



Inyección intratimpánica con metilprednisolona como terapia primaria en sordera súbita

Intratympanic therapy with metilprednisolone as an initial therapy in sudden sensorial hearing loss

Adriana Carolina Navarro Navarro, MD*, Judith Patricia Barrera Chaparro**, Carlos Willian Rincón Pérez***, Adelaida Plaza Ruiz, MD****

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la respuesta de la inyección intratimpánica (IIT) con Metilprednisolona como manejo primario en la Hipoacusia Neurosensorial Súbita Idiopática (HNSSI).

Materiales y métodos: Estudio experimental en 16 pacientes y 17 oídos, con HNSSI sometidos a IIT con Metilprednisolona como terapia primaria.

Se realizó una comparación estadística, posterior a la intervención. Se utilizó prueba de rangos de Wilcoxon y análisis de varianza de Kruskal – Wallis entre los valores de PTA y el porcentaje de discriminación con las variables de sexo, edad, tipo de curva y tiempo transcurrido hasta la consulta.

* Residente III año Otorrinolaringología, Universidad Nacional de Colombia.

** Epidemióloga. Facultad de Odontología. Fundación Universitaria San Martín.

*** Jefe de Estadística. Hospital Central Policía Nacional.

**** Otorrinolaringólogo. Hospital Central Policía Nacional.

Correspondencia:

Adelaida Plaza Ruiz
Cra. 23 No. 124-70 Edificio Santa Bárbara. Consultorio 203
celular: 3164929860
a_plaza67@hotmail.com

Recibido: 13-III-2009

Aceptado: 12-IV-2009

Resultados: Mejoría global del 58,80%, cambios significativos para mejoría del PTA ($p=0.01$) y para porcentaje de discriminación ($p=0.03$). Influencia significativa en la recuperación del PTA dependiendo de la clasificación del grado de pérdida inicial ($p=0.005$), y de la clasificación del tipo de curva ($p=0.039$). En la discriminación, se encontró efecto significativo de la clasificación del grado de pérdida inicial ($p = 0,004$).

Conclusión: Se demuestra utilidad de la IIT con Metilprednisolona en la sordera súbita como terapia primaria.

Palabras clave: Hipoacusia Neurosensorial Súbita, terapia primaria, corticoesteroides, inyección intratimpánica.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the response to intra-tympanic therapy (IIT) with Metilprednisolone as an initial therapy in Sudden Sensorial Hearing loss (SSHL).

Materials and methods: 16 patients and 17 ears, with SSHL under IIT with Metilprednisolone as initial therapy were analyzed.

A statistical comparison was conducted after the surgery. Wilcoxon range test and Kruskal-Wallis variance analysis were used between the PTA values and the discrimination percentage with the following variables: sex, age, type of curve of the audiogram and time elapsed up to the consultation.

Results: A global improvement of 58, 80% of patients was found. The improvement in PTA and discrimination was significant ($p=0.01$, $p=0.03$), respectively. There was a significant influence in the recovery of PTA depending on the classification of the initial level of loss ($p= 0.005$) and on the classification of the type of curve ($p=0.039$). In discrimination, the only significant variable that influenced the gain was the severity of the initial loss.

Conclusion: The usefulness of IIT with Metilprednisolone in sudden sensorial hearing loss has been proved as a primary therapy.

Key words: Sudden Sensorial Hearing loss, initial therapy, corticoid, intra tympanic injection.

INTRODUCCIÓN

La Hipoacusia Neurosensorial Súbita Idiopática (HNSSI) fue inicialmente descrita en el año 1944 por Dekleyn (1), se define como hipoacusia uni o bilateral menor a 72 horas, comprometiendo por lo menos 3 frecuencias con un rango de pérdida entre 20 a 30 dB (2, 3). Puede presentar síntomas asociados como desequilibrio o vértigo, plenitud aural y tinnitus. Constituye una urgencia otológica para su tratamiento, debido a que la ventana terapéutica es muy corta y las secuelas pueden ser rápidamente instauradas (2, 4).

La incidencia estimada anualmente en Estados Unidos es de 5-20 por cada 100.000 habitantes, aproximadamente 4000 nuevos casos se registran por año, siendo más frecuente entre los 30 a 60 años (5); en Colombia no se cuenta con estadísticas propias.

La fisiopatología de la HNSSI no es clara, existen múltiples teorías que incluyen cocleítis viral, citoquinas de respuesta aguda, estrés celular, oclusión vascular, ruptura de membranas (6). Los hallazgos histopatológicos obtenidos en el análisis de una serie de huesos temporales de pacientes con HNSSI reportados por Merchant *et al.* (2005), evidencian atrofia de las células ciliadas y de las células de soporte del órgano de Corti, anomalía común en pacientes que no recuperan posteriormente la agudeza auditiva (7). Otros hallazgos encontrados son el compromiso de la membrana tectoria, la estría vascular y las células neuronales cocleares (5-7).

Los hallazgos histopatológicos no soportan la teoría de ruptura de membranas o fístulas perilinfáticas de las ventanas redonda y oval. Adicionalmente los datos indican que la teoría de oclusión vascular es un evento raro (sólo

dos casos histopatológicos descritos en la literatura), donde el depósito de tejido conectivo y osificación en la cóclea son los hallazgos característicos (7-9).

Teorías actuales, aún en investigación, muestran que la respuesta de estrés celular con elevación del factor NFκB, presente en las células de sostén de la cóclea, ocasionan alteración en la homeostasis produciendo daño celular. Los corticoides son inhibidores potentes del NFκB (6); adicionalmente, estudios efectuados en pollos y ratones muestran un factor citoprotector en hipoacusia inducida por ruido (10-12, 15). Por otro lado recientemente se ha demostrado que los corticoides causan un aumento en la producción de NO (óxido nítrico) inducido por ATP en las células neuronales del ganglio espiral, debido al aumento en la entrada de Ca^{+2} a la célula por activación de los receptores P2, lo que sugiere un aumento en la transducción de la señal auditiva, esto es un aumento en la señal neuronal debido a un mecanismo no genómico (13, 14).

Aunque muchos tratamientos se han propuesto para la sordera súbita, el único basado en la evidencia es el corticoide oral (3, 15). Los datos existentes sobre inyección intratimpánica son restringidos, debido a las pequeñas muestras de pacientes y a los limitados estudios clínicos.

Estudios como los de Parnes, Gianoli y Fitzgerald sugieren que la inyección intratimpánica primaria, puede alcanzar mayores concentraciones en oído interno a nivel de endolinfa y perilinfa, comparados con la ruta oral y puede rescatar pérdidas que no responden a la terapia primaria con los esteroides orales. Los resultados de la terapia de inyección intratimpánica (IIT) temprana son comparables al tratamiento oral, logrando entre 44 a 67% de éxito en las diferentes series (10, 5, 16) y además, se eliminan efectos adversos como: osteoporosis, úlceras pépticas, compromiso inmunológico, hipertensión, miopatías, efectos oculares, retardo en el proceso de cicatrización, efectos psicológicos y necrosis avascular.

El objetivo de este estudio es determinar la eficacia de la inyección intratimpánica (IIT) con Metilprednisolona como tratamiento primario en la sordera súbita.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se hizo un estudio experimental, no controlado, en 16 pacientes y 17 oídos que consultaron por sordera súbita en el Hospital Central de la Policía y en la práctica privada entre diciembre de 2006 y septiembre de 2008, en donde

cada paciente funcionó como su propio control pre y postratamiento.

Participaron un total de 16 pacientes (6 mujeres y 10 hombres). Hubo una paciente con hipoacusia bilateral, secuencial, a quien se le descartó hipoacusia inmunológica, presentando respuesta satisfactoria en el oído derecho, no así, en el oído izquierdo, para un total de 17 oídos. Todos participaron voluntariamente, firmaron consentimiento informado donde se explicó el propósito del estudio, los posibles riesgos y complicaciones del procedimiento.

Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de sordera súbita, definido como hipoacusia uni o bilateral, con menos de 72 horas de evolución, comprometiendo por lo menos 3 frecuencias audiométricas contiguas con un rango de pérdida entre 20 a 30 dB (4, 5). Se incluyeron solamente pacientes con menos de 5 semanas de presentación de la pérdida auditiva; y sin historia de enfermedad de Meniere. En la paciente con hipoacusia secuencial, bilateral, se descartó hipoacusia inmunológica.

Se excluyeron del estudio los pacientes con diagnóstico de trauma reciente, antecedente de cirugía otológica en el oído afectado, hipoacusia lentamente progresiva e hipoacusia leve (umbrales entre los 20 y 40 dB).

Se realizó el diagnóstico con audiometría tonal y logaudiometría, realizados con audiómetro de referencia Starkey AA30. Se tuvo en cuenta como variables independientes los resultados del PTA inicial y PTA final, al igual que el porcentaje de discriminación inicial y final, después de terapia intratimpánica.

A cada paciente, previa anestesia tópica con 0.1 ml de lidocaína al 1% sin epinefrina le fue aplicada una inyección de Succinato de Metilprednisolona 40 mg/ml en ampolla de 1 ml, bajo visión microscópica, en el cuadrante posteroinferior, con catéter espinal estéril de 27G x 90 mm, se mantuvo en observación después del procedimiento durante 1 hora. Fueron realizadas cuatro aplicaciones con intervalo de 72 horas.

En el presente estudio se definió como un resultado clínicamente significativo, el cambio en la audición igual o superior a 10 dB en el PTA, o el 15% o más de mejoría en la discriminación del lenguaje. Esta definición se adapta a la guía del Comité de audición y equilibrio para la evaluación y la terapia en la enfermedad de Meniere (4).

Se consideraron los rangos de pérdidas audiológicas según The American Speech-Language Hearing Association

(ASHA), para la clasificación de la pérdida inicial y la evaluación del resultado después de la IIT (4).

- **Hipoacusia moderada:** umbrales entre 40 y 70 dB
- **Hipoacusia severa:** umbrales entre 70 y 90 dB
- **Hipoacusia profunda:** umbrales que superan los 90 dB

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una comparación entre el resultado del PTA y el porcentaje de discriminación inicial y PTA y porcentaje de discriminación final posteriores a la intervención. Para el análisis se utilizó software estadístico SPSS Versión 15 y se aplicó la prueba de rangos con signos de Wilcoxon con un nivel de significancia del 5% y análisis de varianza no paramétrico de Kruskal - Wallis entre los valores del PTA y el porcentaje de discriminación con las variables de sexo, edad, tipo de curva y tiempo transcurrido hasta la consulta.

RESULTADOS

En la Tabla 1 y Figura 1 se observa una mejoría general del 58,82%, siendo mayor en la población masculina.

Comparación entre PTA antes y después de la terapia intratimpánica

En la Tabla 2 se observa la disminución de la media en el PTA final 56,60 (DE=34.26 dB) en comparación con el PTA inicial 82,78 (DE=27,13 dB).

La Figura 2 muestra el cambio del PTA inicial vs. final, medido en decibeles (dB) en cada uno de los oídos; en 8 oídos no hay cambio en el PTA final, en 9 oídos se logró mejoría en el PTA, encontrando significancia estadística en la prueba de rangos con signos de Wilcoxon ($p= 0.001$). En ningún caso existió pérdida adicional.

Tabla 1. Porcentajes de mejoría general por número de oídos y por sexo

Mejoría	Sexo		Total general	%
	F	H		
No	4	3	7	41,18
Sí	3	7	10	58,82
Total general	7	10	17	100,00
%	41,18%	58,82%	100,00%	5,88

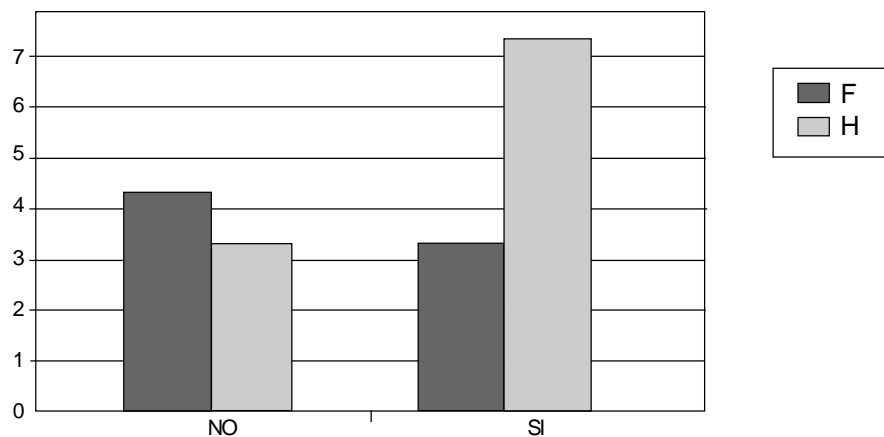


Figura 1. Porcentajes de mejoría general por número de oídos y por sexo.

Tabla 2. Comparación entre el PTA antes y después de la IIT

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar de
PTA inicial	17	45	120	82,78	27,135
PTA final	17	8	120	56,60	34,262
Valor de p*	0.001				

* Prueba de rangos con signos de Wilcoxon $p=0,05$.

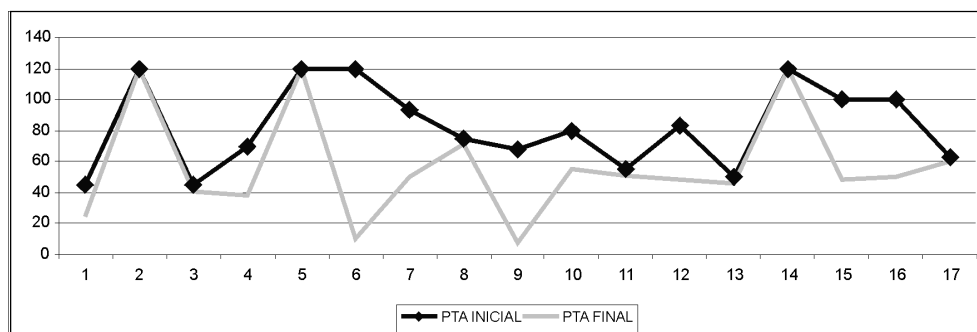


Figura 2. Promedios de PTA en dB antes y después de la IIT.

Se definió mejoría general como incremento en la discriminación superior al 15%, y/o mejoría en el PTA mayor o igual de 10 dB. En este estudio se presentó una paciente con hipoacusia bilateral, secuencial, no inmunológica, presentando respuesta satisfactoria en el oído derecho, no así, en el oído izquierdo, graficadas en las Figuras 2 y 3, en los puntos 4 y 5; respectivamente.

Los resultados finales se totalizaron por número de oídos y no por pacientes, obteniendo una mejoría general del 58,82%, es decir, 10 oídos, de los 17 oídos. En 8 (47,05%) de estos pacientes la mejoría fue tanto en la discriminación como en el PTA, en 3 (17,65%) pacientes la mejoría fue sólo en la discriminación, según los criterios establecidos.

Comparación entre el porcentaje de discriminación antes y después de la terapia intratimpánica

En la Tabla 3 se observa la mejoría de la media de la discriminación final, 68,94% (a 39,58 dB) en comparación con la inicial, 35,29% (a 40,33 dB). Resulta significativo el cambio en el porcentaje de discriminación producto de la terapia ($p= 0.003$).

La Figura 3 muestra el cambio de la discriminación en cada uno de los oídos. Se observa que de los 17 oídos, 11 presentan mejoría y en 6 no hay cambio significativo en el porcentaje final.

Tabla 3. Comparación entre el porcentaje de discriminación del lenguaje antes y después de la IIT

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar de
PTA inicial	17	0	100	35,29	40,330
PTA final	17	0	100	68,94	39,580
Valor de p*	0.003				

* Prueba de rangos con signos de Wilcoxon $p=0,05$.

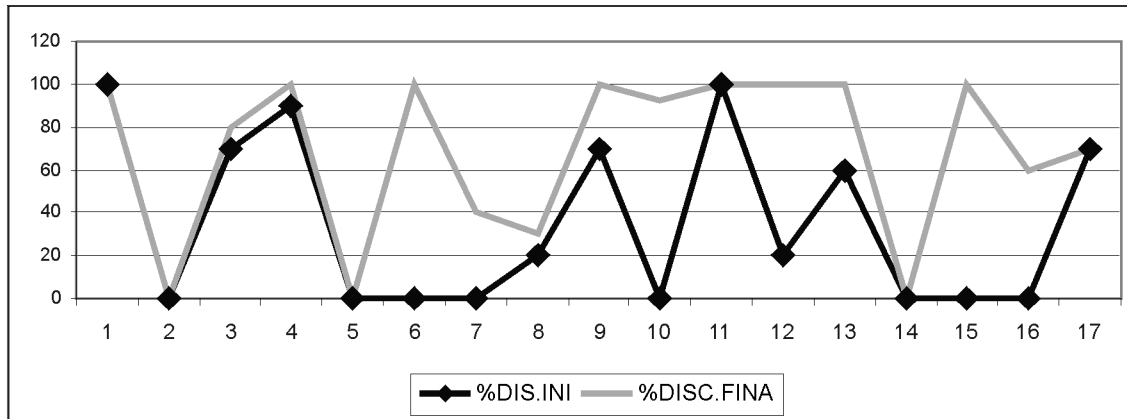


Figura 3. Porcentajes de discriminación en logaudiometría antes y después de la IIT.

Comparación del cambio del PTA por variables clínicas de agrupación

Para el PTA vs. rango de edad (menor o mayor de 50 años) se encontró mejoría en los mayores de 50 años (140, 30%) vs. los menores de 50 años (29%), esta diferencia no fue significativa ($p=0,608$).

En relación con el PTA vs. tiempo transcurrido en días hasta la intervención, se encontró una mayor disminución

en el intervalo de 0-3 días (78,80% de mejoría); sin embargo, no se demostró significancia estadística.

En la Tabla 4, se observa que el tipo de curva inicial demostró influencia en el resultado final del PTA con significancia estadística. La mayor disminución se observó para las curvas en U y las Cofóticas ($p=0.039$).

En la Tabla 5, se muestra la relación con el grado de pérdida auditiva inicial, la ganancia 52,9% en hipoacusia severa, y 51,2% en pérdidas profundas con un valor de $p=0.005$.

Tabla 4. Comparación entre cambios en el PTA vs. tipo de curva inicial

	Tipo de curva				Total
	Coofosis	Descendente	En U	Plana	
	Media	Media	Media	Media	Media
PTA inicial	115,00	64,00	70,33	83,26	82,78
PTA final	74,50	47,72	41,00	60,52	56,60
Valor de p*	0.039				

* Prueba de rangos con signos de Wilcoxon $p=0,05$.

Tabla 5. Comparación entre cambios en el PTA vs. clasificación de pérdida inicial

	Media			
	Clasificación de pérdida inicial			
	Moderada	Severa	Profunda	Total
PTA inicial	48,75	71,2	107,04	82,78
PTA final	40,75	46,58	70,79	56,60
PTA inicial – PTA final	8,00	24,62	36,25	26,18
(PTA inicial – PTA final)/ PTA final * 100	19,6%	52,9%	51,2%	46,3%
Valor de p*	0.005			

* Prueba de rangos con signos de Wilcoxon $p=0,05$.

Comparación del cambio en el porcentaje de discriminación por variables clínicas de agrupación

Para el porcentaje de discriminación final vs. rango de edad (menor o mayor de 50 años) se encontró una mayor ganancia en los mayores de 50 años (80%) vs. los menores de 50 años (65,54 %), esta diferencia no fue significativa ($p=0.256$).

En relación con el porcentaje de discriminación vs. tiempo transcurrido en días hasta la intervención, se encontró una mayor disminución en el intervalo de 0-3 días (72%); sin embargo, no se demostró significancia estadística ($p=0.193$).

Para la mejoría en el porcentaje de discriminación final vs. el tipo de curva audiométrica inicial no se demostró relación estadísticamente significativa, pero se observó mayor ganancia en las curvas cofóticas (50%) y en U (87,33%) ($p=0.125$).

En la Tabla 6. Se muestra la relación entre la mejoría en la logaudiometría con el grado de pérdida auditiva inicial, la ganancia 28,4% en hipoacusia severa, y 47,5% en pérdidas profundas, siendo estadísticamente significativa ($p=0.004$) y clínicamente satisfactoria.

Tabla 6. Comparación entre mejoría en la logaudiometría vs. clasificación de pérdida inicial

	Media			
	Clasificación de pérdida inicial			
	Moderada	Severa	Profunda	Total
% discriminación inicial	82,50	50,00	2,50	35,29
% discriminación final	95,00	78,40	50,00	68,94
% Ganancia	12,50	28,40	47,50	
Valor de p*	0.004			

* Prueba de rangos con signos de Wilcoxon $p=0,05$.

DISCUSIÓN

Receptores de glucocorticoides en el oído interno han sido identificados en diferentes estudios en animales (10-12) y en huesos temporales de humanos (17, 18). Se han encontrado receptores tanto en la cóclea como en el tejido vestibular, resultados que se corroboran en el interesante estudio presentado por Parnes, donde además deja clara que la vía transtimpánica permite mayor permeabilidad, a través de la ventana redonda para lograr altas concentraciones de corticoide en el oído interno (10, 18), base de esta disertación para el uso de la terapia intratimpánica.

Además, por los estudios cromatográficos de distribución de la metilprednisolona, los resultados, posteriores a su inyección son altos, alcanzando el pico máximo a los 180 minutos (3 horas) (18). Es lógico pensar entonces, que si la patología está en la cóclea el medicamento debe aplicarse lo más cercano al problema. No así, si pensamos que el daño pueda estar fuera del laberinto, lo que podría corresponder a inflamación del nervio coclear, donde se esperarían poco beneficio. El tratamiento sistémico con corticoides orales o combinándolo con IIT sería lo apropiado para estos casos.

Incuestionablemente muchos casos de sordera súbita pueden tener una recuperación espontánea, pero esto es más común cuando se presentan pérdidas leves o curvas audiométricas en ascenso, y cuando la recuperación se inicia antes de las 2 primeras semanas (19).

El uso de los corticoides intratimpánicos como terapia primaria en la HNSSI es atractiva, porque evita los efectos colaterales de la terapia con corticoides sistémicos, logrando resultados comparables o superiores a esta terapia.

La respuesta obtenida en el presente estudio con la IIT como terapia inicial, fue una mejoría general de 10 de los 17 oídos, el 58,80% cifra similar a la reportada por Wilson del 61% con terapia intratimpánica y muy superior a la obtenida con el tratamiento con corticoide oral, reportada por Rauch del 46% (4). Los resultados globales son comparables a los descritos por Gianoli (16) 44% de mejoría, y Fitzgerald en 2007 (5) 67% con estudios similares.

De igual manera se obtuvieron resultados similares a los mostrados por Wilson en relación con mayores ganancias audiológicas con curvas de presentación en U. En el presente estudio las curvas planas y decrecientes mostraron menores ganancias; sin embargo, al contrario que en el estudio de Wilson, se obtuvieron mejorías estadísticamente significativas en curvas de cofosis (1).

En el análisis de varianza demostró influencia significativa en la mayor ganancia del PTA para la IIT cuando la clasificación inicial de la pérdida fue severa o profunda y la forma de la curva inicial fue en U o en cofosis. En la discriminación, los mejores resultados se obtuvieron en la IIT para las pérdidas profundas, siendo este resultado estadísticamente significativo.

En relación con los pacientes de pérdidas profundas iniciales, el estudio de Wilson reporta mejoría sólo en el 24% de los pacientes, mientras, en este estudio se encontró ganancia en el porcentaje de PTA en el 52,9% en hipoacusia severa y 51,2% con pérdidas profundas. En la logaudiometría se logró un resultado favorable en el aumento del porcentaje de discriminación del 28,4% en hipoacusia severa, y 47,5% en pérdidas profundas.

Vale la pena destacar la diferencia, estadísticamente significativa, obtenida entre PTA final y PTA inicial, al igual que en los porcentajes de discriminación inicial y final. Siendo este hallazgo, muy importante, demostrando que clínicamente se justifica emplear la inyección intratimpánica de Metilprednisolona como terapia primaria en hipoacusia súbita, ya que demostró mejoría en el 58,80%, sin ningún caso de pérdida auditiva adicional, en relación, con la condición inicial.

No se logró demostrar relación estadísticamente significativa entre el cambio del PTA con el rango de edad y tiempo de evolución antes de la intervención. En relación con el porcentaje de discriminación, tampoco, se logró demostrar para las mismas variables y para los tipos de curva, esto puede deberse al tamaño reducido de la muestra, el amplio rango de edades, así como, la ausencia de un grupo de comparación. Lo cual queda como propuesta para un siguiente estudio, utilizando corticoides orales como grupo control, que debe hacerse randomizado, prospectivo y multicéntrico, como es el interés de las autoras.

La terapia de IIT en pacientes con sordera súbita, sugiere ventajas importantes en especial para aquellos pacientes que presentan contraindicaciones médicas, psiquiátricas o en hipoacusias severas y/o profundas, en los cuales los porcentajes de recuperación son menores cuando se utiliza el tratamiento con corticoide oral.

La literatura reporta relativamente pocas complicaciones con la inyección intratimpánica entre las que están: infección ótica, perforación timpánica, vértigo leve de aproximadamente 30 a 60 minutos posinyección, dolor en la aplicación y posterior al procedimiento.

No se presentaron complicaciones importantes en ninguno de los pacientes sujetos de estudio, sólo dolor moderado en las primeras horas, posterior al procedimiento, vértigo leve y disgeusia en 1 paciente.

Cabe anotar la importancia de solicitar exámenes complementarios, como RMN en todos los pacientes con sordera súbita, para descartar la presencia de neurinomas del acústico; lesión reportada con una frecuencia de 1-3 por cada 100 pacientes (20).

CONCLUSIÓN

Se obtuvo una mejoría, estadísticamente significativa, en el PTA y el porcentaje de discriminación del lenguaje en pacientes con sordera súbita tratados con inyección intratimpánica de Metilprednisolona. La mejoría global del 58,80%, sin ningún caso de pérdida auditiva adicional. Por tanto consideramos que la terapia con IIT es útil en el manejo inicial de pacientes con HNSSI. La mejoría fue más notoria en pérdidas severas a profundas y en las curvas con configuración en U y cofólicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Wilson WR, Frederck MB, Laird N. *The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss: a double-blind clinical study*. Archives Otolaryngology. 1980; 106: 772-776.
- Rauch SD. *Clinical practice*. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *N Engl J Med*. 2008; 359 (8): 833-840.
- Chen CY, Halpin C, Rauch S. Oral steroid treatment of sudden sensorial hearing loss: a ten year retrospective analysis. *Otology and Neurotology*. 2003; 24 (5): 728-733.
- Rauch SD. *Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss*. Otolaryngologic Clinics of North America. 2004; 37(5): 1061-1107.
- Dennis C, Fitzgerald J, Mc Guire F. Intratympanic Steroids for idiopathic sensorineural Hearing Loss. *Annals of Otolology, Rhinology and Laryngology*. 2007; 116 (4): 253-256.
- Adams JC. Clinical implication of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note. *Otology and Neurotology*. 2002; 23: 316-322.
- Merchant J, Adams C, Nadol J. Pathology and Pathophysiology of idiopathic Sudden Sensorineural hearing Loss. *Otology and Neurotology*. 2005; 26 (2): 151-160.
- Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolrhinolaryngol*. 1986, 243: 1-15.
- O'Malley M, Haynes DS. *Sudden Hearing Loss*. Otolaryngologic Clinics of North America. 2008; 41 (3): 633-649.
- Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticid pharmacokinetics in the ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109: 1-17.
- Zuo J, Curtis LM, et al. *Glucocorticoid receptor expression in the postnatal rat cochlea*. Hearing Research. 1995; 87 (1-2): 220-227.
- Pitovski DZ, Drescher MJ, Drescher DG. *Glucocorticoid receptors in the mammalian inner ear*. Hear Res. 1994; 77: 216-220.
- Yukawa H, Shen J, Harada N, Cho Tamaoka H, Yamashita T. Acute effects on ATP- induced Ca²⁺ mobilization and nitric oxide production in cochlear spiral ganglion neurons. *Neuroscience*. 2005; 130 (2): 485-496.
- Narozny W, Kuczkowski J, Mikaszewski B, Protective effect of methylprednisolone on the chicken's cochlea (basilar papilla) during and after exposure to wideband noise. *Otology & Neurotology*. 2007; 28 (4): 574-575.
- Fakhry N, Rostain JC, Cazals Y. Hyperbaric oxygenation with corticoid in experimental acoustic trauma. *Hearing Research*. 2007; 230 (1-2): 88-92.
- Giaoli GJ, Li JC. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss. *Otolynology Head Neck Surg*. 2001; 125: 142-146.
- Rarery KE, Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in human inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996; 115: 38-41.
- Bachmann G, Su J, Zumegan C, Wittekindt C, Michel O. *Permeability of the round window membrane for prednisone 21-hydrogen succinate*. Prednisolone content of the perylinph after the local administration vs systemic injection. HNO. 2001 Jul; 49 (7): 538-542.
- Ahn JH, Yoo, MH, Yoon TH; Chung JW. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? *Laryngoscope*. 2008; 118 (2): 279-282.
- Bernhard S. Magnetic resonance imaging in patients with sudden hearing loss, tinnitus and vertigo. *Otology and Neurotology*. 2001; 22: 808-812.

