

11233
16



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

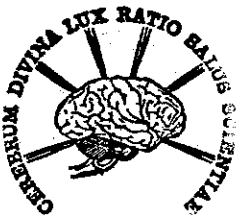
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA
" MANUEL VELASCO SUAREZ "
DEPARTAMENTO DE NEUROTOLOGIA

Dexametasona Intratimpánica en el Tratamiento de la
Enfermedad de Ménière Unilateral. Un Estudio Prospectivo,
Aleatorio, Doble Ciego, Placebo - Controlado.

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
SUB-ESPECIALISTA EN NEUROTOLOGIA
P R E S E N T A

DR. MARCO ANTONIO GARDUÑO ANAYA

TUTORES: DR. RAMON HINOJOSA GONZALEZ
DRA. HELOISA TOLEDO DE COUTHINO



MEXICO, D. F.

MARZO 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

Dexametasona Intratimpánica en el Tratamiento de la Enfermedad de Ménière Unilateral: Un Estudio Prospectivo, Aleatorio, Doble Ciego, Placebo-Controlado.

Autor : **Dr. Marco Antonio Garduño Anaya**
Residente de Segundo Año de la Subespecialidad de Neurología,
INNN

Tutores: **Dr. Ramón Hinojosa González**
Médico Adscrito al Servicio de Neurología, INNN

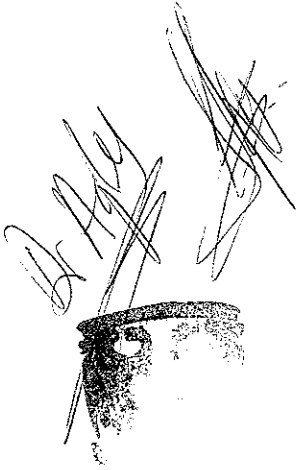
Dra. Heloísa Toledo de Couthino
Médico Adscrito al Servicio de Neurología, INNN

Coautores: **Dr. Carlo Pane Pianese**
Jefe del Servicio de Neurología, INNN

Dr. C. Camilo Ríos Castañeda
Director de Investigación, INNN

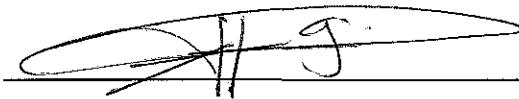


Dr. Carlo Pane Pianese
Jefe del Servicio de Neurología, INNN



Dra. Heloísa Toledo de Couthino
Médico Adscrito al Servicio de Neurología, INNN

DIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM



Dr. Ramón Hinojosa González
Médico Adscrito al Servicio de Neurología, INNN



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROLOGÍA
DIRECCION GENERAL



Dra. Teresa Corona Vázquez
Directora de Enseñanza, INNN



Dr. Marco Antonio Garduño Anaya
Residente de Segundo Año de la Subespecialidad de Neurología, INNN

ad astra per aspera

DEDICATORIA

ESTE PROYECTO QUIERO DEDICARLO EN SU TOTALIDAD A REINA, POR SU AMOR, COMPRENSION Y APOYO INCESANTES. AGRADEZCO SU PRESENCIA EN MI VIDA, EN MIS PLANES, EN MIS METAS Y EN NUESTROS LOGROS. A ELLA, MI INFINITO AMOR.

GRACIAS ARANTXA POR DARME TU ESPONTANEIDAD ALEGRE, QUE HACE QUE MIS SENTIDOS ALERTEN LA MIRIADA DE SENSACIONES DEL COSMOS MISMO, Y ATERRICEN LA FORTUNA DE TU TACTO CONMIGO, AQUÍ Y AHORA. POR REPRESENTAR *EL QUID* DE LA VIDA MISMA, DE MI PROPIA VIDA.

AGRADECIMIENTOS

A ISABEL Y EDUARDO POR OBSEQUIARME CON DOS REGALOS ETERNOS :
LA VIDA PARA PODER SER Y LA EDUCACION PARA PODER LLEGAR.

A EDUARDO, MI HERMANO, POR SER MI *ALTER EGO*.

A BERTHA, ALEXA, ALEIDA Y LAYLA POR COMPLETAR EL CIRCULO FAMILIAR.

ESTOY PARTICULARMENTE AGRADECIDO CON CARLO PANE POR LA OPORTUNIDAD DE FORMARME COMO SUBESPECIALISTA EN SU SERVICIO ; SU PACIENCIA AL ENSEÑARME EN LA SALA DE QUIROFANO, SU TOLERANCIA A LAS DEMANDAS PERSONALISIMAS QUE CONTINUAMENTE LE SOLICITABA, Y SU CALIDEZ PERSONAL GENUINA SON CARACTERISTICAS PROPIAS DE SU SER Y UN EJEMPLO A SEGUIR DE TODOS LOS QUE TENEMOS LA FORTUNA DE CONTAR CON SU AMISTAD.

A LOS PACIENTES, A MI INSTITUTO, A MI UNIVERSIDAD.

INDICE

ANTECEDENTES	7
INTRODUCCION	10
HIPOTESIS	18
OBJETIVOS	19
VARIABLES	20
MATERIAL Y METODO	21
CRITERIOS	30
RESULTADOS	31
DISCUSION	57
CONCLUSIONES	64
BIBLIOGRAFIA	66
ANEXO	74

ANTECEDENTES

La enfermedad de Ménière es un desorden del oído interno caracterizado por vértigo episódico, acúfeno, hipoacusia fluctuante y plenitud aural. Entidad nosológica descrita por Prosper Ménière en 1861 en un artículo histórico publicado en la Gaceta Médica de París y que presentó ante la Academia Imperial de Medicina, donde describe el hallazgo de un exudado hemorrágico en los canales semicirculares de una joven quien fallece después de haber presentado vértigo, vómito, acúfeno e hipoacusia por un desorden laberíntico (1,3). La incidencia de la enfermedad de Ménière es aproximadamente 1% y afecta todas las edades. Típicamente, sin embargo, afecta personas adultas y tiene una alta prevalencia en mujeres. La enfermedad es habitualmente unilateral, pero existe un 30% de posibilidades de presentar la enfermedad en forma bilateral (51). La enfermedad de Ménière tiene aún una patofisiología poco entendida, los primeros intentos por discernirla fueron realizados por Knapp en 1871 y Portmann en 1926, siendo en 1938 cuando Hallpike realiza una confirmación histopatológica evidenciándose un laberinto membranoso dilatado o una hidropesía endolinfática (2). Se han estudiado varios factores o insultos hacia el oído interno que promueven la enfermedad de Ménière como son afecciones metabólicas, traumáticas o infecciosas, sin embargo la evidencia clínica y de laboratorio reciente indica que es una enfermedad mediada inmunológicamente del saco endolinfático, de la stria vascularis y del

ligamento espiral, habitualmente asociado a un saco endolinfático pequeño, fuera de su lugar y disfuncional (37). Hasta el momento actual no existe tratamiento idóneo para la enfermedad de Ménière, varias modalidades terapéuticas han demostrado su valía en la evolución de los síntomas cocleares y vestibulares, desde la utilización de diuréticos y aminoglucósidos hasta los eventos quirúrgicos como la laberintectomía transcanal, la descompresión, apertura y/o canalización del saco endolinfático y la neurectomía vestibular. También se han empleado inmunomoduladores como la ciclofosfamida y el metotrexate con relativo éxito.

Es reconocido que desde la descripción de McCabe en 1979 (5) de la hipoacusia autoinmune se especuló sobre un origen mediado inmunológicamente de la hidropesía endolinfática, más aún Brookes en 1986 describió altos niveles de complejos inmunes circulantes en la enfermedad de Ménière en el 54% de 66 pacientes comparado con el 2.6% de controles (6). Derebery en 1991 reporta complejos inmunes circulantes en niveles significativos contra antígenos del oído interno en el 96% de 30 pacientes comparado con controles (7). Alleman et al. en otro estudio solo reportó complejos inmunes circulantes que reaccionaron contra tejido humano de saco endolinfático en 10% de 30 pacientes con enfermedad de Ménière, derivándose de este trabajo la postulación que aunque los complejos inmunes circulantes sean prevalentes, representan una inducción externa (viral, alérgica, traumática) mas que un fenómeno autoinmune, a pesar del origen de la respuesta inmune inicial (8).

Atlas en 1998 demostró la presencia de anticuerpos contra las proteínas bovinas de oído interno 68 kD y 42 a 45 kD en suero de pacientes con enfermedad de Ménière. Todos los 12 pacientes con enfermedad de Ménière bilateral y 16 de 24 pacientes con enfermedad de Ménière unilateral tuvieron los anticuerpos, comparados con solo 4 pacientes de 44 sujetos controles normales quienes tenían los anticuerpos (20).

A pesar del origen de la respuesta inmune inicial, la evidencia de complejos inmunes circulantes orientó al uso de esteroides para tratar la enfermedad de Ménière, proponiéndose que la terapia intratimpánica evita los efectos secundarios asociados al esteroide sistémico, trata solo un oído y resulta en concentraciones mas altas de esteroides en el oído interno (9).

INTRODUCCION

La enfermedad de Ménière descrita a finales del siglo 19, es definida como el síndrome idiopático del hidrops endolinfático. La hidropesía laberíntica es el estado patofisiológico en el cual una distensión hidrópica del saco endolinfático ocurre, un estado que solamente puede ser demostrado por histopatología post mortem del hueso temporal. La expresión clínica de la hidropesía endolinfática compromete vértigo episódico espontáneo, hipoacusia habitualmente fluctuante, acúfeno con o sin plenitud aural (49). El tratamiento inicial consiste en una combinación de dieta restringida en sal y cafeína con un diurético y en ocasiones un vasodilatador. Cuando dicha terapéutica médica no controla el vértigo en los pacientes con enfermedad de Ménière, se considera el realizar el abordaje quirúrgico menos invasivo y destructivo para control de dicho síntoma, siendo la descompresión del saco endolinfático el procedimiento quirúrgico más ampliamente utilizado. Como las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Ménière se presentan en forma unilateral aproximadamente en el 80% de los pacientes, se ha dado por consecuencia la búsqueda de una alternativa de tratamiento orientada específicamente al oído enfermo. Aunque la evidencia también sugiere que la patofisiología de algunos caso de la enfermedad de Ménière sea de naturaleza autoinmune, el mecanismo exacto de la reacción inmune aún no ha sido elucidado. En 1980, Rask-

Anderson y Stahle reportaron que el saco endolinfático y el tejido adyacente contiene linfocitos y macrófagos capaces de despertar una respuesta inmune (31). Wackym et al. realizaron estudios histológicos elocuentes de saco endolinfático fresco en especímenes de autopsia, demostrando numerosos vasos sanguíneos fenestrados, múltiples células capaces de fagocitosis y varias clases de linfocitos T (32). Lo que ha implicado al saco endolinfático como un lugar de actividad inmune. Harris et al. ha presentado evidencia convincente del papel del saco endolinfático y la barrera hemato-laberíntica en la patofisiología del hidrops endolinfático mediado inmunológicamente (33).

Al ser descritos complejos inmunes circulantes en pacientes con enfermedad de Ménière, así como receptores de esteroides específicos en el oído interno y al evidenciarse cambios histológicos en la stria vascularis por corticoesteroides (10) se empezaron a emplear esteroides en forma sistémica para tratar de impactar en la evolución de los síntomas cocleares y vestibulares de la enfermedad de Ménière, consecuentemente se instilaron esteroides en la cavidad timpánica del oído afectado, evitando con ello la posible complicación sistémica de su uso.

Los esteroides utilizados en el tratamiento de las condiciones patológicas del oído interno son típicamente análogos sintéticos de glucocorticoides, quienes actúan con receptores específicos a proteínas en el órgano blanco para regular la expresión de genes con respuesta a corticoesteroides. Esta acción sirve para regular la actividad de varias proteínas en el ambiente celular produciendo efectos en la función celular identificables. Los esteroides tienen un amplio margen de efectos en muchos órganos y sistemas e incluyen alteraciones en el

metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos; mantenimiento de un balance de líquidos y electrolitos; y preservación de una función normal de los sistemas cardiovascular, inmunológico, renal, músculo-esquelético, endocrinológico y nervioso. En forma específica los corticoesteroides inhiben la liberación de factores vasoactivos y quimioactivos, suprimen la secreción de enzimas lipolíticas y proteolíticas y decrecientan la extravasación de leucocitos en zonas de daño. Actúan inhibiendo el factor de estimulación de colonias granulocíticas/monocíticas, el interferon-gamma, las interleucinas y el factor de necrosis tumoral alfa. Es toda esta combinación de efectos las que están involucradas en el mecanismo terapéutico de los esteroides en algunas condiciones patológicas cocleares y vestibulares (18,34). El uso racional del tratamiento local solo en el oído enfermo se sustentó además en el conocimiento de la capacidad semipermeable de la ventana redonda, ya que abrió la posibilidad de que al instilar un medicamento en la cavidad timpánica, este pase por pinocitosis y difusión simple hacia la perilinfa y de ahí al neuroepitelio coclear y vestibular.

La fisiología de la ventana redonda ha sido ampliamente estudiada y su permeabilidad radica en la morfología de su membrana que consta de tres capas: una externa que contiene células cuboidales con uniones fuertes, una capa intermedia con tejido conectivo con abundantes vasos linfáticos y sanguíneos y una capa interna con células escamosas con vesículas micropinocíticas. La difusión de moléculas a través de la membrana de la ventana redonda es esencialmente por pinocitosis donde en la capa externa las vesículas micropinocíticas formadas son transportadas del tejido conectivo por medio de vasos linfáticos y

sanguíneos, cruzando la capa interna para difundirse hacia a la perilinfa (9).

Otras rutas de entrada del medicamento instilado en la cavidad timpánica hacia la perilinfa incluyen el ligamento anular de la ventana oval, las pequeñas lagunas en la pared ósea que rodea al oído interno y los vasos linfáticos y sanguíneos (30). Silverstein en 1997 denota que en 30 oídos, de 30 pacientes con enfermedad de Ménière que iban a ser sometidos a perfusión de dexametasona o gentamicina, no operados, existió una apertura completa de la ventana redonda en 21 pacientes (70%), obstrucción parcial en 6 pacientes (20%) y una cubierta de mucosa sobre toda la membrana de la ventana redonda se encontró en 3 pacientes (10%) (11). Los estudios han demostrado que la membrana de la ventana redonda es altamente permeable a drogas y químicos que son de bajo peso molecular (menos de 1000 kilodaltones) (52).

En el presente trabajo nos referiremos al término terapia intratimpánica, que proponemos como el más adecuado, a aquella terapia que comprende la instilación de un medicamento a través de la membrana timpánica y que depositado en la cavidad timpánica se difunde hacia la perilinfa, basado en la siguiente terminología (4,12):

intra-. Forma prefija del lat. *intra*, dentro de.

trans-. Forma prefija del lat. *trans*, allende, al otro lado, a través de, a la otra parte de.

timpánico (del lat. *tympanicus*). Adj. Relativo o perteneciente al tímpano.

tímpano (del lat. *tympanum*, y éste del gr. *týmpanon*). Caja timpánica o del tambor, oído medio. Menos correctamente, membrana timpánica.

Por ende el denominar terapia transtimpánica es incorrecto ya que denota una instilación a través de la caja timpánica, y no de la membrana timpánica como se cree habitualmente.

Itoh y Sakata en 1991 demostraron en 61 pacientes con enfermedad de Ménière que la inyección intratimpánica de dexametasona semanal por cinco semanas consecutivas mejoró el vértigo en un 78% y el acúfeno en un 74% (13). Shea y Ge (16) trataron 28 pacientes con enfermedad de Ménière con dexametasona por vía intravenosa a razón de 16 mg en 4 horas, por vía oral 0.25 mg diarios por un mes e intratimpánicamente a través de dos perforaciones en la membrana timpánica con laser, con el afán de interactuar con los receptores de glucocorticoides en el núcleo vestibular y asegurar que una alta concentración de esteroides alcance el saco endolinfático, observando una mejoría del vértigo en el 96.4%, de la plenitud aural en un 89.3 %, de la hipoacusia en un 67.9% y del acúfeno en un 82.1%. Shea después reporta en un seguimiento a dos años de 48 pacientes con enfermedad de Ménière una mejoría de 35% en audición, 76% con control del vértigo y un 58% sin cambios auditivos (22). Arriaga (10) estudió 21 oídos de 19 pacientes con enfermedad de Ménière a quienes les practicaba a través de una timpanotomía exploradora, lisis de adherencias y colocaba gelfoam en el nicho de la

ventana redonda, al final llenaba la cavidad timpánica con dexametasona, el autor determinó el éxito en base a la mejoría de la hipoacusia denotando que solo el 33% mejoraron y 20 % empeoraron.

Yang y Song en el 2000 denotaron que la aplicación intratimpánica de varios inmunosupresores, incluyendo a la dexametasona, no suprimieron los infiltrados inflamatorios del oído interno o la hipoacusia inducida (23).

Silverstein y Choo en 1996 en un reporte preliminar examinó los resultados de mejoría del 29% en la audición y del 47% del acúfeno de pacientes con enfermedad de Ménière utilizando dexametasona intratimpánica y endovenosa (24). Posteriormente el mismo Silverstein e

Isaacson en 1998 (2) realizaron un estudio doble ciego, aleatorio, prospectivo y cruzado con 20 pacientes con enfermedad de Ménière a quienes con anestesia tópica se les realizaba una timpanostomía asistida con laser, endoscopia de oído medio y se les colocaban a través de la perforación dexametasona o placebo por tres días. El seguimiento fue de un año y obtuvo un 40% de mejoría del acúfeno en la entrevista telefónica, 6.5% de mejoría en la audiometría tonal en promedio, 0.6% de mejoría en la logaudiometría en promedio demostrando que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Más recientemente Barrs en el 2001 demuestra una completa resolución del vértigo en 52% de 21 pacientes con enfermedad de Ménière a los 3 meses y del 43 % a los 6 meses, cuando instilaba dexametasona en la cavidad timpánica una vez a la semana por 4 semanas consecutivas (21).

Sennaroglu demostró en 2001 una mejoría de 72% en 24 pacientes con enfermedad de Ménière, a quienes se les instiló 5 gotas de dexametasona a través de un tubo de ventilación

colocado en el cuadrante posteroinferior, cada tercer día por tres meses consecutivos (26).

Hasta el momento no se ha evidenciado toxicidad con el uso de dexametasona intratimpánica, Shirwany (18) empleó 6 cuyos a quienes se les midió el flujo sanguíneo coclear con flujometría doppler con laser, potenciales evocados de tallo cerebral e histología después de la administración de dexametasona en la ventana redonda, observando un incremento en el flujo sanguíneo coclear en un 29.26% sostenido durante una hora, sin existir cambios deletéreos histológicos ni cambios significativos en la sensibilidad auditiva.

El diagnóstico de la enfermedad de Ménière esta basado primariamente en la historia clínica y la presencia de una audiometría de patrón típico fluctuante de tonos graves, y continua siendo el estándar de medición objetiva de la evolución de la enfermedad (51). La electrococleografía y la electronistagmografía son útiles en determinar el estado del oído enfermo y en el detectar una hidropesía en el oído contralateral. La electrococleografía se ha usado por mas de 20 años para identificar disfunción del oído interno (determinación de umbral auditivo, detección de fistula perilinfática y en la prueba de glicerol) , en la última década, la electrococleografía ha sido principalmente aplicada en el diagnóstico de la hidropesía endolinfática. La electrococleografía mide el potencial evocado coclear por la estimulación acústica cuando se coloca un electrodo activo cerca de la ventana redonda de la cóclea. Tres potenciales son de interés: el potencial de acción, la microfonía cóclear y el potencial de suma. El potencial de acción es la suma algebraíca de los potenciales de acción del ganglio espiral y el nervio coclear, La microfonía coclear es el potencial originado en las células ciliadas

internas que imitan el movimiento mecánico de la membrana basilar. A altas intensidades la membrana basilar vibra asimétricamente alrededor de su punto medio, el exceso de desplazamiento hacia la escala timpánica produce una componente de corriente directa constante, el potencial de suma. En el oído hidrópico, la membrana basilar se distiende hacia la escala timpánica y esto quizá explique la razón del alargamiento del potencial de suma. Muchos investigadores están de acuerdo que cambios específicos en el potencial de acción y en el potencial de suma, así como en la razón de potencial de suma/potencial de acción, están correlacionados con la presencia de hidrops endolinfático (50). Basado en un estudio de meta análisis y en los criterios de clasificación obtenidos de estadística multivariable, Wuyts (50) propone que una razón de potencial de suma/potencial de acción mayor de 0.35 utilizando electrocolegrafía transtimpánica o mayor de 0.42 en electrocolegrafía extratimpánica, es indicativo de hidropesía.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA

No existe diferencia en la presentación de los síntomas de vértigo, acúfeno e hipoacusia con la aplicación de dexametasona intratimpánica en pacientes con enfermedad de Ménière unilateral.

HIPOTESIS ALTERNA

Existe diferencia en la presentación de los síntomas de vértigo, acúfeno e hipoacusia con la aplicación de dexametasona intratimpánica en pacientes con enfermedad de Ménière unilateral.

OBJETIVOS

Objetivo general

Observar los cambios en la audición, acúfeno y vértigo en los pacientes tratados con dexametasona intratimpánica y compararlos con grupo control.

Objetivos específicos

1. Medir los cambios audiométricos de los pacientes tratados con dexametasona o placebo y compararlos.
2. Evaluar los cambios clínicos en el acúfeno de los pacientes tratados con dexametasona o placebo, a través de un inventario, una evaluación subjetiva del propio paciente y acufenometría y compararlos.
3. Cuantificar los cambios electronistagmográficos y electrococleográficos de los pacientes tratados con dexametasona o placebo y compararlos.
4. Determinar los cambios clínicos en el vértigo de los pacientes tratados con dexametasona o placebo, a través de un inventario y de una evaluación subjetiva del propio paciente.
5. Crear un marco de referencia para validar el tratamiento con dexametasona como un paso obligado en el algoritmo de la terapéutica de la enfermedad de Ménière.

VARIABLES

Variables dependientes

Promedio de crisis vertiginosas por mes

Promedio de tonos puros en dB

Porcentaje de captación fonémica

Nivel funcional

Clase post tratamiento de la enfermedad de Ménière

Etapa inicial de la enfermedad de Ménière

Grado de severidad del acúfeno

Mejoría subjetiva del vértigo

Mejoría subjetiva del acúfeno

Mejoría subjetiva de la hipoacusia

Variables independientes

Tratamiento con dexametasona

Tratamiento con placebo

Variables de control

Sexo

Edad

Oído afectado

Mililitros instilados

Estado basal del paciente

MATERIAL Y METODOS

Diseño del Estudio

Se realizó un estudio doble ciego, prospectivo donde se instiló dexametasona o solución salina en forma aleatoria a 22 pacientes con enfermedad de Ménière definitiva unilateral . El presente trabajo se llevo a cabo en el Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Para considerar a un paciente con enfermedad de Ménière definitiva debía contar con las siguientes condiciones, de acuerdo a las normas planteadas por el Comité de Audición y Equilibrio de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (19) :

- a) dos o más episodios espontáneos de vértigo de 20 minutos de duración o más
- b) documentación audiométrica de hipoacusia al menos en una ocasión
- c) acúfeno o plenitud ótica en el oído a tratar
- d) otras causas excluidas

También el paciente tenía que pertenecer a la etapa III, de acuerdo a la clasificación de Shea (35), que se describe a continuación :

- (I) : Acúfeno, plenitud aural e hipoacusia en tonos bajos fluctuante
- (II) : Igual que (I) más crisis vertiginosas
- (III) : Hipoacusia en todas las frecuencias con pobre discriminación , plenitud aural, crisis vertiginosas y acúfeno son los principales síntomas. Puede o no tener fluctuación sobre todo en la logaudiometría.
- (IV) : Sin vértigo. La hipoacusia, la plenitud aural y el acúfeno han empeorado
- (V) : Sin vértigo. Es menor la plenitud aural y acúfeno. La hipoacusia es peor. Desequilibrio, especialmente en la oscuridad.

Una vez detectado el paciente con enfermedad de Ménière definitiva se objetivizó el diagnóstico con estudios de audiometría tonal con acufenometría, logaudiometría, impedanciometría y reflejos estapediales, electronistagmografía, electrococleografía extratimpánica, potenciales evocados auditivos, perfil tiroideo y de lípidos, biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, anticuerpos anti núcleo, anticuerpos antitreponema, velocidad de sedimentación globular, factor reumatoide, proteína c reactiva, antistreptolisinas, resonancia

magnética de fosa posterior y tomografía computada de oído y mastoides. Se estableció una entrevista con el paciente para informar el objetivo del estudio, una vez consentido por escrito (ver anexo) la participación del paciente en el estudio se realizaron los inventarios de discapacidad de acúfeno y de vértigo. Así mismo se establecía el número de Etapa al cual pertenecía el paciente con enfermedad de Ménière definitiva utilizando la audiometría con peor desempeño en el intervalo de 6 meses previos a la terapia intratimpánica, misma que fue usada como basal en la evaluación para determinar los resultados en la audición de la terapia intratimpánica. Dicha etapificación fue de acuerdo a las normas planteadas por el Comité de Audición y Equilibrio de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (19) :

Etapa	Promedio tonos puros (dB)
1	Igual o menor de 25
2	21 --- 40
3	41 --- 70
4	Mayor a 70

Después de etapificar al paciente, este era sometido en forma aleatoria a la terapia intratimpánica.

Protocolo de inyección intratimpánica

El procedimiento se realizó en el consultorio con un microscopio estándar. Se colocó al paciente en decubito lateral supino con el oído enfermo a instilar hacia arriba, bajo visión microscópica se colocó crema de prilocaína al 2.5 % con xilocaína al 2.5% en el cuadrante anterosuperior de la membrana timpánica con el fin de permitir el máximo llenado de la cavidad timpánica, después de 10 minutos se retira el excedente de la crema anestésica y se inyectó en el área más anterior y superior de la membrana timpánica dexametasona a dosis de 4mg/ml o solución salina fisiológica hacia la cavidad timpánica utilizando una jeringa de 3 ml. con un angiocat No. 22. Ni el paciente ni el médico tratante conocían el contenido de la inyección. Todos los pacientes fueron tratados por el autor principal del presente estudio. Se pidió al paciente que no deglutiera su saliva, para ello se le proporcionaban pañuelos desechables, que no hablara y que respirara suavemente durante una hora en la misma posición supina, con el fin de mantener el mayor tiempo posible la solución inyectada en el oído medio. Al final de la hora el paciente se egresaba sin ninguna restricción y se le informaba que podía hacer su vida cotidiana normal. El mismo procedimiento se repitió en la misma forma por 4 días consecutivos más.

Se utilizó una escala verbal análoga para documentar la molestia de la infiltración a través de la membrana timpánica. Durante el procedimiento de infiltración intratimpánica se definieron dos momentos en los que nos interesó cuantificar la molestia: la punción y la instilación.

Datos Colectados

Al mes y cada 6 meses posteriores de haber tratado al paciente se documentaban de nuevo los inventarios de discapacidad para acúfeno y vértigo, así como audiometría tonal con acufenometría, logaudiometría, impedanciometría, reflejos estapediales, electronistagmografía y electrococleografía.

Criterios de éxito

CONTROL DEL VERTIGO

En el presente estudio proponemos la Escala de Mejoría Vestibular (EMV) como una nueva forma para clasificar el porcentaje de mejoría del número de crisis vertiginosas después de la terapia intratimpánica con el fin de determinar el grado de control alcanzado. En esta escala se define el tipo de control del vértigo de acuerdo al porcentaje de mejoría de la Función vestibular (FV) definida como el número promedio de crisis vertiginosas por mes en el intervalo de tiempo de seguimiento estimado:

EMV	Tipo de control	Mejoría Función Vestibular
1	Completo	100 %
2	Substancial	76 a 99%
3	Moderado	51 a 75%
4	Limitado	26 a 50%
5	Insignificante	1 a 25%
6	Sin cambios	0 %
7	Sin control	PEOR

Definiremos como criterio de mejoría satisfactoria del vértigo a los pacientes cuya mejoría de la función vestibular incluya los tipos de control completo o substancial.

La clase obtenida por el paciente se obtenía luego de haber dividido el promedio de crisis vertiginosas por mes por un lapso de 6 meses posteriores al tratamiento entre el promedio de crisis vertiginosas por mes en un lapso de 6 meses previos al tratamiento por 100, catalogándose como exitoso cuando el paciente pertenecía a la clase A de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello(18).

El nivel funcional es una escala de 6 puntos en la cual el valor numérico 1 equivale a la ausencia de efecto del vértigo en las actividades del paciente y el número 2 equivale a vértigo presente pero sin restricciones

ni cambios de planes en la actividad habitual del paciente, ambos parámetros fueron considerados exitosos cuando el paciente se catalogaba en uno de ellos.

Se aplicó el Inventario de Discapacidad en Vértigo (29) a los pacientes obteniéndose un puntaje entre 0 y 100, tomando como éxito terapéutico cuando alcanzaba un índice numérico entre 0 y 20.

Nuestros tiempos de reporte difieren de los sugeridos por la Academia Americana para reportar al mes y completar los 6 meses de seguimiento post tratamiento, para fines de la presente tesis.

RESULTADOS EN LA AUDICION

La evaluación auditiva consistió en el promedio de tonos puros en la audiometría tonal en las frecuencias de 500, 1000, 2000 y 4000 Hz y el promedio de captación fonémica en la logaudiometría. Se consideraron cambios significativos si había 10 dB o más de diferencia en la audiometría tonal o un 15% o más en la captación fonémica en la logaudiometría. Para completar los 6 meses de seguimiento se utilizó la audiometría con peor desempeño en los 6 meses anteriores a la terapia intratimpánica comparada con la audiometría con el peor desempeño en los 6 meses posteriores a la inyección intratimpánica, modificando los criterios de reporte de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (19), para los fines de tiempo de la presente tesis.

RESULTADOS EN EL ACUFENO

Se aplicó la Guía para graduar la Severidad del Acúfeno (27) según el puntaje obtenido al emplear el Inventario de Discapacidad del Acúfeno (28) obteniéndose las siguientes categorías:

GRADO	SEVERIDAD	INVENTARIO DE DISCAPACIDAD DEL ACUFENO
1	LEVE	0 – 16
2	MEDIO	18 – 36
3	MODERADO	38 – 56
4	SEVERO	56 – 100
5	CATASTROFICO	56 – 100

El resultado se consideraba exitoso cuando al paciente se le catalogaba en el grado 1 o leve.

ELECTROCOCLEOGRAFIA

Se tomaba como ausencia de actividad hidrópica una relación PS/PA un índice numérico igual o menor a 30, mismo parametro que consideramos como éxito terapéutico.

Análisis Estadístico

Para cada variable se aplicó la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov para evaluar si la distribución era normal (acampanada) o no. Al resultar una distribución normal utilizabamos la prueba de t-student (prueba paramétrica) para comparar los grupos. Cuando la distribución no era normal utilizabamos la prueba Mann-Whitney (prueba no paramétrica) para comparar los grupos.

CRITERIOS

Criterios de inclusión

1. Ambos sexos
2. Mayores de 18 años
3. Enfermedad de Ménière unilateral DEFINITIVA
4. Pertenecer a la etapa 3 de Shea (35)
5. Falla de respuesta a la terapia convencional (restricción de sal, cafeína y empleo de diuréticos)

Criterios de no inclusión

1. Haber recibido tratamiento quirúrgico previo en el oído a tratar
2. Haber sido tratados con metotrexate previamente
3. Haber sido tratado con esteroides sistémicos o locales previamente
4. Presentar la enfermedad de Ménière atípica o incompleta
5. No haber aceptado participar en el estudio

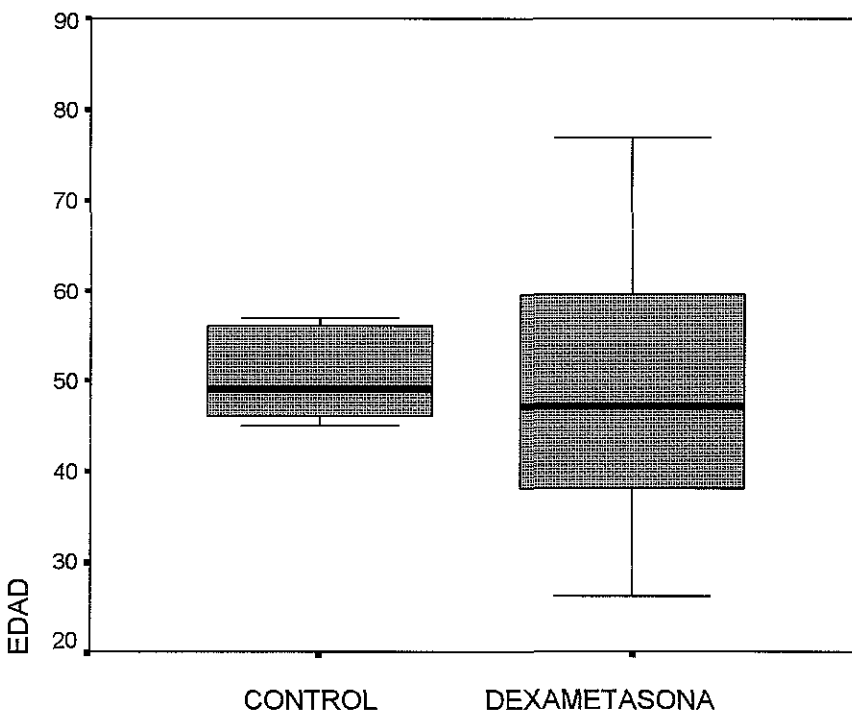
Criterios de exclusión

1. *Reacción adversa al medicamento*
2. Cualquier complicación, consecuencia del procedimiento de instilación
3. Abandono del estudio

RESULTADOS

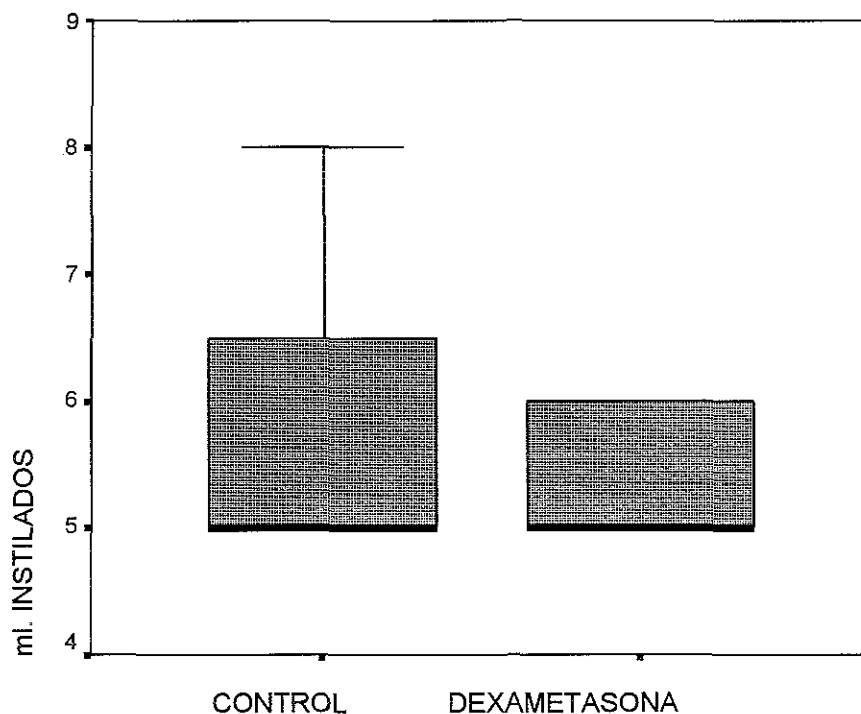
Se estudiaron 24 pacientes, 2 de los cuales no aceptaron su inclusión en el estudio. De los 22 restantes 6 pacientes (27%) fueron hombres y 16 mujeres (73%), la edad varió de 26 a 77 años con una media de 50 años y una mediana de 48 años, como se observa en el siguiente diagrama:

DIAGRAMA DE CAJA DE EDAD EN AÑOS CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



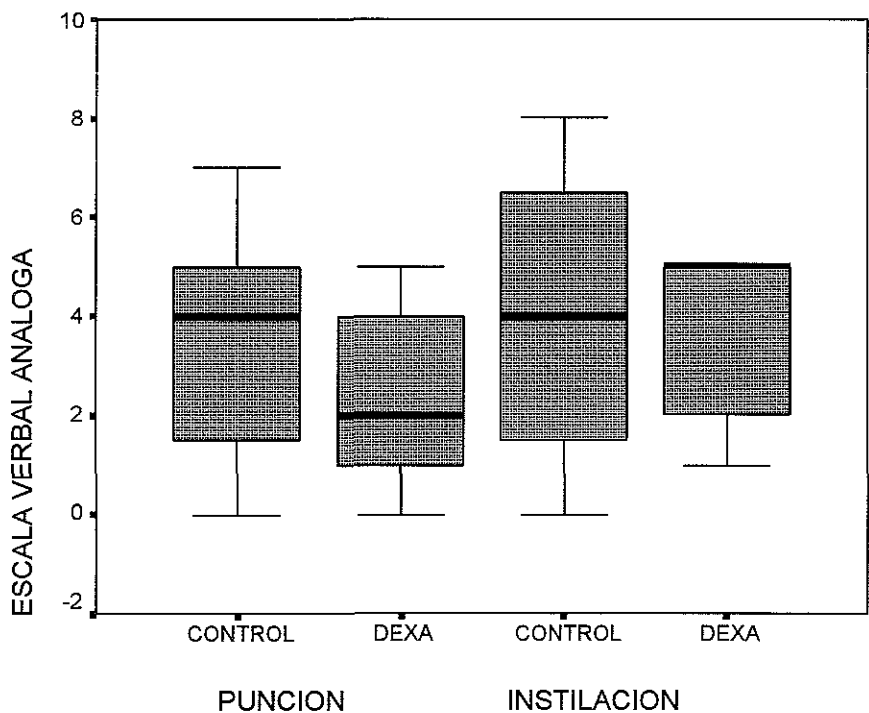
El oído afectado fue el izquierdo en 12 pacientes (55%) y el oído derecho en 10 pacientes (45%). 11 pacientes (50%) eran residentes del D.F., 4 pacientes (18%) eran residentes del Estado de México y los restantes 7 pacientes (32%) tenían su residencia en otro estado del interior del país. La cantidad de líquido infiltrada varió de 0.5 a 0.8 con una media de 0.5 cc, como se aprecia en el siguiente diagrama:

DIAGRAMA DE CAJA DE MILILITROS INSTILADOS CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



El dolor de la punción fue en 13 pacientes (60 %) reportado en la escala verbal análoga de 0 a 3 como ausente o mínimo y en 7 pacientes (32%) reportado en la escala verbal análoga de 4 a 6 como tolerable . El dolor de la instilación del medicamento fue en 7 pacientes (40%) reportado en la escala verbal análoga de 0 a 3 como ausente o mínimo y en 10 pacientes (45%) reportado en la escala verbal análoga de 4 a 6 como tolerable. La siguiente gráfica demuestra lo anterior:

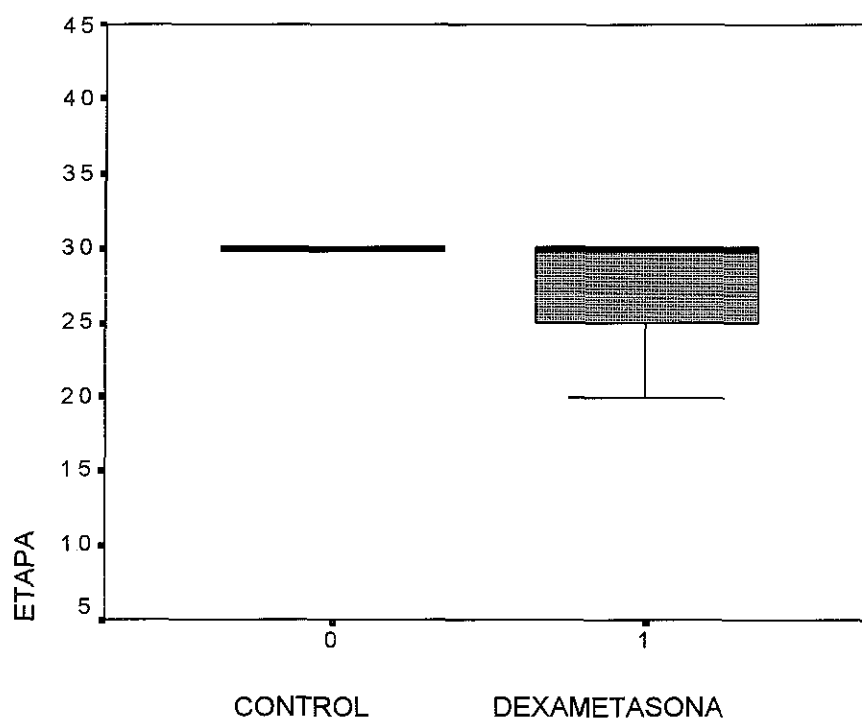
DIAGRAMA DE CAJA DE ESCALA VERBAL ANALOGA CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El seguimiento varió de 3 a 12 meses, en promedio 6 meses. La etapa a la que pertenecían los pacientes antes de iniciar la terapia intratimpánica fue en 14 de ellos (64%) clasificada como 3, en 4 pacientes (18%) etapa 2, en 3 enfermos (14%) etapa 4 y en un paciente (4%) clase 1, como se observa en la siguiente gráfica:

DIAGRAMA DE CAJA DE ETAPA INICIAL CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



Control del vértigo

ESCALA DE MEJORIA VESTIBULAR

Para el grupo con dexametasona, se obtuvo una EMV de 1 (control completo) en 9 pacientes (82%) y EMV 3 (control moderado) en un paciente (9%) al mes de seguimiento. Teniendo en general una mejoría satisfactoria del vértigo (EMV 1 Y 2) en 10 pacientes (91%)

A los seis meses de evolución se obtuvo una EMV 1 (control completo) en 6 pacientes (54%), EMV 2 (control substancial) en 3 pacientes (27%) y EMV 3 (control moderado) en 1 paciente (9%), obteniendo en general una mejoría satisfactoria del vértigo (EMV 1 Y 2) en 9 pacientes (81%).

Un paciente (9%) empeoró su función vestibular (EMV 7).

Para el grupo control, se obtuvo una EMV 1 (control completo) en 4 pacientes (36%), EMV 2 (control substancial) en 1 paciente (9%), EMV 6 (sin cambios) en 3 pacientes (27%) y EMV 7 (empeoramiento) en 3 pacientes (27%) al mes de seguimiento. Teniendo en general una mejoría satisfactoria del vértigo (EMV 1 Y 2) en 5 pacientes (45%).

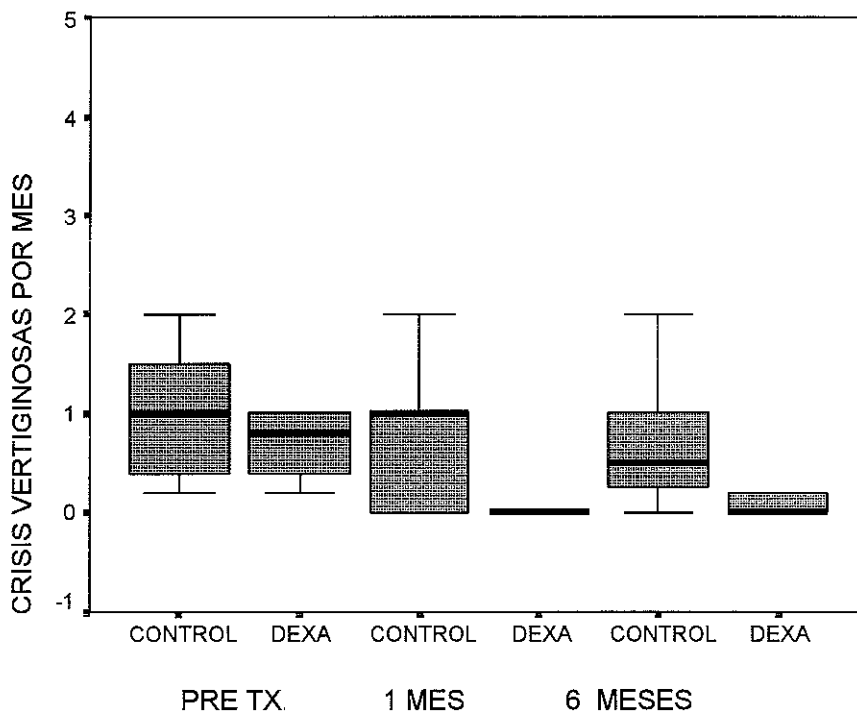
A los seis meses de evolución obtuvimos una EMV 1 (control completo) en 1 paciente (9%), EMV 2 (control substancial) en 1 paciente (9%), EMV 3 (control moderado) en 1 paciente (9%), EMV 4 (control limitado) en 3 pacientes (27%), EMV 6 (sin cambios) en 2 pacientes (18%) y EMV 7 en

3 pacientes (27%). Obteniendo una mejoría satisfactoria del vértigo (EMV 1 Y 2) en 2 pacientes (18%).

Al comparar ambos grupos se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.03$ y $p= 0.003$) al mes 1 y 6 post tratamiento.

Obsérvese la siguiente gráfica que demuestra la caída en el número de crisis vertiginosas en el grupo tratado con dexametasona:

DIAGRAMA DE CAJA DE NUMERO DE CRISIS VERTIGINOSAS EN PROMEDIO POR MES CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NIVEL FUNCIONAL

El nivel funcional en el grupo con dexametasona al mes de tratamiento se distribuyó de la siguiente forma 3 pacientes (27%) pertenecieron al nivel 1, 4 pacientes (36%) al nivel 2, 3 pacientes (27%) al nivel 3 y 1 paciente (9%) al nivel 4.

Observando un nivel funcional satisfactorio (niveles 1 y 2) en 7 pacientes (63%). Al comparar esta variable con la misma en el pretratamiento se obtuvo una mejoría del 55 %. A los 6 meses 5 pacientes (45%) pertenecieron al nivel 1 y 6 pacientes (54%) al nivel 2. Observando en general un nivel funcional satisfactorio (niveles 1 y 2) en los 11 pacientes (100%). Cuando se compara esta variable con la misma del pretratamiento se obtuvo una mejoría del 76%.

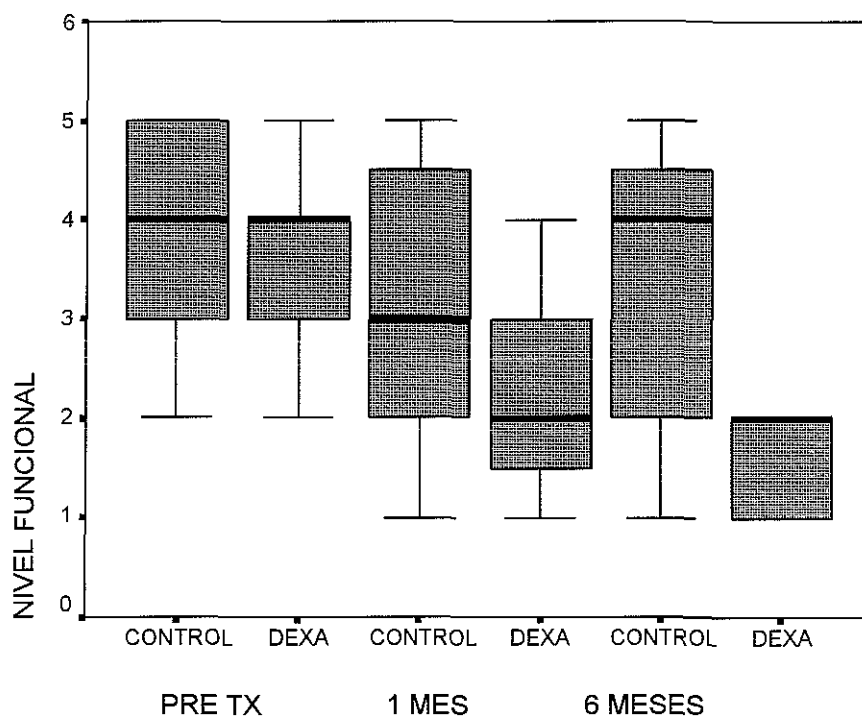
El nivel funcional en el grupo control al mes del tratamiento fueron 1 paciente (9%) en nivel 1, 3 pacientes (27%) en nivel 2, 3 pacientes (27%) en nivel 3, 1 paciente (9%) en nivel 4 y 3 pacientes (27%) en nivel 5. Observando un nivel funcional satisfactorio (niveles 1 y 2) en 4 pacientes (36%). Cuando se compara esta variable con la misma del pretratamiento se obtuvo una mejoría del 24%. Al mes 6 de tratamiento existieron 1 paciente (9%) en nivel 1, 3 pacientes (27%) en nivel 2, 1 paciente (9%) en nivel 3, 3 pacientes (27%) en nivel 4 y 3 pacientes (27%) en nivel 5. Observando en general un nivel funcional satisfactorio

(niveles 1 y 2) en 4 pacientes (36%). Cuando se compara esta variable con la homóloga basal se obtuvo una mejoría del 26%.

Al comparar ambos grupos se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.035$ y $p = 0.003$) al mes 1 y 6 post tratamiento.

El siguiente diagrama demuestra lo anteriormente citado:

DIAGRAMA DE CAJA DE NIVEL FUNCIONAL CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO

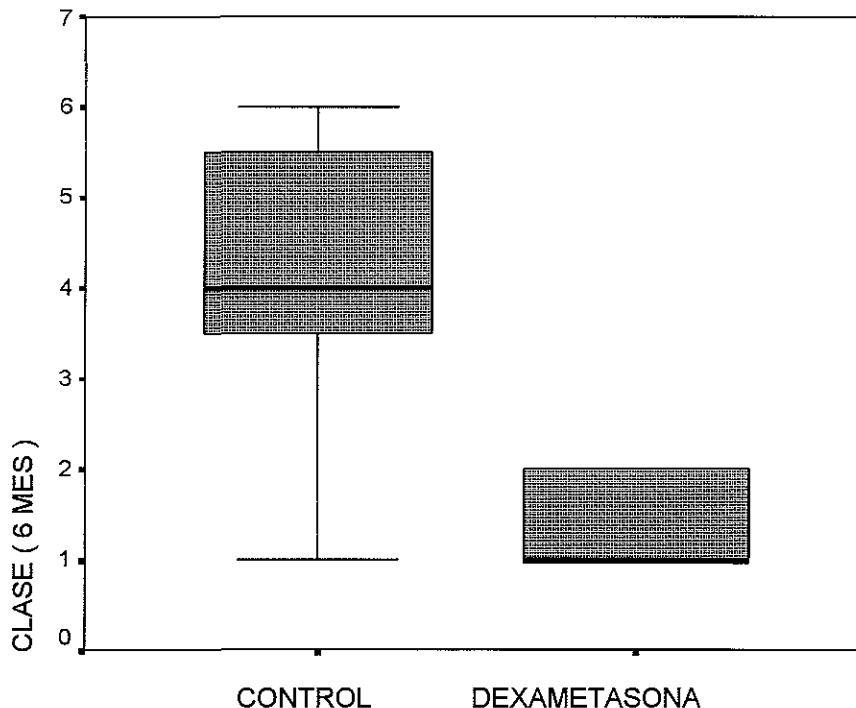


CLASE

En el grupo con dexametasona 6 pacientes (54%) pertenecieron a la clase A, 4 pacientes (36%) a la clase B. En el grupo control 1 paciente (9%) se incluyó en la clase A, 1 paciente (9%) en la clase B, 1 paciente (9%) en la clase C, 4 pacientes (36%) a la clase D, 1 paciente (9%) en la clase E y 3 pacientes (27%) a la clase F. Obteniendo una mejoría satisfactoria del vértigo (clase A) en 6 pacientes (54%) en el grupo con dexametasona y en 1 paciente (9%) en el grupo control.

Al comparar ambos grupos se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.003$) al mes 6 post tratamiento.

DIAGRAMA DE CAJA DE CLASE FUNCIONAL A LOS 6 MESES CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

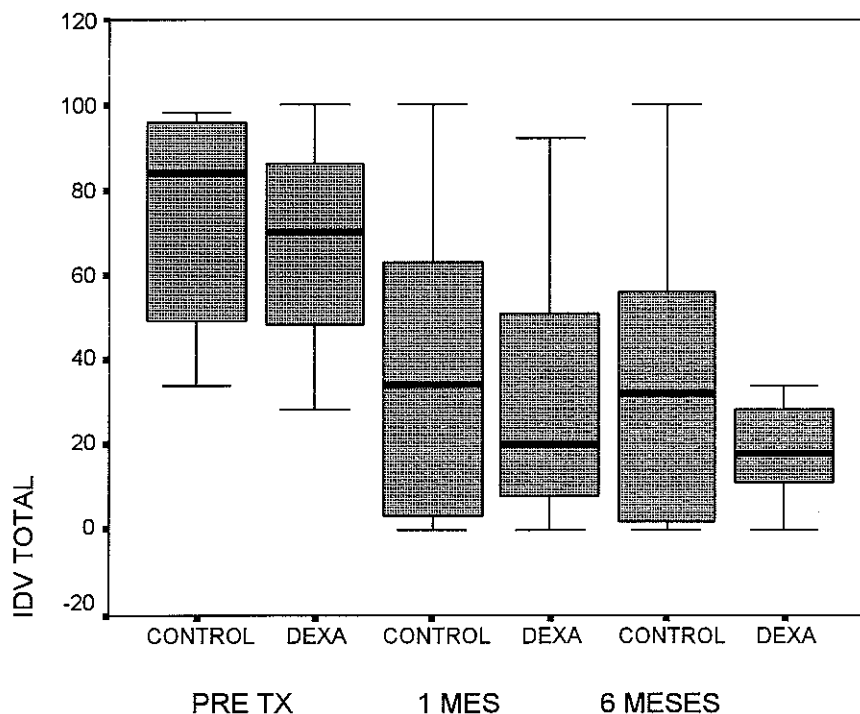
INVENTARIO DE DISCAPACIDAD DE VERTIGO

En el grupo con dexametasona se obtuvo un puntaje en promedio de 31 y de 20 al mes 1 y al mes 6 respectivamente, en comparación con la basal que fue de 69. La mejoría satisfactoria en general en el vértigo fue en 6 pacientes (54%) al 1 y 6 mes.

En el grupo control se obtuvo un puntaje en promedio de 40 y de 35 al mes 1 y al mes 6 respectivamente, en comparación con la basal que fue de 72. La mejoría satisfactoria en general en el vértigo fue en 4 pacientes (36%) y en 5 pacientes (45%) al 1 y 6 mes, como se observa en la gráfica.

Al comparar ambos grupos no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al mes 1 y 6 post tratamiento.

DIAGRAMA DE CAJA DE PUNTAJE OBTENIDO EN EL INVENTARIO DE DISCAPACIDAD DE VERTIGO CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



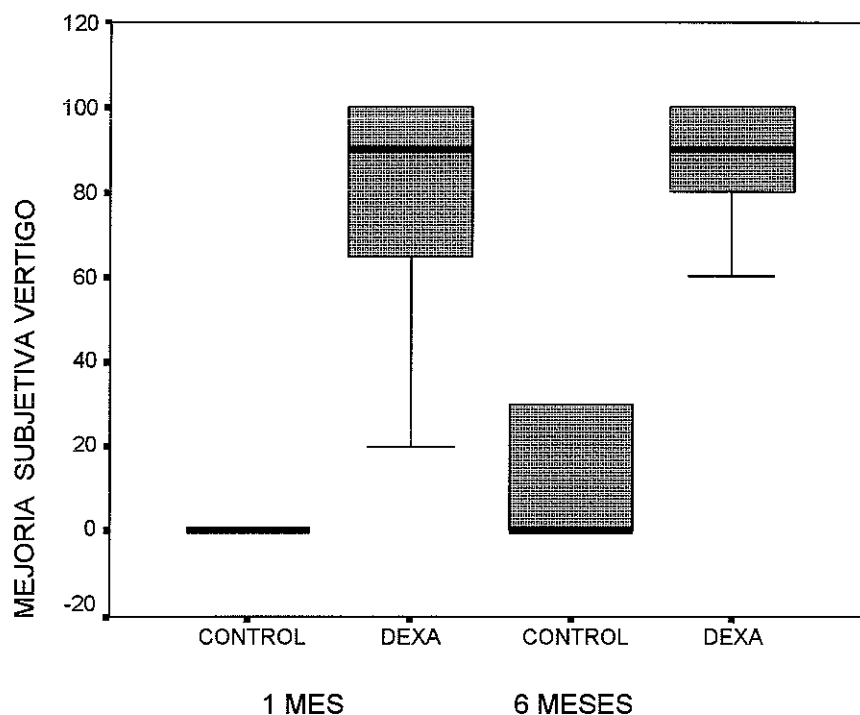
MEJORIA SUBJETIVA DEL VERTIGO

En el grupo con dexametasona los pacientes estimaron una mejoría subjetiva del vértigo de 74 y 80% en el período de 1 y 6 mes post tratamiento respectivamente, hecho que se aprecia significativamente en la gráfica.

En el grupo control los pacientes evaluaron una mejoría subjetiva del vértigo del 6 y 22% al mes 1 y 6 post tratamiento respectivamente.

Al comparar ambos grupos se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0001$ y $p = 0.001$) al mes 1 y 6 post tratamiento

DIAGRAMA DE CAJA DE MEJORIA SUBJETIVA DEL VERTIGO CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



Resultados en la audición

PROMEDIO TONAL PURO (dB)

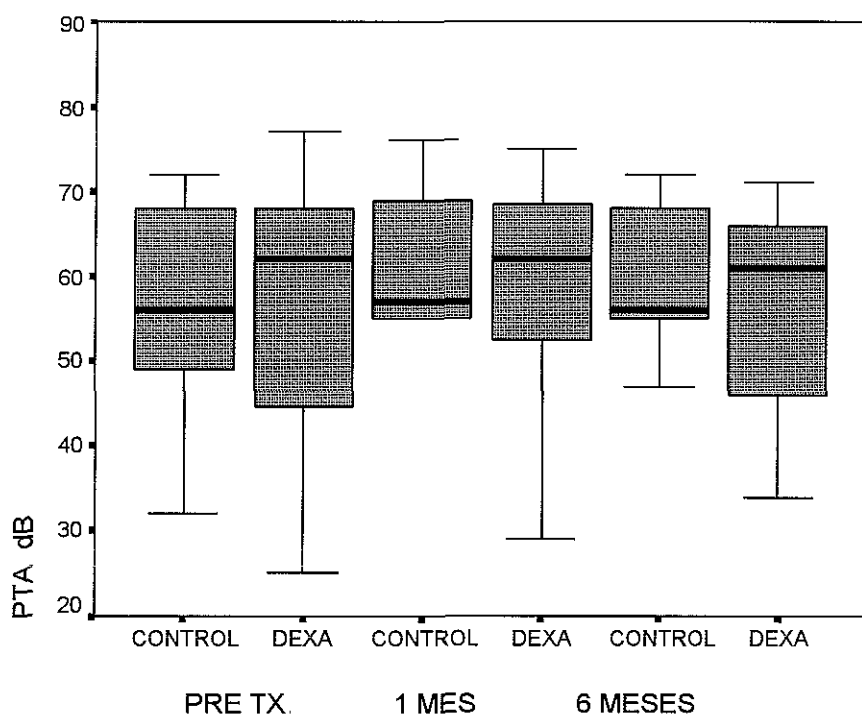
Para el grupo con dexametasona 1 paciente (9%) no presentó cambios, 6 pacientes (54%) mejoraron entre 1 a 9 dB, 1 paciente (9%) mejoró entre 10 a 19 dB y 3 pacientes (27%) empeoraron entre 1 y 9 dB al mes post tratamiento. A los 6 meses de seguimiento 1 paciente (9%) no presentó cambios, 4 pacientes(36%) mejoraron entre 1 a 9 dB, 1 paciente (9%) mejoró entre 10 a 19dB, 5 pacientes (55%) empeoraron entre 1 y 9 dB. La mejoría satisfactoria en general en la audición fue en 1 paciente (9%) al 1 y 6 mes.

En el grupo control, 7 pacientes (63%) mejoraron entre 1 a 9 dB, 1 paciente (9%) mejoró entre 10 a 19 dB y 3 pacientes (27%) empeoraron entre 1 a 9 dB al mes de seguimiento. A los 6 meses 3 pacientes (45%) mejoraron entre 1 a 9 dB, 2 pacientes (18%) mejoró entre 10 a 19 dB, 5 pacientes (45%) empeoraron entre 1 a 9 dB y 1 paciente (18%) empeoró entre 10 y 19 dB. La mejoría satisfactoria en general en decibelios del promedio de tonos puros fue en 1 paciente (9%) al 1 y 6 mes.

Al comparar ambos grupos no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al mes 1 y 6 post tratamiento.

En la siguiente gráfica se demuestra lo comentado con anterioridad:

DIAGRAMA DE CAJA DE PROMEDIO DE TONOS PUROS EN Db CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PORCENTAJE DE CAPTACION FONEMICA

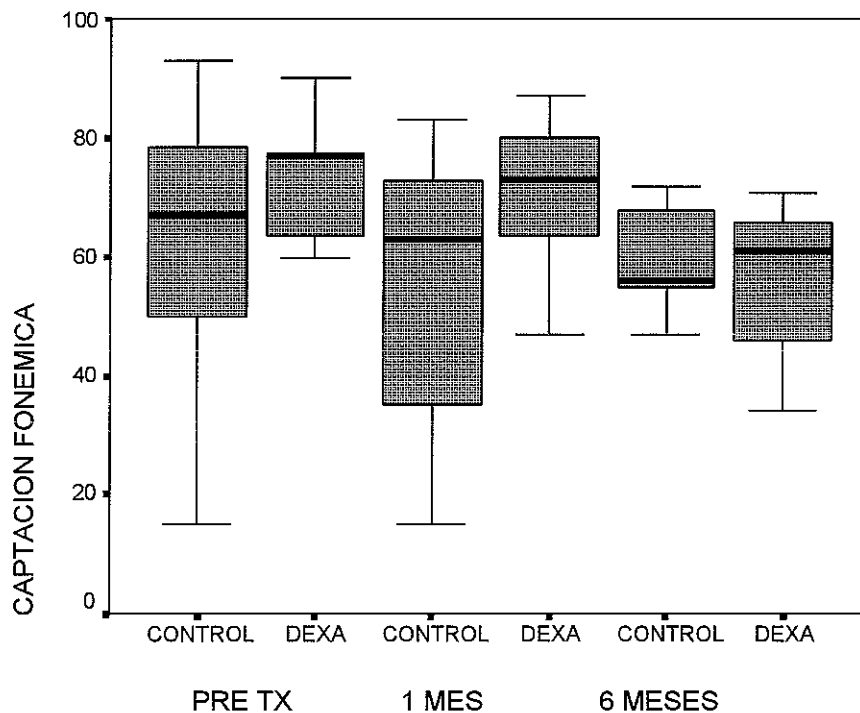
En el grupo con dexametasona 1 paciente (9%) se mantuvo sin cambios, 5 pacientes (45%) mejoraron entre 1 y 14% y 5 (45%) pacientes empeoraron entre 1 y 14% al 1 mes de seguimiento. A los 6 meses 2 pacientes (18%) se mantuvieron sin cambios, 2 pacientes (18%) mejoraron entre 1 a 14%, 1 paciente (9%) mejoró entre 15 a 29%, 5 pacientes (45%) empeoraron entre 1 a 14% y 1 paciente (9%) empeoró entre 15 a 29 dB. La mejoría significativa en general del porcentaje de captación fonémica fue en solo en 1 paciente (9%) en el mes 6 post tratamiento.

En el grupo control 3 pacientes (27%) permanecieron sin cambios, 1 paciente (9%) mejoró entre 1 a 14%, 2 pacientes (18%) mejoraron entre 15 a 29%, 2 pacientes (18%) empeoraron entre 1 a 14% y 3 pacientes(27%) empeoraron entre 15 a 29% al mes de evolución. A los 6 meses 4 pacientes (36%) mejoraron entre 1 a 14% y 1 mes del tratamiento. A los 6 meses 4 pacientes (36%) mejoraron entre 1 a 14%, 1 paciente (9%) mejoró entre 15 a 29%, 2 pacientes (18%) empeoraron de 1 a 14% y 4 pacientes (36%) empeoraron de 15 a 29%. La mejoría significativa en general del porcentaje de captación fonémica fue en 2 pacientes (18%) al 1 mes de tratamiento y s en 1 paciente (9%) en el mes 6 post tratamiento.

Al comparar ambos grupos se obtuvo una diferencia no estadísticamente significativa de $p= 0.37$ al mes 1 y no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al mes 6 post tratamiento.

El gráfico que evidencia lo anterior es el siguiente:

DIAGRAMA DE CAJA DE CAPTACION FONEMICA CONTRA GRUPOS DE CONTROL



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

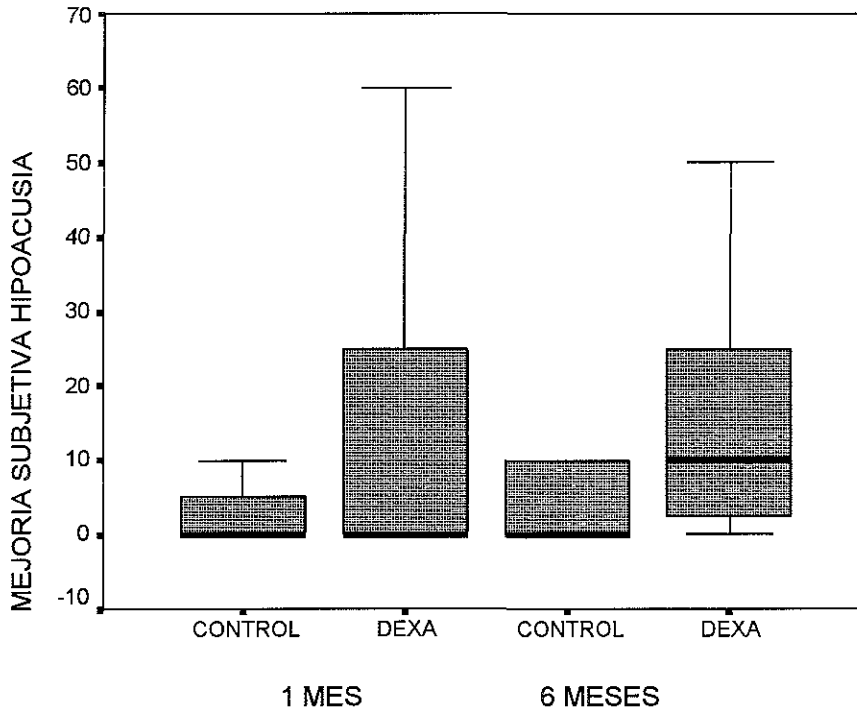
MEJORIA SUBJETIVA DE LA AUDICION

En el grupo con dexametasona los pacientes estimaron una mejoría subjetiva de la audición de 14 y 13% en el período de 1 y 6 mes post tratamiento respectivamente, como se aprecia en el gráfico.

En el grupo control los pacientes evaluaron una mejoría subjetiva de la audición del 7 y 10% al mes 1 y 6 post tratamiento respectivamente.

Al comparar ambos grupos no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al mes 1 y 6 post tratamiento.

DIAGRAMA DE CAJA DE MEJORIA SUBJETIVA DE HIPOACUSIA CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados del acúfeno

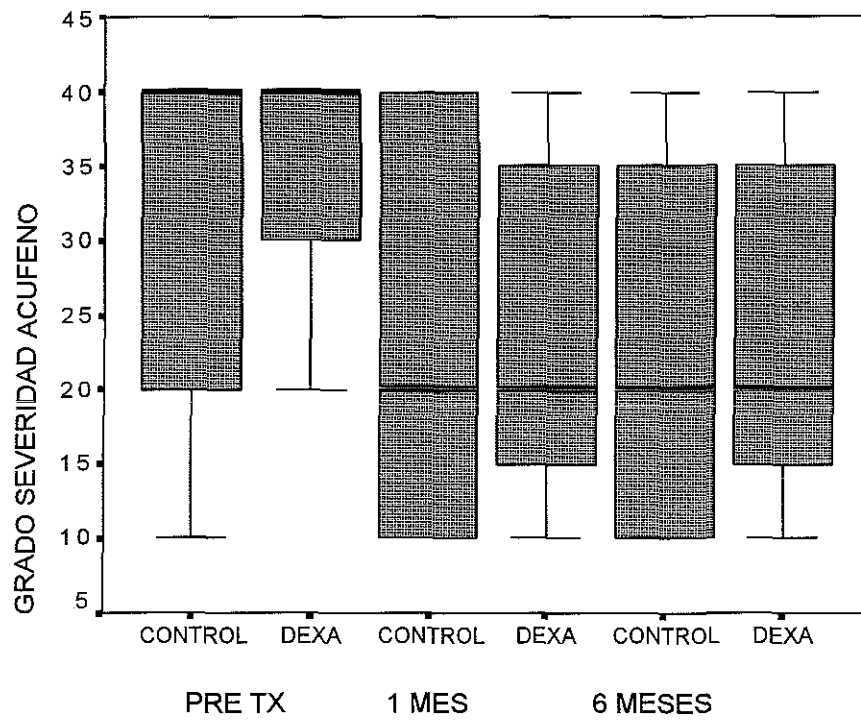
En el grupo con dexametasona 3 pacientes (27%) tenían un acúfeno leve, 3 pacientes (27%) un acúfeno medio, 2 pacientes (18%) un acufeno moderado y 3 pacientes (27%) un acúfeno severo, al mes del tratamiento. A los 6 meses no existieron cambios. La mejoría significativa en general del acúfeno (grado 1 o leve) fue en 3 pacientes (27%) en el mes 1 y 6 post tratamiento. Cuando se compara esta variable con la misma del pretratamiento se obtuvo una mejoría del 38% en el mes 1 y 6 después del tratamiento.

En el grupo control 5 pacientes (45%) tenían un acúfeno leve, 1 paciente (9%) acúfeno medio, 1 paciente (9%) acúfeno moderado y 4 pacientes (36%) acúfeno severo, al mes de tratamiento. A los 6 meses no hubo cambios. La mejoría significativa en general del acúfeno (grado 1 o leve) fue en 5 pacientes (45%) en el mes 1 y 6 post tratamiento. Cuando se compara esta variable con la misma del pretratamiento se obtuvo una mejoría del 39% en el mes 1 y 6 después del tratamiento.

Al comparar ambos grupos no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al mes 1 y 6 post tratamiento.

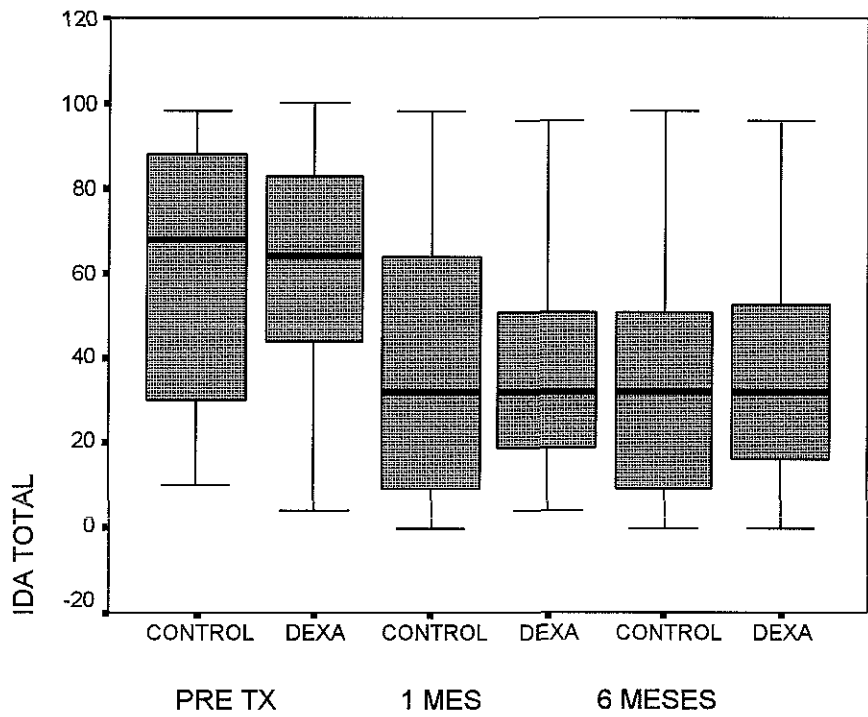
Los siguientes gráficos evidencian el puntaje de el Inventario de Discapacidad de Acúfeno y su correspondencia en la Guía de Severidad del Acúfeno:

DIAGRAMA DE CAJA DE GRADO DE SEVERIDAD DE ACUFENO CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAGRAMA DE CAJA DE PUNTAJE DEL INVENTARIO DE DISCAPACIDAD DE ACUFENO CONTRA GRUPOS DE CONTROL



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

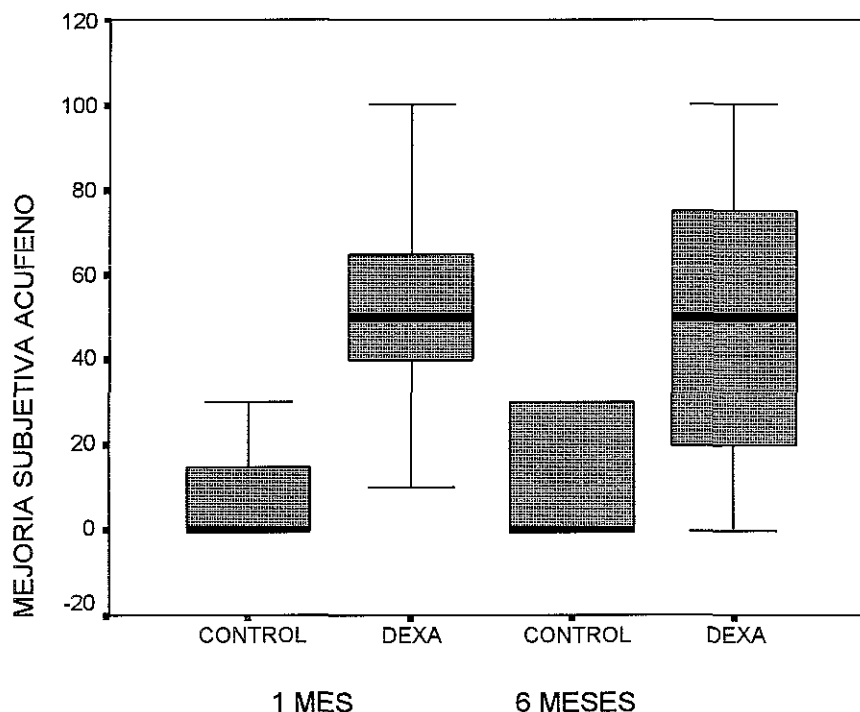
MEJORIA SUBJETIVA DEL ACUFENO

En el grupo con dexametasona los pacientes estimaron una mejoría subjetiva del acúfeno de 50 y 42% en el período de 1 y 6 mes post tratamiento respectivamente. Observéese el gráfico aquí expuesto.

En el grupo control los pacientes evaluaron una mejoría subjetiva del acúfeno del 12 y 13% al mes 1 y 6 post tratamiento respectivamente.

Al comparar ambos grupos se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.004$ y $p = 0.005$) al mes 1 y 6 post tratamiento

DIAGRAMA DE CAJA DE MEJORIA SUBJETIVA DEL ACUFENO CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados Electrocoeleografía

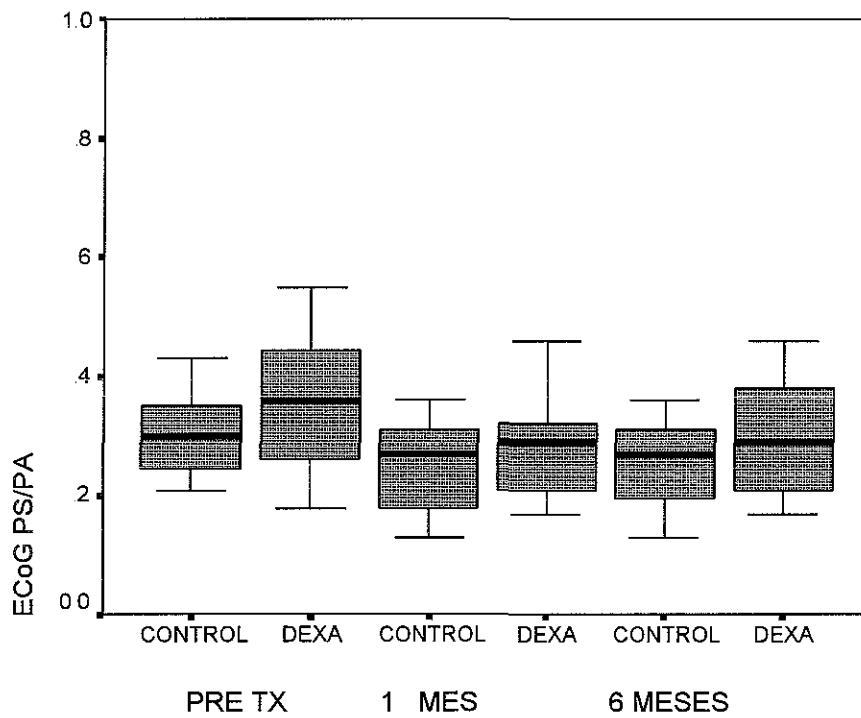
En el grupo con dexametasona se obtuvo en promedio una relación PS/PA de 0.28 y de 0.30 al mes 1 y 6 respectivamente, la basal fue de 0.36. La mejoría satisfactoria en general en la electrocoeleografía (relacion PS/PA menor o igual de 0.30) fue en 7 pacientes (64%) y en 6 pacientes (54%) al 1 y 6 mes respectivamente, tomando en cuenta que 4 pacientes (36%) presentaban una electrocoeleografía basal igual o menor a 0.30

En el grupo control se obtuvo una relación PS/PA en promedio de 0.32 y de 0.27 al mes 1 y 6 respectivamente, la basal fue de 0.33. La mejoría satisfactoria en general en la electrocoeleografía (relacion PS/PA menor o igual de 0.30) fue en 8 pacientes (72%) al 1 y 6 mes respectivamente, tomando en cuenta que 6 pacientes (54%) presentaban una electrocoeleografía basal igual o menor a 0.30.

Al comparar ambos grupos no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al mes 1 y 6 post tratamiento.

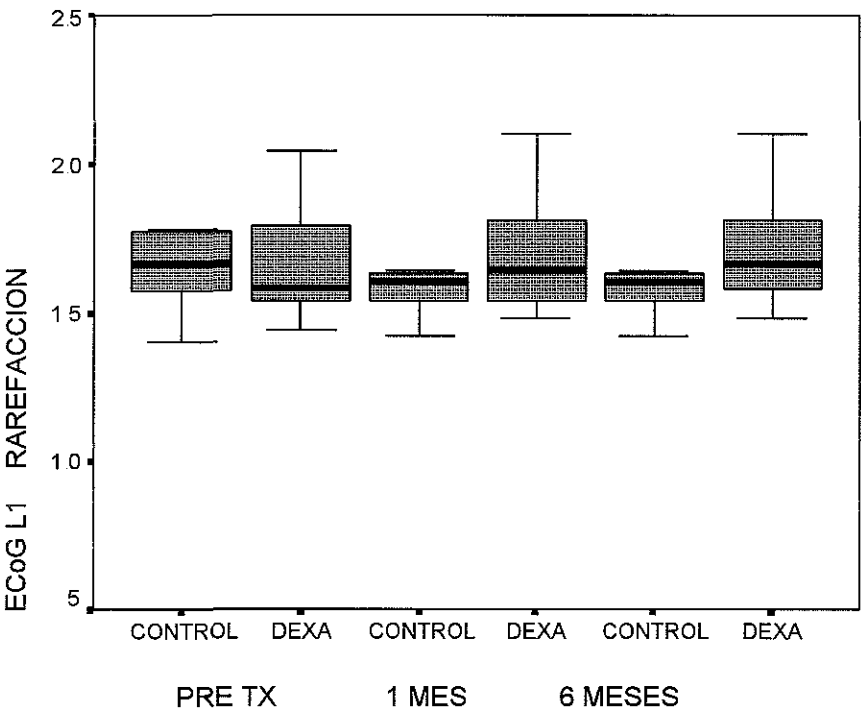
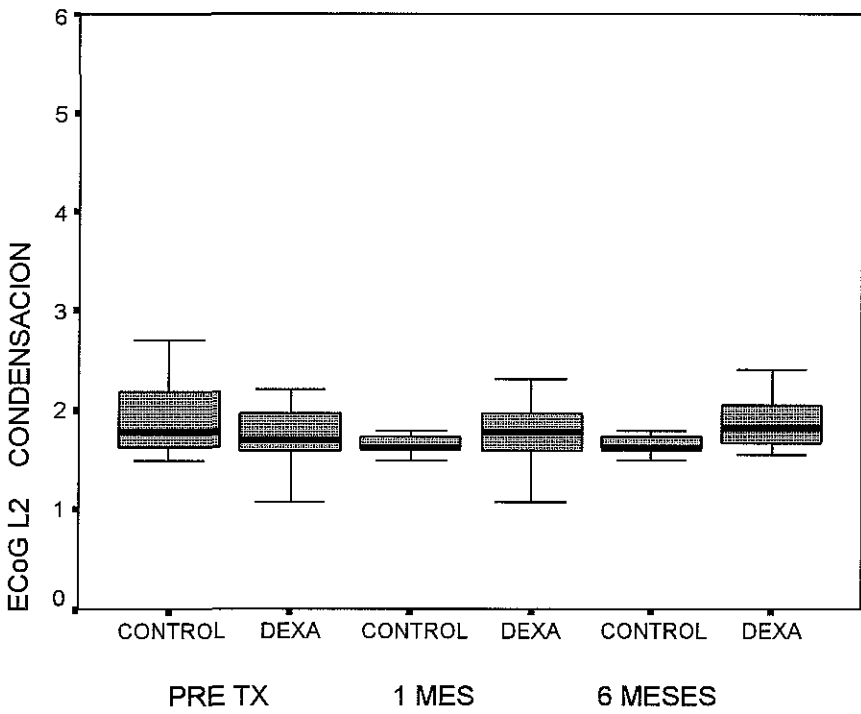
Las siguientes gráficas demuestran que no se obtuvo diferencias entre los grupos de tratamientos, y aún presentandolos como componentes aislados, L1 o L2:

DIAGRAMA DE CAJA DE RESULTADOS DE ELECTROCOCLEOGRAFIA CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAGRAMAS DE CAJA DE COMPONENTE L1 o L2 DE LA ELECTROCOCLEOGRAFIA
 CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN
 FALLA DE ORIGEN

Electronistagmografía

En el grupo con dexametasona el promedio de hipoexcitabilidad del oído afectado expresado en porcentaje en los tiempos basal, 1 mes y 6 mes fueron 40, 28 y 28 respectivamente.

En el grupo control el promedio de hipoexcitabilidad del oído afectado expresado en porcentaje en las tomas basal, 1 mes y 6 mes fueron de 31, 30 y 30. El siguiente gráfico demuestra lo expuesto anteriormente.

Al comparar ambos grupos no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al mes 1 y 6 post tratamiento

DIAGRAMA DE CAJA DE PORCENTAJE DE HIPOEXCITABILIDAD EN LA ENG CONTRA GRUPOS DE TRATAMIENTO

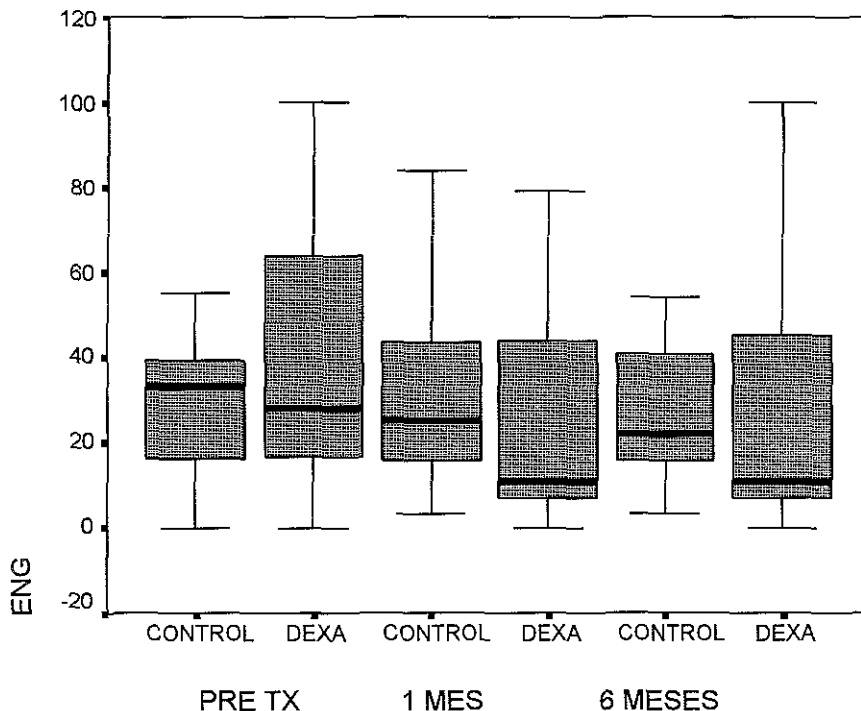


Imagen y laboratorio

La resonancia magnética fue normal en todos los pacientes.

Los Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC) fueron anormales en 6 pacientes (27%) de la totalidad de los pacientes estudiados. De estos pacientes 3 (50%) pertenecían al grupo con dexametasona y los otros 3 (50%) formaban parte del grupo control. De los 6 pacientes con anomalías en los PEATC la característica más frecuente observada fue la prolongación de la onda V mayor a 5.9 en 5 pacientes (83%) y la prolongación de la onda III mayor a 3.68 en 4 pacientes (66%).

En lo concerniente a laboratorio 6 pacientes (27%) del total de los 22 pacientes estudiados, tenían valores altos de triglicéridos, 12 pacientes (54%) presentaban índices elevados de colesterol, 4 pacientes (18%) presentaban hiperglucemia y solo 1 paciente (4%) presentaba anemia. De los 15 pacientes afectados en alguna prueba de laboratorio 2 pacientes (13%) tenían tres pruebas alteradas, 4 pacientes (27%) tenían 2 pruebas alteradas y los restantes 9 pacientes (60 %) una prueba alterada.

En el perfil inmunológico del total de los 22 pacientes se encontraron 8 pacientes con resultados positivos en las pruebas de antiestreptolisinas, factor reumatoide, proteína c reactiva y velocidad de sedimentación globular, 5 de ellos (63%) tenían dos pruebas alteradas y los 3 restantes (37%) una prueba alterada. Las antiestreptolisinas fueron positivas en 4 pacientes (18%), el factor reumatoide resultó positivo en 2 pacientes (9%), la proteína c reactiva se encontró positiva en 4 pacientes (18%) y

la velocidad de sedimentación globular fue positiva en 4 pacientes (18%). Los anticuerpos anti núcleo y anticuerpos antitreponema, así como elisa para HIV fueron en todos los pacientes negativos.

El perfil tiroideo resulto compatible con hipotiroidismo en 8 (36%) pacientes del total de 22.

DISCUSION

La enfermedad de Ménière es un desorden complejo del oído interno, caracterizado por hipoacusia, acúfeno y vértigo, además de plenitud auricular. Se sabe que el origen de dicha sintomatología está causada por una hidropesía endolinfática, aunque cabe aclarar que no todos los pacientes con hidropesía endolinfática presentan enfermedad de Ménière. La hidropesía endolinfática en la enfermedad de Ménière es causada por un saco endolinfático pequeño, poco desarrollado y malfuncionante, ubicado anormalmente desde el nacimiento infiriendo entonces que es un desorden congénito del saco endolinfático (36). Este saco endolinfático mal ubicado se asocia con una apertura externa del acueducto vestibular pequeña y anteromedial (37). La enfermedad de Ménière usualmente empieza y es más severa en un oído, pero con el tiempo el otro oído puede llegar a estar comprometido (38). Yamamoto (37) encontró que el acueducto vestibular en el otro oído era también pequeño, pero no tanto como en el oído afectado. Moffat (39) encontró que el oído no afectado producía una electrococleografía anormal en el 35 % de los pacientes, sin manifestaciones sintomatológicas o signos de enfermedad de Ménière.

Se necesita un insulto inmune, viral, metabólico o de otro tipo para crear un disturbio en el oído interno que altere el balance entre la cóclea, donde la endolinfa se produce, y el saco endolinfático, donde la mayoría se absorbe. La predisposición hereditaria de la enfermedad de Ménière con una infección viral y la resultante respuesta inmune durante la etapa

activa de la enfermedad, explica el caracter de la fluctuación en la hipoacusia y su respuesta a la dexametasona .

La endolinfa se mueve desde la cóclea, donde es producida, hasta el saco endolinfático, donde se absorbe por un gradiente osmótico, mas que una diferencia de gradiente de presión hidroestática. Este gradiente osmótico se debe al hialuronato y a la hialuronidasa producidas en la porción rugosa del saco endolinfático. Es en esta porción rugosa donde las grandes moléculas de hialuronato se rompen en pequeñas moléculas de hialuronato por la enzima hialuronidasa para así incrementar la presión osmótica del saco endolinfático. La porción extraósea del saco endolinfático es un reservorio para el almacenamiento del exceso de hialuronato además de su actividad de la absorción de la endolinfa(40). Todos nuestros pacientes fueron clasificados como enfermedad de Ménière definitiva y en etapa 3 de la clasificación de Shea (35), haciendo un grupo realmente muy homogéneo en el cual se compararon varias variables.

La electrococcleografía es una de los potenciales evocados útiles en la evaluación de la función auditiva. En general, la onda del potencial de acción compuesto es más amplia y el potencial negativo de suma se agranda en relación a la amplitud del potencial de acción compuesto. En la electrococcleografía es sabido que la elevación en la negatividad del potencial de suma es atribuída a la depresión de la membrana basilar por la hidropesía endolinfática y es proporcional. La literatura ubica a la electrococcleografía como una prueba indispensable para medir la extensión de la hidropesía endolinfática, para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Ménière y evaluar los resultados del tratamiento(41). Sin embargo en nuestro resultados obtenidos llama la atención que aunque

se observó una mejoría estadísticamente significativa en el vértigo , no observamos cambios significativos en la electroencefalografía.

La terapia con esteroides en la enfermedad de Ménière tiene el sustento experimental de detección de complejos circulantes autoinmunes contra antígenos del oído interno (6,7,9,20), además de la evidencia de receptores para glucocorticoides en el laberinto y en la stria vascularis, presumiendo para estos receptores un papel en la regulación de la endolinfa y perilinfa (10,15) Parnes (14) demuestra que la hidrocortisona, dexametasona y metilprednisolona, aplicados en forma intratimpánica entran a la perilinfa a través de la ventana redonda en cuyos, y en un estudio ulterior el mismo Parnes (25) demuestra que los corticoesteroides, administrados tanto por vía sistémica como por vía intratimpánica, cruzan la barrera hematoencefálica y pueden ser detectados tanto en la perilinfa como en la endolinfa, además observa que la dexametasona, hidrocortisona y metilprednisolona alcanzan altas concentraciones en la perilinfa y en la endolinfa cuando se administran vía intratimpánica en comparación con la administración sistémica en un modelo experimental con cuyos. De estos medicamentos el autor determinó que la metilprednisolona tiene el mejor perfil de absorción. Chandrasekhar (9) demostró altas concentraciones en perilinfa de dexametasona después de una hora de la administración intratimpánica, cuando se comparó con la vía intravenosa en un modelo experimental con cuyos. Silverstein (24) documenta que en trabajos preliminares en donde se utilizaron esteroides intratimpánicos en pacientes con hipoacusia y acúfeno de varias causas demostraron mejoría del acúfeno en un 47% y de la hipoacusia en un 41%, denotándose interesantemente que el 60% de los pacientes que experimentaron mejoría tenían

enfermedad de Ménière. De los esteroides empleados se prefiere la dexametasona por su bajo peso molecular y su alta liposolubilidad.

En cuanto al vértigo nuestros resultados fueron muy alentadores, ya que con dosis de 4mg/ml obtuvimos una mejoría completa o substancial, de acuerdo a nuestra Escala de Mejoría Vestibular en 81%, sin recurrir a colocar tubo de ventilación o realizar colgajo timpanomeatal. En comparación con los estudios clínicos de la literatura que reportan una mejoría del vértigo en los siguientes porcentajes : Sennaroglu (26,53) con un 72% (con colocación de tubo de ventilación), Barrs (21) un 52%, Shea (16,22) un 96% y 76 % al año y a los dos años de seguimiento (aunque lo combinaba con dexametasona endovenosa) e Itoh (13) un 80%. En ninguno de las series anteriormente citadas se llevo a cabo un control con placebo y nuestro porcentaje fue superior a los dos estudios que utilizaron la misma técnica de inyección intratimpánica : Barrs e Itoh.

En nuestro estudio la dosis administrada fue de 4 mg/ml comparativamente con los resultados de Hamid (17) quien utilizó la dosis de 24 mg/ml de dexametasona en forma intratimpánica logrando el control del vértigo y mejoría auditiva en el 90%, además de una reducción del acúfeno en un 60% de 60 pacientes con enfermedad de Ménière.

En lo tocante a los síntomas cocleares no encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a audición y acúfeno, solo encontramos en la calificación subjetiva del propio paciente una mejoría en el acúfeno significativa en el grupo tratado con dexametasona, pero en datos objetivos de audiometría coincidimos en lo reportado por Silverstein (2), quien detenta el único estudio doble ciego, prospectivo, controlado de dexametasona en el tratamiento de la hipoacusia y

acúfeno en la enfermedad de Ménière, aunque cabe mencionar que todos sus pacientes estaban catalogados en la etapa de clasificación de Shea de 4 (sin vértigo, muy mala audición y acúfeno significativo) y difieren de lo reportado por Shea (22) donde si encontró mejoría en pacientes con etapa I a III en un 35.4 % en la hipoacusia.

La terapia intratimpánica con esteroides es un intento de controlar los síntomas sin ablación vestibular, donde el papel tradicional de la gentamicina (o de la neurectomía vestibular) es el de completar dicha ablación. Los resultados de la gentamicina intratimpánica han demostrado control del vértigo en más del 90%, con el consecuente costo de la ablación vestibular y con un riesgo de hipoacusia de 20 a 30% (43).

Al hablar sobre la eficacia de nuestro protocolo de terapia intratimpánica, descartamos que los resultados sean efecto de la historia natural de la enfermedad o efecto placebo. Ya que Quaranta (46), Green (47) y Silverstein (48) encontraron mejoría sintomática del vértigo en 74% a 7 años, 78% a 14 años y 71 % a 8.3 años respectivamente y nosotros encontramos la mejoría de un 81% en seis meses, por lo que estamos incidiendo en la historia natural de la enfermedad de Ménière. El efecto placebo en la enfermedad de Ménière ha sido ya documentado en el clásico estudio de la cirugía simulada por Thomsen (42,44), aunque dichos resultados han sido puesto en duda recientemente por Welling (45), sin embargo nuestro trabajo al ser controlado estamos documentando la diferencia en el control del vértigo en forma verídica.

Las ventajas de la terapia intratimpánica son

- A. Es un procedimiento seguro que se efectúa en el consultorio.
- B. El procedimiento no es en general doloroso para el paciente con la aplicación de anestesia local.
- C. no existieron en nuestro estudio ninguna complicación relacionada con la administración.
- D. Se considera como el tratamiento quirúrgico menos destructivo y menos invasivo para la enfermedad de Ménière.
- E. El costo es en relación con la descompresión de saco endolinfático mucho menor.
- F. Nulos efectos sistémicos de la utilización de esteroides, por ejemplo si el volumen promedio infiltrado fue de 0.5 ml de 4 mg/ml de solución de dexametasona entonces se alcanzó por las cinco inyecciones una dosis total de 8 mg.
- G. el tratamiento puede ser iniciado en forma inmediata, sin requerir estudios preoperatorios o evaluación anestésica.
- H. No existió complicación alguna.

Por tanto los candidatos a terapia intratimpánica con dexametasona incluyen a:

1. Pacientes con enfermedad de Ménière uni o bilateral
2. Pacientes con o sin audición socialmente útil
3. Pacientes que rehúsan a tratamiento quirúrgico
4. Pacientes que no pueden tolerar procedimiento quirúrgico con anestesia general
5. Pacientes que estén de acuerdo en asistir en forma repetida a inyecciones intratimpánicas.

CONCLUSION

1. De acuerdo a los criterios de la Academia Americana de Otorrinolaringología de Cabeza y Cuello 1995 para el reporte del tratamiento de la enfermedad de Ménière, la dexametasona intratimpánica en dosis de 4 mg/ml es un método efectivo para controlar el vértigo asociado con la enfermedad de Ménière unilateral. En el presente trabajo el vértigo fue abolido en 81 % en comparación con el control.
2. Aunque la efectividad de la dexametasona intratimpánica puede teóricamente ser alterada por pliegues de mucosa obstruyendo el nicho de la ventana redonda, en nuestra experiencia con el procedimiento propuesto alcanzamos una mejoría significativa en el control del vertigo sin exploración quirúrgica dirigida hacia la ventana redonda.
3. El tratamiento es fácil de administrar y es bien tolerado por los pacientes. Puede se llevado a cabo en la consulta externa sin complicaciones.

4. La administración de dexametasona intratimpánica en pacientes con enfermedad de Ménière no demostró beneficio sobre la hipoacusia y el acúfeno contra placebo.

5. La terapia intratimpánica con esteroides evita sus efectos secundarios asociados al uso sistémico, trata únicamente el oído enfermo y resulta en una mayor concentración de esteroide en el oído interno.

6. Nuestros resultados positivos pueden considerarse análogos a los efectos inmediatos de esteroides tópicos en dermatología o en inyecciones en articulaciones en ortopedia. Aunque nuestros resultados iniciales son prometedores, cabe determinar si estos resultados a corto plazo se mantendrán en un período de tiempo más prolongado y si no es así determinar de acuerdo a la evolución sintomática de los pacientes en que momento podemos repetir el protocolo de inyecciones intratimpánicas.

7. Al ser la terapia intratimpánica con dexametasona una opción no destructiva vestibular, la recomendamos como la terapia inicial para tratamiento de la enfermedad de Ménière, después de corroborar la no respuesta el régimen con dieta, diuréticos y vasodilatadores, y antes de la opción quirúrgica e inclusive de la terapia intratimpánica con gentamicina aún con audición no útil.

BIBLIOGRAFIA

1. Kitahara M. Concepts and Diagnostic Criteria of Ménière Disease in Ménière Disease. Springer-Verlag. Tokyo, Japan. 1990
2. Silverstein H, Isaacson JE. Dexamethasone inner ear injection for the treatment of Ménière disease: a prospective, randomized, double blind crossover trial. *Am J Otol* 1998;19 : 196-201.
3. Ménière P. Pathologie auriculaire. Memoire sur les lesions de l'oreille interne domnant lieu a des symptoms de congestion cerebrale apoplectiforme. *Gaz Med Paris* 1861, 16: 597-601. Translated by Atkinson M. *Acta Otolaryngol Suppl* 1961, 162.
4. Blakley B. Clinical Forum: A Review of Intratympanic Therapy. *Am J Otol* 1997; 18: 520-26
5. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *AnnOtol Rhinol Laryngol*. 1979; 88:585-590.
6. Brookes G.B. Circulating immune complexes in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112 : 536-40.
7. Dereberry ME, Rao VS. Ménière's disease: an immune complex-mediated illness? *Laryngoscope* 1991;101: 225-9.

8. Alleman AM, Dornhoffer JL, Arenberg K, et al. Demonstration of autoantibodies to the endolymphatic sac in Ménière disease. *Laryngoscope* 1997; 107: 211-15.
9. Chandrasekhar SS, Rubinstein RY. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear. Comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122 : 251-8.
10. Arriaga MS, Goldman S. Hearing results of intratympanic steroid injection treatment of endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 1998;108 : 1682-5.
11. Silverstein H, Rowan P. Inner ear injection and the role of round window patency. *Am J Otol* 1997;18 : 586-9.
12. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas, Novena Edición 1966. Salvat Editores.
13. Itoh A, Sakata E. Treatment of Vestibular Disorders. *Acta Otolaryngol* 1991;481(Suppl) : 617-23.
14. Parnes L. Meeting of the Middle Section of the American Laryngological, Rhinological and Otological Society, January 21, 1996

15. Rarey KE, Lohius PJ. Response to the stria vascularis to corticosteroids. *Laryngoscope* 1991;101:1081-1084.
16. Shea JJ, Ge X. Dexamethasone perfusion of the labyrinth plus intravenous dexamethasone for Ménière disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29: 353-9.
17. Hamid MA. *Intratympanic dexamethasone perfusion in Ménière disease*. Presented at the spring meeting of the American Neurotology Society Palm Desert, CA, May 2001:12.
18. Shirwany NA., Seidmann MD., Wenxue T. Effect of Transtympanic Injection of Steroids on Cochlear Blood Flow, Auditory Sensitivity, and Histology in the Guinea Pig. *Am J Otol* 1998; 19(2):230-5.
19. Monsell ME, Balkany TA. Committee on Hearing an Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995 ; 113(3): 181-5.
20. Atlas MD, Chai F, Boscato L. Ménière's disease: evidence of an immune process. *Am J Otol* 1998, 19:628-31.
21. Barrs DM, Keyser JS. Intratympanic Steroid Injections for Intractable Ménière's Disease. *Laryngoscope* 2001, 111:2100-04.

22. Shea JJ. The role of dexamethasone or streptomycin perfusion in the treatment of Ménière disease. *Otolaryngol Clin north Am* 1997; 30:1051-59.
23. Yang GS, Song HT. Intratympanic immunosuppressives for prevention of immune mediated sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 2000; 21:499-504.
24. Silverstein h, Choo D. Intratympanic treatment on inner ear disease and tinnitus (preliminary report). *Ear Nose Throat J* 1996;75:468-88.
25. Parnes LS, Sun A. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical applications. *Laryngoscope* 1999;109(Suppl 91):1-17.
26. Sennaroglu L. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamicin, and endolymphatic sac surgery for intractable vertigo in Ménière disease. *Otolaryngol head Neck Surg* 2001 , 125:537-43.
27. McCombe A. Guidelines for the grading of Tinnitus Severity. The results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999. WWW:otohns.net/default.asp?id=1030

- 28.** Newman C.W. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996, 122:143-148.
- 29.** Jacobson G. P. The Development of the Dizziness Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990, 116:424-27.
- 30.** Nedzelski JM., Chiong CM., Fradet G., Schessel DA, Bryce GE., Pleiderer AD., Intratympanic Gentamicin Instillation as Treatment of Unilateral Ménière Disease: update of an ongoing study. *Am J Otol* 1993; 14(3): 278-82.
- 31.** Rask-Anderson H. Stahle J: Immunodefense of the inner ear? Lymphocyte -macrophage interaction in the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol* 1980; 89: 283- 90.
- 32.** Wackym PA, Friberg U., Linthicum FH., et al. Human endolymphatic sac: morphologic evidence of immunologic function. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96: 276-281.
- 33.** Harris J.P. Ryan A.F. Fundamental immune mechanisms of the brain and inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, 112:639-53
- 34.** Schimmer B.P., Parker K.L. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Molinoff PB., Ruddon RW. eds. Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Disease. New York : McGraw-Hill, 1996: 1459-85.

35. Shea J.J. Classification of Ménière Disease. *Am J Otol* 1993 ; 14(3):224
36. Sando I., Ikeda M. Histopathological studies in Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol (suppl)* 1985, 118:2-16
37. Yamamoto E., Mizukami C., Isono m., Ohmura M., Hirono Y. Observation of the external aperture of the vestibular acuduct using three-dimensional surface reconstruction imaging. *Laryngoscope* 1991, 101 :480-3.
38. Stahle J., Friberg U., Svedberg A. Long term progression of Ménière disease. *Acta Otolaryngol (Suppl)* (Stockh) 1991, 485: 78-83.
39. Moffat D.A., Baguley D.M., Harries M.L.L., Atlas M., Lynch C.A. Bilateral electrocochleographic findings in unilatreal Ménière disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992, 107:370-3.
40. Parker DA., Schindler RA., Amoils CP., Lusting., Hradek GT: Hyaluronan synthesis in the adult guinea pig endolymphatic sac. *Laryngoscope* 1992, 102:152-156
41. Orchik D.J., Shea J.J., Ge X. Transtympannic electrocochleography in Ménière disease using clicks and tonebursts. *Am J Otol* 1993; 14 (3):290-4.

42. Bretlau P., Thomsen J., Tos M., et al. Placebo effect in surgery for Ménière disease. 9 year follow up. *Am J Otol* 1989; 10: 259-61.
43. Harner S.G., Driscoll C.L.W., Facer G.W. et al. Long term follow –up of transtympanic gentamicin for Ménière syndrome. *Otology and Neurotology* 2001;122:521-28.
44. Thomsen J., Bretlau P., Tos M., Johnsen N.J. Placebo effect in surgery for Méniere disease. A double-blind, placebo controlled study on endolymphatic sac shunt surgery. *Arch Otolaryngol* 1981;107:271 - 77.
45. Welling D.B., Nagaraja H.N. Endolymphatic mastoid shunt: a reevaluation of efficacy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:340- 45.
46. Quaranta A., Marini F., Sallustio V. Long-term outcome of Ménière disease: endolymphatic mastoid shunt versus natural history. *Audiology and Neuro-otology* 1998;3:54-60.
47. Green J.D. Jr., Blum D.J., Harner S.G. Longitudinal follow-up of patients with Ménière disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:783-88.
48. Silverstein H., Smouha E., Jones R. Natural history vs. surgery for Ménière disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;100:6-16.

49. Van de Heyning P.H., Wuyts F.L., Claes J. et al. Definition, Classification and Reporting of Ménière Disease and its Symptoms *Acta Otolaryngol (stockh)* 1997, suppl 526:5-9.
50. Wuyts F.L. Van De Heyning P.H., Van Spaendonck M.P. A review of Electrocochleography: Instrumentation Settings and Meta-analysis of criteria for diagnosis of Endolymphatic Hydrops. *Acta otolaryngol (stockh)*1997; suppl 526: 14-20.
51. Hamid M. A. Sismanis A. Ménière disease and immune-mediated inner ear disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 9: 319-22.
52. Feghali J. G., Liu W., Van De Water T.R. L-N-ACETYL-Cysteine Protection Against Cisplatin-Induced Auditory neuronal and Hair Cell Toxicity. *Laryngoscope* 2001;111:1147-55.
53. Sennaroglu L., Mottaghian D.F., Sennaroglu G., Gursel B. Transtympanic dexamethasone application in Ménière's disease: an alternative treatment for intractable vertigo. *J. Laryngol Otol* 1999; 113:217-21.

ANEXO 1

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA
DEPARTAMENTO DE NEUROTOLOGIA**

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROTOCOLO DE INVESTIGACION " DEXAMETASONA INTRATIMPANICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE MENIERE UNILATERAL: UN ESTUDIO DOBLE CIEGO, ALEATORIO, PROSPECTIVO, CONTROLADO "

YO, _____ DE
_____ DE EDAD, SOY PACIENTE DEL SERVICIO DE NEUROTOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA CON NUMERO DE EXPEDIENTE _____ EN PLENO USO DE MIS FACULTADES MENTALES EXPRESO MI CONFORMIDAD LIBRE, AUTONOMA Y COMPLETAMENTE DETERMINADA A PARTICIPAR COMO PACIENTE EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACION " DEXAMETASONA INTRATIMPANICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE MENIERE UNILATERAL: UN ESTUDIO DOBLE CIEGO, ALEATORIO, PROSPECTIVO, CONTROLADO ", DONDE SE ME INYECTARA DEXAMETASONA (MEDICAMENTO ANTI INFLAMATORIO) O SOLUCION SALINA FISIOLÓGICA ESTERIL (SOLUCION SIN EFECTO TERAPEUTICO) A TRAVES DE LA MEMBRANA TIMPANICA DE MI OIDO ENFERMO PARA TRATAR DE CONTROLAR EL VERTIGO, EL ACUFENO (ZUMBIDO DE OIDO) Y/O LA HIPOACUSIA (SORDERA) DE LA ENFERMEDAD QUE PADEZCO. EL ESTUDIO MENCIONADO ESTA FOLIADO CON EL NUMERO 26/01 POR LA DIRECCION DE ENSEÑANZA DE ESTE HOSPITAL.

ESTOY INFORMADO(A) A MI ENTERA SATISFACCION DE LOS OBJETIVOS Y DE LA METODOLOGIA DE DICHO ESTUDIO, SE ME HAN RESUELTO COMPLETAMENTE TODAS MIS DUDAS Y ESTOY ENTERADO (A) DE QUE LOS RESULTADOS DEL PRESENTE ESTUDIO PROBABLEMENTE ARROJARAN UNA EVIDENCIA POSITIVA PARA PODER OFRECER UNA ALTERNATIVA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE MENIERE.

MEXICO, D.F. _____

PACIENTE

DR. MARCO ANTONIO GARDUÑO A.
MEDICO TRATANTE

TESTIGO DEL PACIENTE

TESTIGO DEL MEDICO