



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

*FACULTAD DE MEDICINA*

*DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN*

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

*CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA*

*HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA*

**CURSO DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN AUDIOLOGÍA  
OTONEUROLOGÍA Y FONIATRÍA**

**“EFECTO DE N-ACETILCISTEÍNA Y DEXAMETASONA TRANSTIMPÁNICA VS  
DEXAMETASONA TRANSTIMPÁNICA EN PACIENTES CON HIPOACUSIA  
SÚBITA QUE ACUDEN AL SERVICIO DE AUDIOLOGÍA EN EL HOSPITAL  
GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA”**

**TESIS DE POSGRADO**

*QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE*

**ESPECIALIDAD MÉDICA EN AUDIOLOGÍA OTONEUROLOGÍA Y  
FONIATRÍA**

*PRESENTA:*

**DRA: ERIKA JEANNETE VERJÁN CARRILLO**

**ASESORA: DRA. LAURA ALEJANDRA VILLANUEVA PADRÓN**

*MÉXICO, D.F AGOSTO 2012*



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.

**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
**Dirección de Prestaciones Médicas**  
**Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad**  
**UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”**  
**Centro Médico Nacional La Raza**  
**Servicio de Audiología y Otoneurología**

**Investigador Principal:**

**Dra. Laura Alejandra Villanueva Padrón**

**Investigador. Maestra en ciencias y adscrita al Servicio de Audiología y Otoneurología en el Centro Médico Nacional “La Raza”.**

**Teléfono: 57245900 Ext. 23383**

**Correo electrónico: [lauraalejandravillanueva@hotmail.com](mailto:lauraalejandravillanueva@hotmail.com)**

**Tesista:**

**Dra: Erika Jeannette Verján Carrillo**

**Residente de 3er año de Audiología, Foniatría y Otoneurología.**

**Teléfono: 55 31078957**

**Correo electrónico: [yanit85@hotmail.com](mailto:yanit85@hotmail.com)**

---

**Dra. Luz Arcelia Campos Navarro**  
**UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”**  
**Centro Médico Nacional La Raza**

---

**Dr. Rubén Padilla Moreno**  
**Jefe del servicio de Otorrinolaringología**  
**Centro Medico Nacional La Raza**

---

**Asesora: Dra. Laura Alejandra Villanueva Padrón**  
**Maestra en ciencias y adscrita al Servicio de Audiología**  
**y Otoneurología en el Centro Médico Nacional “La Raza”.**

## *AGRADECIMIENTOS*

- ❖ *A mi madre, mis hermanos, por ser el impulso en mi vida, por apoyarme siempre en mis locuras (esta la mas grande de ellas).*
- ❖ *Al Doctor Ramirez por creer en mí y fomentarme el entusiasmo por aprender cosas nuevas.*
- ❖ *A mi pareja Oscar por ser mi apoyo, psicólogo, psiquiatra, asesor, patrocinador y doctor de cabecera pero sobretodo el amor de mi vida.*
- ❖ *A mis compañeros Wendy, Paola, Adán por tener que ver pacientes de mas, por ayudarme a recolectarlos pero sobretodo por ser mis amigos.*
- ❖ *A la doctora Calderón por ser una maestra exigente, pero de no haber sido así quizá no hubiéramos logrado aprenderle tanto.*
- ❖ *A la Doctora Villanueva por ser maestra, asesora, mama, amiga, jefa y ayudarme a ser no solo una Audiologa si no una mejor persona.*
- ❖ *A la Doctora Mendoza, por ser una buena maestra, revisora, asesora, amiga y ser una parte muy importante del aprendizaje a lo largo de estos tres años.*
- ❖ *Al Dr Peña por ser paciente conmigo y que al exigirme hace de mi una mejor persona.*

## RESUMEN

**Contexto:** La hipoacusia súbita (HS), se define como una hipoacusia sensorial, mayor de 30 dB, en por lo menos tres frecuencias contiguas, en un período menor a tres días y de etiología idiopática. Su incidencia es de 1:10.000 personas, por año; sin predominio por género; con una mayor prevalencia a los 30 y 60 años. La HS ocasiona una activación de procesos bioquímicos que llevan a la muerte de las células ciliadas y del epitelio. La generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) es considerado como parte del mecanismo incluyendo la isquemia, el daño excitotóxico, el agotamiento metabólico y el desequilibrio iónico en el oído interno. Para estos fines recientes investigaciones han demostrado el uso de acetilcisteína (NAC) en una variedad tanto en modelos in vivo como in vitro, en los cuales se ha documentado su efecto como un medicamento captador de radicales libres, así como protector mitocondrial, inhibiendo la excitotoxicidad del glutamato, la peroxidación lipídica, y la necrosis celular. El uso de esteroides ya ha sido ampliamente probado como tratamiento para la hipoacusia súbita en diversas formas de administración una de las más recientemente es el uso de dexametasona transtimpánica que logra concentraciones más altas a nivel de la perilinfa comparada con vía oral y sistémica con una mayor eficacia. **Pregunta de investigación:** ¿Cuál es la ganancia auditiva en pacientes con hipoacusia súbita empleando N-acetilcisteína más dexametasona transtimpánica Vs dexametasona transtimpánica? **Objetivo General:** Comparar la ganancia auditiva en pacientes con hipoacusia súbita utilizando N- acetilcisteína más dexametasona transtimpánica Vs dexametasona transtimpánica. **Hipótesis:** La ganancia auditiva en pacientes con hipoacusia súbita empleando N-acetilcisteína más dexametasona transtimpánica es superior al 10 % comparando con el grupo de dexametasona transtimpánica en el Servicio de Audiología y Otoneurología del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza". **Material y Métodos:** Durante el periodo comprendido de Marzo del 2012 a Diciembre del mismo año se invitó a los pacientes con el diagnóstico de hipoacusia súbita y que acudieron al servicio de Audiología y Otoneurología del Hospital General del Centro Médico Nacional "La Raza", seleccionados aleatoriamente en dos grupos: a) Grupo de tratamiento con N-acetilcisteína más aplicación transtimpánica de dexametasona. b) Tratamiento con dexametasona transtimpánica. Una vez obtenidos los datos se compilaron en una base de SPSS para su análisis estadístico descriptivo y analítico.

**Palabras claves:** N acetilcisteína, Hipoacusia súbita, dexametasona transtimpánica.

## ÍNDICE

Introducción.....	1
Antecedentes Científicos.....	5-19
Material y métodos.....	20-21
Resultados .....	22-35
Análisis .....	36-38
Discusión.....	39
Conclusiones .....	40
Anexos.....	41
Hoja de recolección de datos.....	42
Cuestionario.....	43
Carta de consentimiento informado .....	44
Bibliografía.....	45-47

**Titulo: Efecto de la N-acetilcisteína y dexametasona transtimpánica vs dexametasona transtimpánica en hipoacusia súbita.**

**Marco teórico:**

**Introducción:**

La hipoacusia súbita (HS), definida como una pérdida de la audición de tipo sensorial, mayor de 30 dB, que afecta a por lo menos tres frecuencias contiguas, que se desarrolla en un período menor a tres días y de etiología desconocida.<sup>1</sup>

Su incidencia es de 1 caso por cada 10.000 personas, por año; la frecuencia informada en Estados Unidos es de 5 a 20 pacientes por cada 100,000 habitantes, sin embargo, es difícil estimar la tasa exacta, ya que muchas personas no acuden a recibir atención médica.<sup>2,3</sup>

La incidencia es igual en hombres y mujeres; no obstante existe una prevalencia mayor en el grupo etario que va entre los 30 y 60 años. No se ha descrito la presencia de estacionalidad, la predominancia de un lugar geográfico o la preponderancia de un oído sobre otro; sin embargo en el 90% de los casos, el problema es unilateral.<sup>2, 3</sup>

**Teorías:**

En la actualidad las teorías más aceptadas para determinar el origen de la HS son la infecciosa y la vascular. Existen muchas evidencias que relacionan una infección viral con la aparición de una pérdida súbita de la audición.

En un análisis se demostró una seroconversión a múltiples virus (parotiditis, rubéola, varicela zoster, citomegalovirus e influenza B), y una asociación con el virus herpes simple y la hipoacusia súbita en el 70% de los casos.<sup>2, 3</sup>

Existe además, una concomitancia muy frecuente entre este cuadro y una infección respiratoria alta (en más del 40% de los enfermos). Finalmente, los

hallazgos histopatológicos en los pacientes con esta enfermedad son propios de una laberintitis viral: atrofia del órgano de Corti, de la estría vascular y de la membrana tectoria, junto a una buena preservación de los elementos neurales. Se ha descrito que la sífilis y la enfermedad de Lyme también pueden cursar con HS apoyando la teoría infecciosa.

La teoría vascular afirma que el compromiso de los vasos en el oído interno provoca la HS, debido a que el oído interno no tolera la isquemia. Perlmann demostró que luego de 60 segundos de anoxia, la microfonaía coclear desaparece, y que luego de 30 minutos, los potenciales cocleares se inhiben en forma permanente.<sup>3</sup>

Por otra parte, también se ha detectado una asociación entre alteraciones vasculares y del sistema conectivo en la aparición de HS, describiéndose esta asociación en la enfermedad de Burger, de Cogan, en la poliarteritis nodosa, la policondritis recidivante, la macroglubulinemia de Waldenström, la talasemia y la diabetes. Existe, además, una correlación positiva con situaciones que favorecen las trombosis y embolias, tales como las cirugías cardiovasculares, las cirugías prolongadas y la presencia de aneurismas intracraneanos, la oclusión parcial de los vasos cocleares producen una pérdida de las células del ganglio espiral y una laberintitis osificante.<sup>3</sup>

Fisch et al han demostrado que la tensión del oxígeno perilinfático disminuye hasta el 30% de lo normal en los casos de HS. El tratamiento con carbógeno eleva la tensión hasta el 175%, lo que es propio de una lesión de la red capilar y no de las arteriolas. Este hecho es muy sugerente de inflamación viral. Existen evidencias suficientes para presumir que algunos casos están relacionados a una alteración vascular, sin embargo, estos autores consideran que en la mayoría de los afectados (jóvenes), el compromiso está sólo en la red capilar y por lo tanto, su etiología es inflamatoria.<sup>3,4</sup>

## **Fisiopatología:**

La HS ocasiona una activación de procesos bioquímicos que llevan a la muerte de las células ciliadas y del epitelio. La generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) es considerado como parte del mecanismo incluyendo la isquemia, el daño excitotóxico, el agotamiento metabólico y el desequilibrio iónico en el oído interno.

Los altos niveles de radicales libres, tales como el anión superóxido ( $O_2^-$ ), el peróxido de radical hidroxilo (OH), y el hidrógeno ( $H_2O_2$ ), se han encontrado en la cóclea de los animales con isquemia coclear. Los altos niveles de ROS activan la regulación de antioxidante coclear activan la enzima 6 y glutatión modulador (GSH) compuesto antioxidante.<sup>5-6</sup>

Los radicales libres son moléculas que contienen un número de electrones no apareados, químicamente muy inestables y sumamente tóxicos para las células. Que se generan por el mecanismo de fosforilación activa durante el proceso de la respiración mitocondrial y también durante la ionización, la exposición de radiación ultravioleta, la hipoperfusión y la isquemia con reperfusión. Los estudios experimentales y clínicos en infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, envejecimiento, hipoperfusión prolongada etc; han demostrado la producción de estos elementos.<sup>6</sup>

Los radicales libres deterioran el ADN mitocondrial, causando una mutación en su genoma por lo que es energéticamente ineficiente. Sus objetivos principales son las proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos, lípidos, membranas celulares, moléculas pequeñas y los aminoácidos no saturados que contienen co-factores, los neurotransmisores, las proteínas y el ADN.<sup>6-7</sup>

Ravi et al; demostraron el daño por cisplatino a la cóclea por el agotamiento de los antioxidantes glutatión (GSH) y glutatión peroxidasa (GSH-Px), disminución de la actividad de la cóclea del GS-reductasa, el aumento de la catalasa y superóxido dismutasa (SOD), ( mecanismo similar en la

hipoacusia súbita). El agotamiento de los niveles de GSH y los cambios en la actividad de SOD, catalasa, sugieren la formación de radicales libres. Se observó también una acumulación de malaondialdeído, un marcador de daño oxidativo de la membrana celular.<sup>6,7</sup>

La inhibición de GSH-Px se produce por la conexión directa de los grupos sulfhidrilo de la enzima como mecanismo en la hipoacusia súbita además del agotamiento de cobre y selenio, indispensable para la actividad de SOD y GSH-Px. La depleción de glutatión se produce por las GSH-Px y GSH-reductasa.

El incremento de las actividades de la SOD y la catalasa pueden ser compensatorias, dando como consecuencia la disminución de la cantidad de GSH. La pérdida en el sistema antioxidante podría conducir a la acumulación de radicales libres, lo que aumenta la peroxidación lipídica y el daño celular.<sup>8</sup>

Es aquí donde entra la participación del sistema antioxidante celular. Los antioxidantes son enzimas compuestas de moléculas pequeñas, que modifican la acción de barrido de los radicales libres, lo que limita la lesión celular. Este sistema también protege a las células eucariotas, además de los radicales libres, moléculas con electrones no apareados, como los metales hidroxilo, superóxido y bivalentes. El sistema antioxidante está compuesto de moléculas citoplasmáticas, pequeñas situadas en la membrana y varias enzimas asociadas con la ruta de oxidación y reducción. Las pequeñas moléculas del sistema de defensa antioxidante, en el organismo están formadas por vitamina E, C, beta-caroteno, glutatión y fármacos como acetilcisteína;<sup>8,9</sup> la cual es motivo de estudio en el presente trabajo.

Definida como N-acetilcisteína (NAC) utilizada en la clínica para el tratamiento de diferentes enfermedades crónicas, tales como la bronquitis, la queratoconjuntivitis seca, hepato y nefroprotector, coadyuvante en la prevención de daño toxico por medio de contraste en pacientes renales, esto se debe a que NAC es un antídoto (bien tolerado al efecto de los radicales

libres (ROS) por el daño hepático debido a la sobredosis de paracetamol). NAC se ha estudiado en una variedad de in vivo y en modelos in vitro. En un estudio realizado por Fettoni et al describe que la protección prevista por NAC podría estar directamente relacionado con su capacidad para inhibir la peroxidación lipídica y ROS dentro de la célula, de manera indirecta al aumentar la concentración intracelular de los niveles de GSH, al actuar como un donante de cisteína para aumentar síntesis de GSH 20, reducir el nivel de las caspasas y todos estos efectos a su vez reducen la excitotoxicidad por glutamato. La administración dentro de la cóclea, o mediante el transporte por la ventana redonda, del compuesto, puede evitar los efectos no deseados secundarios de la aplicación sistémica.

Sin embargo, la NAC ya ha sido utilizada clínicamente por medio de administración local y / o sistémica en las grandes dosis orales sin tener efectos secundarios significativos, otra de las características que favorecen su uso es que posee un bajo peso molecular que permite su transporte a través de la membrana de la ventana redonda.

Diversos estudios proporcionan evidencia de que la NAC es eficaz si se administra inmediatamente después de la exposición al ruido y en los días siguientes.<sup>6,8,9</sup> Otros ensayos experimentales como los realizados por Coleman demostraron un efecto benéfico en el uso de acetilcisteína combinado con salicilatos para reducir el daño coclear.<sup>9</sup>

Duan et al; observó que una dosis acumulativa de la NAC (1750 mg / kg), administrada antes y después de un traumatismo por ruido, se tradujo en un mayor cambio del umbral permanente y una mayor pérdida de células ciliadas internas en comparación con los animales control. En cambio, una dosis acumulada de 1050 mg / kg, durante 5 días, dio lugar a la protección significativa contra el ruido. En otro experimento, dos grupos de los animales fueron tratados con dos dosis acumulativas diferentes y no fueron expuestos a un trauma acústico, estos animales no muestran ningún cambio del umbral.

Así, a pesar de que NAC no es tóxico para la cóclea, la dosificación de la droga es fundamental para obtener su efecto protector.<sup>10</sup>

Kopke et al. así como Ohinata, demostraron que para lograr la protección contra la hipoacusia, además de la dosis, el tiempo, el tipo de antioxidante y modo de administración debe tomarse en cuenta el efecto que tiene cuando se combina con otros antioxidantes. Duan et al; observaron efectos protectores de la NAC incidiendo directamente en el mecanismo de acción de la toxicidad coclear y los efectos de esta en cada nivel de daño celular (cuadro 1).<sup>10,11</sup>

<b>Mecanismo</b>	<b>Efectos de NAC</b>
<b>Generación de ROS</b>	Secuestradores de ROS
<b>Bajos niveles de GSH</b>	Regeneración de nivel del GSH
<b>Daño mitocondrial</b>	Protección de la mitocondria
<b>Activación de caspasas</b>	Reducción de caspasas
<b>Exitotoxicidad de glutamato</b>	Reducción de toxicidad

**Cuadro 1:** efectos de los mecanismos de daño tisular y la actividad de la acetilcisteína en cada uno de estos eventos.<sup>11</sup>

Para conocer los efectos de la NAC es necesario estudiar su farmacocinética: esta se absorbe por vía oral siguiendo la vía metabólica hepática. Después, se absorbe casi completamente y de forma rápida, se metaboliza en el hígado a cisteína, el metabolito activo farmacológico, también a diacetilcisteína y disulfuros combinados. La biodisponibilidad de la administración oral de la acetilcisteína es muy baja (aproximadamente de 10%). Se distribuye ampliamente en el organismo, en el tejido pulmonar y

bronquial en donde ejerce un efecto mucolítico y reológico. En humanos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de 1-3 horas máxima del metabolito cisteína en el rango de aproximadamente 2  $\mu\text{mol/L}$ . La unión a proteínas de la acetilcisteína fue determinada en cerca de 50%.<sup>11, 12</sup>

La acetilcisteína y sus metabolitos se presentan en 3 formas en el organismo: de forma libre, parcialmente unido a proteínas por vía de uniones lábiles a disulfuros, y como aminoácido incorporados. La acetilcisteína se excreta casi exclusivamente en la forma de metabolitos inactivos (sulfatos inorgánicos, diacetilcisteína) por la vía renal. La vida media plasmática de la acetilcisteína es aproximadamente 1 hora y se determina principalmente por la biotransformación hepática rápida. De allí que en la insuficiencia hepática esta tenga una vida media prolongada hasta por 8 horas.<sup>8, 11, 12</sup>

Los estudios farmacocinéticos con la administración I.V. de acetilcisteína revelaron un volumen de distribución de 0.47 L/kg. La depuración del plasma se determinó a 0.11 L/h/kg (en total). La eliminación de la vida media después de la administración intravenosa es de 30-40 minutos mientras que la excreción sigue una cinética de tres fases ( $\alpha$ ,  $\beta$  y fase terminal). La acetilcisteína atraviesa la placenta y es detectable en el cordón umbilical. No hay información disponible de su excreción a la leche materna. Para el uso en humanos, no se dispone de conocimiento de la conducta de la acetilcisteína en la barrera hematoencefálica.<sup>12</sup>

**Farmacodinamia:** La acetilcisteína es un derivado del aminoácido cisteína. La eficacia de la acetilcisteína es secretolítica y secretomotora en el área del tracto bronquial. Se ha discutido que tiene un efecto en la separación de las uniones de interconexión disulfuros y entre las cadenas de mucopolisacáridos como despolimerizador en las cadenas de ADN (en mucosidad purulenta). Debido a estos mecanismos, la viscosidad de la mucosidad se reduce. Por otro lado, la experiencia clínica pone en evidencia el mecanismo mucorregulador. Activa la sialiltransferasa, con aumento de la

tasa de sialomucinas en el moco bronquial y pulmonar, restableciendo el perfil de secreción normal. También tiene un importante efecto en la tasa de IgA secretora. Restaura los enlaces SH (disulfuros) de la secreción mucosa bronquial. En estudios clínicos, ejerce un efecto de normalización de las cualidades reológicas del moco en el aparato respiratorio. Estas cualidades son: viscosidad, elasticidad y plasticidad. Normaliza el transporte mucociliar, lo cual disminuye la resistencia al paso del aire en las vías respiratorias.<sup>11-12</sup>

Además, la acetilcisteína contribuye a incrementar la síntesis del glutatión, la cual es importante para la desintoxicación de la célula. Esto provee la explicación de su efecto antídoto en las intoxicaciones de paracetamol. Un efecto protector en la frecuencia y gravedad de exacerbaciones bacterianas cuando la acetilcisteína se administra como profilaxis, está descrito en pacientes con bronquitis.<sup>12, 13</sup>

**Contraindicaciones:** Está contraindicado en la hipersensibilidad a la acetilcisteína, al metil (4-hidroxibenzoato), al propilo (4-hidroxibenzoato) o a cualquiera de sus excipientes, en la úlcera gastroduodenal, embarazo, lactancia, diabetes mellitus, insuficiencia hepática y renal.<sup>13,14</sup>

**Precauciones en su administración:**

Asma: Los pacientes asmáticos tratados con NAC deberán ser vigilados estrechamente. Si el broncospasmo progresa, deberá suspenderse inmediatamente el medicamento. Deberá usarse con cautela en pacientes asmáticos, pacientes ancianos o debilitados con insuficiencia respiratoria.<sup>15</sup>

Insuficiencia hepática y renal: La solución oral no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática o renal para evitar aun más suplementos de sustancias nitrogenadas.<sup>15,16</sup>

Úlcera péptica: debe ser prescrita con precaución en enfermos con antecedentes de úlcera péptica.

**Hipersensibilidad:** La ocurrencia de reacciones de la piel severas como el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell se han reportado muy raramente en conexión temporal con el uso de acetilcisteína. Si ocurren nuevas alteraciones cutáneas o de la mucosa, se debe suspender el uso de la acetilcisteína.<sup>16,17</sup>

Intolerancia a la fructosa: Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar solución oral. Debido a que 10 ml (= 2 cucharadas) de la solución reconstituida contiene 3.7 g de sorbitol que equivale a 0.93 g de fructosa, pudiendo incrementar los niveles con consecuentes reacciones adversas<sup>18,19</sup>

**Contraindicaciones en el embarazo:** Se contraindica por no haber experiencia clínica sobre su seguridad. Estudios experimentales en animales no sugieren efectos directos o indirectos con daños en el embarazo, en el desarrollo embrionario/fetal, en el parto o en el desarrollo posnatal.<sup>18, 19</sup>

Uso durante la lactancia: En el caso de las mujeres en periodo de lactancia, deberá suspenderse. No hay información disponible sobre la excreción en la leche materna.<sup>19, 20</sup>

**Reacciones secundarias y adversas:** La evaluación de los efectos secundarios se basa en la información de la frecuencia que a continuación se presenta:

Poco común: (= 1/1,000 a < 1/100) reacciones alérgicas (prurito, urticaria, exantema, rash, broncoespasticidad, angioedema, taquicardia y caída de la presión arterial), cefalea, fiebre.<sup>20</sup>

Muy rara: (< 1/10,000) reacciones anafilácticas hasta choque.<sup>20</sup>

Alteraciones respiratorias:

Rara: (= 1/10,000 a < 1/1,000) disnea, broncospasmo, predominantemente en pacientes con sistema bronquial hiperreactivo en el caso de asma bronquial.<sup>20</sup>

Alteraciones gastrointestinales:

Poco común: (= 1/1,000 a < 1/100) estomatitis, dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea.<sup>19, 21</sup>

En adición, la ocurrencia de hemorragias en asociación con la administración de acetilcisteína se han reportado muy raramente, así como parcialmente dentro de las reacciones de hipersensibilidad. Una disminución de la agregación plaquetaria de la sangre en la presencia de acetilcisteína se ha confirmado en varios estudios. La relevancia clínica no se ha aclarado hasta la fecha.<sup>22</sup>

El metil (4-hidroxibenzoato) y propilo (4-hidroxibenzoato) pueden provocar reacciones de hipersensibilidad, incluso reacciones tardías.<sup>21,22</sup>

***Interacciones medicamentosas y de otro género:***

Antitusivos: La combinación de la administración de la solución oral de acetil con antitusivos, puede causar congestión secretora peligrosa debida a la disminución del reflejo de la tos, por lo cual es necesario un diagnóstico cuidadoso al usar esta combinación de tratamiento.<sup>22</sup>

Antibióticos: Los reportes de una inactivación de los antibióticos (tetraciclinas, aminoglucósidos, penicilinas) debido a la acetilcisteína se refieren exclusivamente a experimentos *in vitro* en los cuales las sustancias relevantes fueron combinadas directamente. Sin embargo por razones de seguridad, los antibióticos orales deben administrarse de forma separada y

con un intervalo de al menos 2 horas. Esto no aplica a la cefixima y al loracarbef.<sup>22,23</sup>

Toxicidad: La toxicidad aguda en experimentos en animales es poca. Con respecto a la toxicidad crónica, los estudios en varias especies de animales (rata, perro) con una duración de hasta un año no mostraron alteraciones fisiopatológicas.<sup>23</sup>

Carcinogénesis y mutagénesis: No se esperan efectos mutagénicos de la acetilcisteína. Una prueba *in vitro* fue negativa. No se han realizado estudios de potencial carcinogénico con acetilcisteína.<sup>23</sup>

Toxicidad reproductiva: En estudios de embriotoxicidad en conejos y ratas, no se detectaron malformaciones. Estudios de fertilidad y toxicidad perinatal o posnatal fueron negativos.<sup>24</sup>

La acetilcisteína atraviesa la placenta en ratas y fue identificada en el líquido amniótico. Las concentraciones del metabolito L-cisteína en la placenta y en el feto están por arriba de las concentraciones plasmáticas maternas por hasta 8 horas después de la administración oral.<sup>23, 24</sup>

**Dosis y vía de administración:** Oral.

Adultos y adolescentes desde 14 años de edad: 10 ml de solución oral 2-3 veces al día (equivalente a 400-600 mg de acetilcisteína por día). Niños y adolescentes de 6-14 años de edad: 5 ml de solución oral 3-4 veces al día (equivalente a 300-400 mg acetilcisteína por día).<sup>24</sup>

Niños de 2-5 años de edad: 5 ml de solución oral 2-3 veces al día (equivalente a 200-300 mg acetilcisteína por día).<sup>24</sup>

Niños menores de 2 años de edad: 2.5 ml de solución oral 2-3 veces al día (equivalente a 100-150 mg acetilcisteína por día).<sup>24</sup>

Método de administración: Los gránulos se deben tomar sólo cuando ya se hayan preparado como solución, se toma después de los alimentos.<sup>23,24</sup>

No se han observado casos de sobredosis tóxica en asociación con las formas farmacéuticas orales de acetilcisteína a la fecha. Fueron tratados voluntarios con una dosis de 11.6 g de acetilcisteína/día durante 3 meses sin observar ningún efecto secundario. Las dosis orales de hasta 500 mg/kg de acetilcisteína dos veces a la semana fueron toleradas sin síntomas de intoxicación.<sup>23,24</sup>

Síntomas de la intoxicación: La sobredosis podría presentar síntomas gastrointestinales como náusea, vómito y diarrea. Los infantes están en riesgo de hipersecreción.<sup>24</sup>

La experiencia adquirida con el tratamiento intravenoso de acetilcisteína para la intoxicación por paracetamol disponible en humanos, es con una dosis máxima diaria de hasta 30 gr de N-acetilcisteína al día. La administración intravenosa de concentraciones extremadamente altas de acetilcisteína ha llevado a reacciones anafilácticas parcialmente irreversibles, particularmente en conexión con una administración rápida.<sup>24</sup>

Otros de los tratamientos más empleados para la HS es el uso de esteroides en sus diferentes esquemas. Ejemplo: Oral a dosis reducción, aplicación IM, una sola dosis alta, IM cada tercer día y en aplicación transtimpánica; de ésta última nos enfocaremos en el presente trabajo.<sup>25</sup>

La eficacia del uso de los esteroides esta demostrada por la presentación de los receptores de glucocorticoides expresados en casi todos los tipos de células, aunque existe una variación en la densidad de receptores a través de las células. La protección por glucocorticoides de las células puede ser consecuencia de la modulación rápida de los canales de calcio y de su movilización sobre la base del tejido y tipo celular, los glucocorticoides regulan la transcripción de genes diana, las interacciones con otros factores

de transcripción incluyendo una potente inhibición de genes la transcripción inducida por el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF) y ésteres de forbol, que activan el factor de transcripción activador de la proteína-1 (AP-1), que son encargados de la inhibición de las citocinas y la inhibición directa de genes de citoquinas además de la inhibición de la óxido nítrico sintetasa (NOS).<sup>25</sup>

En la cóclea, los receptores de glucocorticoides se encuentran en la estría vascular, el ligamento espiral, el ganglio espiral, y en menor medida en el órgano de Corti, durante la administración de estos, los animales son menos susceptibles a la hipoacusia. Finalmente, el bloqueo de los receptores de glucocorticoides aumenta la pérdida de la audición.

Los efectos protectores de la dexametasona puede ser una consecuencia de la promoción del flujo sanguíneo y de la modulación rápida de los canales de calcio.<sup>25,26</sup>

Por ejemplo, los corticosteroides puede inhibir la entrada de calcio en las células auditivas, reduciendo así la lesión excitotóxica y la reducción de la hipoacusia. De acuerdo con esta sugerencia, se cree que la prednisolona puede reducir esta, a través de acciones en los receptores de mineralocorticoides, la activación de la enzima Na, K-ATPasa, y la restauración de la osmolaridad celular alterada.<sup>26</sup>

El mecanismo de los esteroides consiste en los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores para el tratamiento intensivo durante periodos cortos, indicado para múltiples patologías de todas las áreas medicas con una amplia cobertura y de uso seguro.<sup>26</sup> En el presente trabajo nos enfocaremos solo a la dexametasona transtimpánica.

Su farmacocinética esta dada por ser un glucocorticoide 25 veces más potente que la hidrocortisona; tiene menor efecto sobre la retención de sodio. Se absorbe efectivamente cuando se administra por vía I.M., con una disponibilidad casi inmediata y se excreta por la orina. Se liga a las proteínas

del plasma 68% con una vida media de 3-4 horas y vida media biológica de 36 a 54 horas. El volumen de distribución es 0.75 L/kg; se liga linealmente a la albúmina, pero no se liga a la transcortina.<sup>27</sup>

La sal fosfato sódico de dexametasona (inyectable) es uno de los compuestos glucocorticoides más solubles, por lo que las preparaciones inyectables en vehículo acuoso permiten una biodisponibilidad inmediata por vía intravenosa y ligeramente más lenta cuando se administra por vía intramuscular o local intratisular. La dexametasona, al igual que los demás glucocorticoides, actúa a nivel celular ligándose a los receptores esteroides citoplásmicos intracelulares y ejerce su efecto antiinflamatorio a nivel de todos los tejidos, previniendo la respuesta tisular y la reacción en cascada del proceso inflamatorio por bloqueo en la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Su concentración en los tejidos estabiliza las enzimas lisosomales y actúa manteniendo la integridad capilar y evitando la migración de complejos inmunes a través de las membranas. Su efecto sobre los distintos componentes celulares del proceso inflamatorio se ejerce alterando la función de los monocitos, macrófagos y linfocitos-T. Durante la reacción antígeno anticuerpo previene la reacción del macrófago y del mastocito a los factores de migración y de la granulación de este último; asimismo inhibe la fagocitosis y digestión del antígeno.<sup>27,28</sup>

Inhibe la producción de interleucinas 1 y 2; el mediador de proliferación de linfocitos-T que normalmente se produce en la exposición de mitógenos. Estos efectos se consideran la base de su efecto antiinflamatorio y bloqueador de la respuesta inmune.<sup>27</sup>

La inhibición de los procesos anteriormente descritos por efecto de los glucocorticoides a nivel celular disminuye las manifestaciones clínicas de los procesos patológicos inflamatorios y algunos de tipo inmunológico. La administración a dosis terapéuticas de dexametasona inyectable en los estadios tempranos de estos procesos determina un efecto regresivo del

proceso celular y en algunos casos puede evitar la fase tardía de fibrogénesis (cicatrizal) del proceso inflamatorio.<sup>16</sup>

El 21-isonicotinato de dexametasona un éster de la dexametasona con modificación por la acción de cloruro de isonicotinoilo con dexametasona; formando cristales que modifican las propiedades de disolución de la dexametasona base, sin cambios en el efecto antiinflamatorio o antialérgico. Las características de la disolución del 21-isonicotinato de dexametasona en los líquidos tisulares, cuando se administra por vía intramuscular, determinan la liberación lenta, continua y regular del glucocorticoide por periodos de 12 a 14 días pasando a la circulación sanguínea en forma de dexametasona libre.<sup>27</sup>

El vehículo suspensor de los microcristales permite su fácil homogeneización con ligera agitación del frasco previamente a su administración. Los niveles efectivos de dexametasona se inician a los 1.3 días después de su administración y perduran hasta 14 días, demostrado mediante la determinación de cortisol plasmático. Asimismo se reduce la eliminación urinaria de los 17-cetosteroides y de los 17-hidroxycorticoides por periodos de hasta 17 días y con un efecto detectable sobre éstos a partir del segundo día.<sup>27</sup>

Las características farmacocinéticas de lenta disolución, a partir del sitio de depósito intramuscular, proporcionan un efecto antiinflamatorio efectivo cuando se administra a la dosis única de 10 mg (equivalente a 8 mg de dexametasona base) hasta por 14 días, pudiendo repetirse la administración en lapsos de 14 a 21 días de acuerdo con las necesidades terapéuticas para mantener un tratamiento corticoide continuo.<sup>26,27</sup>

**Contraindicaciones:** Micosis sistémicas e hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Administración de vacunas de virus vivos.

**Precauciones generales:** La fórmula inyectable contiene bisulfito de sodio, que puede causar reacciones de tipo alérgico, incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos no graves o que pongan en peligro la vida. Las dosis medias o elevadas de corticosteroides pueden causar aumento de la presión arterial, retención de sal y agua, así como aumento de la excreción de potasio. La suspensión brusca del tratamiento puede causar una insuficiencia adrenocortical secundaria. Al suspender un tratamiento prolongado con corticosteroides puede aparecer un síndrome de abstinencia que incluye fiebre, mialgias, artralgias y malestar general; aún cuando no haya signos de insuficiencia suprarrenal.<sup>26,27</sup>

Si se aplican vacunas virales o bacterianas inactivadas, es posible que no se obtenga la respuesta inmunológica esperada.<sup>26</sup> Si es necesario emplear corticosteroides en pacientes con tuberculosis latente o reacción positiva a la turbeculina, es preciso vigilar estrechamente a esos pacientes pues puede ocurrir una reactivación de la enfermedad.<sup>26</sup>

Los corticosteroides se usarán con precaución en: Colitis ulcerosa inespecífica, si hay probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piógena, diverticulitis, anastomosis, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hipertensión arterial, osteoporosis y miastenia grave.<sup>26</sup>

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección y durante su empleo pueden aparecer nuevas infecciones. No debe administrarse por vía endovenosa, subcutánea ni en músculos pequeños como: glúteos de lactantes y preescolares, así como en el músculo deltoides del adulto; tampoco debe emplearse como tratamiento inicial en padecimientos agudos que amenacen la vida del paciente. Se debe evitar su inyección intramuscular repetida en el mismo sitio. La inyección intraarticular e intralesional debe evitarse si existen datos de proceso supurativo *in situ*.<sup>26</sup>

En pacientes con tratamiento prolongado o repetido, el examen periódico oftalmológico que debe incluir una cuidadosa exploración de la córnea y el

cristalino, ya que se han observado casos de formación de cataratas y licuefacción de la córnea.<sup>26</sup>

La aplicación de corticoides puede activar, exacerbar o enmascarar infecciones oculares por virus, bacterias u hongos. Durante su uso se debe vigilar periódicamente la presión intraocular. Su empleo es capaz de favorecer la aparición de glaucoma.<sup>26</sup>

**Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:** Se debe administrar con cautela a embarazadas; su uso crónico puede causar hipoadrenalismo en el producto. Se debe informar a las madres que no deben amamantar cuando se les esté administrando corticosteroides debido a que se puede alterar el crecimiento o tener otros efectos indeseables.<sup>26</sup>

**Reacciones secundarias o adversas:** Trastornos musculoesqueléticos, gastrointestinales, cutáneos, neurológicos, endocrinológicos, oftálmicos, metabólicos, cardiovasculares, retención de sodio, retención de líquidos, hipertensión arterial, debilidad muscular, gastritis y úlcera péptica, distensión abdominal, dermatitis alérgica, urticaria, convulsiones, irregularidades menstruales. Su uso prolongado determina deficiencia en la cicatrización de heridas, piel delgada y frágil, síndrome de Cushing, alteraciones en la diabetes mellitus, hirsutismo, aumento de peso, osteoporosis y riesgos de fracturas vertebrales por compresión. Nasal: prurito nasal moderado. Oftálmico: ardor, irritación, aumento de la presión intraocular con posible desarrollo de glaucoma.<sup>26</sup>

**Interacciones medicamentosas y de otro género:**

Con productos que contienen fenobarbital, efedrina, rifampicina, se puede acelerar la eliminación metabólica de los corticosteroides, se debe tener cuidado al administrar simultáneamente corticosteroides y diuréticos debido a que puede presentarse hipopotasemia.<sup>26</sup>

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio: Los corticosteroides pueden provocar resultados falsos negativos en la prueba de nitroazul-tetrazolo para infecciones bacterianas. La administración prolongada de glucocorticoides puede modificar la cuenta leucocitaria en la sangre circulante con neutrofilia y eosinopenia.<sup>26</sup>

**Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:** No conocidos hasta la fecha.

**Dosis y vía de administración:**

Puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular, intrarticular, intralesional, intradérmica. Por las vías I.M. o I.V., la dosificación inicial usual del inyectable puede variar de 0.5 a 20 mg al día. Generalmente la dosis diaria total no necesita ser mayor de 80 mg en infusión continua o fraccionada cada 4, 6 u 8 horas. Dado a que las dosificaciones requeridas son variables se deben individualizar de acuerdo con la enfermedad que se esté tratando y con la respuesta del paciente. Debe ser administrado por inyección intramuscular profunda (en los músculos glúteos), cuando se requiera un efecto sistémico. Para efecto local puede administrarse por vía intraarticular, intrabursal y, en algunos padecimientos dermatológicos, puede inyectarse intradérmicamente.<sup>26</sup>

La aplicación de dexametasona en el Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”, del Servicio de Audiología consiste en aplicar un dosis de 0.5 mg transtimpánica cada semana hasta completar cinco dosis reduciendo así el índice de perforación timpánica cuando esta se aplica en un menor periodo de tiempo y evitando algunas otras como hemotímpano, luxación de cadena e infecciones. Diversas son las publicaciones con diferentes esquemas de aplicación desde una vez cada tercer día, diariamente durante una semana sin que realmente exista un consenso mundial o estudio multicéntrico que unifique criterios sin embargo basados en

la experiencia de más de 5 años utilizándola con un índice de perforación menor al uno por ciento se aplicó de esta manera.

La hipoacusia súbita, una entidad frecuente subdiagnosticada pero con un gran impacto por el índice de discapacidad que ocasiona si no es tratada a tiempo, obligándonos a buscar nuevas alternativas para su mejor tratamiento, basados en su etiología como la teoría vascular: asociada a estrés coclear que conlleva a una reducción de flujo en la circulación laberíntica y con ello a la formación de radicales libres como mecanismo de respuesta y daño coclear que altera la homeostasis en el oído interno provocando hipoacusia neurosensorial además de acúfeno y vértigo. Es aquí donde debemos incidir para obtener nuevas y mejores formas de tratamiento.<sup>2,3</sup>

Múltiples estudios, encaminados a brindar un tratamiento en la hipoacusia súbita que van desde los esteroides, multivitámnicos, antioxidantes entre otros y más recientemente el uso de inhibidores de radicales libres como la N-acetilcisteína, que ofrece resultados muy alentadores en estudios experimentales en cobayos donde histopatológicamente ha demostrado la supervivencia de mayor número de células ciliadas en comparación con el grupo control, sin embargo casi no se cuenta con estudios en seres humanos publicados como tratamiento específico para la hipoacusia súbita, por ello la importancia de tratar de establecer la eficacia del uso de la acetilcisteína en pacientes con HS sin dejar de lado su tratamiento base y realizar una comparación con un grupo control. Esperando brindar una alternativa segura eficaz para esta patología que involucra una alta morbilidad en la población.<sup>4,6,7</sup>

Por lo cual en este estudio nuestro objetivo fue determinar ¿Cuál es la ganancia auditiva en pacientes con hipoacusia súbita empleando N-acetilcisteína más dexametasona transtimpánica Vs dexametasona transtimpánica en el Servicio de Audiología y Otoneurología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”?

## **Material y métodos:**

Durante el periodo comprendido de Marzo del 2012 a Junio del mismo año se invitó a los pacientes con el diagnóstico de hipoacusia súbita que acudieron a su valoración en el Servicio de Audiología y Otoneurología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza”, cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar mediante la firma de carta de consentimiento informado, una vez ingresado al estudio se realizó historia clínica completa y evaluación audiológica que incluyó audiometría (vía aérea y ósea) logoaudiometría, (realizados en un audiómetro digital de dos canales GSI 61 Welch Alin) se les asignó de manera aleatoria a dos grupos según correspondía:

Grupo de casos con tratamiento de N-acetilcisteína (400 mg diarios por espacio de 5 semanas) más aplicación transtimpánica de dexametasona (una aplicación semanal hasta completar cinco dosis).

Grupo control con tratamiento, dexametasona transtimpánica (aplicación semanal transtimpánica hasta completar cinco dosis).

La aplicación transtimpánica fue realizada por médicos otorrinolaringólogos del hospital en turno, la cual se aplica de la siguiente manera: colocando anestesia en el conducto auditivo externo en contacto con la membrana con lidocaína al 1% simple bajo visualización con microscopio, transcurridos 10 minutos se retiró el algodón y posteriormente se colocó el medicamento de dexametasona de 8 mg en una jeringa de insulina se retira la aguja y se coloca catéter de venoclisis del número 24 para proceder a la aplicación de 0.4 a 0.5 ml en el cuadrante anteroinferior bajo visualización directa con microscopio, se le pidió al paciente que no deglutiera además de permanecer en reposo posicionando la cabeza hacia atrás 20 a 40 grados por 20 minutos para favorecer la absorción del medicamento.

El grado de hipoacusia se determinó realizando un promedio de tonos puros de todas las frecuencias divididas entre el número total de las mismas (125,

250, 500, 1000, 2000 y 4000 y 8000hz) tanto para los controles como para los casos. Después fueron clasificados el porcentaje de recuperación de acuerdo a la escala de Furahashi et al. donde el porcentaje de recuperación se clasifica en recuperación total cuando el promedio de tonos puros es mayor a 30 dB, marcada recuperación cuando es igual o menor a 25 dB, discreta recuperación de 10 a 30 dB y sin recuperación menor a 10 dB.

La logaudiometría se realizó a todos los pacientes y se determino por el número de palabras que van de 0 a 100 % en 40, 60, 80 y 100 dB. Para determinar la ganancia en este rubro se realizó un promedio del porcentaje en cada una de las frecuencias dividido en el número de las mismas.

Todos los pacientes llenaron una hoja de recolección de datos que incluyo: teléfono, tiempo de evolución, síntomas acompañantes, comorbilidad y acufeno (anexo 1).

A los pacientes que manifestaron acufeno independientemente del grupo al que pertenecieron se les realizó acufenometría determinada por la frecuencia en la que se presentaba así como la intensidad de la misma medida en decibeles, en dos fases antes del inicio del tratamiento y una semana después de la quinta dosis de dexametasona. Se verificó apego a tratamiento por conteo de medicamento en el caso del grupo de los casos, en los pacientes presentaron afectación del laberinto posterior se evaluó por el cuestionario de Jacobson autoaplicable para evaluar discapacidad por sintomatología vestibular, todas las mediciones se llevaron a cabo por espacio de 5 semanas consecutivas.

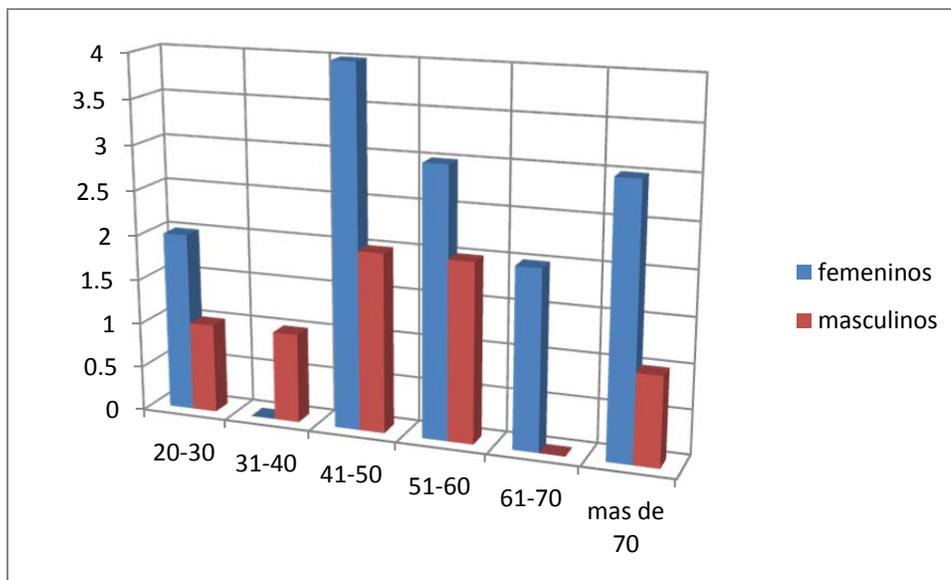
Una vez obtenidos los datos se compilaron en una base de SPSS para su análisis estadístico descriptivo y analítico.

### **Resultados:**

Aceptaron participar mediante firma de consentimiento informado 20 pacientes los cuales cursaban con hipoacusia súbita diagnosticada antes de

cumplir un mes de evolución en el servicio de Audiología y Otoneurología del Hospital General del Centro Médico Nacional “La Raza” se excluyeron los pacientes con contraindicaciones para la utilización de dexametasona transtimpánica, y N-acetilcisteína, con trastornos psiquiátricos, otitis media aguda, crónica, perforación timpánica, embarazadas, así como pacientes con tramite de demanda. Ningún paciente fue eliminado del estudio ya ninguno presentó perforación timpánica, hipersensibilidad a la dexametasona o N-acetilcisteína.

Se recolectaron 13 pacientes femeninos y 7 masculinos del grupo total con una edad media de 50.3 años un rango de 21 años mínimo y máximo de 74 años con una desviación estándar de 16.5. (Gráfico 1).

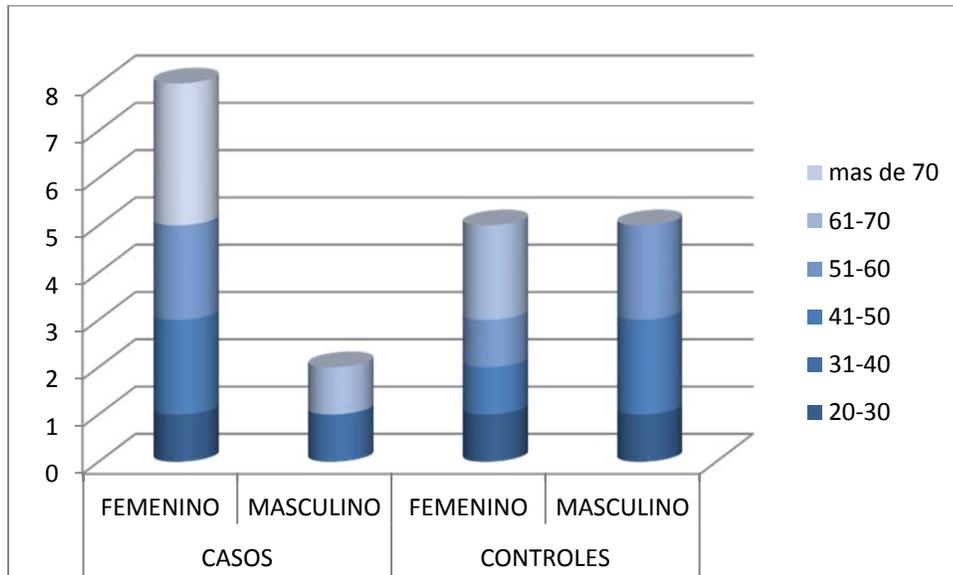


**Gráfico 1** Distribución de edad y género en la población blanco.

En el grupo de casos la edad media fue de 54.7 años (27-74 años); el grupo control con una media de edad de 46.1 rango de 21 a 68 años.

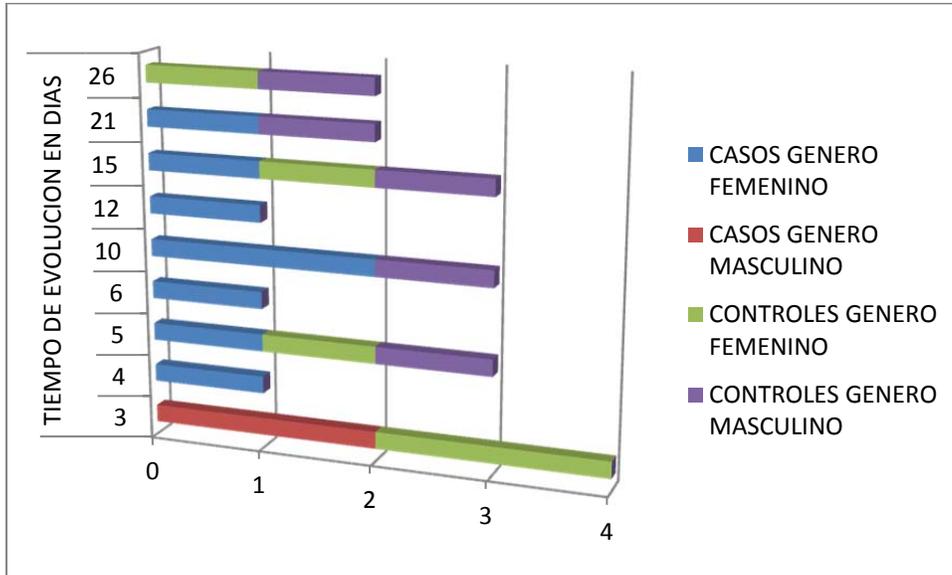
En el grupo de casos predominó el género femenino, así como el mayor porcentaje de edad que se ubicó dentro de los mayores de 70 años; en el

grupo control el género fue similar para ambos grupos, con predominio de edad de 61 a 70 años. En ambos grupos el oído más afectado fue el derecho 60 % y 40 en el izquierdo y la hipoacusia fue unilateral (gráfico 2).



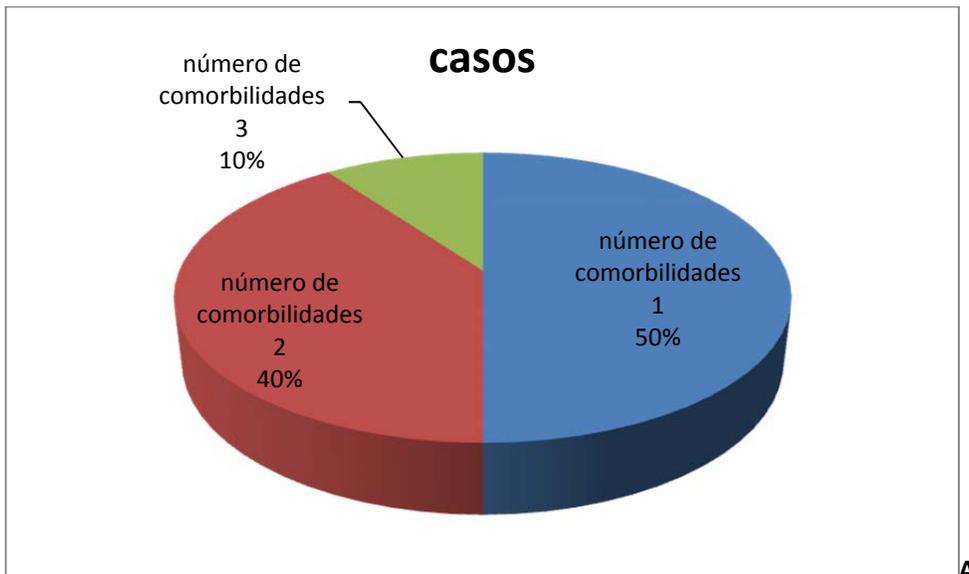
**Gráfico 2:** Casos y controles por género, así como distribución por grupo de edad.

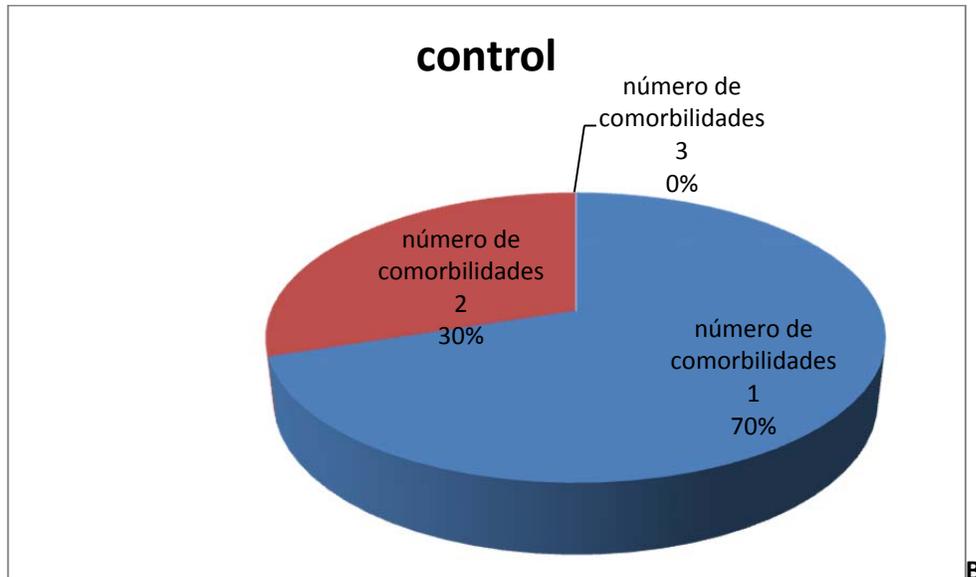
El tiempo de evolución fue con un promedio de 10.9 días con un rango de 3 a 26 días con una desviación de 7.7. Con una media de 8.6 días para el grupo de los casos y 10.4 días para el grupo control (gráfico 3).



**Gráfico 3:** Distribución del tiempo de evolución por grupo y género.

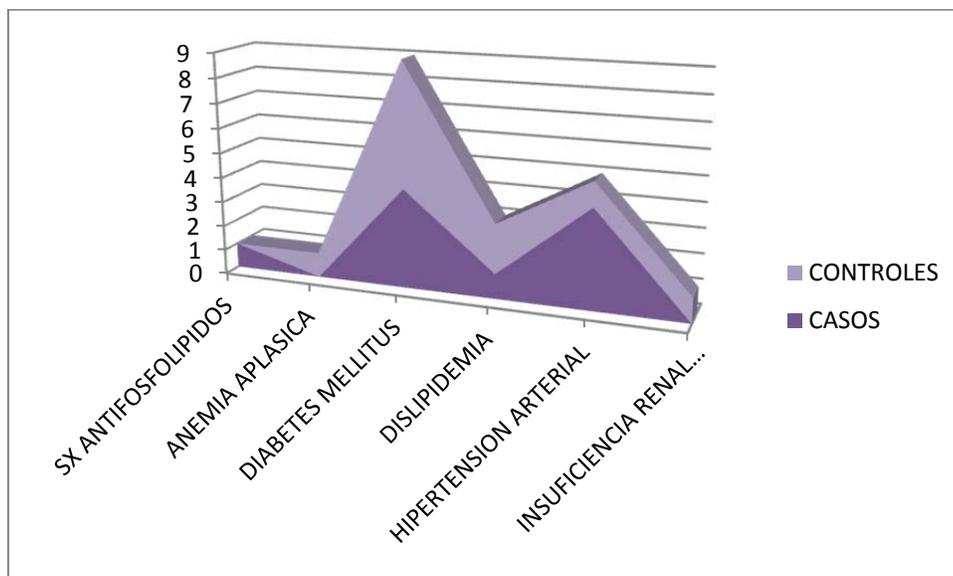
El mayor número de comorbilidades se presentó en el grupo de casos con hasta 3 comorbilidades mientras que el grupo control prevaleció con solo una comorbilidad en un 70 % (gráfico 4 y 5).





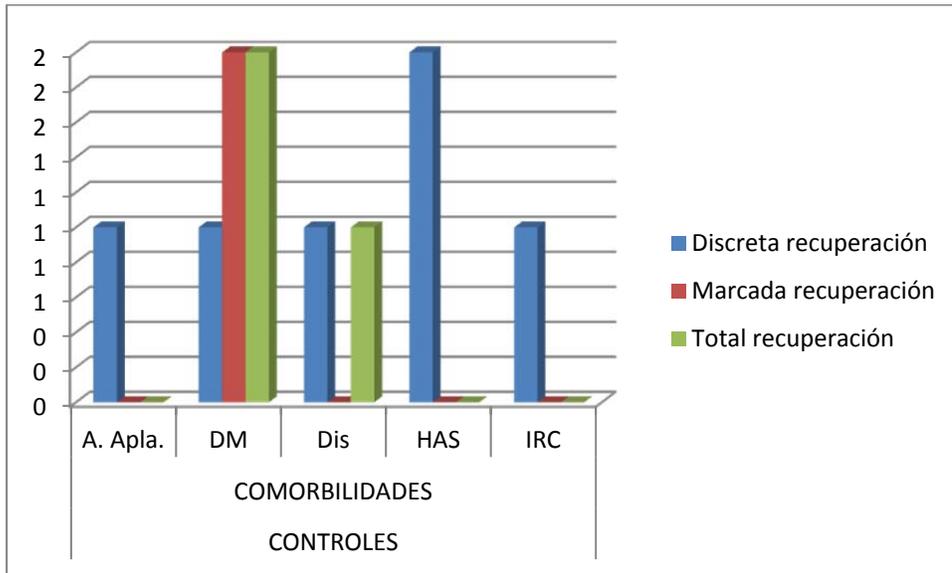
**Gráfico 4 y 5:** A. número de comorbilidades en el grupo de casos y el B en el grupo control.

Las comorbilidades con mayor prevalencia fueron la Diabetes Mellitus en primer lugar seguida de la hipertensión arterial (en ambos grupos) continuando con la Dislipidemia, insuficiencia renal y solo dos pacientes con Sx antifosfólipidos y anémia aplásica respectivamente (gráfico 6).



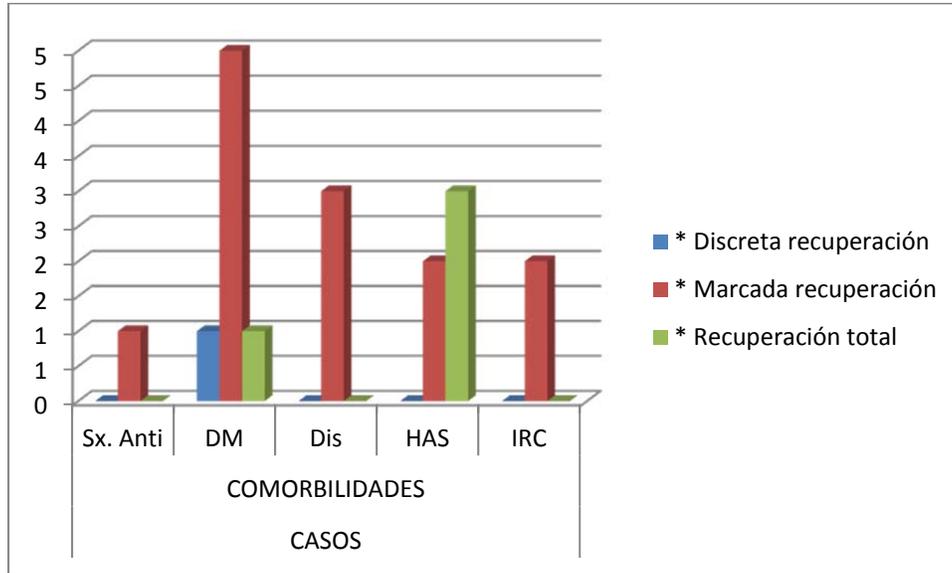
**Gráfico 6:** Distribución de las comorbilidades en ambos grupos.

Las comorbilidades en los controles donde prevalece la Diabetes Mellitus con una recuperación marcada en 40 %, total con un 40 %; la hipertensión arterial con un 100% en discreta recuperación (gráfico 7).



**Gráfico 7:** Comorbilidades en el grupo de los controles y el grado de recuperación, anemia aplásica (A. apla), DM (diabetes Mellitus), Dis (dislipidemia), HAS (hipertensión arterial), IRC (Insuficiencia renal crónica).

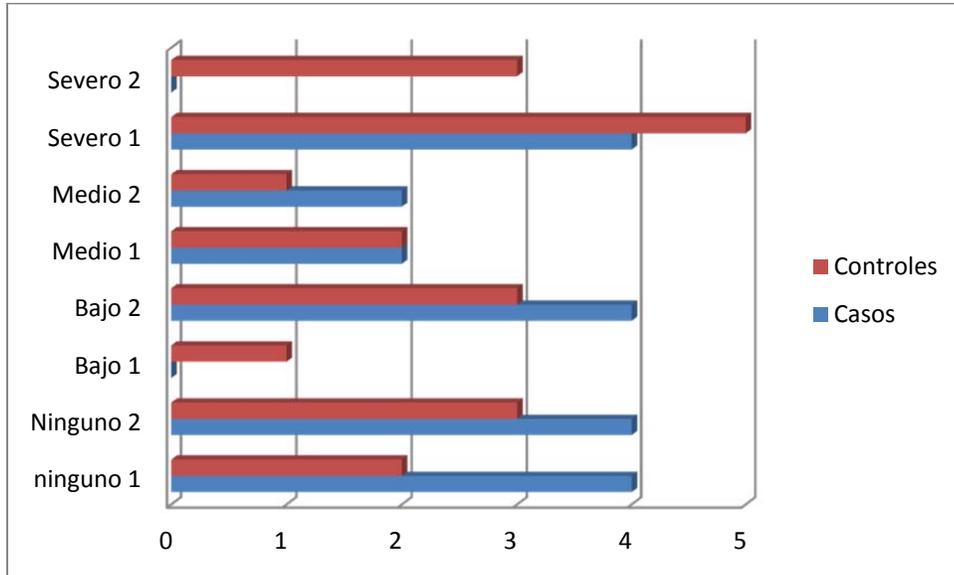
En el caso de los grupos las comorbilidades con mayor incidencia también son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, la primera de esta presentó una recuperación marcada en un 70 % y recuperación total en 14 %. La hipertensión con una recuperación total en un 70 % y en 30 % con marcada recuperación (gráfico 8).



**Gráfico 8:** Describe los casos con las comorbilidades y el grado de recuperación. Sx anti (síndrome de antifosfolípidos), DM (diabetes Mellitus), Dis (dislipidemia), HAS (hipertensión arterial), IRC (Insuficiencia renal crónica).

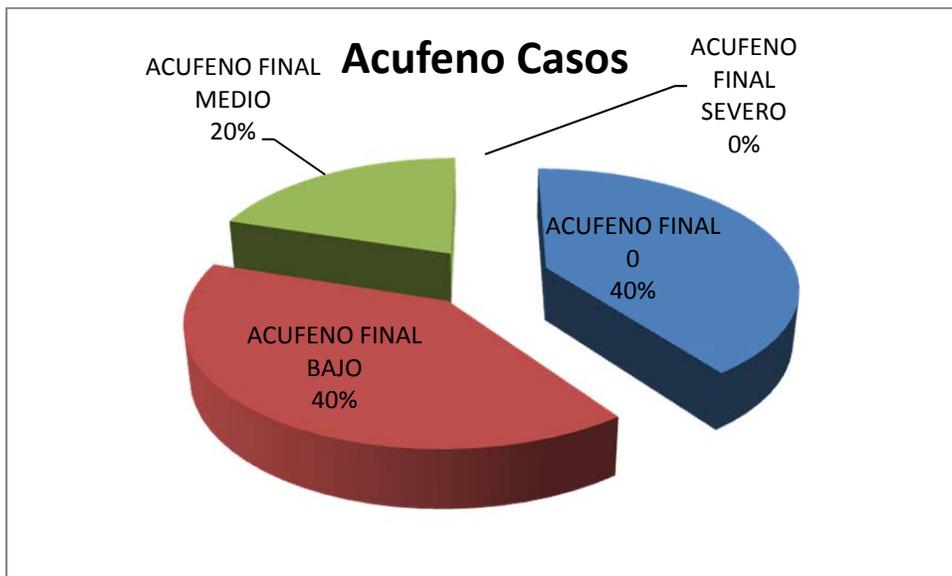
En la acufenometría inicial el mayor número del total de pacientes se ubicó dentro del rango de severo seguido por el de ninguno o sin presentar acufeno.

En la acufenometría final destaca que los pacientes de los casos que se encontraban en severo se movieron a los grados de bajo o sin acufeno mejorando así el nivel del mismo, llama la atención que los pacientes con acufeno severo de los controles permanecieron sin cambios o disminuyeron muy poco, (gráfico 9).



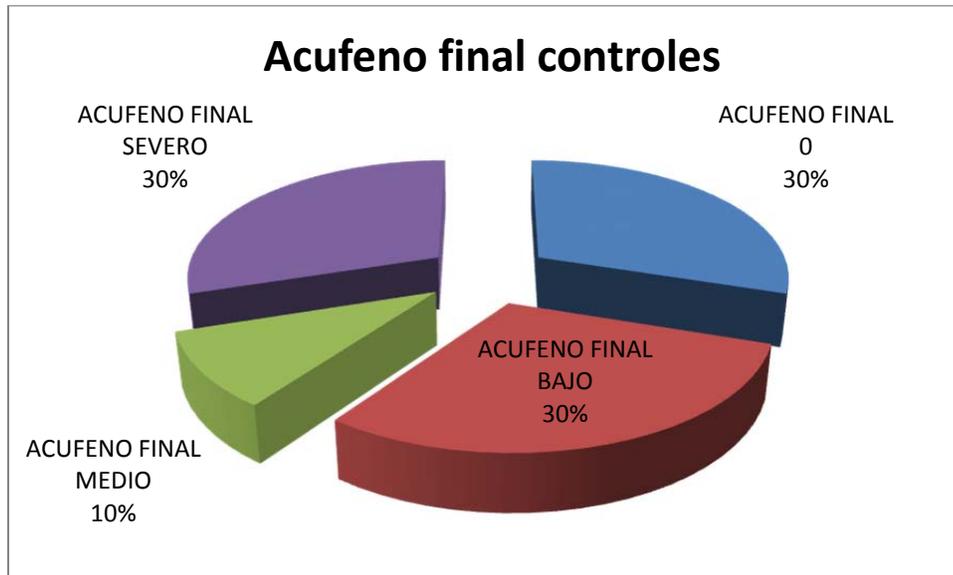
**Gráfico 9:** Describe la acufenometría inicial marcada por cada nivel como numero 1 y la acufenometría final como numero 2 acorde a cada grupo.

En el grupo de los casos en la acufenometría final observamos que los pacientes en el grado de acufeno severo representó un 0 % en comparación con la inicial a 40 %, migrando al grupo de bajo nivel; el grupo medio y sin acufeno permaneció sin cambios (gráfico 10).



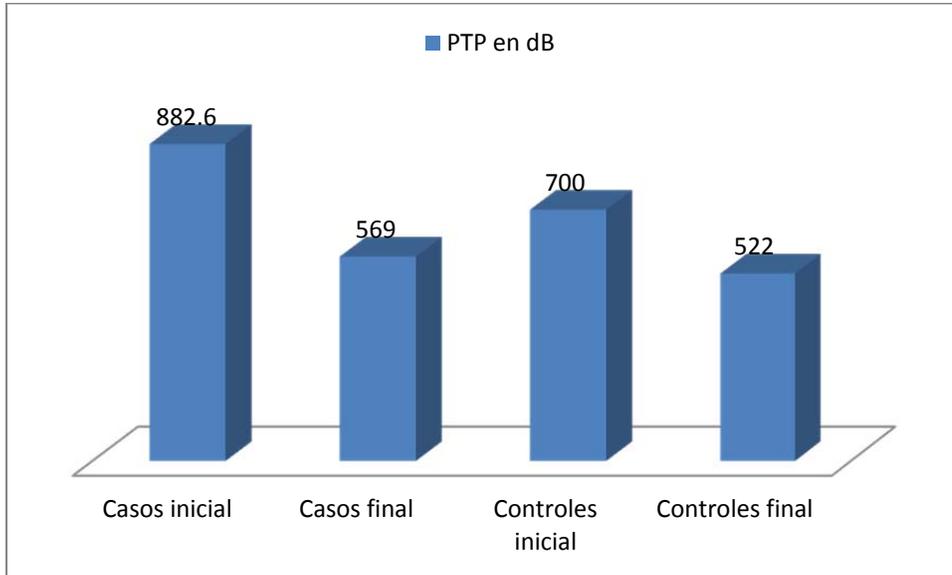
**Gráfico 10:** Porcentaje de nivel de acufeno en la medición final.

En el grupo de controles observamos como el nivel de severo de un 50 % en el inicial en la final cursó con 30 % con un porcentaje de mejoría del 20 %. El resto de los niveles con un descenso del 10 % (gráfico 11).



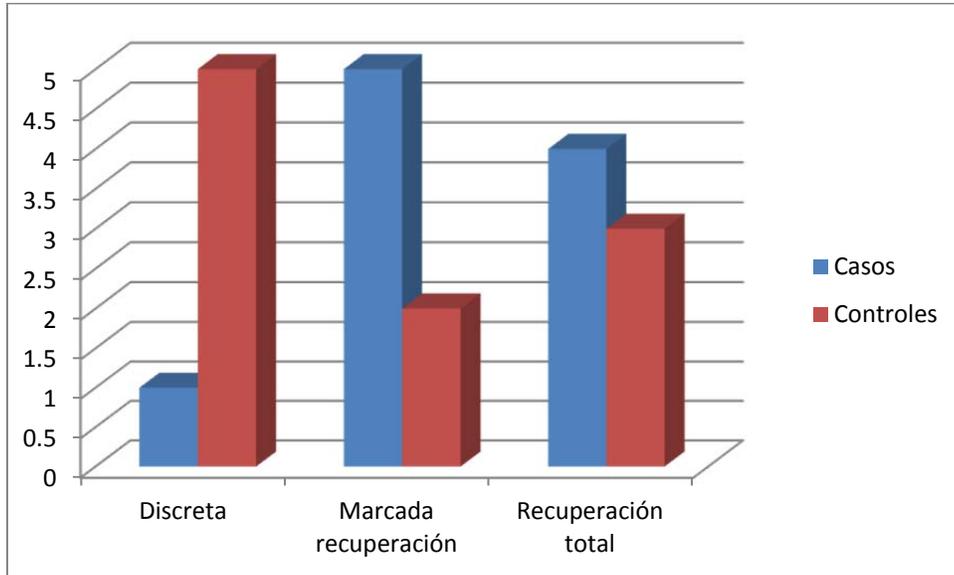
**Gráfico 11:** Acufenometría final por niveles y la representación por porcentajes de cada uno.

El promedio de tonos puros tuvo una mayor pérdida en el grupo de los casos y a su vez el de mayor recuperación (gráfico 12).



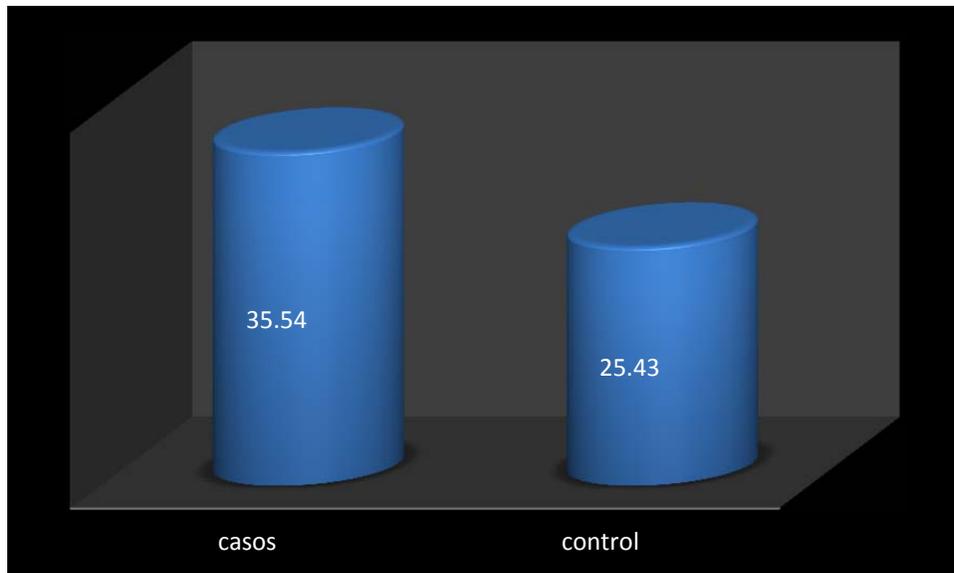
**Gráfico 12:** Promedio de tonos puros global inicial y final en ambos grupos.

Con el objetivo de poder evaluar la mejoría en el promedio de tonos puros en decibeles se utilizó la escala de Furuhashi donde observamos como el grupo de los casos se mantiene entre una marcada recuperación y una total mientras que en el grupo control la mayoría se encuentra en recuperación discreta (gráfico 13).



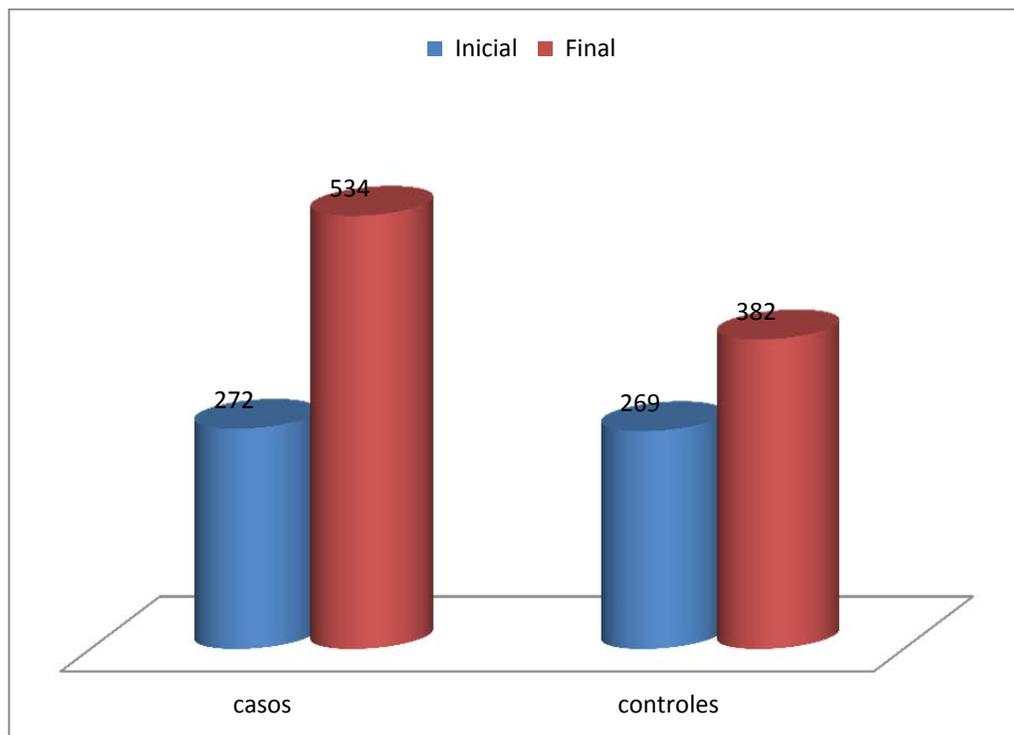
**Gráfico 13:** Utilizando la escala Furuhashi para evaluar el nivel de recuperación.

Determinamos el promedio de tonos puros global y el nivel de ganancia auditiva comparativo en los grupos, en los casos con un porcentaje de mejoría de 35.5% vs 25.43% del grupo control (Gráfico 14).



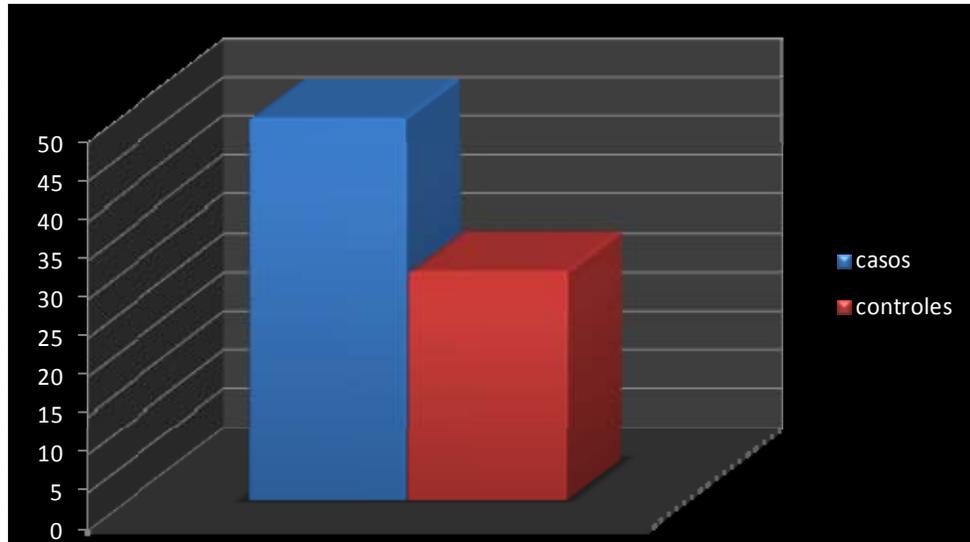
**Gráfico 14:** Porcentaje de mejoría entre los dos grupos.

Se determinó un umbral de promedio de porcentaje de logaudiometría donde podemos observar que la pérdida era similar para ambos grupos pero el grupo de casos logra una marcada mejoría en la logaudiometría final. (gráfico 15).



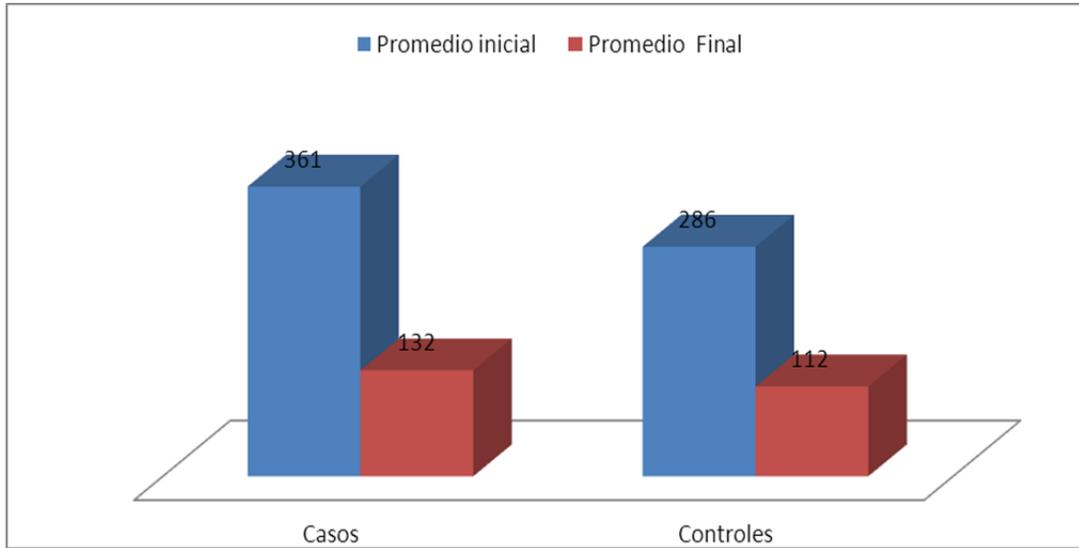
**Gráfico 15:** Promedio del porcentaje de logaudiometría inicial y final en ambos grupos.

Porcentaje de mejoría de en la logaudiometría, donde es marcada la diferencia para el grupo de casos con una mejoría vs el grupo control (gráfico 16).



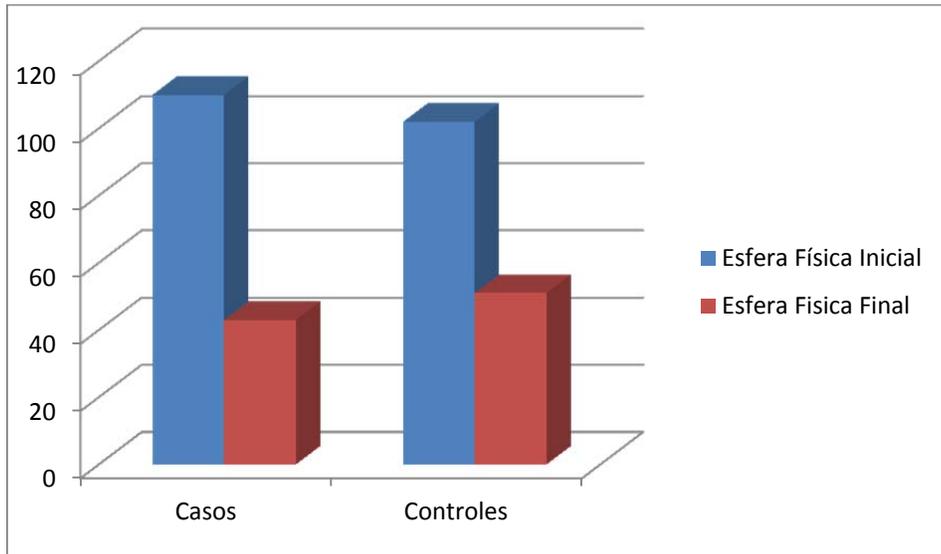
**Gráfico16:** Promedio de la logaudiometría final en ambos grupos.

En la evaluación del vértigo de acuerdo al cuestionario aplicado evaluamos el porcentaje de calificaciones inicial y el final donde pudimos comparar que fue mayor el grado de discapacidad para el grupo de casos pero con un porcentaje de recuperación muy similar al grupo control con un porcentaje global de 63.43 %, con 60.83% casos y controles respectivamente (gráfico 17).



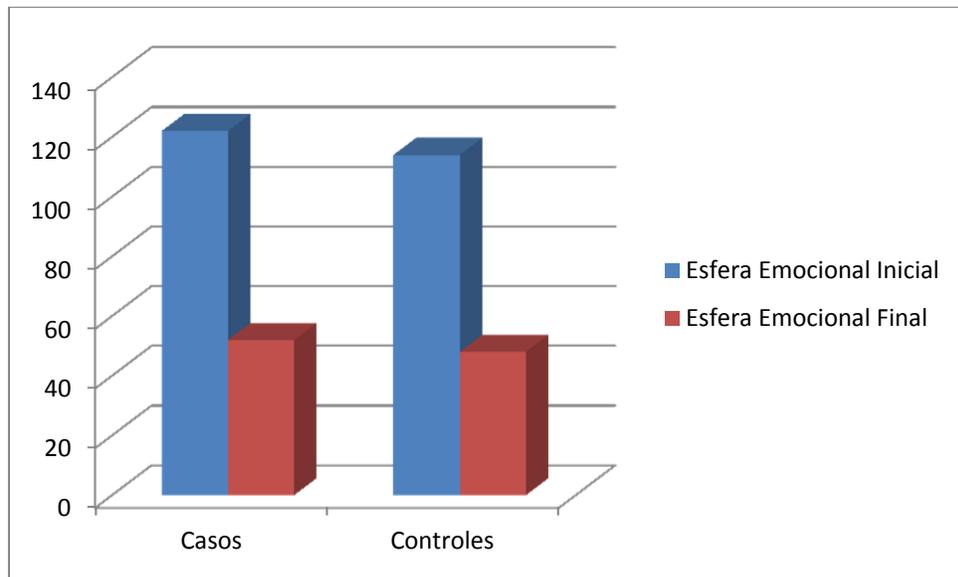
**Gráfico 17:** Escala global de evaluación del cuestionario de vértigo para ambos grupos.

Realizamos una comparación por cada una de las esferas que evalúa el cuestionario encontrando en la esfera física inicial un porcentaje de discapacidad similar en ambos grupos pero en la evaluación final con un ligero mayor porcentaje de recuperación en los controles (gráfico 18).



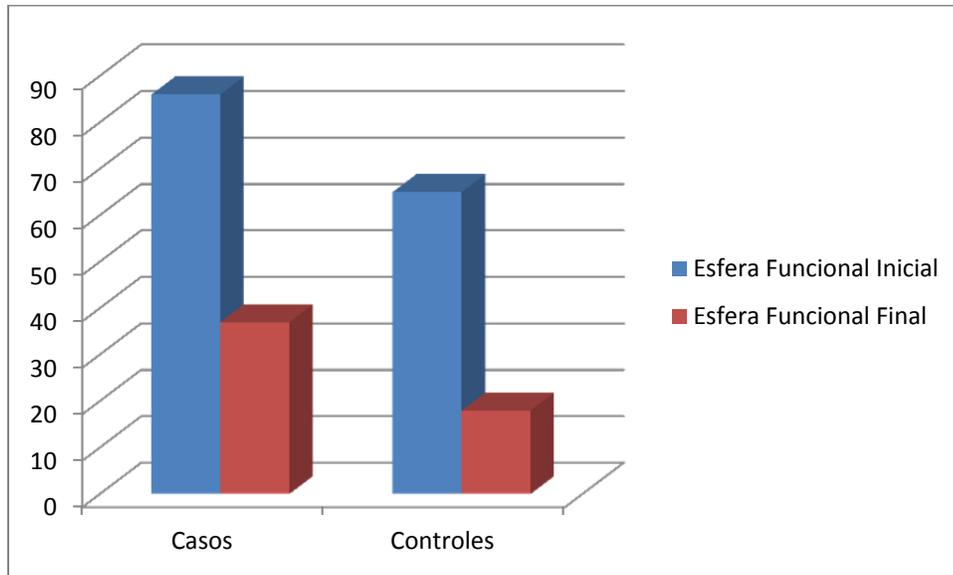
**Gráfico 18:** Promedio de la calificación de la esfera física inicial y final.

En la esfera emocional observamos una distribución similar en la evaluación inicial y final para ambos grupos (gráfico 19).



**Gráfico 19:** Esfera emocional en ambos grupos

La esfera funcional existió un mayor grado de discapacidad en los casos así como en la evaluación final sin embargo en el grupo control curso con menos discapacidad (gráfico 20).



**Gráfico 20:** escala funcional en ambos grupos.

Ninguno de nuestros pacientes curso con complicaciones como perforación de la membrana timpánica, que les imposibilitara salir del grupo del estudio.

### **Análisis:**

Nuestro estudio fue prospectivo, experimental y aleatorizado, debido a esto la distribución de los grupos no fue tan homogénea, sin embargo hay diversos puntos a tomar en cuenta como el predominio del sexo femenino en el grupo de casos siendo probablemente por ser en su mayoría quien acude a recibir atención medica de manera mas oportuna, aunque diversos estudios reportan una incidencia sin predominio en genero como el descrito por Guan Min et al. como sucedió en nuestro grupo control.

El predominio de la edad con una media de 50 años fue similar a la reportada en otras series de hipoacusia súbita en reportan una mayor prevalencia entre 43-53 años, como la descrita por Steven R. et al. en nuestro estudio la edad promedio de 54 años para el grupo de casos vs el control con 46 años, es importante comentar los pacientes con mayor edad se ubicaron en el grupo de casos; sin embargo a pesar de lo comentado en la literatura por Chandrasekar donde señala que edad mayor a 60 años

es peor el pronóstico del paciente, en nuestra muestra no se evidenció dicho señalamiento.

El promedio de evolución de nuestra muestra fue de 10 días en ambos grupos, en este rubro observamos que el tiempo de evolución no fue un sesgo para obtener ventaja de un grupo sobre el otro. Estudios como el realizado por Bataglia et al donde concluye que es mejor el pronóstico de los pacientes con hipoacusia súbita cuando el tiempo de evolución es menor incluso a 10 días y que debe ser instaurado lo antes posible, lo que contrasta con las creencias tradicionalistas con estudios que reportan una recuperación espontánea en un tercio de la población dentro de las primeras dos semanas como el descrito por Joachims et al.

Las comorbilidades encontradas en nuestro estudio fueron similares a las reportadas por la literatura como la diabetes y la hipertensión que se han relacionado como factor de mal pronóstico no solo para la presentación de la hipoacusia súbita si no para múltiples patologías además de estar presentes en la mayoría de nuestra población: en los casos la diabetes con una prevalencia de 39 % vs controles con 17 %, la hipertensión arterial en los casos con 15 % vs controles con 33 %. Otra de las comorbilidades encontradas fue la insuficiencia renal y la dislipidemia estas apoyando las teorías vasculares como causas de hipoacusia súbita. Dentro de estas comorbilidades tuvimos pacientes con enfermedades inmunitarias que se han asociado como factor de riesgo para la hipoacusia súbita. El número de comorbilidades fue mayor para el grupo de casos.

La presentación del acufeno en nuestros pacientes fue del 70 % en su mayoría marcado como severo similar a lo reportado por otros autores como Nechama donde reporta una prevalencia del 73%. En nuestro estudio pudimos observar en los controles como el acufeno clasificado como severo permaneció con poca mejoría del 20 % contrastando con el grupo de los

casos con una mejora de un 40 % en el grado severo hasta cero esto nos traduce en que este grupo no solo recuperó en promedio de decibeles si no también en un estado funcional, a partir de la segunda semana los pacientes refiere disminución en la intensidad del acufeno lo cual representa un importante avance para la recuperación e integración de nuestros pacientes a su vida diaria.

La afección del laberinto posterior fue constatada mediante pruebas térmicas y exploración física su prevalencia fue superior (70%) a lo reportado en la literatura (30%). su mejoría se evaluó mediante el cuestionario de Jacobson autoaplicable para evaluar el grado de discapacidad vestibular.

El cuestionario considera tres esferas: 1) la esfera emocional donde encontramos que en los casos la recuperación intragrupo fue de 57.37% vs controles con 57.89 %.

2) En la esfera física el porcentaje de mejoría fue mayor en los casos con 60.9% comparada con los controles de 50 %.

3) En la esfera funcional el mayor porcentaje de mejoría fue para los controles con un 72.3% vs casos con un 56.98%.

El grado de hipoacusia y ganancia auditiva lo obtuvimos a través de la promediación de tonos puros y aplicando la escala de Furuhashi esta última considerada como una escala validada y reconocida por muchos autores como la mejor para obtener una visión del grado de mejoría de los pacientes, donde pudimos observar que los pacientes dentro del grupo de los casos obtuvieron los mayores porcentajes en recuperación total y marcada recuperación 90 % mientras que el grupo control en su mayoría se ubico con una discreta recuperación 50%.

En el promedio de tonos puros global encontramos una ganancia auditiva mejoría de 35.54 % en los casos vs 25.43% en los controles, lo que apoya

nuestra hipótesis que el uso de la N-acetilcisteína más la aplicación de dexametasona transtimpánica presenta una mejoría superior al 10% que solo la aplicación de dexametasona trastimpánica. Aunque no se reportaron en nuestro informe semana a semana la ganancia auditiva; nosotros observamos que desde la primera semana se aprecia una ganancia en los tonos, sin embargo es en la tercera semana donde se observa el mayor incremento en la misma con incremento aunado en la Logaudiometría.

En la evaluación logaudiométrica es donde se hace más evidente la diferencia de ganancia entre los dos grupos con un porcentaje de 49.12 % para los casos vs 29.59 en los controles lo que se traduce en una mejor discriminación auditiva que les brinda a nuestros pacientes la oportunidad de tener una rehabilitación auditiva por medio del uso de auxiliar auditivo.

### **Discusión:**

No existe evidencia en la literatura médica de un estudio similar al nuestro con el uso de N-acetilcisteína vs dexametasona transtimpánica que nos permita comparar los resultados.

La prevalencia del vértigo en un 70 % en nuestra población difiere a la reportada en otras series que reportan un 30 % esto debido a un mayor tiempo de evolución donde los pacientes ya sobrepasaron la etapa aguda a la cual nos enfrentamos nosotros en el presente estudio.

Del total de nuestra muestra ninguno curso con reacciones secundarias y/o adversas por el tratamiento con N-acetilcisteína, No tuvimos incidentes de perforación timpánica durante la aplicación de dexametasona como los reportados por Doyle et al con un paciente en su serie de casos. No existieron pérdidas de pacientes en ambos grupos.

Diversos autores han demostrado como factores adversos para una recuperación auditiva, la edad en los extremos de la vida, el grado de

hipoacusia y el tiempo de evolución que en nuestro estudio se presentaron con mayor prevalencia dentro del grupo de los casos, marcando una desventaja para este grupo que no interfirió con los resultados.

En nuestro estudio todos los pacientes presentaron una mejoría dentro del promedio de tonos puros lo que contrasta con publicaciones diversas como las descritas por Pou et al donde obtienen un porcentaje de recuperación del 82.6 % de los pacientes y un 17.4 % sin mejoría; esto debido a sus criterios de inclusión ya que la mayoría de estos estudios utilizan la terapia transtimpánica como rescate después de que otras terapias han fallado y con un promedio de hasta 40 días en el tiempo de evolución.

El uso de dexametasona transtimpánica se encuentra en voga desde hace algunos años descrita en múltiples estudios como eficaz comparada contra el esteroide sistémico, y con este estudio ofrecemos otra alternativa de tratamiento que beneficia en mayor grado a pacientes con hipoacusia súbita.

### **Conclusión:**

El uso de N acetil cisteína aunado a aplicación de dexametasona transtimpánica en pacientes con hipoacusia súbita demostró ser un 10.1% más eficaz que la sola aplicación de dexametasona transtimpánica en tonos puros, e incluso 20.5% más eficaz en la recuperación fonémica, sin ser una terapia invasiva, con pocas contraindicación para su administración, de bajo costo, y sin efectos secundarios que limiten su aplicación.

Consideramos que es necesario estudios posteriores que incrementen el tamaño de muestra ya que los factores que se encuentran inmiscuidos en esta entidad son múltiples.

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

EDAD:							
TIEMPO DE EVOLUCION:		DIABETES:		HIPERTENSION			
COMORBILIDADES:							
EVOLUCION:		SEMANA 1	SEMANA2	SEMANA3	SEMANA4	SEMANA 5	
		INICIO					TERMINO
	ACUFENO						
	VERTIGO						
	HIPOACUS						
GPO AL QUE PERTENECE							
CASO		CONTROL					

## Cuestionario de Jacobson

### ANEXO 2

1. El mirar hacia arriba ¿incrementa su problema?	(NO) (SI) (AVECES)
2. Debido a su problema ¿se siente usted frustrado (a)?	((NO) (SI) (AVECES)
3. Debido a su problema ¿restringe usted sus viajes de negocios o placer?	(NO) (SI) (AVECES)
4. El caminar por el pasillo de un supermercado ¿incrementa su problema?	((NO) (SI) (AVECES)
5. Debido a su problema ¿tiene usted dificultad de acostarse o levantarse de la cama?	(NO) (SI) (AVECES)
6. ¿Su problema restringe significativamente su participación en actividades sociales tales como salir a cenar, ir al cine o ir a fiestas?	(NO) (SI) (AVECES)
7. Debido a su problema ¿tiene usted dificultad para leer?	(NO) (SI) (AVECES)
8. El realizar actividades más complejas como deportes o tareas domésticas (barrer o guardar los platos), ¿incrementa sus problemas?	(NO) (SI) (AVECES)
9. Debido a su problema ¿tiene miedo de dejar su casa sin tener a alguien que le acompañe?	(NO) (SI) (AVECES)
10. Debido a su problema, ¿se ha sentido usted desconcertado(a) frente a los otros?	(NO) (SI) (AVECES)
11. Los movimientos rápidos de su cabeza ¿incrementan su problema?	(NO) (SI) (AVECES)
12. Debido a su problema ¿evita usted las alturas?	(NO) (SI) (AVECES)
13. Al levantarse de la cama, ¿se incrementa su problema?	(NO) (SI) (AVECES)
14. Debido a su problema ¿es difícil para usted realizar trabajos domésticos o de jardinería?	(NO) (SI) (AVECES)
15. Debido a su problema ¿tiene usted miedo de que la gente piense	(NO) (SI) (AVECES)

que está ebrio(a)?	
16. Debido a su problema, ¿es difícil para usted caminar solo?	(NO) (SI) (AVECES)
17. Caminar sobre una banqueteta ¿incrementa su problema?	(NO) (SI) (AVECES)
18. Debido a su problema ¿es difícil para usted concentrarse?	(NO) (SI) (AVECES)
19. Debido a su problema ¿es difícil para usted caminar dentro de su casa en la oscuridad?	(NO) (SI) (AVECES)
20. Debido a su problema ¿tiene miedo de estar solo(a) en casa?	(NO) (SI) (AVECES)
21. Debido a su problema ¿se siente incapacitado(a)?	(NO) (SI) (AVECES)
22. Su problema ¿ha generado dificultades en sus relaciones con miembros de su familia o amigos?	(NO) (SI) (AVECES)
23. Debido a su problema ¿se siente usted deprimido(a)?	(NO) (SI) (AVECES)
24. Su problema ¿interfiere con su trabajo o con sus responsabilidades de familia?	(NO) (SI) (AVECES)
25. Al levantarse ¿se incrementa su problema?	(NO) (SI) (AVECES)

Aspectos emocionales (9): 2 9 10 15 18 20 21 22 23

Aspectos funcionales (9): 3 5 6 7 12 14 16 19 24

Aspectos físicos (7): 1 4 8 11 13 17 25

Respuesta Puntos

No 0

A veces 2

Sí 4

Puntaje para los aspectos emocionales = SUM (puntos para todos los 9 aspectos)

Puntaje para los aspectos funcionales = SUM (puntos para todos los 9 aspectos)

Puntaje para los aspectos físicos = SUM (puntos para todos los 7 aspectos)

Puntaje Total = SUM (puntos para todos los 25 aspectos)

Interpretación: Subpuntaje mínimo o puntaje total: 0

Subpuntaje emocional o funcional máximos: 36

Subpuntaje físico máximo: 28

Puntaje total máximo: 100

Mientras más alto es el puntaje, mayor es la discapacidad

### Anexo 3. Consentimiento informado.

	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.</p> <p><b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b> <b>(ADULTOS)</b></p>	
<p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</p>		
<p>Nombre del estudio: Efecto de acetilcisteína y dexametasona transtimpánica vs dexametasona transtimpánica en pacientes con hipoacusia súbita que acuden al servicio de audiología en el centro médico nacional la Raza.</p>		
Lugar y fecha:	Servicio de audiología en el centro médico nacional la "Raza"	
Número de registro:		
Justificación y objetivo del estudio:	Conocer el efecto de la n acetilcisteína y dexametasona transtimpánica vs dexametasona transtimpánica en la hipoacusia súbita del servicio de audiología y otoneurología CMNLR	
Procedimientos:	Aplicación de dexametasona transtimpánica	
Posibles riesgos y molestias:	Perforación timpánica, sangrado, respuesta alérgica al medicamento, lesión a la cadena de huesecillos, vértigo.	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Mejoría del umbral auditivo	
Privacidad y confidencialidad:	Todos los datos serán confidenciales, y solo se usaran para el presente estudio conservando el beneficio de la privacidad manteniendo nombre y datos personales como privados.	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Medicamento dentro del cuadro básico en el Imss	
Beneficios al término del estudio:	Mejoría del umbral auditivo	
<p>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:</p>		
Investigador Responsable:	Dra: Laura Alejandra Villanueva	
Colaboradores:	Dra: Erika Verján carrillo médico residente	
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a></p>		
<p>_____</p> <p>Nombre y firma del paciente</p>	<p>_____</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p>	
<p>Testigo 1</p> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p>Testigo 2</p> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	

## **Bibliografía:**

1. Cruz M. Otoneurología, práctica en otorrinolaringología, Ars medica 2004, Barcelona España pp 137-149.
2. Fetoni A. Protective effects of N-acetylcysteine on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009 Apr;29(2):70-5
3. Gil-carcedo L. Otología, editorial panamericana segunda edición, Buenos Aires 2004 pp 59-70.
4. Brúnas R. Sistema vestibular y trastornos oculomotores,"el ateneo" editorial segunda edición pp 364-367.
5. Lindblad AC. The efficacy of N-acetylcysteine to protect the human cochlea from subclinical hearing loss caused by impulse noise: A controlled trial. *Noise Health.* 2011 Nov-Dec;13(55):392-401
6. Coleman M, R.D. Kopke Pharmacological rescue of noise induced hearing loss using N-acetylcysteine and acetyl-L-carnitine. *Hear Res.* 2007 Apr;226(1-2):104-13.
7. Tokgoz B. Ucar C Protective effect of N-acetylcysteine from drug-induced ototoxicity in uraemic patients with CAPD peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Dec;26(12):4073-8.
8. Yıldırım M. Preventing cisplatin induced ototoxicity by N-acetylcysteine and salicylate. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2010 Jul-Aug;20(4):173-83
9. Laurence L. Brunton. Goodman & Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica 11 edición 2006 pp 200-250.
10. Wu HP, N-acetylcysteine attenuates noise-induced permanent hearing loss in diabetic rats. *Hear Res.* 2010 Aug;267(1-2):71-7.
11. Eastwood H. Permanent and transient effects of locally delivered n-acetylcysteine in a guinea pig model of cochlear implantation. *Hear Res.* 2010 Jan;259(1-2):24-30
12. Hamernik RP. The effectiveness of N-acetyl-L-cysteine (L-NAC) in the prevention of severe noise-induced hearing loss. *Hear Res.* 2008 May;239(1-2):99-106

13. Dickey T. Protection against cisplatin-induced ototoxicity by *N*-acetylcysteine in a rat model. *Hear Res.* 2004 Jul;193(1-2):25-30
14. Kramer. Steven Efficacy of the Antioxidant *N*-acetylcysteine (NAC) in Protecting Ears Exposed to Loud Music *Journal of the American Academy of Audiology*, Volume 17, Number 4, April 2006 , pp. 265-278
15. Bock G. Effects of *N*-acetylcysteine on kanamycin ototoxicity in the guinea pig. *Hear Res.* 1983 Mar;9(3):255-62
16. Maoli et al. Dose and time-dependent protection of the antioxidant *N*-acetylcysteine against impulse noise trauma *Hear Res.* 2006 Jun;192(1-2):1-9
17. Lorito G. Giordano P. Different strategies in treating noise-induced hearing loss with *N*-acetylcysteine. *Med Sci Monit.* 2008 Aug;14(8):BR159-64
18. Millea P. Prevention of Cisplatin Ototoxicity Using Transtympanic *N*-Acetylcysteine and Lactate *Otology & Neurotology*: November 2004 - Volume 25 - Issue 6 - pp 910-915.
19. Millea PJ. *N*-acetylcysteine: multiple clinical applications. *Am Fam Physician.* 2009 Aug 1; 80(3):265-9.
20. Abi-Hachem R. The injured cochlea as a target for inflammatory process, initiation of cell death pathways and application of related otoprotective strategies, recent patents on CNS drug discovery volume 5 number 2 June 2010 pp.147-163 (17).

21. Feldman. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by *N*-acetylcysteine *Kidney International* (2007) 72, 359–363; doi:10.1038/sj.ki.5002295; published online 25 April 2007
22. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear.* 2006 Feb;27(1):1-19
23. Lorito et al. Noise-induced hearing loss: a study on the pharmacological protection in the Sprague Dawley rat with *N*-acetyl-cysteine *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006 June; 26(3): 133–139.
24. Moon IS, Lee JD. Intratympanic dexamethasone is an effective method as a salvage treatment in refractory sudden hearing loss. *Otol Neurotol.* 2011 Dec;32(9):1432-6
25. Okura T, Miyoshi K. A patient with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-positive polyangiitis who developed sensorineural hearing loss and scleritis. *Intern Med.* 2011;50(16):1725-8. Epub 2011 Aug 15
26. Eshraghi AA, Dinh CT. Local drug delivery to conserve hearing: mechanisms of action of eluted dexamethasone within the cochlea. *Cochlear Implants Int.* 2011 May;12 Suppl 1:S51-3.
27. Mateu E. Tamaño de la muestra, *Revista epidemiológica Med. Prev.* 2003 1; 8-14.