

Corticoides intratimpánicos en el manejo de hipoacusia sensorioneural súbita

Mónica Rojas O., Rodolfo Nazar S.

Servicio de Otorrinolaringología, HCUCH.

SUMMARY Sudden sensorineural hearing loss (SSNHL) is defined as the loss of at least 30 dB in 3 or more consecutive frequencies in less than 3 days. It's more frequent in the fifth decade, without gender-related differences. Although it is usually unilateral, 3% of patients may have both ears involved. 1% of cases are due to a retrocochlear disease. It presents as a rapidly progressive and sudden-onset hearing loss or that appears upon awakening. Over 90% of patients report tinnitus and 20 to 60% dizziness. Although many theories try to explain its origin, in only 20% of cases the etiology can be identified. The myriad of options have only reflected the lack of strong evidence on therapeutic alternatives and the high rate of spontaneous remission. Systemic corticosteroids in high doses have been defined as the standard therapy for SSNHL. Intratympanic steroid therapy has become a new alternative, allowing drugs to reach higher concentrations in the inner ear without the secondary effects of systemic therapy. Positive outcome has only been achieved using intratympanic steroids as salvage therapy. Authors disagree on its effectiveness, patterns of administration and posology. This paper reviews intratympanic steroid therapy, its advantages and disadvantages, its administration technique and its pharmacologic features.

INTRODUCCIÓN

La hipoacusia sensorioneural súbita (HSNS) se define como la pérdida auditiva de al menos 30 dB en 3 o más frecuencias consecutivas en un período menor a 3 días⁽¹⁾. Es una entidad rara, pero un evento otológico grave que afecta de 5 a 20 personas por cada 100 mil habitantes por año⁽²⁾. Aqueja a personas de cualquier edad, pero habitualmente en la quinta década de la vida, sin mostrar diferencias por sexo. Generalmente de presentación unilateral, hasta en un 3% de los

casos puede afectar ambos oídos. Un 1% puede presentarse como una patología retrococlear, ya sea un schwannoma vestibular, una enfermedad desmielinizante o un accidente vascular⁽¹⁾. Clínicamente se manifiesta como una hipoacusia repentina, rápidamente progresiva o pesquisada al despertar. Más del 90% de los pacientes refiere tinnitus y la sensación de oído tapado también es frecuente. Entre un 20 a 60% de los pacientes reportan vértigo⁽³⁾. Sólo en un 20% de los casos su etiología logra identificarse, clasificándose en su mayoría como idiopática. Existen numerosas teorías que incluyen

un origen vascular, viral, autoinmune, ruptura de membranas y respuesta inflamatoria anormal para explicar su causa⁽¹⁾. Respecto al tratamiento no existe una clara evidencia acerca de cuál es la mejor opción para su manejo. Las distintas alternativas sólo reflejan una falta de solidez sobre la eficacia de estas modalidades, ausencia de guías de tratamiento junto a una alta tasa de remisión espontánea⁽²⁾. Dentro de los distintos fármacos utilizados se encuentran los corticoides orales, antivirales, magnesio, anticoagulantes, vasodilatadores, corticoides aplicados vía intratimpánica (IT) y la terapia con oxígeno hiperbárico entre otros^(4,5).

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión actualizada acerca del uso de corticoides intratimpánicos en el manejo de la HSNS, sus características farmacológicas, ventajas, desventajas y formas de administración.

TRATAMIENTO DE LA HSNS

Los corticoides orales son los medicamentos comúnmente utilizados en el manejo de desórdenes severos del oído interno, incluyendo la HSNS⁽⁶⁾. Si bien la Sociedad Alemana de Otorrinolaringología considera a los corticoides sistémicos en altas dosis como primera opción de tratamiento y terapia estándar para la HSNS⁽⁷⁾, el metaanálisis de Parnes y Conlin de 2007 no mostró diferencias entre éstos y otros tratamientos⁽⁸⁾. En consecuencia, la administración de corticoides vía IT resulta una alternativa interesante para el manejo de la HSNS, pese a existir discrepancias sobre su real efectividad y diferencias sobre pautas de administración y dosis a emplear⁽⁶⁾.

Vía de administración intratimpánica

El oído interno se encuentra aislado por una barrera hematococlear entre el laberinto óseo y la circulación sistémica, por esto la administración de fármacos vía IT prevé una terapia más específica^(6,7).

Por esta vía el medicamento llega directamente al oído afectado alcanzando altas concentraciones en la perilinfa a diferencia de la vía oral o endovenosa^(6,9). Actualmente existe un incremento en la administración IT de diversos fármacos para el tratamiento de enfermedades que afectan el oído interno. La amplia experiencia adquirida con el uso de gentamicina IT en el manejo del vértigo secundario a la enfermedad de Ménière, ha permitido extender su uso a los corticoides – dexametasona (DXM) y metilprednisolona (MTP) – y utilizarlos en el tratamiento de la HSNS frente al fracaso de la terapia corticoidal sistémica^(4,10).

Itoh en 1991 fue el primero en reportar el uso de corticoides IT en el manejo de enfermedades del oído interno cuando trataba pacientes con enfermedad de Ménière. El primer informe acerca de su uso en HSNS es de Silverstein en 1996 seguido de Parnes en 1999^(4,9). Pese a que la eficacia de esta vía de administración no ha sido totalmente demostrada, es una opción terapéutica cada vez más usada en EE.UU y en el mundo para el manejo de la HSNS^(4,6).

Formas de administración de los corticoides intratimpánicos

Las técnicas para la aplicación de corticoides IT son variadas e incluyen métodos tales como agujas de inyección transtimpánica, miringotomía sola, miringotomía más un tubo de ventilación, miringotomía más una aguja de perfusión o mediante una bomba implantable que entrega corticoides en infusión continua^(4,8,9). Para ello el paciente deberá estar sentado en 45° con el oído a tratar en posición superior respecto del contralateral. Primero debe anesthesiarse el lugar de instilación en la membrana timpánica (MT) para luego proceder a inyectar el fármaco en el oído medio^(8,9). La aparición de burbujas durante su instilación señala que el contenido está entrando⁽¹⁰⁾.

FARMACOLOGÍA EN EL OÍDO INTERNO

El proceso farmacocinético dentro del oído interno se basa en conceptos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la droga administrada.

Liberación de la droga desde su forma de dosificación. Las distintas formulaciones del fármaco buscan lograr una liberación controlada en un período de tiempo definido. La liberación desde los vehículos o *carriers* - liposomas, microesferas biodegradables cargadas, polímeros conjugados de drogas o geles - puede deberse a un gradiente de concentración o a la ruptura gradual del carrier de forma espontánea o inducida por desencadenantes físicos o químicos (temperatura, pH) con la consiguiente liberación del fármaco^(11,12).

Absorción: la absorción de una droga desde el oído medio hacia la perilinfa del oído interno ocurre a través de distintas estructuras que incluyen la ventana oval (VO), la cápsula ótica y ventana redonda (VR), siendo esta última la principal^(8,11). La VR se comporta como una membrana semipermeable y está compuesta de 3 capas: una epitelial externa hacia el oído medio, una intermedia de tejido conectivo abundante en vasos sanguíneos y linfáticos y una interior celular frente a la perilinfa de la rampa timpánica^(8,11-15). Con un grosor de 60-70 μm ⁽⁸⁾ su permeabilidad aumenta con el uso de anestésico local, histamina, alcohol bencílico, endo y exotoxinas, con el secado por succión y por disturbios osmóticos⁽¹¹⁾. Se ha visto la formación de importantes gradientes a lo largo de la rampa timpánica tras 2-3 horas de la aplicación IT de un fármaco y estudios histológicos muestran gradientes cocleares con concentraciones decrecientes de basal a apical^(8,11,14,16). No obstante, el conocimiento es limitado en los procesos individuales de transporte transmembrana que contribuyen en la absorción de sustancias por la VR⁽¹¹⁾.

Distribución: proceso por el cual se difunde la droga hacia y entre los compartimentos de perilinfa y endolinfa y su propagación al resto de los tejidos. La distribución de un fármaco depende de sus características químicas, tamaño, peso molecular, carga eléctrica e hidrofobicidad, pero esencialmente de las gradientes de concentración^(11,12,14). Si éstas cambian, la distribución de la sustancia puede revertirse. Los fluidos del oído interno presentan poco movimiento comparados con la circulación sistémica. Los índices de flujo-volumen son sumamente lentos, de modo que la distribución se debe principalmente a difusión pasiva^(11,15). Como el movimiento por difusión no es lineal con la distancia, una sustancia se extiende rápidamente a tramos cortos, pero lentamente a más de unos pocos milímetros, favoreciendo la existencia de grandes gradientes a lo largo de la cóclea. Estas gradientes pueden afectarse con el paso de la droga a tejidos adyacentes a la rampa timpánica⁽¹¹⁾ y de igual forma los niveles de proteínas en la perilinfa pueden ser suficientes para unirse a alguna droga o actuar como tampón modificando su distribución^(11,12). Por tanto, como el flujo promedio de la perilinfa es bajo contribuye significativamente en la distribución, especialmente si los efectos de la droga se acumulan por horas o días, permitiendo que el fármaco se distribuya a través de la rampa timpánica al ligamento espiral, a la rampa vestibular y el vestíbulo^(8,11).

Metabolismo o biotransformación: es la conversión química de la droga, por acción de enzimas en el oído o del propio tejido en un compuesto activo. Este proceso altera su eficacia y facilita su eliminación. Existen datos muy limitados acerca del metabolismo de grupos específicos de sustancias, pero se sabe que la dexametasona-fosfato es metabolizada en su fracción activa tras su aplicación en el oído interno⁽¹¹⁾.

PROTOSCOLOS DE USO ACTUAL DE CORTICOIDES INTRATIMPÁNICOS EN HSNS

Eliminación: los niveles de concentración de una droga alcanzados en la perilinfa dependen principalmente de su tasa de eliminación y distribución hacia el ápice coclear. Con tasas de eliminación rápida, la perilinfa satura con concentraciones menores alcanzando el estado de equilibrio más rápidamente que con tasas lentas. Además, si la cantidad de fármaco eliminado en un punto específico es igual a su velocidad de difusión a lo largo de la rampa timpánica, se alcanzará el equilibrio y la droga no logrará concentraciones altas en regiones más apicales. Es entonces necesario conocer la velocidad de eliminación de una sustancia para saber su distribución por la cóclea, pero es técnicamente difícil y con resultados poco fiables⁽¹¹⁾. En consecuencia, es imprescindible conocer la farmacología propia del oído interno para establecer la real utilidad de la administración IT de fármacos.

VENTAJAS DE LA TÉCNICA INTRATIMPÁNICA

Es un procedimiento ambulatorio seguro, fácil de realizar, generalmente bien tolerado⁽⁹⁾ con un efecto directo sobre el oído afectado a diferencia de la terapia sistémica^(9,10). Su principal ventaja radica en la alta concentración que alcanza el fármaco en el oído interno con bajo riesgo de efectos secundarios^(10,14).

DESVENTAJAS DE LA TÉCNICA INTRATIMPÁNICA

La técnica presenta riesgo de perforación timpánica y aparición de dolor o vértigo, pero de duración limitada a 1 o 2 horas^(10,14). En algunos casos puede desarrollarse un cuadro de otitis media serosa en condiciones de asepsia inadecuadas^(9,10) y también se describen acné, disgeusia, OMC y una mayor pérdida auditiva⁽⁴⁾.

El uso de corticoides IT se basa en sus efectos antiinflamatorio e inmunosupresor⁽¹⁶⁾ y se han desarrollado 3 protocolos principales de manejo en HSNS:

- a) Terapia inicial, sin previo uso de esteroides sistémicos.
- b) Terapia adyuvante, administrada de forma concomitante con esteroides sistémicos.
- c) Como terapia de rescate, tras el fracaso de los esteroides sistémicos^(4,6,10).

TIPO DE CORTICOIDE A UTILIZAR

La dexametasona (DXM) es el corticoide sintético más comúnmente utilizado por vía IT seguido de la metilprednisolona (MTP). En la mayoría de los estudios la cantidad inyectada varía entre 0,3 a 0,5 ml, el volumen aproximado del oído medio. Las concentraciones del fármaco varía según el corticoide usado: 2-4 mg/ml a 20 a 25 mg/ml de DXM y 32 mg/ml a 62,5 mg/ml de MTP^(4,10).

Un estudio influyente frente a la elección de una u otra droga es el de Parnes *et al* de 1999. En este se observó una concentración significativamente mayor de MTP en la perilinfa y endolinfa luego de su administración IT en comparación con la DXM e hidrocortisona. Contrariamente para otros autores la DXM difunde más rápido al líquido extracelular y a las células cocleares lo que explicaría las menores concentraciones en la endolinfa a diferencia de la MTP⁽¹⁰⁾. Así, las altas concentraciones de MTP en la endolinfa serían proporcionalmente inversas con respecto a su incorporación al intracelular y a su eficacia, haciendo de la DXM un fármaco más eficaz para su perfusión IT⁽⁸⁾.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS CORTICOIDES EN EL OÍDO INTERNO

El mecanismo exacto mediante el cual los corticoides pueden mejorar la audición es desconocido. Algunos estudios plantean que jugarían un rol significativo en la modulación de la función coclear y se sabe que sus efectos son mediados por receptores citoplasmáticos intracocleares de gluco y mineralocorticoides^(4,8,14). Se ha descrito que tendrían un papel regulador de la homeostasis iónica⁽⁸⁾, afectando el transporte de potasio y por efecto mineralocorticoide, incrementarían la síntesis de canales iónicos y acuaporinas, mejorando el balance hídrico del oído interno⁽¹⁰⁾. Múltiples estudios han demostrado que su uso vía IT aumenta el flujo sanguíneo coclear, previene la toxicidad por aminoglucósidos y la pérdida auditiva inducida por ruido, mejora la homeostasis iónica coclear y protege a la estría vascular de cambios secundarios a una otitis media⁽⁴⁾. Contrariamente otros muestran que no serían beneficiosos en el manejo de la pérdida auditiva e inclusive sugerido que su aplicación IT puede disminuir la función coclear y favorecer la inflamación a nivel de la VR^(4,10).

Pese a los 3 protocolos de uso existentes para HSNS, la gran parte de los estudios sólo han mostrado beneficio de los corticoides usados como terapia de rescate tras el fracaso de la terapia sistémica con 10 días de tratamiento. Únicamente 2 trabajos han estudiado sus efectos en protocolos de terapia primaria o de adyuvancia, no mostrando beneficios en la recuperación auditiva⁽⁴⁾.

Número de inyecciones a aplicar

No hay consenso respecto al número de inyecciones de corticoides necesarias. Se describen pautas de 2 inyecciones seguidas o separadas por 10 minutos, inyecciones por varios días consecuti-

vos o una inyección en días alternos hasta un máximo de 3, mientras que otros autores prefieren pautas de 1 dosis semanal durante 3 semanas o a demanda según el efecto conseguido en cada paciente⁽¹⁰⁾. Lo anterior sólo reitera la falta de criterios unificadores con respecto al uso de corticoides IT en el manejo de HSNS. Sin embargo, la vía IT es la modalidad terapéutica sugerida por la AAO-HNS en casos que exista contraindicación de terapia sistémica o como terapia de rescate frente a la falla del tratamiento sistémico inicial⁽¹⁴⁾.

Dosis a administrar

Las dosis empleadas han aumentado en la medida que no se han descrito efectos adversos. La DXM se aplica en dosis de 24mg/ml, mientras que la MTP en concentraciones de 40mg/ml^(4,9,10). No obstante ya se mencionó, las dosis difieren entre estudios^(2,8).

Mejoría auditiva

No es clara la definición de mejoría auditiva en HSNS, ya que no existen criterios definidos para precisar que se denomina recuperación, especialmente en pacientes con previo fracaso del tratamiento sistémico⁽¹³⁾. Para algunos el alza de cualquier magnitud en el PTP o en la discriminación es considerada exitosa, mientras otros sólo aceptan mejorías del 50% o más de audición respecto al oído contralateral sano o de la pérdida inicial, o bien cierta cantidad de decibeles que van de 10 a 30 dB de PTP o un 10 a 20% de mejoría en discriminación^(10,13).

Pronóstico auditivo

El pronóstico es variable y depende principalmente de la intensidad de la pérdida auditiva inicial y la edad del paciente. A mayor pérdida inicial y edad, peor es el pronóstico auditivo⁽¹⁾. Según distintos reportes, el pronóstico puede establecerse según

la curva audiométrica que presente el paciente. Un patrón plano (cofosis) o descendente empobrece el pronóstico comparado con un patrón ascendente⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, ya que el tipo de curva audiométrica se relacionaría con el grado de intensidad del daño⁽¹⁷⁾. La progresión de la HSNS no es un hecho frecuente y presenta tasas de remisión espontánea de entre 30 a 60%^(4,13). Por esto, cualquier propuesta terapéutica debiese mejorar ese porcentaje para considerarse beneficiosa⁽⁴⁾. Asimismo, una atención médica temprana es fundamental, ya que una consulta tardía disminuye la probabilidad de remisión espontánea y de respuesta al tratamiento⁽¹⁸⁾.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la HSNS sigue siendo un tema de estudio. Si bien los corticoides administrados vía sistémica son considerados la primera opción de manejo, su uso vía IT se ha transformado en una alternativa atractiva, mostrando beneficios frente al fracaso de la terapia sistémica y/o evitando sus efectos adversos. Pese a ello, la falta de consenso respecto a pautas de aplicación y dosis, aún no permite instaurarla como terapia de elección. Como tarea queda pendiente establecer pautas de manejo claras y estandarizadas con respecto al uso de corticoides IT y aumentar el número de estudios respecto a protocolos de uso como terapia primaria o adyuvante para en un futuro ser consideradas como posibles opciones terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Cornejo S, García R, San Martín J. ¿Hipoacusia súbita? Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello 2010;70:53-6.
2. Shemirani N, Schmidt M, Friedland D. Sudden sensorineural hearing loss: an evaluation of treatment and management approaches by referring physicians. Otolaryng Head Neck 2009;140:86-91.
3. Yimtae K, Srirompotong S, Kraitrakul S. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. J Med Assoc Thai 2001;84:113-9.
4. Haynes D, O'Malley M, Cohen S, Watford K, Labadie R. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. Laryngoscope 2007;117:3-15.
5. Conlin A, Parnes L. Treatment of sudden sensorineural hearing loss. A systematic review. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:573-81.
6. Jong Dae Lee, Moo Kyun Park, Chi-Kyou Lee, Kye Hoon Park, Byung Don Lee. Intratympanic steroids in severe to profound sudden sensorineural hearing loss as salvage treatment. Clin Exp Otorhinolar 2010;3:122-5.
7. Plontke S, Lowenheim H, Mertens J, Engel C, Meisner Ch, Weidner A *et al.* Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. Laryngoscope 2009;119:359-69.
8. Hamid M, Trune D. Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2008;16:434-40.

9. Raymundo IT, Bahmad F Jr, Barros Filho J, Pinheiro TG, Maia NA, Oliveira CA. Intratympanic methylprednisolone as rescue therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010;76:499-509.
10. Herraiz C, Aparicio JM, Plaza G. Vía intratimpánica en el tratamiento de patología de oído interno. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010;61:225-32.
11. Salt A, Plontke S. Principles of local drug delivery to the inner ear. *Audiol Neurotol* 2009;14:350-60.
12. Leary E, Mescher M, Sewell W, Tao S, Borenstein J. Inner ear drug delivery for auditory applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:1583-99.
13. González R, Caro J. Corticoides intratimpánicos: una revisión sistemática. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [Online] 2007;67:178-85.
14. Izquierdo JC, Ramírez J, Navarro U. Corticoesteroides intratimpánicos en la hipoacusia neurosensorial súbita idiopática. *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2007;35:93-8.
15. Plontke S. Therapy of hearing disorders-conservative procedures. *Curr Top Otorhinolaryngo Head Neck Surg* 2005;4.
16. Mikulec A, Plontke S, Hartsock J, Salt A. Entry of substances into perilymph through the bone of the otic capsule following intratympanic applications in guinea pigs: implications for local drug delivery in humans. *Otol Neurotol* 2009;30:131-8.
17. Zúñiga J, Espinoza C, Tamblay N, Martínez C. Hipoacusia súbita. Experiencia de un año. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2008;68:255-62.
18. Correa A, Pacheco A. Hipoacusia súbita idiopática. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2000;60:14-22.
19. Navarro C, Barrera J, Rincón C, Plaza A. Inyección intratimpánica con metilprednisolona como terapia primaria en sordera súbita. *Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2009;37:77-85.

CORRESPONDENCIA



Dra. Mónica Rojas Olavarría
 Servicio Otorrinolaringología
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 978 9084
 E-mail: mrojas.olavarría@gmail.com