

## Etiología viral de la hipoacusia sensorineural súbita: ¿Mito o realidad?

### Viral etiology of sensorineural sudden deafness: Myth or reality?

Maite López G<sup>1</sup>, Andrés Lanas V<sup>1</sup>, Nicolás Albertz A<sup>2</sup>, Paula Piemonte L<sup>3</sup>, Ivonne Vergara P<sup>4</sup>.

#### RESUMEN

**Introducción:** La hipoacusia sensorineural súbita (HSNS), es una causa poco frecuente de hipoacusia. La mayoría son consideradas idiopáticas y sólo en el 10%-15% puede descubrirse un factor etiológico. Se han propuesto 4 teorías fisiopatológicas: viral, vascular, inmunológica y por ruptura de membranas. La etiología viral es controversial.

**Objetivo:** Investigar la etiología viral como posible causa de HSNS y evaluar su presencia en relación con el pronóstico de recuperación auditiva.

**Material y método:** Estudio descriptivo observacional de 24 meses, de pacientes con cuadro clínico de HSNS y exámenes compatibles. Previo al tratamiento se tomó hisopado y aspirado nasofaríngeo analizados mediante Microarray.

**Resultados:** Se reclutaron 15 pacientes. En 9 se detectó virus respiratorio sincicial (VRS) y simultáneamente cuatro de ellos además otros virus (bocavirus, herpes VI y VII). No se detectaron casos de virus herpes I y II. No se han evidenciado diferencias en la evolución auditiva en el grupo con muestras positivas para virus.

**Conclusiones:** La etiología viral de HSNS permanece en controversia. El 60% de los pacientes evaluados resultaron positivos, sin embargo, no hubo ningún virus herpes I ó II en las muestras. El VRS aparece como nuevo agente involucrado, aun cuando se encuentra fuera de temporada habitual.

**Palabras clave:** Hipoacusia súbita, etiología, virus, virus respiratorio sincicial.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Sudden sensorineural hearing loss (SSHL) is a rare cause of hearing loss. Most are considered idiopathic and only 10-15% can discover an etiologic factor. Four pathophysiological theories have been proposed: viral, vascular, immunological and rupture of membranes. The viral etiology is controversial and there are reports with varying results.

**Aim:** To investigate the viral etiology as a cause of HSNS and evaluate their presence in relation to the prognosis of hearing recovery.

<sup>1</sup>Médico, Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes.

<sup>2</sup>Médico, Programa Magister en Salud Pública Universidad de Chile, Becario CONICYT.

<sup>3</sup>Médico, Laboratorio de Biología Molecular, Clínica Las Condes.

<sup>4</sup>Bioquímico, Laboratorio de Biología Molecular, Clínica Las Condes.

**Material and method:** *descriptive, observational study of 24 months, patients with symptoms and exams compatible SSHL. Before treatment, nasopharyngeal aspirate was taken and then analyzed using Microarray.*

**Results:** *Were enrolled 15 patients. In 9 was detected a respiratory syncytial virus (RSV) and four of them simultaneously also other viruses (Bocavirus, Herpes VI and VII). There were no cases of Herpes Virus I and II. There were no evidence differences in auditory development in the group with samples positive for virus.*

**Conclusions:** *The viral etiology of SSHL remains controversial. 60% of patients tested were positive, however, there was no Herpes virus I or II in the samples. RSV appears as a new agent involved, even when was out of regular season.*

**Key words:** *Sudden hearing loss, etiology, virus, respiratory syncytial virus.*

## INTRODUCCIÓN

La hipoacusia sensorineural de inicio súbito (HSNS), con o sin síndrome vertiginoso asociado, es una causa poco frecuente de hipoacusia. Se estima una incidencia global de 5 a 20 por 100.000 habitantes al año<sup>1-2</sup>. Pese a esta baja frecuencia, es una patología que debe ser considerada y manejada, dado que cuando se presenta corresponde a una urgencia otorrinolaringológica. En este sentido se considera que el pronóstico auditivo, depende en gran parte de la precocidad de instauración del tratamiento, sin embargo, dicha afirmación no ha podido ser demostrada en todos los casos<sup>3</sup>. Esta patología afecta a cualquier grupo etario, sin embargo, existe preponderancia entre la quinta y sexta década de la vida<sup>2</sup>.

El Instituto Nacional de los EE.UU. para la Sordera y Trastornos de la Comunicación (NICDC) la define como una pérdida auditiva sensorineural, de más de 30 dB, en al menos tres frecuencias contiguas, y de evolución aguda no superior a las 72 horas. El mismo instituto norteamericano remarca la recomendación de considerar esta patología como una urgencia médica<sup>4</sup>. Más aún, para algunos autores el umbral de 30 dB puede generar falsos negativos subestimando su real incidencia, dado que existen pacientes que pueden percibir pérdidas auditivas de hasta 20 dB<sup>5</sup>.

La etiología de la HSNS es un tema controvertido. La mayor parte de los casos suelen ser considerados como idiopáticos y sólo en el 10%-15% de ellos se consigue descubrir un factor etiológico<sup>5</sup>. Una revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados, cohortes prospectivas y revisiones de diversas bases de datos internacio-

nales sobre la evidencia de la etiología de la HSNS, llegó a la conclusión que eran idiopáticas (71%), infecciosas (12,8%), secundario a patologías otológicas (4,7%), traumáticas (4,2%), vasculares o hematológicas (2,8%), neoplásicas (2,3%) y otras causas (2,2%)<sup>6</sup>.

Pese a esta controversia, en general se han propuesto 4 teorías fisiopatológicas para explicar la naturaleza de la enfermedad, basadas en estudios histopatológicos *postmortem* de huesos temporales, dada la imposibilidad de extraer muestras o fluidos directamente del oído interno *in vivo*, sin el consecuente mayor riesgo de daño irreversible para el paciente<sup>7</sup>:

1. **Teoría viral:** se han relacionado múltiples virus con la sordera súbita. Diversos virus neurotrópicos como el herpes simplex, varicela zoster, citomegalovirus, rubeola y virus parotídeo han sido documentados como posibles agentes etiológicos<sup>7</sup>, sin embargo, los estudios carecen de evidencia objetiva que se produzca una inflamación viral aguda en el sistema auditivo. Algunos de ellos producirían efecto citopático directo sobre las células sensoriales del oído interno o bien inducirían la producción de complejos inmunes, cuyo depósito provocaría patologías inmunomediadas en el sistema audiovestibular<sup>8-11</sup>. Por otro lado se plantean las interrogantes si la invasión viral se podría producir por vía hematogena, por LCR, reactivación de virus latente en oído interno o bien una infección a distancia que gatillaría una respuesta en células de estrés.
2. **Teoría vascular:** la falta de aporte vascular a las células sensoriales del oído interno produciría "infartos cocleovestibulares", o bien se produ-

ciría daño hemorrágico o microangiopático. Las alteraciones de coagulación secundarias a alteraciones genéticas trombofílicas han sido evaluadas en pacientes con HSNS en diversos estudios<sup>12-15</sup>.

3. *Teoría inmunológica*: postula la realidad del oído interno como órgano diana de enfermedades inmunomediadas, propia del oído interno, o bien asociadas a patologías sistémicas. Diversos estudios han incorporado pruebas inflamatorias y marcadores autoinmunes en busca de una posible relación con la HSNS. En ellos se han encontrado aumentos significativos de marcadores inflamatorios no específicos y aumentos de autoanticuerpos, sin embargo, existe alta heterogeneidad y ausencia de estandarización de criterios<sup>16-18</sup>.
4. *Teoría de la ruptura de las membranas*: la ruptura de la membrana de Reissner en el hidrops vestibular, o bien la presencia de fistulas de las ventanas vestibulares produciría cuadros de sordera súbita, tal como lo han mostrado estudios imagenológicos<sup>19-21</sup>.

Dada esta heterogeneidad y ausencia de evidencias claras respecto de la etiología de la HSNS, en la actualidad debemos encaminar nuestro diagnóstico hacia descartar las causas probables conocidas. Es posible encontrar un número importante de pacientes con HSNS que refieren el antecedente de una infección respiratoria alta las semanas previas a la aparición del cuadro de hipoacusia, lo que hace inclinarse hacia una posible etiología viral<sup>7, 22-24</sup>.

El rol de los virus como causantes de la HSNS es controversial. Existen trabajos que han investigado la causa viral de la HSNS, con resultados diversos tanto en la incidencia, como en el virus encontrado. Tradicionalmente, se ha hecho referencia al virus varicela zoster y al virus herpes simplex tipo I y II, entre otros, como posibles virus involucrados. Esto dado que son capaces de producir daño neural (síndrome de Ramsay-Hunt) y de permanecer en estado de latencia por largos periodos de tiempo, pudiendo presentar reactivaciones en forma inesperada y aleatoria (virus neurotrópicos). En el último tiempo, han aparecido estudios que han involucrado a otros virus como posibles agentes causales, ya sea como referencia a un caso en particular, o bien, dentro de casuísticas pequeñas<sup>7, 25-28</sup>.

## OBJETIVO

En vista de lo anterior, y con la finalidad de ayudar a clarificar la eventual importancia de la etiología viral en la población local, se realiza el presente estudio de tipo exploratorio. De esta forma se plantearon los siguientes objetivos:

- Investigar la etiología viral como posible causa de HSNS en la población local, dado que no existen estudios al respecto.
- Evaluar si la presencia de ácidos nucleicos para los virus evaluados en los pacientes estudiados, tiene alguna importancia pronóstica en términos de recuperación auditiva, al compararlos con los pacientes sin etiología viral documentada.
- Determinar, retrospectivamente, si elementos de la historia clínica, de la audiometría, y evolución, sugieren etiología viral para a su vez guiar la terapia.
- De ser la etiología viral una causa demostrable, evaluar en próximos estudios la utilidad de aplicar, precozmente, terapias antivirales específicas en el tratamiento de estos pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo observacional de 24 meses de duración en el Servicio de Otorrinolaringología de Clínica Las Condes, entre los meses de octubre de 2008 y octubre de 2010. En él se incluyeron todos los pacientes que consultaron por cuadro clínico que cumplía los criterios de HSNS ya descritos en la literatura<sup>4</sup>, con exámenes audiológicos compatibles.

A cada paciente se le explicó extensamente las características de su patología, tratamientos actuales y pronóstico, y la posibilidad de participar voluntariamente en el estudio firmando un consentimiento informado, aprobado por el Comité de Ética de Clínica Las Condes. A los pacientes que aceptaron participar, se les tomó una muestra de aspirado nasofaríngeo que fue enviada al laboratorio de biología molecular, previo al inicio de la terapia correspondiente.

Los ácidos nucleicos de cada muestra fueron obtenidos con el sistema automatizado de extracción "Easy Mag" de Biomerieux, para posteriormente ser analizados mediante técnica de Microarray con los test

ENTHERPEX para los virus de la familia herpes, PNEUMOVIR (Genomica) para los virus respiratorios y reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real por LIGHTCYCLER (Roche) para la detección de *Mycoplasma pneumoniae*. De esta forma se investigaron las siguientes etiologías: Herpes simplex I y II, varicela zoster, Epstein Barr, citomegalovirus, virus herpes humano tipo VI, tipo VII y tipo VIII, virus respiratorio sincicial, enterovirus, adenovirus, virus influenza A y B, virus parainfluenza 1, 2 y 3 y *Mycoplasma pneumoniae*, éste último como única etiología bacteriana incluida.

Todas las muestras fueron analizadas el mismo día y con los kits de una misma serie, de tal manera de no tener ningún factor externo al estudio de las muestras que pudiera afectar los resultados.

Los patógenos estudiados tendrían una importancia relativa variable en diferentes épocas del año, lo que determinó un periodo de estudio de al menos 12 a 18 meses, que finalmente terminó durando 24 meses para no dejar ningún período estacional fuera del estudio, y alcanzar un tamaño de muestra aceptable para establecer conclusiones.

Posterior a la toma de muestra, se inició tratamiento estándar con prednisona por vía oral en dosis de 1 mg/kg/día por 7 días, con control audiométrico al día 7 de tratamiento. En los casos de contraindicación de corticoides orales, se ofreció la alternativa de utilizar corticoides transtimpánicos. Este esquema de tratamiento corresponde al manejo habitual de la HSNS en Clínica Las Condes.

En uno de los casos analizados se requirió utilizar terapia endovenosa, dada la concomitancia de un síndrome vertiginoso asociado que impidió utilizar la vía oral durante las primeras horas. Posterior a dicha terapia endovenosa se completó el esquema con prednisona por vía oral como se describió previamente.

Una vez cumplido el período de observación del estudio, se analizaron los datos clínicos y audiológicos de los pacientes, para evaluar si la eventual etiología viral pudiese tener valor diagnóstico y pronóstico en la recuperación auditiva del paciente.

## RESULTADOS

Se obtuvieron muestras de aspirado nasofaríngeo de 15 pacientes. La distribución tuvo una leve preponderancia hacia el sexo femenino con 8

casos, versus 7 de sexo masculino. El rango de edad estuvo entre los 14 y 61 años con una mediana de 50 años (promedio de 44,7/desviación estándar de  $\pm 12,9$ ). Existió el antecedente de infección respiratoria alta en 7 de los 15 pacientes, correspondiente al 46,7% de los pacientes evaluados. Por otro lado se evidenció una lateralidad afectada preponderante hacia el oído izquierdo en el 60% de los pacientes evaluados.

Respecto de la severidad de la hipoacusia en el grupo de estudio, existió un predominio de la hipoacusia profunda en el 33,3% de los casos, seguidos de las hipoacusias leves y moderadas con 26,7% cada una, y finalmente las hipoacusias severas que correspondieron al 13,3%. Las características epidemiológicas básicas de los pacientes atendidos se observan en la Tabla 1.

Al analizar los resultados de este estudio se puede señalar que en 9 de las 15 muestras es detectada la presencia del virus respiratorio sincicial (VRS). De manera simultánea cuatro de las muestras positivas para VRS además presentan otros virus, dos tienen en conjunto bocavirus y las otras dos contienen un virus perteneciente a la familia *herpes viridae*. De estas dos últimas uno posee un herpes humano tipo VI y el otro un herpes humano tipo VII.

Por otro lado destaca que las muestras positivas para VRS fueron tomadas en su totalidad en temporada no epidémica de dicho virus. Los resultados microbiológicos de los 15 pacientes estudiados se muestran en la Tabla 2.

Respecto a los resultados del tratamiento utilizado se obtuvo evaluación audiométrica postratamiento en el 54% de los casos. De ellos, su totalidad mostró mejoría en distintos niveles de la pérdida auditiva en relación a la diagnosticada al inicio de su estudio, sin embargo, no se observó correlación alguna con la presencia o ausencia viral. De esta forma no se pudo establecer asociación entre el agente viral detectado y la respuesta al tratamiento.

## DISCUSIÓN

De la observación de los resultados se desprende que el 60% de las muestras presentó estudio viral positivo en las muestras de aspirado nasofaríngeo. Si se analiza en detalle estos hallazgos, llama la

**Tabla 1. Características epidemiológicas básicas del grupo de estudio**

Nº paciente	Edad	Sexo	Antecedente IRA	Lateralidad	Magnitud	Tratamiento Indicado
1	61	M	Si	OI	Profunda	Prednisona por 7 días
2	25	F	Si	OD	Leve	Prednisona por 7 días, valaciclovir
3	14	M	No	OI	Profunda	Cidoten ev, valaciclovir
4	52	F	No	OI	Profunda	Prednisona por 7 días
5	52	M	No	OI	Moderada	Prednisona por 7 días, valaciclovir
6	59	M	Si	OD	Profunda	Prednisona, valaciclovir
7	42	F	No	OI	Severa	Prednisona por 7 días
8	53	M	Si	OI	Severa	Prednisona por 7 días, aciclovir
9	41	F	No	OI	Leve	Prednisona por 7 días, valaciclovir
10	41	F	No	OD	Profunda	Medrol, aciclovir, betametasona transtimpánica
11	54	F	Si	OD	Moderada	Prednisona por 7 días
12	40	M	Si	OD	Leve	Prednisona por 7 días
13	50	M	Si	OI	Moderada	Prednisona por 7 días
14	34	F	No	OD	leve	Prednisona por 7 días
15	53	F	No	OI	moderada	Prednisona por 7 días

**Tabla 2. Resultados microbiológicos de muestras de aspirado nasofaríngeo de pacientes con diagnóstico de hipoacusia sensorioneural súbita**

Nº de paciente	Pneumovir	Análisis Mycoplasma	Entherpex
1	Negativo	Negativo	Negativo
2	VRS (A), bocavirus	Negativo	Negativo
3	VRS	Negativo	Herpes VII
4	VRS (B)	Negativo	Herpes VI
5	Negativo	Negativo	Negativo
6	VRS (A)	Negativo	Negativo
7	Negativo	Negativo	Negativo
8	Negativo	Negativo	Negativo
9	VRS (B)	Negativo	Negativo
10	Negativo	Negativo	Negativo
11	Negativo	Negativo	Negativo
12	VRS (B)	Negativo	Negativo
13	VRS (A)	Negativo	Negativo
14	VRS (A), bocavirus	Negativo	Negativo
15	VRS (A)	Negativo	Negativo

atención que correspondan al VRS. Dentro de este grupo fue posible observar que 2 pacientes presentaban un tipo de herpes y otras 2 muestras fueron positivas para bocavirus en concomitancia con VRS.

En este mismo sentido de las 9 muestras que resultaron con VRS (+), las 9 fueron tomadas en época en que este virus no está en su *peak* de casos notificados por enfermedades respiratorias ni por otras enfermedades (diciembre, enero, octu-

bre). De igual forma no se observa una correlación entre la presencia de contacto o intercurencia de cuadro respiratorio alto con el evento de la HSNS en los pacientes de la muestra.

Dentro de las etiologías planteadas en la HSNS se encuentra la viral, asociándose particularmente con el virus herpes simplex. En este sentido, los hallazgos del presente estudio resultan especialmente interesantes dado que la mayoría de los pacientes positivos al estudio viral correspondieron al VRS, y sólo 2 pacientes tuvieron resultados positivos a herpes VI y VII, que más aún, no son los subtipos que se asume como más frecuentemente asociados a patología otorrinolaringológica. Esto pudiera tener alguna implicancia desde el punto de vista del tratamiento de esta patología, el cual habitualmente se maneja con uso de corticoides más antivirales del tipo aciclovir o símil.

Nos parece importante destacar que se usó una técnica nueva para detectar virus en secreciones nasofaríngeas. Los Microarray usados (PNEUMOVIR y ENTHERPEX) son métodos diagnósticos *in vitro* que permiten detectar varios virus en forma simultánea, evitando trabajar con cada virus por separado, que incide en un mayor costo y tiempo de evaluación. Estos métodos diagnósticos están validados y evaluados por la Comunidad Europea. El PNEUMOVIR permite detectar *Adenovirus, Bocavirus, Coronavirus, Enterovirus (echovirus), Influenza (A, B y C), Metaneumovirus, Parainfluenza (1, 2, 3 y 4), Rhinovirus y Virus Respiratorio Sincicial (A y B)*. El ENTHERPEX detecta *Virus Herpes Simplex 1 y 2, Virus Herpes (6, 7 y 8), Virus Varicela Zoster, Citomegalovirus, virus Epstein Barr, virus Coxsackie, Echovirus y Poliovirus*.

Es importante no dejar de mencionar y a su vez cuestionar la validez del estudio, en relación a la extrapolación de resultados encontrados en secreciones nasofaríngeas y alteraciones que se estarían produciendo en el oído interno. En estudios experimentales sobre función y permeabilidad de la ventana redonda, se sugiere que ésta tendría un aumento en su permeabilidad hacia ciertas sustancias en etapas muy tempranas de procesos inflamatorios, sin embargo, cuando el proceso inflamatorio se desarrolla se producirían cambios en la ventana redonda tendientes a protegerla, al disminuir su permeabilidad y aumentar su gro-

so<sup>29,30</sup>. A su vez los pequeños tamaños de las partículas virales, hacen creer que éstos efectivamente pudiesen ingresar al oído interno a través de la ventana redonda. Por este motivo en este estudio se asumió y se extrapoló la presencia viral en secreciones nasofaríngeas a su eventual concomitante presencia en el oído interno.

Por otro lado, se debe mencionar que no es posible establecer causalidad o etiología directamente por la sola presencia del virus en secreciones nasofaríngeas. Sin bien, como se menciona se realizó una extrapolación de los resultados de secreción nasofaríngea a lo que ocurriría en el oído interno, además se deben establecer otros criterios para darle una mayor validez al estudio. Para poder establecer una etiología con certeza se deben cumplir los criterios de causalidad enunciados por Bradford Hill en la década de los '60, que en este estudio no es posible determinar. Esto dado por el diseño y metodología empleada en el estudio, en que se realizó una descripción de una serie de casos clínicos, partiendo de la base de los pacientes ya diagnosticados de la enfermedad, para luego *a posteriori* llegar a una eventual causa.

En el seguimiento clínico y audiológico de los pacientes no se han evidenciado diferencias significativas en la evolución auditiva de la hipoacusia al comparar aquéllos pacientes con muestras que resultaron (+) para virus, versus aquellos que resultaron (-).

## CONCLUSIONES

Si bien con un número tan pequeño de pacientes no se pueden establecer conclusiones determinantes, dado lo poco claro de esta enfermedad, las variadas teorías sobre su etiología y lo empírico de los tratamientos, a lo menos, se puede pensar que el uso de fármacos antivirales para virus herpes estaría poco indicado y que podría usarse otro tipo de fármaco antiviral. De igual manera se debe recalcar lo complejo de llevar a cabo estudios de patologías atípicas y más aún si el órgano en estudio corresponde al oído interno, el cual no podemos manipular directamente.

Por otro lado es importante mencionar que pese a las dificultades inherentes al desarrollo y

diseño del estudio, este aún permanece en marcha en busca de aumentar el tamaño de muestra, mantener el seguimiento seriado tanto clínico como audiológico de los pacientes y establecer un grupo de pacientes voluntarios con características similares a los casos, pero sin la presencia de HSNS, como grupo control.

El presente estudio se realizó con apoyo financiero del Concurso Dirección Académica Clínica Las Condes 2008.

### BIBLIOGRAFIA

1. CONLIN AE, PARNES LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. A systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133(6): 573-81.
2. BYL FM, JR. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1984; 94(5 Pt 1): 647-61.
3. CONLIN AE, PARNES LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: II. A Meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133(6): 582-6.
4. National Institute of Health. Sudden Deafness. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2000. NIH publication 00-4757.
5. HUGHES GB, FREEDMAN MA, HABERKAMP TJ, GUAY ME. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29(3): 393-405.
6. CHAU JK, LIN JR, ATASHBAND S, IRVINE RA, WESTERBERG BD. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2010; 120(5): 1011-21.
7. STOKROOS RJ, ALBERS FW. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. A review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1996; 50(1): 69-76.
8. JAFFE BF. Viral causes of sudden inner ear deafness. *Otolaryngol Clin North Am* 1978; 11(1): 63-9.
9. YOON TH, PAPARELLA MM, SCHACHERN PA, ALLEVA M. Histopathology of sudden hearing loss. *Laryngoscope* 1990; 100(7): 707-15.
10. SCHUKNECHT HF, DONOVAN ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol* 1986; 243(1): 1-15.
11. WILSON WR, VELTRI RW, LAIRD N, SPRINKLE PM. Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1983; 91(6): 653-8.
12. BALLESTEROS F, ALOBID I, TASSIES D, REVERTER JC, SCHARF RE, GUILLEMANY JM, Y COLS. Is there an overlap between sudden neurosensorial hearing loss and cardiovascular risk factors? *Audiol Neurootol* 2009; 14(3): 139-45.
13. CAPACCIO P, OTTAVIANI F, CUCCARINI V, BOTTERO A, SCHINDLER A, CESANA BM, Y COLS. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *Laryngoscope* 2007; 117(3): 547-51.
14. CAPACCIO P, CUCCARINI V, OTTAVIANI F, FRACCHIOLLA NS, BOSSI A, PIGNATARO L. Prothrombotic gene mutations in patients with sudden sensorineural hearing loss and cardiovascular thrombotic disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118(3): 205-10.
15. EINER H, TENGBORN L, AXELSSON A, EDSTROM S. Sudden sensorineural hearing loss and hemostatic mechanisms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120(5): 536-40.
16. BACHOR E, KREMMER S, KREUZFELDER E, JAHNKE K, SEIDAHMADI S. Antiphospholipid antibodies in patients with sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262(8): 622-6.
17. CADONI G, FETONI AR, AGOSTINO S, DE SANTIS A, MANNA R, OTTAVIANI F, Y COLS. Autoimmunity in sudden sensorineural hearing loss: possible role of anti-endothelial cell autoantibodies. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002; (548): 30-3.
18. SUSLU N, YILMAZ T, GURSEL B. Utility of anti-HSP 70, TNF-alpha, ESR, antinuclear antibody, and antiphospholipid antibodies in the diagnosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2009; 119(2): 341-6.
19. AARNISALO AA, SUORANTA H, YLIKOSKI J. Magnetic resonance imaging findings in the auditory pathway of patients with sudden deafness. *Otol Neurotol* 2004; 25(3): 245-9.
20. CADONI G, CIANFONI A, AGOSTINO S, SCIPIONE S, TARTAGLIONE T, GALLI J, Y COLS. Magnetic resonance imaging findings in sudden sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol* 2006; 35(5): 310-6.
21. WU W, THUOMAS KA. MR imaging of 495 consecutive cases with sensorineural hearing loss. *Acta Radiol* 1995; 36(6): 603-9.

22. ZUÑIGA J, ESPINOZA C, TAMBLAY N, MARTINEZ C. Hipoacusia subita. Experiencia de un año. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2008; 68: 255-62.
23. STOKROOS RJ, ALBERS FW, TENVERGERT EM. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta Otolaryngol* 1998; 118(4): 488-95.
24. STOKROOS RJ, ALBERS FW, SCHIRM J. Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108(5): 423-8.
25. PYYKKO I, ZOU J. Do viruses cause inner ear disturbances? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008; 70(1): 32-40; discussion -1.
26. WILSON WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope* 1986; 96(8): 870-7.
27. KOIDE J, YANAGITA N, HONDO R, KURATA T. Serological and clinical study of herpes simplex virus infection in patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988; 456: 21-6.
28. MERCHANT SN, DURAND ML, ADAMS JC. Sudden deafness: is it viral? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008; 70(1): 52-60; discussion -2.
29. GOYCOOLEA MV, MUCHOW D, SCHACHERN P. Experimental studies on round window structure: function and permeability. *Laryngoscope* 1988; 98(6 Pt 2 Suppl 44): 1-20.
30. PAPARELLA MM, GOYCOOLEA MV, SCHACHERN PA, SAJJADI H. Current clinical and pathological features of round window diseases. *Laryngoscope* 1987; 97(10): 1151-60.

---

Dirección: Dra. Maite López G.  
 Lo Fontecilla 441, Las Condes, Santiago  
 E mail: mlopezg@clinicalascondes.cl - nicolas.albertz@gmail.com