

11236



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

S
24

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SECTOR SALUD**

**ESTUDIO SOBRE LA EFICACIA
CLINICA DEL MISOPROSTOL EN EL
TRATAMIENTO DEL ACUFENO**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA

P R E S E N T A I

DR. JUAN CARLOS LEON ALCANTARA



MEXICO. D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

275911

1999



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTUDIO SOBRE LA EFICACIA CLINICA DEL MISOPROSTOL
EN EL TRATAMIENTO DEL ACUFENO

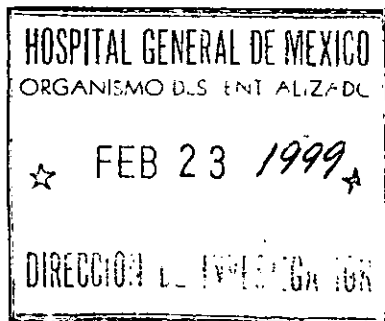
TUTORES DE TESIS


DR. ANTONIO MARTINEZ CARDONA
JEFE DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA


DR. ADOLFO GABRIEL HERNANDEZ GARDUÑO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION CLINICA DE LA DIRECCION
DE INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

ASESOR DE TESIS


DR. ROGELIO CHAVOLLA MAGAÑA
JEFE DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA



**ESTUDIO SOBRE LA EFICACIA CLINICA DEL MISOPROSTOL
EN EL TRATAMIENTO DEL ACUFENO**

**ESTA TESIS FUE REGISTRADA EN EL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION CLINICA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SS CON LA CLAVE**

DIC 98/101/01/029

**DR. ADOLFO GABRIEL HERNANDEZ GARDUÑO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION CLINICA**

AGRADECIMIENTOS

**A MIS PADRES
POR SU APOYO CONSTANTE**

**A MI ESPOSA
POR SU CARIÑO, COMPRENSION Y
CONSEJOS**

**A MIS HERMANAS
POR SU EJEMPLO**

**AL DR. ANDRES SILVA ROJAS
POR EL ESFUERZO COMPARTIDO**

**A LAS DRAS. SILVIA Y GONZALEZ
Y A LOS DRES. SOTELO Y ALANIS
POR SU ENTUSIASMO**

**A LOS PACIENTES DEL ESTUDIO
POR LA CONFIANZA DEPOSITADA
EN NOSOTROS**

INDICE

	Página
I. INTRODUCCION	1-2
II. ETIOPATOGENIA DEL ACUFENO SENSORINEURAL	
1. Teoría de la Inhibición de Prostaglandinas	2-3
2. Teoría de la Hiperactividad Espontanea	3
3. Teoría de las Lesiones Cocleares	4
4. Teoría de Alteraciones en la Homeostasis de iones	5
III. FARMACODINAMIA DEL MISOPROSTOL	5-8
IV. EVALUACION DEL ACUFENO	8-10
V. TRATAMIENTOS PARA EL ACUFENO	11
A. Tratamientos Farmacológicos	
1. Anestésicos locales	12
2. Anticonvulsivos	13
3. Tranquilizantes	13-14
4. Antidepresivos	14
5. Bloqueadores de los Canales de Calcio	14-15
6. Acido Glutámico	15
7. Estreptomicina	15
8. Misoprostol	16-17
9. Otros	17-18
B. Enmascaramiento	18-19
C. Supresión Eléctrica Intra y Extracoclear	19-20
D. Tratamientos Quirúrgicos	
1. Descompresión Neurovascular	20
2. Neurectomía	20-21

VI.	JUSTIFICACION	21
VII.	HIPOTESIS	21
VIII.	OBJETIVOS	22
IX.	DISEÑO DEL ESTUDIO	22
X.	CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	23
XI.	MATERIAL Y METODOS	23
XII.	ANALISIS ESTADISTICO	24
XIII.	CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION	24-25
XIV.	RESULTADOS	25
XIV.	DISCUSION	26
XV.	CONCLUSIONES	26
XVI.	BIBLIOGRAFIA	27-39
XVII.	ANEXO	30

RESUMEN

El acúfeno se presenta en un 5-14% de la población. Se han evaluado diversas formas de tratamiento, formas de tratamiento, farmacológicas y quirúrgicas, ninguna con resultados satisfactorios, encontrándose reportes de La respuesta clínica al utilizar Misoprostol (análogo sintético de la prostaglandina E1), se refiere que esta respuesta es dependiente de la dosis. Hasta el momento no se conoce la dosis de Misoprostol que presenta mejor respuesta clínica.

Objetivo: Comparar la respuesta a dos distintas dosis de misoprostol para tratamiento del acúfeno sensorineural. Diseño del estudio: Comparativo, aleatorizado, ciego, cruzado con período de lavado. Se formaron 2 grupos de pacientes de 31 pacientes cada grupo, con una dosis de 400 mcg de Misoprostol el primero y con una dosis de 800 mcg el segundo, administrándoseles en forma diaria durante 3 semanas, posteriormente tuvieron un periodo de lavado de de 2 semanas y se cruzaron los grupos, disminuyendo a 400 mcg de Misoprostol al que inicialmente se le había administrado 800 mcg, y aumentando a 800 mcg diarios al que inicialmente se le habían dado 400 mcg de Misoprostol diariamente por tres semanas. Se realizó a cada paciente una audiometría y acufenometría basal y a las 3 semanas, después de cada tratamiento. Los pacientes fueron atendidos en la consulta externa de los servicios de Otorrinolaringología y de Audiología del Hospital General de México.

Resultados: Se incluyeron a 62 pacientes de ambos sexos de 40 a 76 años de edad con acúfeno sensorineural, divididos en 31 pacientes en cada grupo, se evaluaron por medio de audiometría y acufenometría en cada paciente. El promedio de decibeles pre-tratamiento fue de 11.04 dB SL, con la dosis de 400 mcg de Misoprostol fue de 9.35 dB SL ($p < .018$), y después de la dosis de 800 mcg de Misoprostol fue de 6.69 dB SL ($p < .0001$), los resultados de las frecuencias fueron: de su basal fue de 3,241 Hertz, después de 400 mcg de Misoprostol fue de 3,112 ($p < .314$) y después de 800 mcg de 2,871 ($p < .093$), mostrando una tendencia hacia la mejoría. El análisis se realizó mediante "t" de Student para muestras dependientes.

Conclusión: Hay diferencia significativa para los decibeles SL entre las dos dosis, obteniéndose una mayor mejoría al utilizar 800 mcg/día. Se debe considerar al Misoprostol para tratamiento del acúfeno sensorineural con una dosis de 800 mcg/día durante un período de tres semanas.

I. INTRODUCCION

El termino tinitus o acúfeno deriva de la palabra latina "tinnire" que significa timbrar y se define como la percepción aberrante de sonidos o ruidos sin ninguna fuente o estimulación externa, los porcentajes de presentación varían de entre un 5% a un 14% de acuerdo a la bibliografía, en los que es un síntoma persistente y representa un 5% de la consulta otorrinolaringológica, aunque casi todo individuo lo puede experimentar alguna vez en su vida, aunque es de notar que se presenta con mayor frecuencia en personas de la quinta década de la vida en adelante y es raro en la edad pediátrica, se presenta por igual en ambos sexos, el acufeno anteriormente se dividía en:

Objetivo: Cuando el sonido referido por el paciente es escuchado por un explorador clínico y siempre es secundario a un sonido generado físicamente, procesándose en el sistema auditivo en forma normal, sus causas son múltiples (tumoral, vasculares regionales, sistémicas como en la hipertensión arterial, degenerativas como la esclerosis múltiple, etc.)

Subjetivo: El acufeno solo es escuchado por quien lo padece, esta división no es muy útil. Puesto que ocasionalmente un acufeno subjetivo puede transformarse en uno objetivo.

El acufeno subjetivo puede variar en intensidad y frecuencia, la mayoría de adultos han ocasionalmente experimentado un acúfeno de baja intensidad, y el tipo más constante de acúfeno puede ser enmascarado por otro sonido, el acúfeno de esta naturaleza es benigno y usualmente no requiere de atención médica, sin embargo cuando el acúfeno es de tal intensidad que interfiere con la vida diaria de una persona debe ser tratado.

Naturaleza del Acúfeno Subjetivo:

El tinitus o acúfeno subjetivo puede ser percibido en un solo oído, en ambos oídos, con intensidad igual o diferente, a menudo cuando el acúfeno ha alcanzado un nivel incapacitante, es también percibido en el otro oído, puede ser constante o variar de intensidad de tiempo en tiempo sin ninguna

causa aparente para la variación, generalmente las variaciones en la intensidad pueden estar relacionadas con cambios en el estado emocional de la persona, actividad física u otras circunstancias externas incluyendo la ingestión de ciertos medicamentos o comidas.

Hay diferencias individuales considerables en la intensidad y regularidad del acúfeno y los efectos de este están relacionados con factores de la vida diaria, al acúfeno benigno el cual es el que ocupa el mayor porcentaje, aparece como un tono puro débil resonante, o como un siseo suave. El acúfeno experimentado por los pacientes con hipoacusia inducida por ruido es usualmente de alta frecuencia, a menudo en la región de cambio de umbral auditivo. A la mayoría de pacientes le es muy difícil el identificar un sonido que sea idéntico a su acúfeno. (1,2,3)

II. ETIOPATOGENIA DEL ACUFENO SENSORINEURAL.

I. TEORIA DE LA INHIBICION DE LAS PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas figuran entre los principales autacoides y se han encontrado en casi todos los tejidos y líquidos corporales (excepto en los que carecen de microsomas). Se derivan del ácido aráquidónico por medio de la enzima ciclooxigenasa. La aspirina y en general las drogas antiinflamatorias no esteroideas son bien conocidas por su habilidad para causar una hipoacusia temporal y acufeno, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se sabe que reducen los niveles de prostaglandinas inhibiendo la enzima ciclo-oxigenasa.

Existe una gran variedad de prostaglandinas, pero en la cóclea normalmente se encuentran tres tipos y una prostaciclina:

-PGI₂

-PGE₂

-PGF₂

-6 ceto PGF₁

causa aparente para la variación, generalmente las variaciones en la intensidad pueden estar relacionadas con cambios en el estado emocional de la persona, actividad física u otras circunstancias externas incluyendo la ingestión de ciertos medicamentos o comidas.

Hay diferencias individuales considerables en la intensidad y regularidad del acúfeno y los efectos de este están relacionados con factores de la vida diaria, al acúfeno benigno el cual es el que ocupa el mayor porcentaje, aparece como un tono puro débil resonante, o como un siseo suave. El acúfeno experimentado por los pacientes con hipoacusia inducida por ruido es usualmente de alta frecuencia, a menudo en la región de cambio de umbral auditivo. A la mayoría de pacientes le es muy difícil el identificar un sonido que sea idéntico a su acúfeno. (1,2,3)

II. ETIOPATOGENIA DEL ACUFENO SENSORINEURAL.

I. TEORIA DE LA INHIBICION DE LAS PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas figuran entre los principales autacoides y se han encontrado en casi todos los tejidos y líquidos corporales (excepto en los que carecen de microsomas). Se derivan del ácido aráquidónico por medio de la enzima ciclooxigenasa. La aspirina y en general las drogas antiinflamatorias no esteroideas son bien conocidas por su habilidad para causar una hipoacusia temporal y acufeno, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se sabe que reducen los niveles de prostaglandinas inhibiendo la enzima ciclo-oxigenasa.

Existe una gran variedad de prostaglandinas, pero en la cóclea normalmente se encuentran tres tipos y una prostaciclina:

- PGI₂
- PGE₂
- PGF₂
- 6 ceto PGF₁

Los AINES y medicamentos como aminoglucósidos pueden producir hipoacusia y acúfeno alterando los niveles de prostaglandinas disminuyendo su concentración, ya que actúan al nivel de los fosfolípidos de las membranas celulares y en el glicocálix de las células ciliadas, los diuréticos de asa como el furosemide se han relacionado a alteraciones de los receptores de los tromboxanos.

Otro evento importante de causa frecuente para acúfeno e hipoacusia en las frecuencias altas es la exposición a ruidos que se relaciona igualmente a la disminución de prostaglandinas.

Experimentalmente se ha demostrado que las prostaglandinas afectan el carácter fisiológico de la coclea aumentando o disminuyendo el potencial de acción, bloqueando los efectos de la estimulación eferente. Bobbin y Thompson creen que las prostaglandinas pueden actuar como neuromoduladores de la transmisión coclear aferente. (4-6,27)

2. TEORIA DE LA HIPERACTIVIDAD ESPONTANEA.

Se ha sugerido que la hiperacusia es un estado pre-tinitus, por lo que a finales de la década de los años ochenta e inicio de los noventa, se postulo que el acufeno es la percepción de la actividad anormal dentro de las vías auditivas, la cual es independiente de los sonidos externos. Tondorf refiere que el acúfeno crónico resulta de la hiperactividad de las células ciliadas o de las fibras nerviosas debido a un desequilibrio químico. Eggermont a su vez expone que la hipersensibilidad es causada por pérdida de la inhibición siendo la actividad neural espontánea secundaria a la actividad efática o de descargas sincrónicas en las células ciliadas (lo cual puede estar en relación con alteraciones en el flujo de los canales de calcio o sodio).

Se ha considerado que en algunos pacientes la excitación en la vía ascendente puede ser causada por falta del ácido gamma aminobutírico (GABA) el cual, es un neurotransmisor inhibitorio. Esta teoría se apoya en estudios experimentales con sustancias análogas al GABA como el baclofen utilizado en su forma levógira demostrando ejercer un efecto inhibitorio en la transmisión neural dentro de la vía auditiva ascendente, a nivel del colículo inferior. (7,8)

3. TEORIA DE LAS LESIONES COCLEARES.

La disminución del flujo coclear se ha propuesto como patogénesis de la hipoacusia súbita, de la presbi-acusia y de la exposición al ruido. El compromiso del flujo coclear se afecta por la gran vulnerabilidad de los vasos (por el pequeño calibre y por no ser redundantes). Se ha producido experimentalmente isquemia mediante la utilización de AINES, produciendo una disminución de prostaglandinas y aumentos de leucotrienos; pero este efecto puede revertirse parcialmente con el uso de bloqueadores de leucotrienos, lo que apoya aún más la teoría de la homeostasis de los autacoides a nivel del oído interno.

Los daños cocleares más comunes afectan las células ciliadas externas, si como se ha creído, el papel de las células ciliadas externas es de servir como amplificador coclear más que como transductor de la vibración de la membrana basilar para los impulsos del nervio auditivo, el daño a las células externas afectará la agudeza de la sintonización coclear y la sensibilidad auditiva.

Esta circunstancia explicaría por que la fineza en la sintonización de las fibras nerviosas en animales a los que se les administro aminoglucósidos o salicilatos esta reducida. Sin embargo no explica como dicho daño causa acúfeno.

Debido a que diferentes patologías que involucran daño coclear presentan como sintoma el acúfeno se ha propuesto que pudiesen existir lesiones anatómicas precisas que se relacionan con la sintomatología, por ejemplo, se ha observado que en pacientes con presbiacusia y en animales de experimentación expuestos a ruidos intensos presentan disminución de las fibras nerviosas radiadas. Pero por estudios morfológicos del Massachusetts Eye and Ear Infirmary Institute no se encontro correlación anatómica alguna entre alteraciones histopatológicas entre huesos temporales de pacientes padecian acufeno y quienes no lo padecian los cuales iban desde trauma acústico, ototoxicidad por drogas, hasta enfermedades degenerativas, mencionando estos autores que esto probablemente se debio a que un paciente con una enfermedad que amenazaba su vida, no mencionaba el padecer acúfeno dentro de la sintomatologia principal y a la dificultad para obtener huesos temporales, ya que de hecho la pérdida difusa y focal de las células ciliadas, la degeneración neuronal y la atrofia de la membrana tectoria se presentaron con mayor frecuencia en el grupo control de huesos temporales de pacientes que fallecieron sin reportar acúfeno. (8,9,10)

4. TEORÍA DE ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIS DE IONES.

En 1985 se propuso que alteraciones en la homeostasis del calcio intra y extracelular a nivel de la perilinfa puede ocasionar alteraciones tanto cocleares como vestibulares (particularmente originando acufeno). Se ha sugerido que con la administración de suplementos de calcio se disminuye la intensidad del acufeno en aproximadamente 10 dB, dicho efecto también se ha demostrado con el uso experimental del L-baclofen el cual inhibe el flujo de calcio, aumentando la conductancia de potasio produciendo así una disminución de la excitación de la vía auditiva ascendente.

Es conocida la hipótesis de las alteraciones de potasio y sodio que se producen en la ruptura del laberinto membranoso en el hidrops endolinfático, lo que permite el libre paso de potasio de la endolinfa hacia la perilinfa bañando al VIII par y a las células ciliadas ocasionándoles una despolarización siendo la causa de la sintomatología (hipoacusia, acúfeno y una parálisis vestibular aguda. Por lo que exposiciones repetidas de potasio conllevan a un deterioro crónico. (7,11)

III FARMACODINAMIA DEL MISOPROSTOL.

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina PGE1, la diferencia primaria es el cambio en la posición del grupo hidroxilo, en la PGE1, el grupo hidroxilo esta en la posición 5, mientras que en el misoprostol esta en la posición 16. Para prevenir la inactivación metabólica un grupo metilo fue introducido en el misoprostol. Aunque hay una cercana similitud estructural entre PGE1 y misoprostol este ultimo es un éster mientras que PGE1 es un ácido, sin embargo el grupo éster del misoprostol es casi instantaneamente hidrolizado a un ácido carboxílico, y este metabolito, el misoprostol ácido es el metabolito circulante en la sangre.

4. TEORIA DE ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIS DE IONES.

En 1985 se propuso que alteraciones en la homeostasis del calcio intra y extracelular a nivel de la perilinfa puede ocasionar alteraciones tanto cocleares como vestibulares (particularmente originando acufeno). Se ha sugerido que con la administración de suplementos de calcio se disminuye la intensidad del acufeno en aproximadamente 10 dB, dicho efecto también se ha demostrado con el uso experimental del L-baclofen el cual inhibe el flujo de calcio, aumentando la conductancia de potasio produciendo así una disminución de la excitación de la vía auditiva ascendente.

Es conocida la hipótesis de las alteraciones de potasio y sodio que se producen en la ruptura del laberinto membranoso en el hidrops endolinfático, lo que permite el libre paso de potasio de la endolinfa hacia la perilinfa bañando al VIII par y a las células ciliadas ocasionandoles una despolarización siendo la causa de la sintomatología (hipoacusia, acúfeno y una parálisis vestibular aguda. Por lo que exposiciones repetidas de potasio conllevan a un deterioro crónico. (7,11)

III FARMACODINAMIA DEL MISOPROSTOL.

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina PGE1, la diferencia primaria es el cambio en la posición del grupo hidroxilo, en la PGE1, el grupo hidroxilo esta en la posición 5, mientras que en el misoprostol esta en la posición 16. Para prevenir la inactivación metabólica un grupo metilo fue introducido en el misoprostol. Aunque hay una cercana similitud estructural entre PGE1 y misoprostol este ultimo es un éster mientras que PGE1 es un ácido, sin embargo el grupo éster del misoprostol es casi instantaneamente hidrolizado a un ácido carboxílico, y este metabolito, el misoprostol ácido es el metabolito circulante en la sangre.

Después de ser absorbido, no hay droga sin cambio que se detecte en el plasma, sólo es encontrado el metabolito ácido. Después de una dosis simple de 200 microgramos, se encuentra una concentración pico plasmática de 309 ng/L, a los 30 minutos es una concentración muy baja (cerca de una parte por billón), la vida media del metabolito y su eliminación es muy rápida (vida media de cerca de 30 minutos). No hay acumulación de la droga después de múltiples administraciones de dosis terapéuticas.

La droga se une un 85% a proteínas plasmáticas (albúmina) lo que no se considera importante. Para que una droga se considere extensamente unida a proteínas plasmáticas la fracción unida debe ser de al menos 98%-99%. Muy poco de la droga administrada es excretada en la orina sin cambios, la mayor parte es excretada como metabolitos inactivos. El misoprostol no es un inductor, ni un inhibidor del sistema hepático microsomal. El metabolismo de un gran número de drogas como propanolol, fenazona (antipirina) y diazepam fue inalterada por la coadministración del misoprostol. Tampoco hay diferencias clínicas significativas en las propiedades farmacocinéticas de la droga entre pacientes ancianos y jóvenes con daño renal leve a moderado y aquellos con función renal normal. Por otro lado las prostaglandinas como primer paso de su rápida inactivación, como ya se mencionó anteriormente, comienza con la oxidación del grupo hidroxilo del carbono en la decimo quinta posición (C-15) por la 15-hidroxi-PG-deshidrogenasa (PGDH), esta enzima está ampliamente distribuida en varios tejidos, especialmente los pulmones; consecuentemente, cerca del 95% de las prostaglandinas de las series E y F, pero no de las series D o I son metabolizadas durante el primer paso a través de los pulmones, el componente 15-ceto es reducido por una Δ^3 reductasa a derivados 13,14 dihidrogenados, que sufren subsecuentes beta y omega-oxidación de las cadenas laterales para dar la formación de los ácidos dicarboxílicos que se encuentran en la orina.

Se encuentra un modesto incremento en la broncodilatación reportado en mujeres tanto antes como después del ejercicio, en el mismo estudio el misoprostol fue asociado con efectos mínimos e inconsistentes de reducción en la agregación plaquetaria, principalmente un incremento en el periodo latente y aumento de la concentración de trombina y ADP para la agregación, el resto de medidas estuvo dentro de los valores normales. Los usos comunes del misoprostol son como agente antiulceroso solo, o actualmente en

combinación con medicamentos del tipo de los AINES para prevenir la ulceración gastroduodenal inducida por drogas antiinflamatorias, se desconoce el mecanismo preciso de acción pero se sabe que actúa sobre las células parietales de la mucosa gástrica aumentando la secreción de moco y bicarbonato e inhibiendo la secreción de ácido clorhídrico.

Por otro lado su uso gineco-obstétrico es bien conocido, ya que la instilación local de prostaglandinas puede inducir la maduración cervical, en dosis que no afectan la motilidad uterina, y han sido asociadas con la iniciación y mantenimiento de las contracciones uterinas durante el parto, estas también pueden producir reblandecimiento del cérvix hacia el final del primer trimestre del embarazo, momento en el que se ha producido un cambio en la estructura del colágeno cervical, los mecanismos subyacentes de estos efectos se desconocen, debido a que ocasiona incremento en la contractilidad uterina puede provocar aborto especialmente en el primer trimestre, pero la acción abortiva de las prostaglandinas puede ser inconstante y con frecuencia incompleta, conservando cierto valor para el aborto incompleto y para el embarazo molar, en ciertos países como Brasil se utiliza como abortivo, pero también de este se han reportado casos de alteraciones fetales. (12-19)

Otro efecto colateral importante del uso de prostaglandinas está causado por su acción estimulante sobre el músculo liso del tracto alimentario, afectando el transporte de agua y electrolitos en el intestino, en especial las prostaglandinas de la serie E administradas tanto oralmente como parenteralmente, ocasionando diarrea, por lo que suelen administrarse antidiarreicos en forma concomitante, parecen jugar un papel importante en la regulación de la circulación gástrica y pueden alterar el flujo sanguíneo ya sea por efecto directo en el músculo liso vascular o indirectamente por acción en otras funciones gástricas.

El misoprostol sin embargo, es generalmente bien tolerado, rara vez ocasiona diarrea que indique su suspensión, la frecuencia de diarrea varía, pero en general varía de 6% entre aquellos pacientes que ingieren 200 microgramos o menos por día, a 10% entre los que reciben 400 y 13% entre los que reciben 800 microgramos diariamente, es más frecuente entre los pacientes que ingieren 400 microgramos dos veces al día, que entre los que toman 200 microgramos 4 veces al día.

En cuanto al sistema nervioso, el cerebro es capaz de estimular la liberación de varias prostaglandinas en respuesta a varios estímulos (trauma, choque eléctrico, hipoxia o isquemia). El principal tipo de prostaglandina en el cerebro es la PGE2, que está presente principalmente en el hipocampo, eminencia media y glándula pineal, la PGI3 que se encuentra dentro del líquido cefalorraquídeo, se origina en el tejido vascular, tanto PGE2 y PGI causan vasodilatación marcada y un incremento en el flujo sanguíneo cerebral. Evidencia experimental sugiere que prostaglandinas de la serie E, como la PGE2 media fiebre inducida por pirógenos: el pirógeno estimula la liberación de PGE2 en el cerebro afectando los centros termorreguladores del hipotálamo, y la inhibición de la ciclooxigenasa cerebral por la indometacina reduce tanto la fiebre y la liberación de la prostaglandina inducida por el pirógeno. Otros síntomas que se reportaron por el uso del misoprostol entre un 1% a un 10%: constipación, dolor abdominal, flatulencia y cefalea y menos del 1%: náusea, vómito, y sangrado transvaginal. (15)

IV. EVALUACION DEL ACUFENO.

El manejo de los pacientes con acúfeno es complejo y a menudo requiere horas de evaluación, consejos y estudios antes de instituir un tratamiento, se aconseja un abordaje multidisciplinario, comprometiéndose la evaluación del otorrinolaringólogo, audiólogo y del psiquiatra, ya que se ha visto que un consejo apropiado y la educación del paciente en forma exclusiva lleva por sí sola a una mejoría de un 20% en la sintomatología de los pacientes.

El dilema principal es la cuantificación del acúfeno, se han hecho varios intentos para obtener una descripción objetiva del acúfeno de los pacientes, igualando y enmascarando los sonidos para cuantificar su naturaleza y su volumen, sin embargo hay una pobre correspondencia entre los resultados de dicho enmascaramiento y el grado de molestia que el acúfeno causa, varios estudios han estimado el volumen del acúfeno, los resultados obtenidos en estos paradójicamente revelan que el acúfeno no es percibido como un sonido muy fuerte, incluso por pacientes que experimentan serias molestias.

Por ejemplo un método para estimar el volumen del acúfeno semeja o empareja el volumen de un sonido presentado al oído sin acúfeno, (el oído menos afectado), con el volumen del acúfeno y los resultados

En cuanto al sistema nervioso, el cerebro es capaz de estimular la liberación de varias prostaglandinas en respuesta a varios estímulos (trauma, choque eléctrico, hipoxia o isquemia). El principal tipo de prostaglandina en el cerebro es la PGE2, que está presente principalmente en el hipocampo, eminencia media y glándula pineal, la PGI3 que se encuentra dentro del líquido cefalorraquídeo, se origina en el tejido vascular, tanto PGE2 y PGI causan vasodilatación marcada y un incremento en el flujo sanguíneo cerebral. Evidencia experimental sugiere que prostaglandinas de la serie E, como la PGE2 media fiebre inducida por pirógenos: el pirógeno estimula la liberación de PGE2 en el cerebro afectando los centros termorreguladores del hipotálamo, y la inhibición de la ciclooxigenasa cerebral por la indometacina reduce tanto la fiebre y la liberación de la prostaglandina inducida por el pirógeno. Otros síntomas que se reportaron por el uso del misoprostol entre un 1% a un 10%: constipación, dolor abdominal, flatulencia y cefalea y menos del 1%: náusea, vómito, y sangrado transvaginal. (15)

IV. EVALUACION DEL ACUFENO.

El manejo de los pacientes con acúfeno es complejo y a menudo requiere horas de evaluación, consejos y estudios antes de instituir un tratamiento, se aconseja un abordaje multidisciplinario, comprometiéndose la evaluación del otorrinolaringólogo, audiólogo y del psiquiatra, ya que se ha visto que un consejo apropiado y la educación del paciente en forma exclusiva lleva por sí sola a una mejoría de un 20% en la sintomatología de los pacientes.

El dilema principal es la cuantificación del acúfeno, se han hecho varios intentos para obtener una descripción objetiva del acúfeno de los pacientes, igualando y enmascarando los sonidos para cuantificar su naturaleza y su volumen, sin embargo hay una pobre correspondencia entre los resultados de dicho enmascaramiento y el grado de molestia que el acúfeno causa, varios estudios han estimado el volumen del acúfeno, los resultados obtenidos en estos paradójicamente revelan que el acúfeno no es percibido como un sonido muy fuerte, incluso por pacientes que experimentan serias molestias.

Por ejemplo un método para estimar el volumen del acúfeno semeja o empareja el volumen de un sonido presentado al oído sin acúfeno, (el oído menos afectado), con el volumen del acúfeno y los resultados

de dicho emparejamiento mostraron que en 75% de los pacientes el acúfeno tenía un volumen de 10 dB de nivel de sensación (SL), o menos, y que el acúfeno en cerca de la mitad de los pacientes tenía un volumen de 5 dB; Vernon encontró que el volumen del acúfeno referido por pacientes con acúfeno severo, fue usualmente de 5 a 10 dB SL, cuando fue determinado usando un emparejamiento de volumen, y en solo uno de 513 pacientes se probó que fuera escuchado un acúfeno de alta intensidad (70 dB).

Esta discrepancia entre los resultados de comparación de volumen, y el grado de molestia que los pacientes reportan que les causa, ha llevado a la especulación de que los métodos usados para estimar el volumen son inválidos, o que el reclutamiento de volumen en una forma u otra afecta los resultados, o que el grado de molestia no está directamente relacionado a su volumen.

Goodwin y Johnson propusieron que los métodos previos usados para determinar el volumen en pacientes con acúfeno dieron resultados intencionados. Ellos propusieron un método para determinar el volumen del acúfeno, presentando un sonido al mismo oído más que al otro oído. Aunque este método dio valores más altos para la intensidad del acúfeno que el método previo (23.9 dB vs 6.6 en promedio), incluso estos valores más altos parecen bajos comparados con el grado de molestia reportada causada por el acúfeno.

En conclusión, el uso de comparación para determinar la intensidad del acúfeno resulta en valores muy bajos comparados con el nivel de molestia que refieren los pacientes. Este hecho y el hallazgo de que el enmascaramiento no parece tener el mismo efecto en el acúfeno, que si la sensación sonora fuera causada por un sonido físico, han sido tomados como indicadores de que factores emocionales juegan un papel en la forma en que los pacientes perciben su acúfeno. Sin embargo estos resultados también pueden indicar que el código neural generado por el acúfeno es diferente del generado por el sonido físico y/o que la actividad neural que da surgimiento al acúfeno no puede ser siempre generada en el oído pero puede evolucionar a algún punto a lo largo de la vía auditiva ascendente, este interés se ha enfocado en la cóclea donde varios investigadores han tratado de dilucidar la relación entre los procesos cocleares activos y el acúfeno, en especial la relación entre la presencia de acúfeno y emisiones otoacústicas espontáneas, sus resultados sugieren que esta relación es débil, de hecho en una revisión solo 8.6% de los pacientes con audición normal y acúfeno y el 1.0% de pacientes con hipoacusia y acúfeno se encontró que tenían emisiones otoacústicas espontáneas cuyas frecuencias coincidieran con la frecuencia emparejada del tono

del acúfeno de los pacientes. Esto concuerda con las conclusiones de Josifovic y Prasher quienes encontraron que el acúfeno estaba relacionado a las emisiones otoacústicas espontáneas en solo 5% de los pacientes y que esta baja incidencia puede estar explicada en parte por la dificultad en el registro de las emisiones a altas frecuencias, mas aún, la región de altas frecuencias es la mas susceptible al daño (isquemia, ruido, drogas ototóxicas, etc.) por lo tanto localizadas en la región donde es mas difícil registrarlas las emisiones y donde el acúfeno es mas frecuentemente generado. Por otro lado se han desarrollado cuestionarios, se les asigna un puntaje, para tratar de medir las respuestas a los tratamientos.(3,20-22,29) Hay varias causas de acúfeno sensorineural subjetivo que se enlistan en el cuadro 1.

CUADRO 1. CAUSAS DE ACUFENO SUBJETIVO

CAUSAS OTOLÓGICAS

- Presbiacusia
- Exposición a ruido
- Enfermedad de Meniere
- Otoesclerosis

CAUSAS METABÓLICAS

- Hipotiroidismo
- Hipertiroidismo
- Hiperlipidemias
- Deficiencias de vitaminas y oligoelementos
- Diabetes Mellitus

CAUSAS PSICOLÓGICAS

- Depresión
- Ansiedad

CAUSAS NEUROLÓGICAS

- Traumatismos Craneoencefálicos
- Lesiones en Latigazo
- Esclerosis Múltiple
- Post meningitis
- Migraña

CAUSAS FARMACOLÓGICAS

- Compuestos de Aspirina
- Antiinflamatorios No Esteroideos
- Aminoglucosidos
- Metales Pesados

V. TRATAMIENTOS PARA EL ACUFENO.

Ha habido durante varios años una variedad muy amplia de tratamientos para el acúfeno con resultados muy diversos, de acuerdo a los diferentes métodos y experiencias de los investigadores, en esta sección nos enfocaremos un poco más a los tratamientos farmacológicos, debido a que este estudio versa sobre uno de ellos. En el cuadro 2 se resumen los medicamentos utilizados para el acúfeno.

CUADRO 2. FARMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL ACUFENO

ANESTESICOS LOCALES

-Lidocaina

-Procaina

-Tocainida

-Acetato de Flecainida

ANTICONVULSIVOS

-Carbamazepina

-Acido amino-oxiacético

TRANQUILIZANTES

-Diazepam

-Alprazolam

-Clonazepam

ANTIDEPRESIVOS

-Nortriptilina

-Amitriptilina

-Trimipramina

BLOQUEADORES DE CANALES DEL CALCIO

-Flunarizina

-Nimodipina

ANTIBIOTICOS

-Estreptomina

MEDICAMENTOS VASOACTIVOS

-Histamina

-Betahistina

-Ginkgo Biloba

-Hidergina

MEDICAMENTOS DIVERSOS

-Acido Glutámico

-Misoprostol

-Caroverina

-Cicandelato

-Melatonina

A. TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS.

1. Anestésicos Locales.

La lidocaina es un anestésico que controla las arritmias ventriculares suprimiendo la despolarización espontánea de los ventrículos, produce así mismo vasodilatación y depresión del sistema nervioso central, disminuyendo la hiperactividad espontánea del mismo, así mismo prolonga el período refractario neural reduciendo la frecuencia de disparo del nervio, su efecto para aliviar el acúfeno fue demostrado ya hace varios años, pero todavía no se sabe que propiedades de la droga son efectivas, también tiene propiedades anticonvulsivas. El efecto que las drogas anestésicas locales como la lidocaina (lignocaina) y la procaina tienen en los nervios periféricos, se asume esta relacionado con el bloqueo de los canales de sodio, la razón de su utilización para tratar el acúfeno proviene de las observaciones sobre potenciales de tallo tardíos que son afectados por la lidocaina (prolongación del de la latencia interpico entre las ondas I y V) indicando por lo tanto una acción retrococlear. Lyttkens por su parte reporta que la lidocaina posiblemente se une a la melanina del oído interno (la melanina se encuentra involucrada en el proceso de la transducción neural coclear).

Se ha logrado la supresión total del acúfeno através de la administración intravenosa, y se ha demostrado que este alivio esta en relación con su concentración plasmática sin embargo sus efectos colaterales en especial en la esfera cardiovascular imponen restricciones de importancia a considerar.

Por otro lado Podoshin y Fradis en base a reportes previos han probado la instilación intratimpanica de lidocaina (lignocaina) al 2% através de tubos de ventilación en un periodo de 5 semanas, despues de la instilación todos los pacientes sufrieron de vertigo intenso por un periodo de 4-6 horas, el nistagmo que se observo tuvo dos fases: la primera fase "irritativa" con el nistagmo hacia el oído instilado, y la segunda fase "paralítica" con inversión direccional completa, concluyendo que ellos no proponen este tipo de tratamiento para el acúfeno intratable, los primeros signos de mejora se encontraron hasta la tercera instilación, la mejoría no es inmediata es variable, y requiere un medio hospitalario y la mejoría puede ser temporal. (23,24,25)

2. Anticonvulsivos.

Dentro de la revisión hecha por Murai et al destacan la carbamazepina y el ácido amino-oxiacético. La carbamazepina es un anticonvulsivo usado para tratar ciertos tipos de epilepsia, y también reduce la frecuencia y severidad del dolor asociado con la neuralgia trigeminal, facial y glossofaríngea. La droga también ha demostrado acciones sedantes, anticolinérgicas, antidepresivas, de relajante muscular, antiarrítmicas, antidiuréticas y de inhibición de la transmisión neuromuscular, tiene una vida media plasmática relativamente larga (8-72 horas). El sitio de acción esperado en el acúfeno es en las vías centrales auditivas. La carbamazepina puede producir efectos adversos alarmantes y peligrosos, principalmente anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, y depresión de la médula ósea. Dentro de la misma revisión, se menciona que Donaldson no encontró diferencias significativas entre el placebo y la carbamazepina en un grupo de 62 pacientes, a una dosis de 300 mg por día y posteriores aumentos de 100 mg por semana hasta alcanzar niveles terapéuticos, 28 pacientes mejoraron con la carbamazepina, pero 22 pacientes reportaron mejoría con el placebo.

El ácido amino-oxiacético es conocido principalmente como un inhibidor del neurotransmisor ácido gama-aminobutírico (GABA), causa una reducción en el potencial endococlear, las reacciones adversas son raras, pero algunos pacientes experimentaron mareo, náusea y cefalea y la frecuencia de estos síntomas han limitado su utilidad clínica, su sitio de acción no está precisado, pero pudiera estar localizado en la cóclea o en las vías auditivas. Reed reportó que de un grupo de 10 pacientes a los que se les administró el ácido amino-oxiacético en dosis que iban de 50 a 70 mg por día durante una semana, a 3 les ayudó la medicación y a 2 los ayudó el placebo. (23)

3. Tranquilizantes.

Las drogas del tipo de las benzodiazepinas, mantienen algún tipo de esperanza para el manejo del acúfeno porque algunas de ellas (diazepam, alprazolam, y clonazepam) se ha documentado que tienen efectos beneficios para el acúfeno en los estudios preliminares y relativamente pocos efectos colaterales, en la actualidad los efectos de estas sustancias se están estudiando más extensamente. Las benzodiazepinas se ha asumido que benefician a los pacientes con acúfeno severo porque afectan el status emocional del paciente y reducen su ansiedad, sin embargo una forma y modo de acción

diferente y directa es mas probable. Así considerando la evidencia hay por lo menos algunas formas de acúfeno que pueden estar causadas por una reducción de la inhibición de las neuronas en la vía auditiva ascendente, el la cual el ácido gama-aminobutírico es el transmisor neural inhibitorio, por lo que parece razonable que las benzodiazepinas sean beneficas debido a su habilidad de aumentar los efectos del GABA. En este contexto otros agentes farmacológicos que tienen efectos similares al GABA como el baclofeno hacen de esta medicación particularmente atractiva para el tratamiento del acúfeno. (23)

4. Antidepresivos.

En un estudio aleatorizado reportado por Sullivan, Katon, et al, mencionan la utilidad de la nortriptilina para aliviar el acúfeno en los pacientes con depresión concomitante diagnosticados con EL Manual Diagnóstico y Estadístico de Transtornos Mentales (DSM-III por sus siglas en Inglés). A todos los pacientes en este estudio se les mantuvo con unas dosis terapéuticas de entre 50 a 150 ng/ml en plasma por 6 semanas, a pesar de su aleatorización el grupo con nortriptilina tuvo una basal de severidad depresiva mas importante que el grupo placebo, sin embargo encontraron un decremento significativo de 6 dB en el grupo de la nortriptilina comprado con el grupo placebo, en el volumen del acúfeno cuando se comparo con un sonido externo, pero que esta reducción puede no ser clinicamente significativa, no obstante concluyen que produce un mayor alivio en la depresión, incapacidad funcional y reducción en el tinnitus en los pacientes con acufeno severo tratados con nortriptilina que los pacientes tratados con placebo. Pero hay que considerar que las drogas tricíclicas también pueden causar acufeno o pueden incrementar el acufeno de pacientes que ya lo padecen. (23,26)

5. Bloqueadores de los canales de calcio.

La flunarizina es un agente bloqueador de los canales de calcio que previene la vasoconstricción y mejora el flujo arterial cerebral, sin embargo si el acúfeno resulta de un flujo sanguíneo insuficiente al sistema nervioso central, puede ser aliviado através del uso de vasodilatadores. Provoca somnolencia en aproximadamente 7% de los pacientes, la astenia, cefaleas, dolor gastrico, nausea, insomnio,

boca seca, y rash son observados raramente. Hulshof y Vermeij usando un estudio doble ciego para el valor de la flunarizina en el tratamiento del acúfeno administraron 10 mg antes de dormir cada noche, no encontraron diferencia entre el grupo de flunarizina y el grupo placebo. (23)

6. Acido Glutámico

Este actúa como un transmisor neuroquímico entre las células ciliadas cocleares y las fibras nerviosas aferentes y las células del núcleo coclear. El dietiléster del ácido glutámico es un antagonista de la glutamina. Ehrenberger y Brix sugiere que el dietiléster del ácido glutámico (GDEE) afecta el tinnitus por su acción en la cóclea. El ácido glutámico y el GDEE fueron usados por Ehrenberger y Brix en un estudio no controlado, a los pacientes se les administró soluciones al 0.025 de uno y otro durante estudios separados, la infusión se realizó a un orden de cerca de 10 ml/min hasta alcanzar una cantidad total de 50 a 100 mg. Ellos reportaron que la reducción del acúfeno duro por meses después de cesar el tratamiento y no hubo efectos colaterales. Los autores sugieren que el GDEE y el ácido glutámico afecta el acúfeno por su acción en la cóclea. (23)

7. Estreptomina.

Graham et al mencionado en la revisión de Murai, fueron capaces de reducir los síntomas del acúfeno en 5 de 8 pacientes en un estudio no controlado usando estreptomina para tratar la enfermedad de Menière, la estreptomina un antibiótico aminoglucósido fisiológicamente bloquea las corrientes del receptor a los 20 milisegundos después de haber sido aplicada a las puntas apicales de las células ciliadas vestibulares. Histopatológicamente, una destrucción selectiva de las células ciliadas tipo I de la cresta ampular ocurre inicialmente, algunas veces seguido de destrucción de las células ciliadas tipo II, con preservación de las células de soporte. No se sabe que la droga tenga ningún efecto sobre el sistema nervioso central, aunque sí son bien conocidos sus efectos adversos sobre el riñón. Por lo tanto, cualquier efecto sobre el acúfeno es probable que este relacionado a ototoxicidad del laberinto periférico y efectos secundarios sobre este, que cualquier acción directa sobre el SNC. (23)

8. Misoprostol.

Ciertos autores como Briner, House y O'Leary proponen la utilización de misoprostol, un análogo sintético de la prostaglandina E1, basados en reportes previos de la síntesis de prostaglandinas en el oído interno, realizaron un estudio en 24 pacientes recolectados através de un cuestionario, correo, llamada telefónica y en consulta, los pacientes fueron 7 mujeres ninguna en edad de procrear y 17 hombres, con edades que variaron de 25 a 75 (promedio 52 años) y los pacientes habían tenido acúfeno por un periodo de uno a 60 años (promedio 15.29 años).

Los pacientes en general gozaban de buen estado de salud, pacientes que estaban ingiriendo varios medicamentos no fueron admitidos, los pacientes no fueron preseleccionados en base a hipoacusia, causa del acúfeno, o número de años con acúfeno, durante el estudio no se permitió que ingirieran, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antibióticos de ningún tipo, o diuréticos de asa. A los pacientes se les realizó una prueba de audiometría y una evaluación para emparejar tanto el volumen como la frecuencia del acúfeno. Los pacientes fueron entonces asignados aleatoriamente ya sea, a un grupo placebo (n=12) o al grupo experimental (n=12), aproximadamente un mes después de la primera visita, los pacientes regresaron para evaluaciones de seguimiento que incluía audiometría y emparejamiento del volumen y frecuencia del acúfeno.

Los sujetos en el grupo placebo continuaron en el estudio, se les dio el misoprostol y regresaron un mes después, así, eventualmente los 24 pacientes recibieron la droga activa. Todos los pacientes fueron instruidos para tomar una cápsula (placebo o misoprostol) una vez al día por 5 días, y fueron instruidos para incrementar la dosis diaria una cápsula cada 5 días, hasta que él o ella estuviera tomando una cápsula 4 veces al día (200 microgramos 4 veces al día) y continuar con esta dosificación hasta su próxima consulta (un mes después). Los pacientes registraron la ingesta diaria de la droga y el rango de severidad o volumen de su acúfeno en una escala desde 1 (muy poco acúfeno) a 10 (acúfeno muy intenso), para que la relación dosis respuesta pudiera ser calculada, después de un mes de seguimiento se entrevistó a los pacientes acerca de la naturaleza de su acúfeno (especialmente sobre el sueño y la capacidad de concentración) y se les realizó nueva audiometría y comparación del volumen y frecuencia

de su acúfeno. También se les pregunto que respondieran con un "sí" o "no" a la siguiente pregunta: Ud. piensa que la pildora que estuvo tomando fue efectiva para reducir su acúfeno. Los respondedores fueron definidos como aquellos que dijeron "sí" a esta pregunta. Sus resultados reportaron que de los 12 pacientes que inicialmente fueron asignados al misoprostol 3 de ellos (25%) reportaron que la pildora que tomaron fue efectiva para reducir su acúfeno., ninguno de los 12 pacientes que recibieron el placebo reporto que la pildora que tomaron fue efectiva para reducir su acúfeno, sin embargo inicialmente si mencionaron que redujo su acúfeno en 5 pacientes (42%) los autores atribuyen este resultado a efecto placebo, no obstante la muestra de sujetos para comparar fue muy pequeña, tanto la frecuencia basal de los que respondieron que la pildora fue efectiva, como los que no fue similar (2718 Hz vs 2712Hz) asi como el volumen (17.25 vs 16.47), segun reportes anecdóticos de los pacientes que respondieron, el acúfeno empezo a disminuir a los 4 días después que los pacientes alcanzaron una dosis diaria de 600 microgramos y que la mejoría fue mas notoria cuando alcanzaron los 800 microgramos, 4 de los 8 pacientes que mejoraron con misoprostol su capacidad para concentrar y 6 mejoraron sus patrones de sueño. Ningun paciente en este estudio reporto efectos colaterales severos. (27)

De acuerdo con la crítica que realizo Crinion y McCart, los investigadores no especificaron que tipo de acúfeno presentaron, las dosis fueron cambiantes, se mencionaron los decibeles basales, pero no los que presentaban al terminar el estudio, la severidad del acúfeno fue medida en una escala de 1 a 10, la dosis optima de misoprostol no se determino exactamente y el poco tamaño muestral, a pesar de que los autores mencionan que el misoprostol es efectivo para reducir el acúfeno, limita la extrapolación de estos resultados. (28)

9. OTROS.

Se han probado otras tantas drogas con acciones muy diversas como el Ginkgo Biloba un fitofármaco, la caroverina que es un agente espasmolítico, antagonista selectivo de los receptores de glutamato, el ciclandelato que es un agente vasodilatador similar a la papaverina, con acción directa sobre el músculo liso vascular, utilizado para tratamiento de enfermedades vasculares periféricas y mas recientemente la

melatonina en la base de que mejora la capacidad para dormir y el acúfeno, sin embargo ya es conocido que es considerada como un hipnótico, que tiene un ciclo circadiano que puede ser alterado por condiciones muy diversas no fácilmente controlables y que hasta la fecha se le ha relacionado con la maduración sexual, la reproducción, la función inmune, el proceso de envejecimiento y el cancer, pero no en la fisiopatología del acúfeno, todos estos estudios tienen resultados, métodos y muy variados, lo que hace reflexionar si los resultados obtenidos, no serian afectados por la intención de los autores. (30-34)

B. Enmascaramiento.

En muchos pacientes la presentación de un tono puro o un ruido puede enmascarar el acúfeno completamente. Vernon (1988) reporto que 91% de 491 pacientes pudieron ser enmascarados completamente. Esto sugiere que el acúfeno que puede ser enmascarado y la respuesta al estímulo acústico comparten los mismos canales neurales, un patrón de enmascaramiento puede ser medido determinando el nivel mínimo requerido para enmascarar el acúfeno en varias frecuencias tonales. Feldmann en 1971 probó a cerca de 200 sujetos, y clasifico los patrones de enmascaramiento en 5 grandes categorías:

1. Congruencia, en la cual el acúfeno fue enmascarado justo por arriba del umbral, através del rango de frecuencias.
2. Distancia en la cual el acúfeno fue enmascarado, a niveles altos, através del rango de frecuencias.
3. Persistencia, en la que el acúfeno no pudo ser enmascarado.
4. Convergencia, en la que el acúfeno pudo ser enmascarado en niveles de decibeles de sensación (SL), altos en bajas frecuencias, y decibeles SL bajos en altas frecuencias, en sujetos con hipoacusia súbita de alta frecuencia.
5. Divergencia, en la que el acúfeno pudo ser enmascarado en decibeles SL bajos en bajas frecuencias y decibeles SL altos en altas frecuencias en sujetos con hipoacusia leve a moderada.

La curva de sintonización psicoacústica (CSP), en la que se utilizan los patrones del acúfeno puede ser útil para establecer el sitio del acúfeno. Por ejemplo en un oído normal, una señal de tono puro de bajo nivel excita una pequeña región de la membrana basilar, un segundo tono (un enmascarador) puede ser

introducido para que enmascare el estímulo inicial, cuando esto se da se asume que el patrón de excitación del enmascarador ha sobrepasado el de la señal, conforme la frecuencia del enmascarador se mueve lejos de la señal de frecuencia original, se requiere mayor intensidad del enmascarador para que los patrones de excitación sean sobrepasados. Cuando el nivel mínimo requerido para enmascarar la señal es graficado como una función de la frecuencia enmascaradora, se obtiene una gráfica llamada *curva de sintonización psicoacústica* (CSP). Esta curva representa, al menos como primer aproximación, la extensión espacial del patrón de desplazamiento de la señal a lo largo de la membrana basilar. Si el acúfeno originado de una región localizada de la membrana basilar, sus propiedades enmascarantes deben ser similares a un tono puro de tono bajo. Sin embargo los amplios patrones de enmascaramiento del acúfeno observados por Feldmann (1971) y otros, no fueron similares a la precisa sintonización de las CSP observadas en normooyentes, pero debido a que los pacientes con acúfeno usualmente tienen una pérdida del umbral de audición y debido a que los pacientes hipoacúsicos usualmente tienen curvas anormales, se ha sugerido que los patrones de comparación para enmascarar en un mismo paciente son más apropiadas. El enmascaramiento puede incluir el empleo de prótesis auditivas, o enmascaradores, el enmascaramiento se basa en el fenómeno de que un ruido externo opaca un sonido generado internamente. El nivel mínimo de enmascaramiento brinda cierta indicación con respecto al posible empleo exitoso de esta técnica. Si el nivel mínimo de enmascaramiento es menor de una sensación de 3 dB, existe buena probabilidad de éxito con el enmascaramiento, pero si resulta de 10 a 15 dB del nivel de sensación, entonces cabe dudar sobre la eficacia del procedimiento.

El enmascaramiento sólo es un sustitutivo y no una cura para el acúfeno, sin embargo se ha observado que muchos pacientes toleran mejor este sonido adicional que el ruido interno. En general, sólo 20% de los sujetos con acúfeno requerirá valoración para enmascaramiento, de este 20%, solo el 60% se beneficiarán con él. (10,35)

C. Supresión Eléctrica Intra y Extracoclear.

Existen varios reportes en donde se refiere que la estimulación eléctrica en el promontorio, en la región de la ventana redonda, en forma transcutánea y por uso de implantes cocleares logran disminuir el acúfeno. Con el implante coclear se logra una mejoría de hasta el 77% en el oído ipsilateral, disminuye el

acúfeno contralateral y logra una supresión residual por tiempo variable (esto es la supresión del acúfeno aún después de que el implante no este funcionando y se cree que es por un mecanismo similar al de los enmascaradores). El mecanismo supresor no esta del todo bien entendido pero se cree que existe vibración de la membrana basilar (como con el ruido ambiental) y como hipoteticamente existen células dañadas se logra la supresión de la actividad anormal de dichos sitios después de la inserción de los electrodos. Es posible que exista además un control de ganancia en el sistema auditivo central. La estimulación eléctrica del implante se cree que es transmitido al núcleo coclear y al núcleo olivar superior lo cual produce una inhibición directa de las células ciliadas del oído interno vía de los nervios cocleares eferentes. La activación del sistema eferente puede explicar el mecanismo supresor, pero ya que las células ciliadas en los pacientes portadores del implante no son funcionales, esta hipótesis se vuelve cuestionable. (36)

D. TRATAMIENTOS QUIRURGICOS.

1. Descompresión Vascular.

En un reporte de Moller y Moller estos autores previamente habian reportado que algunos pacientes con acúfeno severo tenian una compresión por un asa vascular de la porción auditiva del octavo par craneal, cerca de la entrada del nervio al tallo cerebral, y que la descompresión microvascular (DMV) puede aliviar el acúfeno en cerca de un tercio de dichos pacientes. Los rangos de éxito de la DMV en el tratamiento de otros transtornos que son causados por compresión vascular de un nervio craneal son mucho mas altos: 82% para espasmo hemifacial, 80% para neuralgia del trigemino, y 76% para vertigo posicional incapacitante. Los autores reportan un éxito de 40.3% en forma global de mejoría o desaparición del acúfeno en 72 paciente operados en un periodo de 10 años, sin embargo a no todos los pacientes se les encontro un asa vascular como causante de su acúfeno. (37)

2. Neurectomia.

En una serie de casos publicados por Foyt y Sisti mencionan que este procedimiento tiene un éxito para aliviar el acúfeno de entre 45% a 75% segun lo reportado por diversos autores, sin embargo la neurectomia coclear selectiva esta reservada unicamente para los pacientes que han perdido la audición, de los 2

casos que reportan, en una escala de 1-5 para medir la severidad del acúfeno sus resultados postoperatorios fueron de 2 y 3 respectivamente después de un año, por otro lado los riesgos son similares a los de la neurectomía vestibular: fuga de líquido cefalorraquídeo, meningitis, y páralisis facial entre otras. (38)

VI. JUSTIFICACION.

En base al conocimiento actual de síntesis endococlear de prostaglandinas, la vinculación de su disminución en varias situaciones asociadas con acúfeno, a la existencia de un reporte que menciona que la administración de Misoprostol por vía oral es efectivo para disminuir los decibeles SL de molestia en los pacientes con acúfeno, a que la dosis a la que la mayor mejoría no ha sido establecida con este medicamento, y a sus pocos efectos colaterales y escasa interacción medicamentosa se decidió probar este medicamento antes que cualquier otro y determinar la dosis a la que presenta mayor efectividad, en pacientes con acúfeno subjetivo de los servicios de Otorrinolaringología y Audiología del Hospital General de México.

VII. HIPOTESIS

Si la efectividad del Misoprostol es dependiente de la dosis, se deberá presentar una diferencia significativa con el tratamiento diario entre una dosis de 400 mcg y otra de 800 mcg, esperando una mejoría más notable en los decibeles SL y en las frecuencias, con una dosis de 800 mcg en la medición del acúfeno sensorineural, comparada con una dosis de 400 mcg, en los pacientes de consulta externa de los servicios de Otorrinolaringología y de Audiología del Hospital General de México.

VIII. OBJETIVOS.

- 1.- Determinar si la dosis de 800 mcg/día por un período de 3 semanas presenta diferencias con una dosificación de 400 mcg/día por un período de 3 semanas para reducir la percepción del acúfeno.
- 2.- Aportar sustento experimental clínico de que la disminución de prostaglandinas endococleares desempeña un papel en la génesis del acúfeno sensorineural.

casos que reportan, en una escala de 1-5 para medir la severidad del acúfeno sus resultados postoperatorios fueron de 2 y 3 respectivamente después de un año, por otro lado los riesgos son similares a los de la neurectomía vestibular: fuga de líquido cefalorraquídeo, meningitis, y páralisis facial entre otras. (38)

VI. JUSTIFICACION.

En base al conocimiento actual de síntesis endococlear de prostaglandinas, la vinculación de su disminución en varias situaciones asociadas con acúfeno, a la existencia de un reporte que menciona que la administración de Misoprostol por vía oral es efectivo para disminuir los decibeles SL de molestia en los pacientes con acúfeno, a que la dosis a la que la mayor mejoría no ha sido establecida con este medicamento, y a sus pocos efectos colaterales y escasa interacción medicamentosa se decidió probar este medicamento antes que cualquier otro y determinar la dosis a la que presenta mayor efectividad, en pacientes con acúfeno subjetivo de los servicios de Otorrinolaringología y Audiología del Hospital General de México.

VII. HIPOTESIS

Si la efectividad del Misoprostol es dependiente de la dosis, se deberá presentar una diferencia significativa con el tratamiento diario entre una dosis de 400 mcg y otra de 800 mcg, esperando una mejoría mas notable en los decibeles SL y en las frecuencias, con una dosis de 800 mcg en la medición del acúfeno sensorineural, comparada con una dosis de 400 mcg, en los pacientes de consulta externa de los servicios de Otorrinolaringología y de Audiología del Hospital General de México.

VIII. OBJETIVOS.

- 1.-Determinar si la dosis de 800 mcg/día por un periodo de 3 semanas presenta diferencias con una dosificación de 400 mcg/día por un periodo de 3 semanas para reducir la percepción del acúfeno.
- 2.-Aportar sustento experimental clínico de que la disminución de prostaglandinas endococleares desempeña un papel en la génesis del acúfeno sensorineural.

casos que reportan, en una escala de 1-5 para medir la severidad del acúfeno sus resultados postoperatorios fueron de 2 y 3 respectivamente después de un año, por otro lado los riesgos son similares a los de la neurectomía vestibular: fuga de líquido cefalorraquídeo, meningitis, y pàralisis facial entre otras. (38)

VI. JUSTIFICACION.

En base al conocimiento actual de síntesis endococlear de prostaglandinas, la vinculación de su disminución en varias situaciones asociadas con acúfeno, a la existencia de un reporte que menciona que la administración de Misoprostol por vía oral es efectivo para disminuir los decibeles SL de molestia en los pacientes con acúfeno, a que la dosis a la que la mayor mejoría no ha sido establecida con este medicamento, y a sus pocos efectos colaterales y escasa interacción medicamentosa se decidió probar este medicamento antes que cualquier otro y determinar la dosis a la que presenta mayor efectividad, en pacientes con acúfeno subjetivo de los servicios de Otorrinolaringología y Audiología del Hospital General de México.

VII. HIPOTESIS

Si la efectividad del Misoprostol es dependiente de la dosis, se debiera presentar una diferencia significativa con el tratamiento diario entre una dosis de 400 mcg y otra de 800 mcg, esperando una mejoría más notable en los decibeles SL y en las frecuencias, con una dosis de 800 mcg en la medición del acúfeno sensorineural, comparada con una dosis de 400 mcg, en los pacientes de consulta externa de los servicios de Otorrinolaringología y de Audiología del Hospital General de México.

VIII. OBJETIVOS.

- 1.-Determinar si la dosis de 800 mcg/día por un periodo de 3 semanas presenta diferencias con una dosificación de 400 mcg/día por un periodo de 3 semanas para reducir la percepción del acúfeno.
- 2.-Aportar sustento experimental clínico de que la disminución de prostaglandinas endococleares desempeña un papel en la génesis del acúfeno sensorineural.

casos que reportan, en una escala de 1-5 para medir la severidad del acúfeno sus resultados postoperatorios fueron de 2 y 3 respectivamente después de un año, por otro lado los riesgos son similares a los de la neurectomía vestibular: fuga de líquido cefalorraquídeo, meningitis, y pàralisis facial entre otras. (38)

VI. JUSTIFICACION.

En base al conocimiento actual de síntesis endococlear de prostaglandinas, la vinculación de su disminución en varias situaciones asociadas con acúfeno, a la existencia de un reporte que menciona que la administración de Misoprostol por vía oral es efectivo para disminuir los decibeles SL de molestia en los pacientes con acúfeno, a que la dosis a la que la mayor mejoría no ha sido establecida con este medicamento, y a sus pocos efectos colaterales y escasa interacción medicamentosa se decidió probar este medicamento antes que cualquier otro y determinar la dosis a la que presenta mayor efectividad, en pacientes con acúfeno subjetivo de los servicios de Otorrinolaringología y Audiología del Hospital General de México.

VII. HIPOTESIS

Si la efectividad del Misoprostol es dependiente de la dosis, se debiera presentar una diferencia significativa con el tratamiento diario entre una dosis de 400 mcg y otra de 800 mcg, esperando una mejoría mas notable en los decibeles SL y en las frecuencias, con una dosis de 800 mcg en la medición del acúfeno sensorineural, comparada con una dosis de 400 mcg, en los pacientes de consulta externa de los servicios de Otorrinolaringología y de Audiología del Hospital General de México.

VIII. OBJETIVOS.

- 1.-Determinar si la dosis de 800 mcg/día por un periodo de 3 semanas presenta diferencias con una dosificación de 400 mcg/día por un periodo de 3 semanas para reducir la percepción del acúfeno.
- 2.-Aportar sustento experimental clinico de que la disminución de prostaglandinas endococleares desempeña un papel en la génesis del acúfeno sensorineural.

IX. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se planteo un estudio prospectivo, de un solo ciego, aleatorizado, comparativo de diseño cruzado, con un periodo de lavado de dos semanas entre dos distintas dosis diarias de Misoprostol, en las que los pacientes seran sus propios controles, como el sugerido en el artículo de Murai et al en el que se reclutaron a 62 pacientes con acúfeno uni o bilateral, los cuales tuvieran una audiometría previa completa, para descartar patología cuya posible corrección pudiese ser quirúrgica.

Los pacientes se reclutaron de la consulta externa de los servicios de Otorinolaringología y de Audiología del Hospital General de México.

Se dividió en 2 grupos de 31 pacientes cada uno, un grupo fue denominado Grupo "A" y recibira misoprostol a 400 mcg por día divididos en dos tomas, y otro denominado grupo "B" recibió una dosis diaria total de 800 microgramos (mcg) dividido en 3 tomas diarias, que es la dosis máxima recomendada por el fabricante (Laboratorios Searle), para reducir la presencia de efectos colaterales, previo a la administración y concomitante con al audiometría, se les realizara una acufenometría con un audiómetro Madsen OB22, enmascarando el oído sano, con incrementos de 5 decibeles SL (sensation level) hasta poder sobrepasar la molestia referida por el paciente, seguido por un periodo de lavado de 2 semanas, al cabo de las cuales al grupo que recibió inicialmente 400 mcg se le aumentara la dosis a 800 mcg, y al grupo inicial de 800 mcg se le redujo la dosis a 400 mcg, realizando nuevas acufenometrias entre cada dosis.

X. CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

Considerando que el grupo "A" con una dosis de 400 mcg /día tendra una reducción del 20% en su severidad, y el grupo "B" de 800 mcg/día tendra una reducción del 60% en severidad, y considerando una pérdida de un 13% en el grupo "B" por efectos secundarios (diarrea), con una confianza de 95%, y con un poder de 80%, en una prueba de 2 colas, tomando la fórmula para proporciones de Fleiss se necesitaron 31 pacientes en cada uno de los grupos.(39) Ambos grupos tuvieron variables como edad y sexo y causas semejantes, en la actualidad no se sabe como estas afectan el estado del acúfeno, pero cada paciente fue tratado en forma individual, para evitar comunicación sobre los efectos en cada uno, el periodo de administración del misoprostol fue de 3 semanas, los pacientes llenaron un cuestionario que sera utilizado para determinar la eficacia subjetiva de la medicación y la obtención de condiciones asociadas.

XI MATERIAL Y METODOS.

Estudio comparativo en 62 pacientes con acúfeno subjetivo seleccionados aleatoriamente de las consultas externas de los servicios de Otorrinolaringología y Audiología del Hospital General de México a quienes les pidio para ser incluidos en el estudio un consentimiento escrito, posteriormente se les realizo una audiometría y una acufenometría basales, esta última que fue el método de evaluación de resultados se realizo de la siguiente manera: Primero se determinó la frecuencia en la que se presentaba su acúfeno, posteriormente a partir de su umbral de audición, en el oído afectado se les presentaba un sonido con la frecuencia que ellos mencionaban era igual a su acúfeno, y en intervalos de 5 en 5 decibeles se incrementaba el volumen hasta que sobrepasaba su acúfeno y en este nivel se marcaban los decibeles de molestia que presentaban (decibeles SL), mientras el otro oído era enmascarado, luego ya previamente asignados en un grupo se les administraba ya sea 400 mcg u 800 mcg diarios por un periodo de 3 semanas, los pacientes sabian el nombre del medicamento, pero no el resultado de la acufenometría que habian tenido, ni tampoco estuvieron en contacto entre ellos pues se les citaba en días diferentes, después de las tres semanas se les realizaba una nueva acufenometría con el procedimiento ya descrito anteriormente, tanto a los pacientes que habian ingerido 400 mcg/día (grupo A), como a los que habian ingerido 800 mcg/día (grupo B), y se les indicaba suspender por un periodo de 2 semanas el medicamento (periodo de lavado) antes de iniciar una nueva dosis (cruzamiento), a los del grupo A se les aumento la dosis a 800 mcg/día divididos en dos tomas de 400 mcg cada una, y a los del grupo se les disminuyo a 400 mcg/día en dos tomas de 200 mcg cada una, y se les realizo la acufenometría final rompiendose al final el código de seguridad, no se mencionan audiometrías inter-dosis pues no hubo cambio en el nivel de audición de los pacientes. Las variables estudiadas fueron los decibeles SL y la frecuencia a la que se presento el acúfeno.

XIII ANALISIS ESTADISTICO

Del análisis estadístico cabe mencionar que la información fue recabada en una hoja de recolección de base de datos elaborada previamente y con el consentimiento por escrito del paciente, y fue capturada en una base de datos de Excel, del programa Office 97 (versión 6.0 Microsoft Corp.). Se revisó la consistencia de la información capturada. El análisis estadístico se realizó en el paquete estadístico SPSS para windows versión 7.0 (40). Se realizó estadística descriptiva de cada una de las variables estudiadas reportando las medidas de tendencia central y de dispersión en las variables continuas y en las variables de tipo nominal y/o categóricas.

Para determinar las diferencias basales y postratamiento en las variables de interés primario: decibeles y frecuencias auditivas, se utilizó "t" de Student para muestras pareadas.

Debido al diseño del estudio (estudio cruzado con periodo de lavado de 2 semanas) no se realizaron diferencias estadísticas complementarias. Todos los datos y tendencias se mostraron en un anexo al final.

XII. CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION.

Criterios de Inclusión.

- 1-. Pacientes con acúfeno subjetivo sensorineural uni o bilateral.
- 2-. Pacientes con una edad de 40 años o mayor tanto del sexo femenino como masculino.

Criterios de Exclusión.

- 1-. Pacientes fuera del rango de edad señalado para ambos sexos.
- 2-. Pacientes femeninas embarazadas o que planeen estarlo durante el estudio.
- 3-. Pacientes con alteraciones vestibulares.
- 4-. Pacientes con retraso mental o con alteraciones psiquiátricas que puedan afectar el estudio
- 5-. Pacientes bajo tratamiento con medicamentos asociados con acúfeno.
- 6-. Pacientes bajo tratamiento con otros fármacos para el acúfeno.
- 7-. Pacientes con acúfeno unilateral de los que se sospecho que su acúfeno era provocado por una causa objetiva (neurinoma del acústico).

XIII ANALISIS ESTADISTICO

Del análisis estadístico cabe mencionar que la información fue recabada en una hoja de recolección de base de datos elaborada previamente y con el consentimiento por escrito del paciente, y fue capturada en una base de datos de Excel, del programa Office 97 (versión 6.0 Microsoft Corp.). Se revisó la consistencia de la información capturada. El análisis estadístico se realizó en el paquete estadístico SPSS para windows versión 7.0 (40). Se realizó estadística descriptiva de cada una de las variables estudiadas reportando las medidas de tendencia central y de dispersión en las variables continuas y en las variables de tipo nominal y/o categóricas.

Para determinar las diferencias basales y postratamiento en las variables de interés primario: decibeles y frecuencias auditivas, se utilizó "t" de Student para muestras pareadas.

Debido al diseño del estudio (estudio cruzado con período de lavado de 2 semanas) no se realizaron diferencias estadísticas complementarias. Todos los datos y tendencias se mostraron en un anexo al final.

XII. CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION.

Criterios de Inclusión.

- 1- Pacientes con acúfeno subjetivo sensorineural uni o bilateral.
- 2- Pacientes con una edad de 40 años o mayor tanto del sexo femenino como masculino.

Criterios de Exclusión.

- 1- Pacientes fuera del rango de edad señalado para ambos sexos.
- 2- Pacientes femeninas embarazadas o que planeen estarlo durante el estudio.
- 3- Pacientes con alteraciones vestibulares.
- 4- Pacientes con retraso mental o con alteraciones psiquiátricas que puedan afectar el estudio
- 5- Pacientes bajo tratamiento con medicamentos asociados con acúfeno.
- 6- Pacientes bajo tratamiento con otros fármacos para el acúfeno.
- 7- Pacientes con acúfeno unilateral de los que se sospecha que su acúfeno era provocado por una causa objetiva (neurinoma del acústico).

Criterios de Eliminación.

- 1-. Pacientes femeninas que iniciaran un embarazo y/o lo hayan iniciado durante el estudio.
- 2-. Pacientes que hayan presentado efectos colaterales al medicamento o que hubiesen suspendido la toma del misoprostol.
- 3-. Pacientes que hayan deseado abandonar el estudio.

XIII. RESULTADOS

Los datos generales de los pacientes se presentan en el cuadro 3.

CUADRO 3. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON ACUFENO SENSORINEURAL DE LOS SERVICIOS DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y AUDIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.

CARACTERISTICA	PROMEDIO	RANGO
EDAD EN AÑOS	50 +/- 18	40 - 76 años
SEXO Femenino (%)	37 (56.67%)	
Masculino (%)	25 (40.33%)	
EVOLUCION EN AÑOS	1.9 +/- 8	0.25 - 10 años
AUDICION EN DECIBELES	17.87 +/-30	0 - 60 decibeles
PATOLOGIA CONCOMITANTE*(%)	13 (20.96%)	

* (Hipertensión arterial 4, Antecedente de CaCu 2, Diabetes Mellitus 4, Artritis Reumatoide 2, Hipertrigliceridemia 1)

En el cuadro 4 se presentan los resultados comparativos de las variables estudiadas con las distintas dosis.

CUADRO 4. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LAS VARIABLES

	BASAL	400 mcg/día	Significancia	800 mcg/día	Significancia
DECIBELES SL	11.04	9.35	p<.018	6.69	p<.0001
FRECUENCIA HZ	3,241	3,112	p<.314	2,871	p<.093*

*Muestra tendencia hacia la mejoría

Nota: En esta tabla para la comparación se tomó como referencia la determinación basal, se utilizó "t" de Student para muestras dependientes.

Los pacientes en los que desapareció el acúfeno al terminar el estudio fueron 13 (20.96%), los que mejoraron parcialmente fueron 23 (37.0%) y los que no tuvieron ninguna mejoría fueron 26 (43.04%), las distribuciones de estas respuestas, así como de la edad y el sexo serán representadas en gráficas al final.

Criterios de Eliminación.

- 1-. Pacientes femeninas que iniciaran un embarazo y/o lo hayan iniciado durante el estudio.
- 2-. Pacientes que hayan presentado efectos colaterales al medicamento o que hubiesen suspendido la toma del misoprostol.
- 3-. Pacientes que hayan deseado abandonar el estudio.

XIII. RESULTADOS

Los datos generales de los pacientes se presentan en el cuadro 3.

CUADRO 3. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON ACUFENO SENSORINEURAL DE LOS SERVICIOS DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y AUDIOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.

CARACTERISTICA	PROMEDIO	RANGO
EDAD EN AÑOS	50 +/- 18	40 – 76 años
SEXO Femenino (%)	37 (56.67%)	
Masculino (%)	25 (40.33%)	
EVOLUCION EN AÑOS	1.9 +/- 8	0.25 – 10 años
AUDICION EN DECIBELES	17.87 +/-30	0 – 60 decibeles
PATOLOGIA CONCOMITANTE*(%)	13 (20.96%)	

*(Hipertensión arterial 4, Antecedente de CaCu 2, Diabetes Mellitus 4, Artritis Reumatoide 2, Hipertrigliceridemia 1)

En el cuadro 4 se presentan los resultados comparativos de las variables estudiadas con las distintas dosis.

CUADRO 4. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LAS VARIABLES

	BASAL	400 mcg/día	Significancia	800 mcg/día	Significancia
DECIBELES SL	11.04	9.35	p<.018	6.69	p<.0001
FRECUENCIA HZ	3,241	3,112	p<.314	2,871	p<.093*

*Muestra tendencia hacia la mejoría

Nota: En esta tabla para la comparación se tomó como referencia la determinación basal, se utilizó "t" de Student para muestras dependientes.

Los pacientes en los que desapareció el acúfeno al terminar el estudio fueron 13 (20.96%), los que mejoraron parcialmente fueron 23 (37.0%) y los que no tuvieron ninguna mejoría fueron 26 (43.04%), las distribuciones de estas respuestas, así como de la edad y el sexo serán representadas en gráficas al final.

XIV. DISCUSION.

De acuerdo a los resultados obtenidos se puede concluir que el misoprostol es un medicamento útil para tratar el acúfeno sensorineural, siendo la dosis recomendada para este objetivo es de 800 mcg/día, el momento en el que se presenta la mejoría tiene una gran variabilidad, pues se puede presentar desde unos pocos días después de ingerir el misoprostol hasta 2 semanas después, consideramos se necesitan mas estudios de seguimiento para determinar si el paciente debe ingerir el medicamento en ciclos, determinar la duración de estos o si el medicamento deba ser ingerido en forma crónica para mantener la mejoría alcanzada, también hay que considerar la relación beneficio-costos, pues el precio del medicamento es muy superior al de otros que hay en el mercado mexicano para este mismo problema, se recomienda así mismo seleccionar al paciente al que le pueda ser de beneficio, lo que incrementa el costo al realizarle por ejemplo audiometrías, potenciales evocados, tomografías computadas, resonancias magnéticas, etc, por lo que sugerimos una evaluación clínica inicial cuidadosa encontrar a que paciente el misoprostol le traiga el mayor beneficio al menor costo (en 4 de nuestros pacientes se les realizaron potenciales evocados sin encontrar anormalidad, y por último tener en cuenta que el paciente con acúfeno debe tener una evaluación multidisciplinaria que incluya a un otorrinolaringólogo, un audiólogo, un neurólogo y un psiquiatra.

XV. CONCLUSIONES.

- 1-. El misoprostol es un fármaco que puede ser considerado como tratamiento para el acúfeno.
- 2-. La dosis a la que se obtiene mayor beneficio con el misoprostol es de 800 mcg/día durante 3 semanas.
- 3-. Es posible pensar en que la disminución de prostaglandinas endococleares tenga un papel en la génesis del acúfeno sensorineural.

XVI. BIBLIOGRAFIA

1. Marion Mitchell, S., Cevette Michael, J. "Tinnitus" *Subspecialty Clinics: Otorhinolaryngology* en Mayo Clinic Proc. 1991; 66: 614-620.
2. Seidman Michael, D., Jacobson Gary, P., "Actualización en Tinnitus" en *Clinicas Otorrinolaringológicas de Norte America*. Ed. Interamericana 1996 Junio vol 29 n° 23, pág. 455-464.
3. Moller Aager. "Tinnitus en Jackler Robert, Neuro-Otology. Ed. Mosby 1ª edición 1994 capítulo 9, pág 156-165.
4. Poole Michael, Pillsbury Harold, C., "Prostaglandins and Other Metabolites of Arachidonic Acid" en *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1985; 111: 317-321.
5. Jung Timothy, T., Hwang Allen, L., Miller Stanley K. "Effect of Leukotriene Inhibitor on Cochlear Blood Flow in Salicylate Ototoxicity" *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; 115: 251-254.
6. Carson Shannon, S., Prazma Jiri, Pulver Stephen, H. "Combined Effects of Aspirin and Noise in Causing Permanent Hearing Loss" en *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989; 115: 1070-1075.
7. Szczpaniak William, S., Moller Aager. "Effects of L-baclofen on the Auditory System: a study of Click-Evoked Potentials from the Inferior Colliculus in the Rat" en *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104 399-403.
8. Oliveira Carlos, A., Schuknecht Harold, F., Glynn Robert, J., "In Search of Cochlear Morphologic Correlates for Tinnitus" en *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990; 116: 937-939.
9. Pulec Jean Luc., "Salicylate, Mefenamate, Meclofenamate and Quinine on Cochlear Potentials" en *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990; 102(2): 66-67.
10. Tyler Richard, Babin Richard W. "Tinnitus" en Cummings Charles, *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Editorial Mosby 2ª edición 1993 pág. 1031-1053.
11. Jastreboff Pawel, J., Sasaki Clarence, T., "An Animal Model of Tinnitus: A Decade of Development" en *Am J Otol* 1994 ; 15(1): 19-27.
12. Campbell William, B. "Autacoides derivados de lípidos, eicosanoides y factor activador plaquetario" en Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* capítulo 24. Editorial Panamericana 8ª edición 1991 pág. 588-604.

13. Walt Robert, P., "Misoprostol for the Treatment of Peptic Ulcer and Antiinflammatory Drug-Induced Gastroduodenal Ulceration" *New Engl J Med* 1992; Nov 327 (22):1575-1580.
14. Lacy Charles, D., Armstrong Lora, L., "Misoprostol" *Drug Information Handbook*. Editorial Apha 2ª edición pág 632.
15. Konturek, S. J., Pawlik W. "Physiology and Pharmacology of Prostaglandins" *Dig. Dis. Sci.* 1986; 31 (1 Suppl 2): pág. 6s-19s.
16. Herting, R. L., Nissen, C. H., "Overview of Misoprostol Clinical Experience" *Dig. Dis. Sci.* 1986; 31 (2 Suppl 2): pág. 47s-54s.
17. Silverstein Fred, E., Graham David, Y., Senior John, R., Wyn Helen, D., Struthers Barbara, J., "Misoprostol Reduces Serious Gastrointestinal Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs" *Ann Inter Med* 1995 Aug 3 ; 123 (4): 241-249.
18. Karim A., "Pharmacokinetics of Diclofenac and Misoprostol when Administered Alone or as a Combination Product" *Drugs* 1993; 45 (1 Suppl 1):7-13.
19. Bond G. R., "Overdosage of Misoprostol in Pregnancy" *Am J Obst Gynecol* 1994; 171 (2):561-62.
20. Schleuning II Alexander, J., "Atención del paciente con tinnitus" *Clinicas Medicas de Norte America* 1991; 6: pág. 1307-1319.
21. House John, W., "Therapies for Tinnitus" *Am J Otol* 1989; 10(3): 163-165.
22. Josifovic Ceramic, B., Prasher D.K., Luxon L.M. "Tinnitus and Otoacoustic emissions" *Clin Otolaryngol* 1995; 20:92-200.
23. Murai Kazuo, Tyler Richard, S., Harker Lee, A., Stouffer James, L. "Review of Pharmacologic Treatment of "tinnitus" *Am J Otol* 1992; 13(5): 454-464
24. Hartigh Jan Den, Hilders Carina, G., Schoemaker Rik, C., Hulshof Jan H., Cohen Adam, F., Vermeij Pieter. "Tinnitus suppression by intravenous lidocaine in relation to its plasma concentration." *Clin Pharm Ther.* 1993 Oct ; 54 (4): 415-420.
25. Podoshin Ludwig, Milo Fradis, David Yacov, Ben., "Treatment of Tinnitus by intratympanic instillation of lignocaine (lidocaine) 2 per cent through ventilation tubes." *J Laryngol Otol* 1992; 106: 603-606.

26. Sullivan Mark, Katon Wayne, Russo Joan, Dobie Robert, Sakai Connie., "A Randomized Trial of Nortriptyline for Severe Chronic Tinnitus." *Arch Inter Med* 1993 Oct; 153: 2252-2259.
27. Briner Wayne, House John, O'Leary Michael. "Synthetic Prostaglandin E1 Misoprostol as a Treatment For Tinnitus." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993 ; 119 (6): 652-654.
28. Crinnion Cara, L., McCart Gary, M. "Misoprostol for Tinnitus" *Ann Pharm* 1995 July/Aug; 29: 782-784.
29. Newman Craig, W., Jacobson Gary, P., Spitzer Jaclyn, B. "Development of the Tinnitus Handicap Inventory" *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 143-148.
30. Holgers Kajsa-Mia, Axelsson Alf, Pringle Inger. "Ginkgo Biloba Extract for the Treatment of Tinnitus" *Audiology* 1994; 33: 85-92.
31. Denk Doris, M., Heinzl Harald., Franz Peter., Ehrenberger Klaus., "Caroverine in Tinnitus Treatment" *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997; 117: 825-830.
32. Hester T., Theilman Gary., Green William., Jones Raleigh, O., "Cyclandelate in the management of tinnitus: A randomized, placebo-controlled study" *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 329-332.
33. Rosenberg Seth, I., Silverstein Herbert, Rowan P., Olds Michael, J. "Effect of Melatonin on Tinnitus" *Laryngoscope* 1998; 108: 305-310.
34. Brzezinski Amnon "Melatonin in Humans" *N Engl J Med* 1997; 336: 186-195.
35. Johnson Robert, Griest Susan, Press Linda, Storter Kathy, Lentz Barbara " A Tinnitus Masking Program: Efficacy & Safety" *The Hearing Journal* 1989; 42(11): 18-25.
36. Ito Juichi, Sakakihara Junji "Tinnitus Suppression by Electrical Stimulation of the Cochlear Wall and by Cochlear Implantation" *Laryngoscope* 1994; 104: 752-754.
37. Moller Margareta, B., Moller Aager ., Jannetta Peter, J., Jho Hae Dong. "Vascular Decompression Surgery for Severe Tinnitus: Selection Criteria and Results" *Laryngoscope* 1993; 103: 421-430.
38. Foyt David, Sisti Michael, Wazen Jack, J. "Selective Cochlear Neurectomy for Debilitating Tinnitus" *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 568-570.
39. Fleiss Joseph, L. "Cálculo del Tamaño Muestral". *Statistical Methods for Rates and Proportions Rates and Proportions*. 2nd ed. John Wiley & Sons 1981.
40. SPSS para Windows [programa de computación]. Versión 7.0. Chicago (Ill): SPSS Inc; 1995.

XVII ANEXO

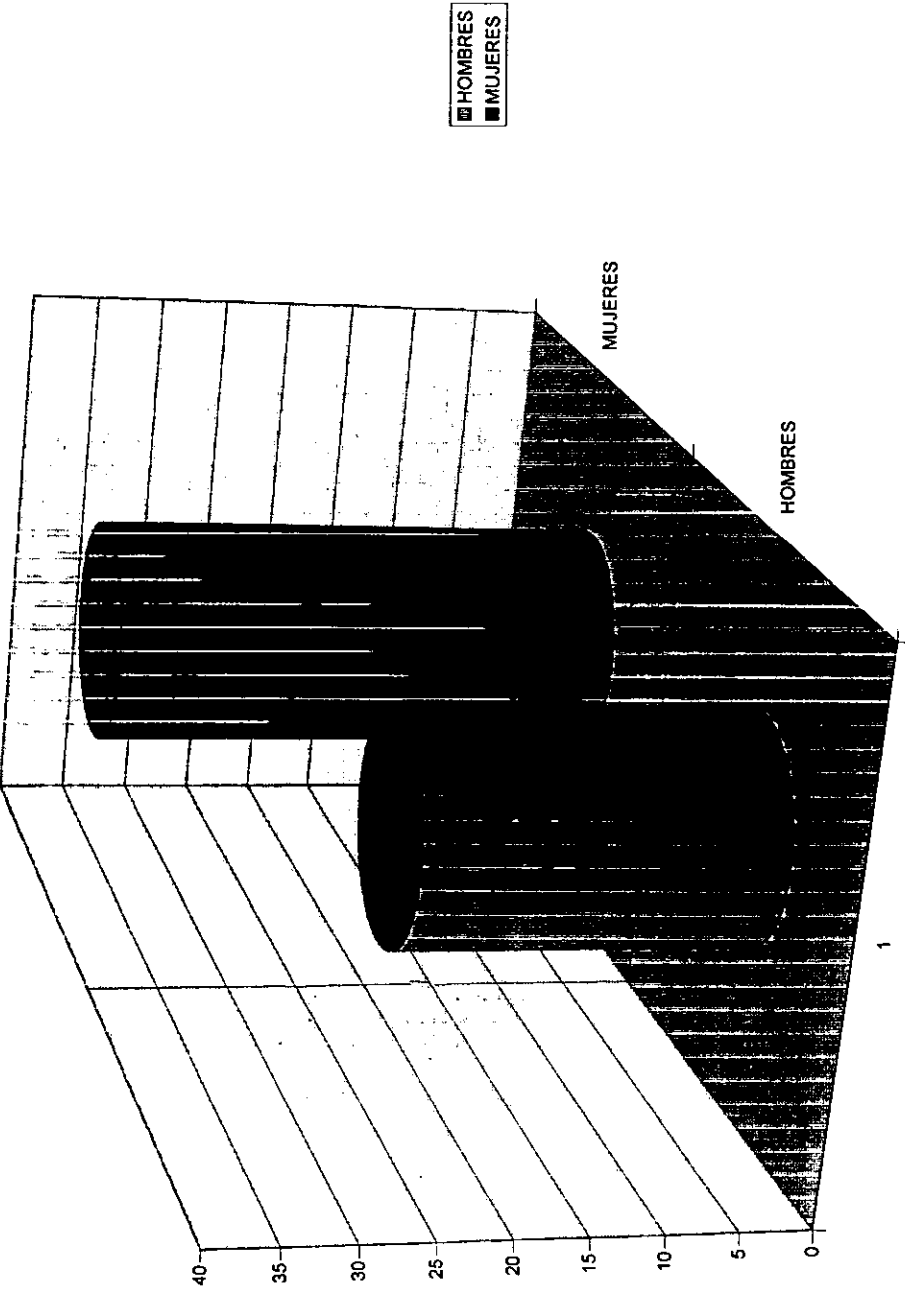
MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DE DISPERSION DE LOS DECIBELES

	Promedio	Mediana	Moda	Desviación Estandar
Decibeles Basales	11.048	10.0	5.00	7.8478
Decibeles 400 mcg	9.354	10.0	5.00	6.6827
Decibeles 800 mcg	6.693	5.0	5.00	6.2688

MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL Y DE DISPERSION DE LAS FRECUENCIAS

	Promedio	Mediana	Moda	Desviación Estandar
Frecuencias Basales	3.241	3.00	3.00	1.5007
Frecuencias 400 mcg	3.112	3.00	3.00	1.7283
Frecuencias 800 mcg	2.871	3.00	3.00	2.0445

Distribución por Sexo de los pacientes con Acúfeno



Respuesta en los Pacientes con Acufeno al Misoprostol

