-44, v.
130. Debas J DS. Patrones de normalidad para la audiometría tonal de altas frecuencias. *Foni audiológica*. 2002;48:57-60 .
131. Naarendorp M, Spiera H. Sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like syndromes and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 1998;25:589-592.
132. Sperling NM, Tehrani K, Liebling A, Ginzler E. Aural symptoms and hearing loss in patients with lupus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118:762-765.
133. Brey RL, Escalante A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus*. 1998;7 Suppl 2:S67-74.

134. Sibbitt WLJ, Jung RE, Brooks WM. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Compr Ther.* 1999;25:198-208.
135. Fukushima N, Fukushima H, Cureoglu S, Schachern PA, Paparella MM. Hearing loss associated with systemic lupus erythematosus: temporal bone histopathology. *Otol Neurotol.* 2006;27:127-128.
136. Yee CS, Hussein H, Skan J, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Association of damage with autoantibody profile, age, race, sex and disease duration in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:276-279.