

# Universidad Abierta Interamericana

## Sede Regional Rosario



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud**

**Carrera de Medicina**

**2013**

**Título:** “Evolución de pacientes con diagnóstico de Hipoacusia Autoinmune Primaria luego de realizar tratamiento inmunosupresor durante al menos dos años consecutivos”

**Alumna:** Hilen Lara Donati

**Tutora:** Dra. Mariela Gasparetti

**Co-tutor:** Dr. Luis Nicenboim

**Fecha de presentación:** 21 de Marzo de 2013

**Índice**

Resumen	1
Introducción	3
Marco teórico	5
Problema	16
Objetivos	16
Generales	16
Específicos	16
Materiales y métodos	17
Diseño	17
Población	17
Criterios de selección	18
Variables de estudio	18
Procesamiento de datos	20
Consideraciones normativas (regulatorias y éticas)	20
Resultados	22
Análisis descriptivo	22
Análisis estadístico	33
Discusión	37
Conclusión	43
Bibliografía	45
Anexo 1: Encuesta	50
Anexo 2: Consentimiento Informado	53

## RESUMEN

**Introducción:** En los últimos años se identificó el origen inmunológico de diversas lesiones del aparato auditivo. La hipoacusia neurosensorial autoinmune es una entidad relativamente nueva que fue descrita por McCabe en 1979 <sup>(1)</sup>. McCabe describió una cohorte de pacientes con hipoacusia neurosensorial, bilateral, progresiva, idiopática raramente acompañada de episodios vertiginosos, cuya audición mejoraba luego del tratamiento con corticoesteroides sugiriendo una patogenia autoinmune <sup>(2)</sup>.

**Objetivo:** Evaluar la evolución de pacientes que cumplieron con el tratamiento inmunosupresor por dos años consecutivos.

**Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo, observacional, de corte transversal. La población analizada incluyó aquellos pacientes que fueron diagnosticados con Hipoacusia Autoinmune Primaria desde el 20 de enero de 2000 hasta el 20 de diciembre 2010 en el Instituto del Oído Dr. Nicenboim, en la ciudad de Rosario. Englobando pacientes de ambos sexos, en el rango etario de 10 a 60 años, que hayan cumplido al menos dos años consecutivos de tratamiento inmunosupresor. Se investigó sobre el estado actual de los pacientes mediante la revisión y análisis de historias clínicas y, la realización de una encuesta a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

**Resultados:** El total de la muestra fue de 54 pacientes. La edad promedio de presentación de esta patología es de 44 años, con un desvío estándar de 13.16 y a predominio del sexo femenino con un 57%.

La mayoría de los pacientes consultaron por presentar dos o más síntomas asociados, destacándose la hipoacusia bilateral asociada a vértigo con un 22%.

El 74% recibió corticoides solos, el 22% corticoides asociados a metotrexato y el 4% corticoides asociados a ciclofosfamida como tratamiento. El 61% continúan con la hipoacusia, en cambio la mayoría de los síntomas acompañantes como acúfenos y vértigo desaparecieron con el tratamiento indicado. De los que no se recuperaron el 85% estabilizó sus síntomas. El 33% persiste en tratamiento con corticoides sobre todo para controlar las recaídas de las pérdidas auditivas.

**Conclusión:** Se llegó a la conclusión de que con un IC 95% al comparar el uso de corticoides solamente y corticoides con metotrexato, los corticoides solos mostraron mejores resultados al momento de resolver la hipoacusia, en cambio al comparar los corticoides solos con corticoides asociados a ciclofosfamida dicha ventaja sobre el uso de corticoides solos no se vio. Certificando que el tratamiento recomendado para el manejo de la Enfermedad Autoinmune del Oído Interno continúa siendo altas dosis sistémicas de corticoides.

**Palabras claves:** hipoacusia neurosensorial autoinmune – vértigo y acúfenos - corticoides – inmunosupresores.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se identificó el origen inmunológico de diversas lesiones del aparato auditivo. La hipoacusia neurosensorial autoinmune es una entidad relativamente nueva que fue descrita por McCabe en 1979 <sup>(1)</sup>. McCabe describió una cohorte de pacientes con hipoacusia neurosensorial, bilateral, progresiva, idiopática raramente acompañada de episodios vertiginosos, cuya audición mejoraba luego del tratamiento con corticoesteroides sugiriendo una patogenia autoinmune <sup>(2)</sup>.

En 1984, Huges concluyó que la Enfermedad Autoinmune del Oído Interno (EAOI) podía presentarse como una enfermedad primaria localizada, o bien, asociada a otras patologías autoinmunes de compromiso sistémico, a las cuales denominó secundarias. Aproximadamente el 30% de los pacientes con EAOI padecen enfermedades autoinmunes sistémicas. En contraste con McCabe, Huges demostró que la hipoacusia neurosensorial autoinmune puede debutar de forma abrupta e ir modificándose con el paso del tiempo, como así también, que puede estar acompañada o no de vértigo<sup>(3)</sup>. Al igual que McCabe, corroboró que el tratamiento inmunosupresor es el indicado para el manejo de dicha patología.

Desde el punto de vista epidemiológico, la hipoacusia neurosensorial autoinmune se observa con mayor frecuencia en mujeres, ya sea asociado o no, a otras enfermedades autoinmunes y, generalmente dentro del rango etario entre los 20 a 50 años<sup>(4)</sup>. Se trata de una patología poco frecuente que representa menos del 1% de los casos de déficit auditivo y/o mareos <sup>(2)</sup>.

A pesar de ello, su estudio resulta relevante para sembrar la sospecha en los médicos ante la llegada de un paciente que consulta por diferentes síntomas asociados con el aparato auditivo y/o vestibular de manera que puedan ser derivados a tiempo a un especialista capaz de confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento de forma inmediata, teniendo en cuenta que las lesiones inmuno mediadas de oído interno, libradas a su evolución pueden llevar a la cofosis y a la ataxia.

Hasta la actualidad, los corticoides continúan siendo los fármacos de primera elección para el tratamiento de la EAOI. Aquellos pacientes resistentes a la corticoterapia se les indican fármacos inmunosupresores como el metotrexato o la ciclofosfamida, reservándose como últimas opciones la plasmaféresis o los inhibidores del TNF- $\alpha$ , entre otros <sup>(3)</sup>.

## MARCO TEÓRICO

A efectos de ayudar a comprender los orígenes y evolución de esta patología es prudente realizar una breve reseña anatómica sobre el oído interno que permite ubicarnos en el contexto en donde se producen las lesiones que corresponden a la hipoacusia autoinmune.

El oído interno está constituido por una estructura ósea o laberinto óseo, en cuyo interior, flotando en la perilinfa, está el laberinto membranoso que contiene en su seno la endolinfa. El laberinto óseo se compone de tres partes: la cóclea, el vestíbulo y los conductos semicirculares.

La cóclea se divide en tres rampas: la vestibular que desemboca en el vestíbulo, la timpánica que desemboca en la ventana redonda y la rampa media o conducto coclear en el cual se aloja el órgano de Corti (receptor de la vía coclear del VIII par craneal). El conducto coclear tiene una forma triangular, sobre su cara externa se asienta la estría vascular (epitelio vascularizado) cuya principal función es la síntesis de endolinfa.

El vestíbulo, constituye una verdadera cavidad ósea central y se encuentra entre la cóclea y los conductos semicirculares. En su interior se encuentra el vestíbulo membranoso, el cual se divide en dos vesículas, el utrículo que recibe a los conductos semicirculares y el sáculo que se comunica con el canal coclear. Los conductos semicirculares ocupan la parte posterosuperior del laberinto. Son tres y están dispuestos en los tres planos del espacio: el horizontal o externo, el superior o vertical anterior y el posterior o vertical posterior. En conjunto, las

estructuras del laberinto membranoso y los conductos semicirculares son los encargados de mantener el equilibrio<sup>(5)</sup>.

A nivel de las estructuras del oído interno se originan los nervios coclear o auditivo y el nervio vestibular que juntos conforman el VIII par craneal (nervio vestibulo-coclear) el cual continua su recorrido hasta los núcleos ubicados a nivel de tronco encefálico.

Desde el punto de vista etiológico, esta entidad puede ser considerada como primaria o secundaria. La enfermedad primaria es órgano específico, es decir, afecta exclusivamente al oído interno. En cambio, la enfermedad secundaria, no es órgano específico, y suele estar relacionada con otras patologías autoinmune de base, de compromiso sistémico, como la Granulomatosis de Wegener, la Artritis reumatoide, el Lupus eritematoso sistémico, el Síndrome de Cogan, Poliarteritis nodosa, Policondritis recidivante, Síndrome de Sjögren, Colitis ulcerosa, Enfermedad de Behçet, etc<sup>(1)</sup>.

Existen diferentes mecanismos de daño en el oído interno. Los mas sustentados según la evidencia son los daños producidos directamente contra las células del órgano de Corti y sus estructuras relacionadas a través de autoanticuerpos y linfocitos citotóxicos dirigidos contra los antígenos del oído interno, afectando predominantemente la audición. El otro mecanismo actúa de forma indirecta, mediante la formación de inmunocomplejos circulantes en la endolinfa que se depositan en el saco endolinfático, activando la cascada del complemento con su consecuente daño inflamatorio. Esto conduce a la

acumulación de endolinfa por obstrucción del saco endolinfático dando lugar a una hidropesía endolinfática <sup>(1)</sup>, en estos casos se asocian síntomas vestibulares.

Las lesiones pueden ser cocleares o retrococleares. En la lesión colear, los complejos autoinmunes pueden bloquear los vasos de la estría vascular produciendo hipoxia e isquemia. En la región retrococlear, el mecanismo inmunológico produce una neuropatía desmielinizante <sup>(6)</sup>.

Clínicamente fue descrita inicialmente como una hipoacusia neurosensorial, rápidamente progresiva, asimétrica, fluctuante y bilateral que se establece a lo largo de un período de tiempo que puede durar semanas o meses. Los síntomas vestibulares, como vértigo, inestabilidad y ataxia suelen estar presentes generalmente <sup>(7)</sup>.

Este concepto revolucionó el enfoque sobre las hipoacusias neurosensorial, ya que previamente se consideraba que era siempre irreversible, independientemente de su etiología.

Los pacientes con hipoacusia autoinmune, no presentan compromiso del oído medio y tampoco tienen manifestaciones de enfermedad autoinmune sistémica.

La sordera es habitualmente asimétrica, acompañada de sensación de plenitud y acúfenos. Algunos pacientes tienen síntomas vestibulares asociados que suelen ser similares a la Enfermedad de Menière. El cuadro suele evolucionar por poussees, con empeoramiento de la audición en período de semanas o pocos meses. A menudo existen fluctuaciones auditivas aunque no siempre están presentes.

Se puede presentar a cualquier edad y en ambos sexos, aunque se ha reportado que es más frecuente en mujeres en edad media, como es habitual en las patologías autoinmunes.

Moscicki, (1994) condicionó el diagnóstico a la presencia de HNS bilateral con umbrales a 30 dB o peores en cualquier frecuencia y empeoramiento mayor a 10 dB en menos de 3 meses.

Liberada a su evolución natural, puede llevar a la cofosis y a la ataxia vestibular, de ahí la importancia de su identificación y tratamiento precoz<sup>(8)</sup>.

Cuando hablamos de hipoacusia neurosensorial nos referimos a la pérdida de la audición resultado de alteraciones en el oído interno, en el nervio auditivo, en los núcleos auditivos del tronco encefálico o a nivel de la corteza del lóbulo temporal. Al examen físico se constata mediante las pruebas con diapasones, principalmente Weber y Rinne. La primera, es una prueba biaural (se evalúan ambos oídos a la vez) de la vía ósea o reserva coclear. En el caso de una hipoacusia neurosensorial, la prueba de Weber lateraliza al oído sano <sup>(6)</sup>, por ejemplo, si existe una hipoacusia neurosensorial en el oído derecho, el Weber va a lateralizar al oído izquierdo (oído sano) <sup>(5)</sup>. En cambio, la prueba de Rinne compara el tiempo e intensidad de percepción del tono del diapason entre la vía aérea y la vía ósea<sup>(6)</sup>. Normalmente un sonido se percibe con más intensidad y tiempo por vía aérea. En las hipoacusias neurosensoriales (HNS) el Rinne da positivo, pudiendo diferenciarse entre Rinne positivo acortado, el cual se evidencia por mostrar una percepción de vía aérea mayor que la vía ósea pero durante menos tiempo, indicando una HNS leve-moderada, o bien, Rinne positivo

absoluto en donde la vía aérea es percibida brevemente y la vía ósea no se percibe, señalando una HNS grave <sup>(5)</sup>.

En cuanto a los métodos complementarios más utilizados para diagnosticar una HNS tenemos la audiometría, la logaudiometría y la impedanciometría. La audiometría es el estudio de la capacidad auditiva mediante la utilización de un aparato electroacústico, el audiómetro, cuyos resultados son consignados en un gráfico conocido como audiograma <sup>(5)</sup>. En este caso, estamos hablando de hipoacusias neurosensoriales, de manera que el audiograma se caracteriza por presentar un perfil de descenso en igual magnitud para las curvas obtenidas por vía aérea y vía ósea <sup>(1)</sup>. La audiometría nos permite clasificar la gravedad de la hipoacusia según los grados de pérdida auditiva tomando como referencia aquellos dictaminados por el BIAP (Bureau International d'Audio-Phonologie), de este modo, consideramos audición normal hasta los 20 dB, hipoacusia leve entre 21 y 40 dB, hipoacusia moderada entre los 41 y 70 dB, hipoacusia severa de 71 a 90 dB, hipoacusia profunda entre los 91 a 119 dB, y por último, denominamos cofosis cuando supera los 120 dB <sup>(9)</sup>. La logaudiometría es una prueba de alto significado porque permite interpretar el grado de dificultad que tiene un hipoacúsico para entender o discriminar el mensaje hablado. En ella el estímulo está constituido por listas de palabras y expresa el porcentaje comprendido de las mismas a determinadas intensidades. El perfil logaudiométrico en las hipoacusias neurosensoriales se caracteriza por ser una curva desplazada a la derecha y con un ascenso más lento que lo normal. Es diferente si se trata de una cortipatía (lesión del órgano de Corti) o de una neuronopatía (lesión del nervio auditivo). En la primera, rara vez llegan a una discriminación del 100% y con mayores

intensidades disminuyen la respuesta, esto se debe al reclutamiento. En la segunda se evidencia poca discriminación y mantiene un perfil en meseta<sup>(5)</sup>. Por último, la impedanciometría es una prueba supraliminar objetiva que aporta información sobre la medición del reflejo acústico, medición de la complacencia de la membrana timpánica y medición de la presión del oído medio o función de la trompa de Eustaquio. En las hipoacusias neurosensoriales, el timpanograma que evalúa la complacencia de la membrana timpánica, y la presión del oído medio están normales. En el caso del reflejo acústico, el mismo es positivo pero aparece con menos decibeles sobre el umbral de audición por reclutamiento en las cortipatías, o bien, con más decibeles sobre el umbral si se trata de una neuronopatía.

Las variantes del cuadro clínico de las hipoacusias autoinmunes son: la presencia de crisis de pérdida auditiva, acúfenos, sensación de plenitud del oído y vértigo<sup>(8)</sup> que asemejan a la Enfermedad de Menière, crisis de vértigo y/o mareos acompañados de alteraciones del perfil inmunológico (presencia de autoanticuerpos)<sup>(4)</sup>, hipoacusia súbita o hipoacusia neurosensorial unilateral<sup>(1)</sup>.

El diagnóstico de esta patología es esencialmente clínico<sup>(10)</sup>. Los test de antígenos no específicos son utilizados como métodos de screening de rutina para poner en evidencia disfunciones inmunológicas sistémicas, pero específicamente no se conoce su correlato con el diagnóstico de hipoacusia autoinmune. Para este trabajo se tuvieron en cuenta para descartar de la muestra aquellos que no presentaran hipoacusia autoinmune primaria, es decir, órgano específica. Dentro de ellos podemos citar<sup>(1;11)</sup>:

- Hemograma con velocidad de eritrosedimentación
- Proteína C reactiva
- Niveles séricos de IgA, IgM e IgG
- Niveles de inmunocomplejos circulantes (ICC)
- Complementemia (C3 y C4)
- Anticuerpos antinucleares
- Factor Reumatoideo (FR)
- FTA-abs
- ANCA
- CH50
- FAN
- Anti-cardiolipina
- Crioprecipitación.

Como el oído interno no puede ser biopsiado para extraer antígenos y poder realizar un examen antigénico específico, se ha recurrido a diferentes estrategias para poder obtener un examen que demuestre la reacción autoinmune contra los antígenos del oído interno<sup>(1)</sup>. Estas estrategias incluyen a los test de antígenos específicos, entre los cuales se destacan <sup>(11)</sup>:

- *Test de inhibición de migración de linfocitos (TIML)*: es un test que se utiliza para evaluar la reacción inmunitaria. Para ello, se coloca en un tubo capilar, en uno de sus extremos, suero que contiene antígenos del oído interno con linfocitos del paciente. Si los linfocitos fueron previamente sensibilizados contra los antígenos del oído interno, entonces se libera el factor inhibidor de la migración que va a impedir la dispersión de los linfocitos<sup>(12)</sup>. Sin

embargo, su uso es limitado debido a dificultades técnicas<sup>(2)</sup> y su sensibilidad y especificidad es cuestionable<sup>(8)</sup>.

- *Test de transformación linfocítica (LTT)*: mide la capacidad de respuesta de los linfocitos sensibilizados, del paciente, para reconocer los antígenos del oído interno. Al ser expuestos al suero que contiene dichos antígenos se observa una respuesta proliferativa de los linfocitos y la medición se realiza a partir de la incorporación de 3H-Timidina al ADN celular mientras se sintetiza<sup>(2)</sup>. Este test es muy específico y tiene una sensibilidad entre el 50-80%, desafortunadamente sólo se encuentra disponible en la Cleveland Clinic<sup>(8)</sup>.
- *Western Blot anti 68kD y Anti HSP-70*: Billings estandarizó el método de obtención de antígenos de 68kD/HSP70 cultivando células de riñón bovino y sometiendo el cultivo a shock térmico (42,5°C durante 3 horas). En la actualidad es el único ensayo de laboratorio específico para la HNS bilateral progresiva idiopática y está disponible comercialmente con el nombre "Oto blot"<sup>(8)</sup>. Todo esto se planteó bajo la idea de que la proteína de 68kD es la misma que la HSP70, actualmente, se corroboró que esto no es así<sup>(2)</sup>, lo cual hace que determinar la especificidad y sensibilidad del test sea un tema controvertido.
- *Anti 30kD o Proteína P0 (proteína cero de la mielina)*: son pruebas cuya utilidad clínica aun deben ser demostradas<sup>(8)</sup>, se cree que en el futuro podrían ser utilizadas para el diagnóstico temprano de la Enfermedad Autoinmune del Oído Interno (EAOI)<sup>(13)</sup>.

La técnica de Western Blot anti 68kD (Oto blot) tiene la particularidad de que en aquellos pacientes en los cuales el resultado es positivo, existe una mayor posibilidad de responder a la terapia esteroidea<sup>(1)</sup>. Sin embargo, el estudio suele requerir un tiempo prudente para mostrar resultados y eso retrasa el comienzo de la terapia inmunosupresora, la cual debe ser iniciada lo antes posible para evitar secuelas irreversibles. Es por esto que la prueba terapéutica con prednisona sigue siendo la mejor arma diagnóstica hasta el momento considerándose positiva cuando existe una mejoría del 20% en la discriminación, o la mejoría de 15 dB en al menos 3 frecuencias del audiograma, luego de siete días de tratamiento con 1mg/kg/d de prednisona<sup>(1)</sup>.

En resumidas palabras, hasta la actualidad el diagnóstico de hipoacusia autoinmune se basa principalmente en la presentación clínica y la respuesta al tratamiento con corticoides. Los demás test y/o exámenes complementarios sólo cumplen un rol de soporte para el diagnóstico de certeza<sup>(10)</sup>.

Como se fue nombrando anteriormente, el tratamiento se realiza con inmunosupresores, siendo los más usados la prednisona, la ciclofosfamida y el metotrexato<sup>(1)</sup>.

El mismo debe ser iniciado precozmente, de lo contrario, la evolución natural de esta hipoacusia es llegar en pocas semanas a la sordera profunda o total (cofosis) en algunos casos.

En la actualidad, se prefiere comenzar con altas dosis de corticoides (prednisona 1mg/kg/d) durante al menos dos a cuatro semanas en pacientes con alta sospecha de hipoacusia autoinmune mientras se realiza un control audiométrico semanal para evaluar la respuesta al tratamiento<sup>(1;3)</sup>. Una vez

lograda la respuesta positiva comienza a descender la dosis hasta obtener la dosis de mantenimiento de prednisona, la cual va a permanecer hasta lograr una estabilización de la audición en tres audiogramas seriados<sup>(1)</sup>.

En algunos pacientes la pérdida auditiva se vuelve refractaria al tratamiento con esteroides o bien desarrollan efectos adversos, entre los cuales podemos nombrar: Síndrome de Cushing, hiperglicemia, diabetes, úlcera gástrica, gastritis, osteoporosis, necrosis avascular, miopatía, dislipidemia, hipertensión arterial, edemas, retraso en la cicatrización de heridas, estrías violáceas, insomnio, cambios del estado de ánimo, cataratas<sup>(14)</sup>, etc., como consecuencia de la administración crónica de corticoides, convirtiéndolos en candidatos para la terapia con citotóxicos<sup>(1;11)</sup>.

Por tal motivo, se fue probando con otras drogas inmunosupresoras como la ciclofosfamida y el metotrexato, como así también, otras estrategias de tratamiento como la administración de corticoides intratimpánicos, plasmaféresis o el uso de inmunomoduladores (etanercept).

En base a la casuística, en nuestro país, se emplea siempre como primera línea la prednisona, generalmente indicada por el otorrinolaringólogo. Cuando se detecta la falta de respuesta a los corticoides se decide sumar a la terapéutica la ciclofosfamida a una dosis de 2mg/kg/d VO, siendo un especialista en reumatología quien va a guiar el tratamiento en esta etapa<sup>(1)</sup>. Cabe destacar, que no sólo se va a indicar el uso de fármacos citotóxicos cuando el paciente desarrolla resistencia a los corticoides, puede ocurrir que las dosis de mantenimiento de éstos sean mayores a 20mg/d, lo cual aumenta la posibilidad de que aparezcan complicaciones secundarias al uso de los mismos, por lo tanto, los

citotóxicos serían empleados para mantener el efecto de los corticoides al mismo tiempo que va reduciéndose gradualmente la dosis de dicha droga.

Dada las posibles complicaciones derivadas del uso de la ciclofosfamida, como náuseas y vómitos, diarrea, hiporexia, pérdida de peso, caída del cabello, y reacciones alérgicas, entre otras, y sin dejar de lado la mielosupresión aguda (anemia, neutropenia principalmente) y cistitis hemorrágica<sup>(15)</sup>, que son las complicaciones mas graves, resulta razonable reemplazarla por metotrexato en dosis bajas (7,5 mg/sem) VO <sup>(1)</sup> que en base a la tolerancia del paciente puede aumentarse hasta 15-20mg/sem<sup>(16)</sup>. Si bien se considera que el metotrexato es menos tóxico en cuanto a sus efectos adversos, es prudente tener un seguimiento cercano de los pacientes sabiendo que dentro de los mismos encontramos mielosupresión, neumonitis intersticial, fibrosis hepática y cirrosis, riesgo de hemorragias espontáneas por trombocitopenia, nefrotoxicidad, infertilidad, neurotoxicidad, etc<sup>(15)</sup>.

En casos severos, con la presencia de anticuerpos y inmunocomplejos circulantes, la plasmaféresis puede ser recomendada combinada con el uso de citotóxicos y corticoides para maximizar el efecto inmunosupresor y prevenir la continua producción de anticuerpos <sup>(16)</sup>.

## PROBLEMA

¿Cómo evolucionaron los pacientes, que luego del diagnóstico de Hipoacusia Autoinmune Primaria (órgano específico), recibieron tratamiento inmunosupresor durante al menos dos años consecutivos?

## OBJETIVOS

### Generales

- Evaluar la evolución de pacientes que cumplieron con el tratamiento inmunosupresor por dos años consecutivos.

### Específicos

- Estudiar el promedio de edad de comienzo de los síntomas según el sexo.
- Determinar qué síntomas predominan en el debut de la enfermedad según el sexo y la edad de comienzo de los mismos.
- Definir el porcentaje de pacientes que presentaron síntomas vestibulares asociados a los auditivos al comienzo de la enfermedad.
- Investigar cuáles fueron las reacciones adversas que primaron según el tratamiento indicado.
- Conocer el porcentaje de pacientes que resolvieron el cuadro según el tratamiento indicado.
- Establecer el porcentaje de pacientes que quedaron con secuelas auditivas: hipoacusia neurosensorial moderada a profunda.
- Determinar qué porcentaje de los pacientes que no resolvieron el cuadro mantuvieron estable la intensidad de los síntomas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño

Este es un estudio de tipo descriptivo, observacional, de corte transversal.

Se investigará sobre el estado actual de los pacientes mediante la revisión y análisis de historias clínicas, como así también la realización de una encuesta a los pacientes con diagnóstico de Hipoacusia Autoinmune Primaria según las características detalladas más adelante en esta sección sobre la población de estudio.

Dicha encuesta consta de diez preguntas cerradas y abiertas. (Véase *Anexo 1*) y para su confección se tuvo en cuenta los cuidados mínimos para evitar tendenciosidad, dificultad de comprensión y reacciones negativas del encuestado, basándose en el Manual del encuestador<sup>(17)</sup>.

La encuesta será realizada y controlada por la autora, para evitar dificultades y errores de interpretación por parte de los encuestados.

### Población

La población a analizada incluyó aquellos pacientes que fueron diagnosticados con Hipoacusia Autoinmune Primaria en el período comprendido entre el 20 de enero de 2000 al 20 de diciembre de 2010 en el Instituto del Oído Dr. Nicenboim, en la ciudad de Rosario. Englobando pacientes de ambos sexos, en el rango etario de 10 a 60 años, que hayan cumplido al menos dos años consecutivos de tratamiento inmunosupresor.

### Crterios de seleccin

#### *Inclusin*

- Pacientes diagnosticados con Hipoacusia Autoinmune Primaria, dentro del perodo de tiempo comprendido entre el 20 de enero de 2000 al 20 de diciembre de 2010, en el Instituto del Odo Dr. Nicenboim, en la ciudad de Rosario. Englobando pacientes de ambos sexos, en el rango etario de 10 a 60 aos, que hayan cumplido al menos dos aos consecutivos de tratamiento inmunosupresor y que hayan firmado el consentimiento informado.

#### *Exclusin*

- Pacientes que se nieguen a firmar el consentimiento informado.
- Pacientes que no hayan cumplido con el tratamiento durante dos aos consecutivos.

#### Variables de estudio

- Edad en el momento de la consulta
- Sexo
- Sntomas al momento de la consulta: vrtigos, acufenos, hipoacusia unilateral o bilateral
- Tratamiento indicado: slo corticoides, slo metotrexato, slo ciclofosfamida, corticoides y metotrexato, corticoides y ciclofosfamida
- Cumplimiento del tratamiento indicado
- Reacciones adversas al tratamiento: insomnio, hiperexcitabilidad, edema de miembros inferiores, aumento de la tensin arterial, aumento del valor

de la glicemia, alteraciones del hemograma, visión borrosa, caída del cabello, sangre en orina, falta de aire + tos, aumento de las enzimas hepáticas, otras, niega.

- Estado actual del paciente en cuanto a la patología.
- Estabilización o empeoramiento de los síntomas
- Regreso a consultas posteriores
- Continuidad del tratamiento con algunas de las drogas utilizadas en el protocolo.

Con respecto a la variable “Reacciones adversas al tratamiento” cabe aclarar que se tomaron como valores de referencia los siguientes:

- Aumento de la Tensión Arterial (TA): se toma como valor normal de TA sistólica = 129 mmHg y TA diastólica = 85mmHg según la Sociedad Europea de Hipertensión<sup>(18)</sup>. Por encima de esos valores se considera “Aumento de la TA”
- Aumento de la Glicemia: la ADA (American Diabetes Association) considera como valor normal una glicemia en ayunas < 110 mg/dl<sup>(19)</sup>. Dentro de esta variable se incluyen a aquellos pacientes que superan dicho valores cumpliendo o no los criterios diagnósticos para Diabetes.
- Alteración del hemograma:se considerarán valores normales GR: 4.800.000 cel/mm<sup>3</sup> (± 100.000) en mujeres y 5.500.000 cel/mm<sup>3</sup> (±100.000) en hombres; GB:4500 – 11500 cel/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 125000-300000 cel/ mm<sup>3</sup>. Los pacientes cuyos valores se encuentren por debajo de los mismos, sea algunos o todos, serán incluidos<sup>(20)</sup>.

- Aumento de las enzimas hepáticas: se considerarán valores normales para TGO: 9-25 U/L en mujeres y 10-40 U/L en hombres. TGP: 7-30 U/L en mujeres y 10-55 U/L en hombres, FA: 30-100 U/L en mujeres y 45-115 U/L en hombres, GGT: 1-70 U/L en mujeres y 1-94 U/L en hombres, 5'N: 2-7 U/L. Los pacientes cuyos valores se encuentren por encima de los mismos, serán incluidos<sup>(20)</sup>.
- Otras: incluye náuseas, vómitos, diarrea, cefaleas, gastritis, reacciones alérgicas.

### Procesamiento de los datos

Los datos obtenidos se volcaron en una planilla de cálculo de Microsoft Excel, y se los tabuló para su presentación. Para su análisis se realizaron tablas y diagramas de sectores circulares y de barra, se utilizaron técnicas estadísticas descriptivas (distribuciones de frecuencia, porcentajes) y además se efectuaron el cálculo de medidas resúmenes de tendencia central (media aritmética) y de dispersión (desvío estándar).

Para analizar la asociación de las distintas variables se utilizaron la RO (Razón de Odds), acompañada por su Intervalo de Confianza (IC) y para el cálculo de estos últimos se considerará una probabilidad asociada de 0.05.

### Consideraciones Normativas (regulatorias y éticas).

Se les solicitó a los pacientes que decidieron participar de las encuestas que firmen un consentimiento informado, en el cual aceptaron que se le explicó que su participación es voluntaria y que toda la información personal obtenida para

este estudio será estrictamente confidencial, conforme a la ley de protección de los datos personales N° 25326. (Véase *anexo 2*).

## RESULTADOS

### Análisis Descriptivo

En las tablas del I al XV se encuentran plasmados los resultados de las encuestas realizadas a 54 pacientes que fueron diagnosticados con Hipoacusia Autoinmune Primaria en el período comprendido desde el 20 de enero de 2000 hasta el 20 de diciembre de 2010 en el Instituto del Oído Dr. Nicenboim, en la ciudad de Rosario, que hayan cumplido al menos dos años de tratamiento inmunosupresor.

**TABLA I- EDAD AL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS DE LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Rango etario	Casos	
	N°	%
Entre 18 y 35 años	14	26
Entre 36 y 53 años	27	50
Entre 54 y 71 años	13	24
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

**Observación:** De los 54 pacientes que fueron diagnosticados con Hipoacusia Autoinmune Primaria en el período comprendido desde el 20 de enero de 2000 hasta el 20 de diciembre de 2010, en el Instituto del Oído Dr. Nicenboim, en la ciudad de Rosario, que hayan cumplido al menos dos años de tratamiento inmunosupresor, el 24% tenían entre 54 y 71 años, el 26% entre 18 y 35, el 50% entre 36 y 53 años.

**TABLA II- SEXO AL COMIENZO DE LOS SÍNTOMAS DE LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Sexo	Casos	
	N°	%
Femenino	31	57
Masculino	23	43
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

**Observación:** la Tabla II muestra un predominio en las mujeres (57%) con respecto a los hombres (43%) teniendo en cuenta el momento en cual debutaron con los síntomas.

**TABLA III – SÍNTOMAS QUE LLEVARON A LA CONSULTA DE LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Síntomas	Casos	
	N°	%
Hipoacusia unilateral	0	0
Hipoacusia bilateral	3	6
Vértigo	0	0
Acúfenos	0	0
Hipoacusia unilateral y vértigo	7	13
Hipoacusia unilateral y acúfenos	10	18
Hipoacusia bilateral y vértigo	12	22
Hipoacusia bilateral y acúfenos	3	6
Hipoacusia unilateral, vértigo y acúfenos	8	15
Hipoacusia bilateral, vértigo y acúfenos	11	20
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

**Observación:** Del total de la muestra estudiada (n=54), se observa que sólo el 6% debutó con un solo síntoma que corresponde a hipoacusia bilateral, mientras que el resto de la muestra presentó dos o más síntomas al momento del comienzo de la enfermedad repartiéndose el 22% con hipoacusia bilateral y vértigo, 20% con hipoacusia bilateral, vértigo y acúfenos; 18% con hipoacusia unilateral y acúfenos; 15% hipoacusia unilateral, vértigo y acúfenos, y el 13% restante con hipoacusia unilateral y vértigo.

**TABLA IV – SÍNTOMAS QUE PREDOMINAN EN EL DEBUT DE LA ENFERMEDAD SEGÚN SEXO DE LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Síntomas	Sexo	
	Femenino	Masculino
Hipoacusia bilateral	1	2
Hipoacusia unilateral y vértigo	4	3
Hipoacusia unilateral y acúfenos	4	6
Hipoacusia bilateral y vértigo	8	4
Hipoacusia bilateral y acúfenos	1	2
Hipoacusia unilateral, vértigo y acúfenos	4	4
Hipoacusia bilateral, vértigo y acúfenos	9	2
<b>TOTAL</b>	<b>31</b>	<b>23</b>

**Observación:** Los síntomas predominantes en los pacientes de sexo femenino fueron hipoacusia bilateral + vértigo + acúfenos, mientras que para sexo masculino los síntomas predominantes fueron hipoacusia unilateral + acúfenos.

**TABLA V – SÍNTOMAS QUE PREDOMINAN EN EL DEBUT DE LA ENFERMEDAD SEGÚN RANGO ETARIO DE LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Síntomas	Rango etario		
	Entre 18 y 35	Entre 36 y 53	Entre 54 y 71
Hipoacusia bilateral	1	1	1
Hipoacusia unilateral y vértigo	4	2	1
Hipoacusia unilateral y acúfenos	2	6	2
Hipoacusia bilateral y vértigo	4	6	2
Hipoacusia bilateral y acúfenos	1	1	1
Hipoacusia unilateral, vértigo y acúfenos	1	6	1
Hipoacusia bilateral, vértigo y acúfenos	1	5	5
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>27</b>	<b>13</b>

**Observación:** Los síntomas que predominaron en los pacientes que tienen entre 18 y 35 años son hipoacusia unilateral+vértigo e hipoacusia bilateral+vértigo; para aquellos pacientes de entre 36 y 53 años fueron hipoacusia unilateral+ acúfenos, hipoacusia bilateral+vértigo e hipoacusia unilateral+ vértigo +acúfenos; y para aquellos entre 54 y 71 años fueron hipoacusia bilateral+vértigo + acúfenos.

**TABLA VI- FRECUENCIA CON QUE SE PRESENTAN LOS SÍNTOMAS QUE LLEVARON AL PACIENTE A LA CONSULTA A LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Hipoacusia Unilateral	25	20%
Hipoacusia Bilateral	29	23%
Vértigo	38	31%
Acúfenos	32	26%
<b>TOTAL</b>	<b>124</b>	<b>100</b>

**Observación:** para calcular el porcentaje de la frecuencia con la cual se presenta cada síntoma, se trabajó sobre un total de 124, que corresponde al total de síntomas referidos por los 54 pacientes, en vez del total de la muestra de 54 pacientes, porque se debe tener en cuenta que los síntomas se presentaron como únicos y asociados entre si. Pudiendo observarse de esta forma que en cuanto al tipo de hipoacusia predomina la hipoacusia bilateral con un 23% y el vértigo es el que con mayor frecuencia (31%) acompaña a los síntomas auditivos.

**TABLA VII – TRATAMIENTO INDICADO A LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Tratamiento	Casos	
	N°	%
Sólo corticoides	40	74
Sólo metotrexato	0	0
Sólo ciclofosfamida	0	0
Corticoides + metotrexato	12	22
Corticoides + ciclofosfamida	2	4
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

**Observación:** De los 54 pacientes que fueron diagnosticados con Hipoacusia Autoinmune Primaria en el período comprendido desde el 20 de enero 2000 hasta el 20 de diciembre 2010, en el Instituto del Oído Dr. Nicenboim, en la ciudad de Rosario, que hayan cumplido al menos dos años de tratamiento inmunosupresor, al 4% se le indicó un tratamiento de corticoides+ciclofosfamida, al 22% se le dio corticoides+metotrexato y al 74% sólo corticoides.

**TABLA VIII – REACCIONES ADVERSAS DURANTE EL TRATAMIENTO INDICADO A LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Reacciones adversas	Casos	
	N°	%
Insomnio	1	2
Hiperexcitabilidad	0	0
Edema de miembros inferiores (MM.II)	1	2
Aumento de la TA	0	0
Aumento de la glicemia	0	0
Alteración del hemograma	0	0
Visión borrosa	0	0
Sangre en orina	0	0
Caída del cabello	0	0
Falta de aire + tos	0	0
Aumento de las enzimas hepáticas	0	0
Otras	0	0
Niega	5	9
Insomnio e hiperexcitabilidad	1	2
Insomnio y edema de MM.II	6	11
Hiperexcitabilidad y edema de MM.II	4	7
Insomnio, hiperexcitabilidad y edema de MM.II	5	9
Insomnio, hiperexcitabilidad y aumento de la TA	1	2
Insomnio, edema de MM.II y otras	3	6
Hiperexcitabilidad, edema de MM.II y aumento de la TA	1	2
Hiperexcitabilidad, edema de MM.II y otras	3	6
Edema de MM.II, aumento de la TA y otras	1	2
Insomnio, hiperexcitabilidad, edema de MM.II y aumento de la glicemia	1	2
Insomnio, hiperexcitabilidad, edema de MM.II y alteración del hemograma	1	2
Insomnio, hiperexcitabilidad, edema de MM.II y otras	4	7
Insomnio, edema de MM.II, aumento de la TA y aumento de la glicemia	1	2
Insomnio, edema de MM.II, aumento de la TA y otras	3	6
Insomnio, edema de MM.II, aumento de la glicemia y otras	1	2
Insomnio, hiperexcitabilidad, edema de MM.II, aumento de la TA y otras	2	4

Insomnio, edema de MM.II, aumento de la TA, aumento de la glicemia y alteración del hemograma	1	2
Insomnio, edema de MM.II, aumento de la TA, aumento de la glicemia y otras	2	4
Insomnio, edema de MM.II, aumento de la glicemia, alteración del hemograma y visión borrosa	1	2
Insomnio, hiperexcitabilidad, edema de MM.II, Aumento de la TA, aumento de la glicemia y visión borrosa	1	2
Insomnio, hiperexcitabilidad, edema de MM.II, aumento de la TA, aumento de la glicemia y caída del cabello	1	2
Insomnio, hiperexcitabilidad, edema de MM.II, aumento de la TA, aumento de la glicemia y otras	1	2
Insomnio, hiperexcitabilidad, edema de MM.II, aumento de la glicemia, alteración del hemograma y caída del cabello	1	2
Insomnio, edema de MM.II, aumento de la glicemia, alteración del hemograma, aumento de enzimas hepáticas y otras	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

**TABLA IX – CANTIDAD DE REACCIONES ADVERSAS DURANTE EL TRATAMIENTO INDICADO A LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

<b>Cantidad de reacciones adversas</b>	<b>N° de casos</b>
Niegan	5
Una reacción adversa	2
Dos reacciones adversas	11
Tres reacciones adversas	14
Cuatro reacciones adversas	11
Cinco reacciones adversas	6
Seis reacciones adversas	5
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>

**Observación:** Al observar las tablas VIII y IX, se determinó que la mayoría de los pacientes que refirieron haber sufrido reacciones adversas durante el tratamiento

presentaron dos reacciones o más, siendo el grupo más numeroso con tres reacciones adversas (14 pacientes), siguiendo en igual cantidad, con 11 pacientes dos y cuatro reacciones adversas, 6 pacientes con cinco reacciones adversas y 5 pacientes con 6 reacciones adversas. De los 54 pacientes recolectados en la muestra sólo 2 refirieron una reacción adversa y 5 niegan haber padecido alguna.

Del grupo que presentaron 3 reacciones adversas predominaban los síntomas de insomnio, hiperexcitabilidad y edema de MM.II con el 9%, de aquellos que presentaron 2 reacciones adversas, se destacaron insomnio y edema de MM.II con el 11%, el grupo de pacientes con 4 reacciones adversas manifestó con mayor porcentaje (7%) insomnio, hiperexcitabilidad, edema de MM.II y otras.

**TABLA IX – PERSISTENCIA DE LA HIPOACUSIA LUEGO DEL TRATAMIENTO INDICADO EN LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Hipoacusia	Casos	
	N°	%
SI	33	61
NO	21	39
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

**Observaciones:** del total de la muestra analizada (n=54) se observó que el 61% de los pacientes persistieron con la hipoacusia, contra un 39% que no continuó con dicha patología luego de haber cumplido con los dos años mínimos de tratamiento.

**TABLA X – PERSISTENCIA DE OTROS SÍNTOMAS LUEGO DEL TRATAMIENTO INDICADO EN LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Persisten otros síntomas	Casos	
	N°	%
Si	9	17
No	45	83
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

**Observación:** del total de la muestra analizada se comprobó que el 17% de los pacientes persistió con síntomas a pesar de haber cumplido con los dos años de tratamiento, mientras que el 83% restante refirió haberse recuperado.

**TABLA XI – CARACTERÍSTICAS DE LOS SÍNTOMAS PERSISTENTES LUEGO DEL TRATAMIENTO INDICADO EN LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Característica de los síntomas	Casos	
	N°	%
Estables	46	85
Empeoraron	8	15
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

**Observación:** De los 54 pacientes que formaron parte de la muestra, la mayoría refirió haber estabilizado sus síntomas persistentes (85%) con respecto al 15% que fueron empeorando.

**TABLA XII – CONTINUIDAD DEL TRATAMIENTO CON ALGUNOS DE LOS FÁRMACOS DEL PROTOCOLO DE LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Continúa con el tratamiento	Casos	
	N°	%
Si	18	33
No	36	67
<b>TOTAL</b>	<b>54</b>	<b>100</b>

**Observación:** Sobre el total de la muestra estudiada (n=54) se observó que el 67% de los pacientes no continúa en tratamiento actualmente sobre un 33% que si lo hace.

Análisis Estadístico

La edad promedio de los pacientes que fueron diagnosticados con Hipoacusia Autoinmune Primaria en el período comprendido desde el 20 de enero 2000 hasta el 20 de diciembre 2010, en el Instituto del Oído Dr. Nicenboim, en la ciudad de Rosario, que hayan cumplido al menos dos años de tratamiento inmunosupresor fue de 44 años, con un desvío estándar de 13.16.

La edad promedio de los pacientes de sexo masculino que fueron diagnosticados con Hipoacusia Autoinmune Primaria entre los años 2000 a 2010 en el Instituto del Oído Dr. Nicenboim, en la ciudad de Rosario, que hayan cumplido al menos dos años de tratamiento inmunosupresor fue de 43 años con un desvío estándar de 15.40; mientras que para las mujeres, la edad promedio fue de 46 años con un desvío estándar de 11.34.

**TABLA XIII – PERSISTENCIA DE LA HIPOACUSIA SEGÚN EL RANGO ETARIO EN LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Edad al comienzo de los síntomas	Continua con hipoacusia	
	Si	No
Entre 18 y 35 años	1.5	13.5
Entre 36 y 53 años	19.5	8.5
Entre 54 y 71 años	13.5	0.5

Dado que hay 3 rangos etarios, se debe calcular la Razón de Odds de celda de referencia, para éste caso, tomaremos al primer rango etario como referencia.

Como una frecuencia observada es igual a cero, se debe sumar 0.5 a cada frecuencia para poder así calcular la RO.

$RO_{18-35 \text{ vs } 36-53} = 0.05$        $IC\ 95\% = (0.003; 0.31)$

La chance de que los pacientes no continúen con hipoacusia en el grupo de pacientes de entre 18 y 35 años fue  $(1/0.05=20)$  20 veces mayor que la misma chance para el grupo de personas entre 36 y 53 años.

Dado que el intervalo de confianza de la Razón de Odds al comparar aquellos pacientes de entre 18 y 35 años vs aquellos entre 36 y 53 años no cubre al uno, podemos concluir que se encontró una relación estadísticamente significativa entre pacientes de entre 18 y 35 años vs aquellos entre 36 y 53 años, y si los pacientes continúan con hipoacusia.

$RO_{18-35 \text{ vs } 54-71} = 0.004$        $IC\ 95\% = (0.0002; 0.11)$

La chance de que los pacientes continúen con hipoacusia en el grupo de pacientes de entre 18 y 35 años fue  $(1-0.004=0.99)$  un 99% menor que la misma chance para el grupo de personas entre 54 y 71 años.

Dado que el intervalo de confianza de la Razón de Odds no cubre al uno, podemos concluir que, con una confianza del 95%, se encontró una relación estadísticamente significativa entre pacientes de entre 18 y 35 años vs aquellos entre 54 y 71 años, y si los pacientes continúan con hipoacusia.

**TABLA XIV – PERSISTENCIA DE LA HIPOACUSIA SEGÚN EL SEXO EN LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Sexo	Continúa con la hipoacusia	
	Si	No
Femenino	20	11
Masculino	13	10

✚ RO=1.40 IC 95%=(0.47;4.21)

Dado que el intervalo de confianza para la Razón de Odds cubre al uno, se puede decir que con una confianza del 95% no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y si los pacientes continúan con hipoacusia.

**TABLA XV – PERSISTENCIA DE LA HIPOACUSIA SEGÚN EL TRATAMIENTO INDICADO EN LOS PACIENTES CON HIPOACUSIA AUTOINMUNE PRIMARIA EN EL INSTITUTO DEL OÍDO DR. NICENBOIM, ROSARIO.**

Tratamiento indicado	Continúa con hipoacusia	
	Si	No
Sólo corticoides	19.5	21.5
Corticoides + metotrexato	12.5	0.5
Corticoides + ciclofosfamida	2.5	0.5

✚ RO<sub>1 vs 2</sub>= 0.04 IC 95%=(0.002;0.66)

La chance de que los pacientes no continúen con hipoacusia en el grupo de pacientes que sólo fueron tratados con corticoides fue (1-0.04=25) 25 veces mayor que la misma chance para el grupo de personas que fueron tratados con corticoides+metotrexato.

Dado que el intervalo de confianza de la Razón de Odds no cubre al uno, podemos concluir que, con un una confianza del 95%, se encontró una relación estadísticamente significativa entre pacientes tratados con corticoides solamente vs aquellos tratados con corticoides+metotrexato y si los pacientes continúan con hipoacusia.

✚ RO<sub>1 vs 3</sub>= 0.18 IC 95%=(0.008;4.00)

Dado que el intervalo de confianza para la Razón de Odds cubre al uno, se puede decir que, con una confianza del 95% no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes que solo consumen corticoides vs pacientes que consumen corticoides+ciclofosfamida y si los pacientes continúan con hipoacusia.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos a través del análisis de historias clínicas y encuestas realizadas a 54 pacientes diagnosticados con Hipoacusia Autoinmune Primaria, en el período comprendido desde el 20 de enero de 2000 hasta el 20 de diciembre de 2010, en el Instituto del Oído del Dr. Nicenboim, en la ciudad Rosario, que hayan cumplido al menos dos años consecutivos de tratamiento inmunosupresor, mostraron una edad promedio de presentación de esta patología de 44 años, con un desvío estándar (DS) de 13.16, y una edad promedio según el sexo de 46 años con un DS 11.34 para las mujeres y de 43 años con un DS 15.40 para los hombres, observándose claramente, un predominio del rango etario entre 36 y 53 años (50%) y más en mujeres que en hombres, 57% contra 43% respectivamente. Estos resultados coinciden con los trabajos publicados por Bovo R et al.<sup>(2)</sup>, Broughton S et al.<sup>(7)</sup>, que determinaron que el rango de edad de presentación de dicha patología es entre los 20 a 50 años y sobre todo en mujeres.

Al analizar los síntomas con los cuales debutaron los pacientes, se observó que la mayoría consultaron por presentar dos o más síntomas asociados, destacándose con los mayores porcentajes en orden decreciente, hipoacusia bilateral asociada a vértigo con un 22%, hipoacusia bilateral junto con vértigo y acúfenos 20% e hipoacusia unilateral asociada a acúfenos con un 18% de los casos. A la hora de discriminarlos según rangos etarios, los pacientes entre 18 y 35 años refirieron con mayor frecuencia hipoacusia unilateral asociada a vértigo (4 pacientes) e hipoacusia bilateral asociada a vértigo (4 pacientes), entre los 36 y 53

años, 6 pacientes debutaron con hipoacusia unilateral y acúfenos y otros 6 con hipoacusia bilateral asociada a vértigo y, entre los 54 y 71 años se destacaron 5 pacientes con hipoacusia bilateral asociado a vértigo y acúfenos. En cuanto a la relación de las variables “síntomas que predominan en el debut de la enfermedad” y “sexo” se puede inferir que las mujeres presentaron mayormente hipoacusia bilateral asociada a vértigo y acúfenos(9 mujeres) y los hombres consultaron predominantemente por hipoacusia unilateral asociada a acúfenos (6 hombres).

La mayoría de los trabajos de investigación se basaron en las premisas publicadas en 1979 por McCabe quien sostenía que inicialmente se afectaba un oído pero que la hipoacusia bilateral ocurría en un 79% de los pacientes ya sea de forma simétrica o asimétrica y entre un 25-50% refieren sensación de oído tapado, acúfenos y vértigo<sup>(2; 11)</sup>. En el 2004, Broughton S. et al. En su trabajo “Immune-MediatedInnerEarDisease: 10-year experience” determinó que sobre un total de 42 pacientes, el 79% presentaba evidencia de compromiso bilateral, el 62% manifestaba síntomas otológicos entre los cuales incluían hipoacusia uni o bilateral, sensación de oído tapado y acúfenos, y sólo 26 pacientes referían vértigo<sup>(7)</sup>. En el Instituto del oído del Dr.Nicenboim, sobre una muestra de 54 pacientes, se observó que sobre los cuatro síntomas analizados la hipoacusia bilateral predominaba dentro de los síntomas auditivos con un 23% con respecto al 20% que debutó con hipoacusia unilateral, y acompañado la mayoría de los casos con vértigo, que representa el 31% de los síntomas.

Con respecto al tratamiento indicado, el 74% de los pacientes solamente recibió corticoides marcando una gran diferencia con respecto a las demás opciones, le siguen en orden decreciente, corticoides combinados con metotrexato

en un 22% y en último lugar corticoides combinados con ciclofosfamida con un 4%. Según la muestra estudiada ningún paciente recibió tratamiento con metotrexato o ciclofosfamida únicamente. A la hora de evaluar los resultados de los esquemas de tratamiento implementados en los 54 pacientes que conformaron la muestra, 33 de ellos continuaban con la hipoacusia (61%) y 21 no (39%). En cambio, la mayoría de los síntomas acompañantes, como acúfenos y vértigo, desaparecieron con el tratamiento indicado, y sólo el 17% manifestó continuar con dichos síntomas. Sin embargo, cabe aclarar que a pesar de que se esperaba una mayor resolución de los casos de hipoacusia, el 85% se mantuvo estable en cuanto a las características de los síntomas y el 15% restante empeoró su cuadro llegando a sufrir desde hipoacusias graves a cofosis.

Cuando relacionamos el tratamiento que recibió el paciente con la persistencia de la hipoacusia se llegó a la conclusión, con un IC 95%, que al comparar el uso de corticoides solamente y corticoides con metotrexato, los corticoides solos mostraron mejores resultados al momento de resolver la hipoacusia, en cambio, al comparar los corticoides solos con corticoides asociados a ciclofosfamida, dicha ventaja sobre el uso de corticoides solos no se vio.

Broughton et al., sobre un total de 42 pacientes estudiados, 33 recibieron tratamiento con corticoides y un 70% (23 pacientes) demostró tener una respuesta favorable al mismo. De esos 23 pacientes, a 9 se los trató solamente por dos semanas, los cuales no son útiles para comparar con este trabajo, pero de los 14 restantes 6 estabilizaron los síntomas auditivos y 7 se recuperaron y, en cuanto a los síntomas vestibulares sólo 1 mostró mejoría. Del 30% restante que no respondió a la terapia con corticoides, 4 pacientes evolucionaron negativamente

en cuanto a la pérdida auditiva. En el mismo estudio, 12 pacientes sumaron metotrexato al tratamiento con corticoides, la mayoría de ellos (10 pacientes) se vieron obligados abandonar el tratamiento por falta de respuesta al mismo o por la necesidad de continuar con dosis elevadas de corticoides para mantener la mejoría del perfil audiométrico. En cuanto al uso de ciclofosfamida fueron 6 los pacientes sometidos a dicho tratamiento de los cuales un paciente mostró mejoría de sus síntomas auditivos y el resto abandonó el tratamiento también por falta de respuesta o por la aparición de efectos adversos graves<sup>(7)</sup>. En base a estos datos recolectados en el presente estudio, Broughton et al., arribaron a las mismas conclusiones que en este trabajo de investigación, donde la mayoría de las mejorías se encontraron en aquellos pacientes que recibieron el esquema apropiado de corticoides solos mientras que la adición de metotrexato no mostró tener beneficio alguno, hecho que además fue demostrado en un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebos realizado por Harris J. et al<sup>(16)</sup>. Lo mismo se comprobó con respecto al uso de ciclofosfamida en donde fue bastante más reducido el número de pacientes que recibieron este tratamiento, 6 en el trabajo de Broughton et al., y 2 en los pacientes del Instituto del Oído del Dr. Nicemboim.

Con respecto a la variable de “reacciones adversas durante el tratamiento”, en los 54 pacientes que formaron parte de esta investigación 14 de ellos refirieron haber padecido al menos 3 efectos adversos entre los cuales predominaron en un 9% de los casos insomnio, hiperexcitabilidad y edema de miembros inferiores. En segundo lugar, le siguen aquellos que presentaron 2 o 4 reacciones adversas, que fueron 11 pacientes en cada una de ellas. Para los que presentaron dos efectos

adversos los más destacados fueron edema de miembros inferiores e insomnio con el 11% y, para los que presentaron cuatro reacciones adversas, insomnio, hiperexcitabilidad, edema de miembros inferiores y otras se vieron en un 7%. Lamentablemente, al momento de realizado el trabajo no se encontró bibliografía disponible para poder comparar.

Con respecto a la variable ‘Continuidad del tratamiento con algunas de las drogas utilizadas en el protocolo’ el 67% no continúa en tratamiento y del 33% que aun persiste en tratamiento, el fármaco predominantemente indicado son los corticoides sobre todo para controlar las recaídas de las pérdidas auditivas ya que los demás síntomas suelen tratarse con otras drogas, como ser la  $\beta$ -Histina para el vértigo o diuréticos tiazídicos para los que refieren sensación de oído tapado. Al igual que con la variable de reacciones adversas, no se encontraron trabajos científicos que permitan hacer alguna comparación.

A modo de cierre de esta discusión, es fundamental aclarar que la sordera súbita podría tratarse del primer episodio de un fenómeno autoinmune o ser el desencadenante de dicho fenómeno que luego lesione el oído interno, como así también, aquellos cuadros que debutan con hipoacusia unilateral pueden bilateralizarse a futuro.

Si bien en este trabajo no se analizó criteriosamente los métodos para diagnosticar la Hipoacusia autoinmune, corresponde dejar establecido que la detección de anticuerpos anti 68 kD orienta hacia el diagnóstico cuando es positivo, pero no lo excluye cuando es negativo <sup>(8)</sup>. Por eso la mejor arma para hacer el diagnóstico de esta patología continúa siendo la clínica y la respuesta a

inmunosupresores, que se considera positiva cuando existe una mejoría del 20% en la discriminación, o la mejoría de 15 dB en al menos 3 frecuencias del audiograma, luego de siete días de tratamiento con 1mg/kg/d de prednisona<sup>(1)</sup>.

El tratamiento con inmunosupresores debe ensayarse siempre aunque las pruebas de laboratorio órgano específicas den negativas<sup>(1;8;11)</sup>. Dicho tratamiento debe ser a dosis adecuadas, y si no hay respuesta en la primera semana, como se aclaró previamente, se lo debe mantener no menos de 4 semanas para realmente considerar al paciente como resistente al tratamiento. Si el paciente presentó las mejorías esperadas a lo largo de esas 4 semanas, deberá continuar con el protocolo de tratamiento hasta cumplir, al menos, dos años. Es importante resaltar que solo aquellos que presenten clínica van a continuar en tratamiento por dos años consecutivos, y en los que se manifieste una estabilidad se deberá continuar con los controles hasta cumplir los dos años.

Actualmente, se están proponiendo nuevas alternativas para el tratamiento de la Enfermedad Autoinmune del Oído Interno, entre las cuales cabe mencionar, el uso de corticoides intratimpánicos, inhibidores del TNF-a como el etanercept e infliximab, la plasmaféresis y en los casos más graves se puede llegar incluso al implante coclear<sup>(2; 8; 21; 22)</sup>.

## CONCLUSIÓN

A partir de los datos recolectados en este trabajo se puede corroborar que realmente es baja la incidencia de esta patología ya que sólo se pudo contar con 54 pacientes que cumplieran los criterios necesarios para ser incluidos en el estudio a pesar de que se tomó un período de tiempo de 10 años para que pueda ser considerada como muestra significativa.

Por medio de este trabajo se corroboró que la patología se presentó con más frecuencia en mujeres adultas con un promedio de edad de 46 años.

Clínicamente, la mayoría de los pacientes debutaron con hipoacusia bilateral y vértigo en un 22% de los casos. De las 31 mujeres incluidas en la muestra, se destacó como forma de presentación clínica predominante la hipoacusia bilateral asociada a vértigo y acúfenos, mientras que sobre un total de 23 hombres, la mayoría debutó con hipoacusia unilateral asociada a acúfenos. Como dato relevante, cabe destacar que el 31% del total de los pacientes presentó vértigo asociado a la hipoacusia.

Cuando se tuvo que indicar un tratamiento a estos pacientes el 100% recibió corticoides inicialmente, y dentro de ellos el 74% permaneció tratado sólo con corticoides, el 22% con corticoides y metotrexato y un porcentaje más reducido corticoides asociados a ciclofosfamida (4%). Del total de pacientes estudiados, se obtuvo un 39% de respuestas favorables con respecto a la recuperación de la hipoacusia y un 83% en los demás síntomas (vértigo y acúfenos). Si bien el porcentaje de pacientes que no mejoraron su hipoacusia es mayor (61%) es

importante aclarar que el 85% se mantuvo estable con grados de hipoacusia leve y sólo el 15% empeoró avanzando hacia grados más severos de hipoacusia moderada, grave, profunda e incluso cofosis.

Se corroboró, con un IC 95%, que al comparar el uso de corticoides solamente y corticoides con metotrexato, los corticoides solos mostraron mejores resultados al momento de resolver la hipoacusia, en cambio al comparar los corticoides solos con corticoides asociados a ciclofosfamida dicha ventaja sobre el uso de corticoides solos no se vio. Certificando que el tratamiento recomendado para el manejo de la Enfermedad Autoinmune del Oído Interno continúa siendo altas dosis sistémicas de corticoides.

A pesar de que sólo el 9% negó haber sufrido reacciones adversas durante el tratamiento, es evidente que en el 91% restante, la mayoría de las reacciones fueron adjudicadas al uso de corticoides en dosis suprafisiológicas. Afortunadamente, ningún paciente tuvo que abandonar el tratamiento por los efectos adversos ya que los mismos desaparecían al suspender o reducir las dosis del fármaco, o bien siendo remplazada por otro fármaco indicado dentro del protocolo.

Dentro de los 10 años que se tuvieron en cuenta para conformar la muestra de estudio, se puede decir que el 33% persiste en tratamiento contra un 67% que no.

**BIBLIOGRAFÍA**

1) Ribalta Gloria. Hipoacusia sensorineural autoinmune. La cóclea, fisiología y patología. Suárez Hamlet y Velluti Ricardo A. Trilce. Montevideo. 2001. 11: 191-196.

2)Aimoni C., Bovo R., y Martini A. Immune-MediatedInnerEarDisease. Acta Oto-Laryngologica. Vol 126. Octubre 2006. 1012-1021.

*Disponible en:*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16923703>. Octubre 2006

3) Buniel Maria C, Geelan-Hansen Katie, Weber Peter C, yTuohy Vincent K. Immunosuppressive therapy for autoimmune inner ear disease. Immunotherapy. Vol. 1. Noviembre 2009. 425–434.

*Disponible en:*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2747333/pdf/nihms117551.pdf>01/11/2009

4) Rahman MU, Poe DS, Choi HK.Autoimmunevestibulo-cochleardisorders. CurrOpinRheumatol, vol 13, Mayo 2001; 3:184-9.

*Disponible en:*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11333346>Mayo 2001

5) Diamante Vicente Guillermo. Anatomía del oído.Otorrinolaringología y afecciones conexas. El Ateneo. 3° edición. Buenos Aires. 2004. 1: 2-272.

6) Taha Muhamad y Plaza Guillermo. Hipoacusia neurosensorial: diagnóstico y tratamiento. Jano. N°1773. Julio 2011. 63-70

*Disponible en:*

<http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/00/1773/63/1v00n1773a90024740pdf001.pdf>  
Julio 2011

7) Broughton Shelley S., Cohen Stanley B., y Meyerhoff William E. Immune Mediated Inner Ear Disease: 10-Year Experience. Elsevier Inc. Vol 34. 2004. 544-548.

*Disponible en:*

<http://www.semarthritisrheumatism.com/article/PIIS0049017204001374/abstract>.

Octubre 2004.

8) Carmona S. y Marelli E. Lesiones audio-vestibulares de etiología autoinmune. Otoneurología. Akadia. 2° edición. Buenos Aires. 2009. 11: 75-78

9) Olarieta Soto J. y Rivera Rodriguez T. Protocolo diagnóstico de la hipoacusia. Medicine Elsevier Inc. Vol 10. 2011. 6215-6218.

*Disponible en:*

<http://www.elsevier.es/es/revistas/medicine-62/protocolo-diagnostico-hipoacusia-90050109-protocolos-enfermedades-oculares-otorrinolaringologicas-2011>

10) Ruckenstein MJ. Autoimmune inner ear disease. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. Vol. 12. Octubre 2004. 426-430.

*Disponible en:*

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15377956> Octubre 2004

11) Mathur Neeraj N, Meyers Arlen D , Battista Robert A, Talavera Francisco, Roland Peter S, Slack Christopher L. Autoimmune disease of the inner ear. Medscape Reference. 2 de Abril de 2012

*Disponible en:*

<http://emedicine.medscape.com/article/857511-overview#a0104> 02/04/12

12) Dayal VS, Ellman M, Sweiss N. Autoimmune inner ear disease: clinical and laboratory findings and treatment outcome. J Otolaryngol Head Neck Surg. Vol. 37. Agosto 2008. 591-596

Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128599> Octubre 2008.

13) Pathak S, Goldofsky E, Vivas EX, Bonagura VR, Vambutas A. IL-1 $\beta$  is overexpressed and aberrantly regulated in corticosteroid nonresponders with autoimmune inner ear disease. J Immunol. Vol 186. Febrero. 1870-1879.

Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3031454/pdf/nihms265584.pdf>

Febrero 2011.

14) Goodman y Gilman. Corticotropina; esteroides de la corteza suprarrenal y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y efectos de las hormonas suprarrenales. Las bases farmacológicas de la terapéutica”. Mc. Graw Hill Interamericana editores, S.A. undécima edición. Colombia. 2007. 59: 1585-1612.

15) Goodman y Gilman. Fármacos antineoplásicos. “Las bases farmacológicas de la terapéutica”. Mc. Graw Hill Interamericana editores, S.A. 11° edición. Colombia. 2007. 51: 1315-1404

16) Harris Jeffrey P., Weisman Michael H., Derebery Jennifer M., Espeland Mark A., Gantz Bruce J., Gulya Julianna A., Hammerschlag Paul E., Hannley Maureen, Hughes Gordon B., Moscicki Richard, Nelson Ralph A., Niparko John K., Rauch Steven D., Telian Steven A., Brookhauser Patrick E. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate. American Medical Association. Vol. 290. Octubre 2003. 1875-1883

*Disponible en:*

<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=197441> 08/10/2003

17) Germani G; “Manual del encuestador”, U.B.A; Departamento de Sociología, Facultad de Filosofía y Letras, Trabajos de investigación del Instituto de Sociología. Publicación interna número 22.

18) Guidelines Committee 2003. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension. Vol. 21. Abril 2003. 1011-1053.

Disponible en:

<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Documents/AH/guidelines-AH-FT-2003.pdf> Abril 2003.

19) American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. Vol. 35. Enero 2012. 564-571.

Disponible en:

[http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement\\_1/S64.full.pdf+html](http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1/S64.full.pdf+html) Enero 2012.

20) Farreras, P. Rozman, C. Apéndice A: Tablas de referenci y valores normales de las pruebas de laboratorio más habituales. Medicina Interna Decimosexta Edición. Vol. 1. Elsevier Barcelona España 2008. A3-A14.

21) Cohen S, Shoup A, Weisman MH, Harris J. Etanercept treatment for autoimmune inner ear disease: results of a pilot placebo-controlled study. OtolNeurotol. Vol. 26. Septiembre 2005. 903-907.

Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16151336> Septiembre 2005.

22) Luetje CM. Theoretical and practical implications for plasmapheresis in autoimmune inner ear disease. Laryngoscope. Vol. 99. Noviembre 1989. 1137-1146.

Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2811552> Noviembre 1989.

**ANEXO 1 - ENCUESTA****Universidad Abierta Interamericana****Sede Regional Rosario****Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud**

La siguiente encuesta tiene por objeto recabar datos sobre la evolución de la patología autoinmune del oído interno, órgano específica, luego de haber cumplido dos años consecutivos de tratamiento de acuerdo a los protocolos establecidos.

- 1) ¿A qué edad comenzó con los síntomas?
- 2) Sexo    F        M
- 3) ¿Qué síntomas lo llevaron a la consulta? Marque con una X las opciones que considere apropiadas según su experiencia
  - a. Hipoacusia unilateral
  - b. Hipoacusia bilateral
  - c. Vértigo
  - d. Acúfenos
- 4) ¿Qué tratamiento se le indicó?
  - a. Sólo corticoides
  - b. Sólo Metotrexato
  - c. Sólo Ciclofosfamida
  - d. Corticoides + Metrotexato
  - e. Corticoides + Ciclofosfamida

5) ¿Cumplió estrictamente con el tratamiento establecido?

a. Si

b. No

En caso de ser negativa la respuesta . Fin de la encuesta

En caso de respuesta afirmativa continúe con la pregunta N°6

6) ¿Presentó reacciones adversas al tratamiento? Marque con una X las

opciones que considere apropiadas según su experiencia

a. Insomnio

b. Hiperexcitabilidad

c. Edema

d. Aumento de la tensión arterial

e. Aumento de los valores de glicemia

f. Alteración del hemograma

g. Visión borrosa

h. Sangre en orina

i. Caída del cabello

j. Falta de aire + tos

k. Aumento de las enzimas hepáticas

l. Otras

m. Niega

7) Actualmente:

a. ¿Continúa con la hipoacusia? No  Si

b. ¿Persisten otros síntomas? No  Si  ¿Cuáles?

.....  
.....  
.....

En caso de respuesta afirmativa, en cualquiera de las dos preguntas, continúe con la pregunta N°8

8) ¿Los síntomas se mantuvieron estables o fueron empeorando en cuanto a la intensidad?

a. Se estabilizaron

b. Empeoraron

9) ¿Volvió a la consulta?

a. Si

b. No

10) ¿Continúa tomando alguna de la medicación indicada para el tratamiento de la enfermedad?

a. No

b. SI  ¿Cuáles?

.....  
.....  
.....  
.....

**ANEXO 2 – CONSENTIMIENTO INFORMADO**

La alumna Hilen Lara Donatide la Carrera de Medicina de la Facultad de Regional Rosario, lleva a cabo un proyecto de investigación: “Evolución de pacientes con diagnóstico de Hipoacusia Autoinmune Primaria luego de realizar tratamiento inmunosupresor durante al menos dos años consecutivos”, al cual fui invitado/a a participar respondiendo una encuesta anónima.

Fue de mi conocimiento que mi participación es voluntaria y que toda la información personal obtenida para este estudio será estrictamente confidencial, conforme a la ley de protección de los datos personales N° 25326.

Por el presente, presto mi consentimiento a participar en este estudio en los términos precedentes.

.....

.....

Nombre y Apellido

Firma

.....

.....

D.N.I

Lugar y Fecha

Testigo: .....

Hilen Lara Donati

DNI: 34.541.698