

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

"UTILIDAD DEL TRATAMIENTO CON MELATONINA EN PACIENTES CON ACÚFENO"

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
NEUROTOLOGÍA

PRESENTA:

DR. WINSTON ALFREDO FLORES MIRANDA

T U T O R E S D E T E S I S :

DRA. LOURDES OLIVIA VALES HIDALGO

DR. RAMÓN HINOJOSA GONZÁLEZ

C O A U T O R E S :

DR. JESUS RAMÍREZ BERMUDEZ

DR. LUIS CAMILO RÍOS CASTAÑEDA



MEXICO, DF.

ENERO 2010



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.

Esta investigación fue aprobada por el Comité Local de Investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, con el registro No: 125/08.

DR. RICARDO COLIN PIANA

Director de Enseñanza

DR. ALFREDO VEGA ALARCÓN

Jefe del Servicio de Neurología

Profesor Titular

TUTORES DE TESIS

DRA. LOURDES OLIVIA VALES HIDALGO

Adscrito de Neurología

DR. RAMÓN HINOJOSA GONZÁLEZ

Adscrito de Neurología

COAUTORES

DR. JESUS RAMIREZ BERMUDEZ
de Servicio de Psiquiatría

DR. LUIS CAMILO RÍOS CASTAÑEDA Jefe
Jefe de Departamento de Neuroquímica

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a DIOS por darme la oportunidad de vivir.

A mi esposa ANA ELIZABETH por amarme, comprenderme y apoyarme en todas las tareas que he emprendido, y por haberme dado dos preciosos hijos.

A mi hija ANA LUISA por su ternura y dulzura.

A mi hijo WINSTON ALEJANDRO por su alegría.

A mis hermanas INDIRA, ARMINDA Y YURI por su apoyo.

A mi abuelita MACRINA por su cariño.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" por darme la oportunidad de aprender Neurología.

A mis maestros por sus enseñanzas.

A mis amigos por su apoyo.

A mis compañeros del Hospital Central Militar, por su invaluable apoyo.

Al Ejército Mexicano por darme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente.

A todos aquellos que de cualquier forma han contribuido a mi formación y han dejado huella en mi vida.-

RESUMEN

El acúfeno es la sensación de sonido sin la presencia de estimulación acústica. Puede ser objetivo (el que escucha el examinador) o subjetivo (el más frecuente). Los pacientes con acúfeno subjetivo idiopático perciben un sonido que no es generado en el ambiente; tiene múltiples causas y la exposición a ruido intenso de manera prolongada es la más común.

Se han propuesto varias teorías para explicar el mecanismo del acúfeno, pero el proceso fisiopatológico aún permanece desconocido. El grado de afectación en el estado general del paciente y en su interrelación con otras personas es variable, y no se ha encontrado un tratamiento médico efectivo. Debido a la ausencia de un tratamiento específico probado para pacientes con acúfeno, así como a la aparición de algunos reportes que relacionaban el uso de la melatonina con mejoría en las alteraciones que el acúfeno causa, se postuló que el empleo de la melatonina en pacientes con acúfeno molesto podría disminuir las alteraciones que este les produce, y/o incidir directamente en el mismo y disminuirlo.

En el presente se realizó un ensayo clínico con auto controles, de tipo prospectivo, analítico y longitudinal, que incluyó a 18 pacientes de ambos sexos, en edad de 18 a 70 años, con acúfeno subjetivo idiopático que interfería en la vida de cada uno de ellos. A todos ellos se les realizaron estudios audiológicos y resonancia magnética nuclear, a fin de descartarles causas orgánicas y potencialmente tratables de acúfeno. Todos los participantes cumplieron los criterios de inclusión, no presentaron criterios de exclusión y fueron tratados con melatonina en cápsulas de 3 mgs. dosis diaria durante ocho semanas; Todos ellos fueron evaluados antes y después del citado tratamiento utilizando las siguientes escalas: Tinnitus Handicap Inventory (THI), Escala de Depresión de Beck (EDB), y el índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (ICSP).

ÍNDICE

I. ANTECEDENTES.....	5
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
III. HIPÓTESIS.....	16
IV. OBJETIVOS	17
V. JUSTIFICACIÓN.....	18
VI. METODOLOGÍA.....	19
VII. RESULTADOS.....	22
VIII. DISCUSIÓN.....	32
IX. CONCLUSIONES.....	38
X. APÉNDICES	39
XI. BIBLIOGRAFÍA.....	47

I. ANTECEDENTES

A. INTRODUCCIÓN

El acúfeno o tinnitus es la sensación de sonido sin la presencia de estimulación acústica (1). Puede ser objetivo o subjetivo. El acúfeno objetivo es un sonido real que incluso el explorador puede escuchar, y puede deberse a: anomalías vasculares, mioclonus palatino, espasmo de los músculos tensor del tímpano o del estribo, trompa de Eustaquio patulosa, y en ocasiones a las vibraciones espontáneas de las células ciliadas externas de la cóclea, que pueden producir sonidos audibles conocidos como emisiones otoacústicas espontáneas (2, 7). El acúfeno subjetivo es el más frecuente, y puede tener alguna causa orgánica que lo explique (por ejemplo un tumor del ángulo pontocerebeloso) o ser idiopático. El proceso fisiopatológico exacto que produce el acúfeno subjetivo idiopático permanece aún desconocido, aunque se han propuesto varias teorías para tratar de explicar su mecanismo. En los sucesivos nos referiremos al acúfeno subjetivo idiopático.

B. EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los pacientes que padecen acúfeno refieren que sus síntomas no interfieren con sus actividades de la vida diaria, pero para otros suele ser debilitante e interfiere con el trabajo, con su capacidad de interrelacionarse con los demás y con el sueño. Se estima que cuarenta millones de personas en los Estados Unidos de América padecen acúfeno (4, 5), de los cuales quince millones lo consideran un problema significativo (1). Uno a 2 % de los adultos suecos y británicos acepta que el acúfeno les afecta en su calidad de vida en un grado severo (3).

C. FISIOPATOLOGÍA

La alta incidencia de daño coclear en pacientes con acúfeno sugirió que este se originaba en la cóclea. Sin embargo se ha observado acúfeno en pacientes con sección completa del nervio auditivo, lo que sugiere un origen en el sistema nervioso central (7). La hipoacusia permite la reorganización de la vía auditiva en el sistema nervioso central; estas modificaciones pueden ocurrir rápidamente, y pueden permitir una interacción anormal entre la vía auditiva periférica y la vía central. Estos cambios son similares a los que ocurren en el sistema somatosensorial asociado al “dolor de miembro fantasma” que padecen las personas con amputación de algún miembro, lo que sugiere cierta similitud entre el dolor neuropático y el acúfeno (7).

D. DIAGNÓSTICO

Los pacientes con acúfeno merecen una apropiada revisión para excluir causas potencialmente peligrosas y/o tratables, cuyo origen puede encontrarse en el oído externo, medio, o interno, o en alguna de las estructuras del sistema nervioso central. El éxito en el abordaje de estos pacientes inicia al diferenciar el acúfeno subjetivo del objetivo. Es frecuente que las personas tengan episodios de acúfeno de segundos a minutos de duración, que dicho síntoma sea transitorio o que se asocie con exposición a ruido o a medicamentos (por ejemplo el ácido acetilsalicílico); estos pacientes rara vez buscan atención médica. En una serie de más de quinientos pacientes, Stouffer y colaboradores reportaron el transcurso de 5.4 +/- 8.6 años desde el inicio del síntoma hasta la solicitud de tratamiento médico; en ese mismo trabajo el 60% de los pacientes estudiados creía tener un problema más serio, y el 55% creía que se iba a quedar sordo (6). Un abordaje sistemático ayuda a identificar las causas tratables de acúfeno, a proteger la audición, y a tratar los problemas asociados tales como depresión, ansiedad e insomnio (7).

E. TRATAMIENTO

Se han sugerido múltiples tratamientos para el acúfeno, incluyendo modificaciones en la dieta, terapia de habituación, fármacos (antidepresivos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, barbitúricos, agentes bloqueadores de los canales de calcio) (11), e inclusive terapias alternativas. Sin embargo, dadas las diversas causas y modos de percibir el acúfeno, hasta el momento ninguno de los tratamientos estudiados ha demostrado eliminar el acúfeno, o disminuir el impacto que este produce en la vida diaria de quienes lo padecen, por lo que en la actualidad no se ha encontrado un tratamiento médico efectivo (3). Se ha descrito que el uso de las benzodiazepinas incrementa el efecto del ácido gamma-amino butírico (GABA), y debido a que algunas formas de acúfeno pueden deberse a la reducción de la inhibición en neuronas de la vía auditiva ascendente, en la cual GABA es el neurotransmisor inhibitorio, su mecanismo de acción podría encontrarse a este nivel (7).

Los pacientes con acúfeno severo generalmente se quejan de alteraciones en el sueño (4). La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal que puede estar involucrada en la regulación del ciclo sueño-vigilia, en el estado de ánimo y en el envejecimiento (4, 6). Dentro de los efectos farmacológicos de la melatonina se pueden mencionar los siguientes: efecto anti-inflamatorio, inhibición de la actividad de sintetasa de óxido nítrico, y potenciación de la respuesta mediada por receptores de GABA (6). Este último proceso farmacológico podría ser el mecanismo directo por el cual la melatonina modifica la percepción del acúfeno.

F. INSTRUMENTOS AUTOEVALUATIVOS DE DISCAPACIDAD

El grado de afectación que el acúfeno produce en el estado general de quienes lo padecen ó en su interrelación con otras personas es variable. Debido a la subjetividad del acúfeno, no existe una herramienta objetiva para medirlo. Los instrumentos evaluativos de autopercepción para algunos desórdenes subjetivos han emergido como

herramientas clínicas útiles en Audiología y Neurotología por dos razones: la primera es que ayudan a evaluar las alteraciones de audición y de equilibrio que no son fácilmente aparentes o susceptibles de medirse utilizando pruebas vestibulométricas y/o audiométricas; la segunda razón es que dichos instrumentos de autopercepción de discapacidad sirven como medidores de los resultados funcionales, y permiten comparar el estado previo a un tratamiento y el que resulta del citado tratamiento. La reducción de la discapacidad autopercebida se traduce en mejoría, siendo este el resultado positivo que se desea alcanzar con el tratamiento. En este contexto se han utilizado las evaluaciones de autopercepción para documentar los resultados de los beneficios obtenidos por los pacientes que utilizan auxiliares auditivos (23), así como los resultados de los programas de rehabilitación auricular basada en el consejo médico (26), y de los programas de rehabilitación vestibular y del balance (27).

Los instrumentos de autopercepción de discapacidad están ganando cada vez más reconocimiento como herramientas útiles para cuantificar el impacto que el acúfeno produce en la vida diaria de quien es lo padece. Aunque actualmente se encuentran disponibles varios instrumentos para tal fin, muchos de ellos carecen de confiabilidad y validez, miden un número limitado de aspectos, y utilizan escalas y métodos que suelen ser confusos para los pacientes, o son difíciles de calificar e interpretar. Por lo tanto es deseable un instrumento de evaluación que reúna las siguientes características: 1) debe ser breve, de tal forma que pueda ser contestado con rapidez en virtud de las limitaciones en tiempo que actualmente existen en los ambientes hospitalarios comunes; 2) debe ser fácil de administrar e interpretar; 3) debe abarcar todos los aspectos de la vida diaria en los cuales impacta el acúfeno; 4) debe ser psicométricamente robusta, demostrando una adecuada confiabilidad y validez.

G. TINNITUS HANDICAP INVENTORY

El cuestionario Tinnitus Handicap Inventory (THI) reúne las características mencionadas, y desde su creación en 1996 ha sido útil para valorar lo más

objetivamente posible e l impacto q ue el acú feno ocasion a en las acti vidades de la persona que lo padece (8). Dicho c uestionario es similar al Hearing Handicap Inventory (diseñado para valorar cuantitativamente la autopercepción subjetiva de la audición en los adultos mayores), y a l Dizziness Handi cap Inv entory (diseñad o para valorar cuantitativamente la au topercepción subje tiva del vértigo). El THI e s un instrume nto autoaplicado que valora mediante subescalas las respuestas funcional (función mental, ocupacional y social), emocional, y catastrófica; consta de 25 preguntas; cada una de ellas puede tener tres respuestas: sí, algunas veces y no. Si la respuesta es “sí”, se l e asignan 4 puntos de calificación; si la respuesta es “a veces” se le asignan dos puntos; y si la respuesta es “no” se le asigna una puntuación de cero. De acuerdo a lo anterior el rango de calificación del THI es desde 0 a 100 puntos, denotando las calificaciones mas elevadas una mayor discapacidad autopercebida por parte del paciente.

H. ESCALA DE DEPRESIÓN DE BECK

El acúfeno está asociado con desórdenes psiquiátricos. Se ha observado una estrecha relación entre la depresión y el acúfeno subjetivo idiopático que suele ser debilitante y que interfiere con el trabajo, con la capacidad de interrelacionarse con los demás, con el sueño y en general con el desempeño de la persona que lo padece. Existen varios estudios que demuestran la presencia de desórdenes psicopatológicos y elevadas calificaciones de depresión en pacientes con acúfeno (17,18), por lo que es aparente una relación entre el acúfeno y la depresión, ya que ambos coinciden hasta en un 30%. Por tal motivo sería interesante determinar si las personas con acúfeno molesto padecen de depresión, así como la severidad de esta última. La Escala de Depresión de Beck (EDB) (Beck Depression Inventory, BDI, por sus siglas en inglés) es una de las herramientas más útiles empleadas en psiquiatría para determinar la severidad de la depresión (9), y fue desarrollada en 1961; inicialmente era una escala heteroaplicada de 21 preguntas para evaluar la gravedad (intensidad sintomática) de la depresión, conteniendo cada pregunta varias frases autoevaluativas que el entrevistador leía al paciente para que se seleccionase la que mejor se adaptase a su situación; sin

embargo, con posterioridad su uso se ha generalizado como una escala autoaplicada. Esta versión fue adaptada al castellano y validada por Conde y cols (1975), y ha sido durante mucho tiempo la versión más conocida en nuestro país (12). En 1979 Beck y cols. dieron a conocer una nueva versión revisada de su inventario, adaptada y traducida al castellano por Vázquez y Sanz. (1991) (13), siendo esta la más utilizada en la actualidad. En esta última versión se sistematizaron 4 alternativas de respuesta para cada pregunta, que evalúan la gravedad/intensidad del síntoma y que se presentan igualmente ordenadas de menor a mayor gravedad. El marco temporal hace referencia al momento actual y a la semana previa. Su contenido enfatiza más el componente cognitivo de la depresión, ya que los síntomas de esta esfera representan casi el 50 % de la puntuación total del cuestionario, siendo los síntomas de tipo somático/vegetativo el segundo bloque de mayor peso. De las 21 preguntas, 15 hacen referencia a síntomas psicológico-cognitivos, y las 6 restantes a síntomas somático-vegetativos (14). El paciente tiene que seleccionar, para cada pregunta, la alternativa de respuesta que mejor refleje su situación durante el momento actual y la última semana. La puntuación total se obtiene sumando los valores de las frases seleccionadas, que van de 0 a 3.

El rango de la puntuación obtenida es de 0 a 63 puntos. Como otros instrumentos de evaluación de síntomas, su objetivo es cuantificar la sintomatología, no proporcionar un diagnóstico (15). Los puntos de corte usualmente aceptados (16) para graduar la intensidad / severidad son los siguientes:

No depresión:	0-9 puntos
Depresión leve:	10-18 puntos
Depresión moderada:	19-29 puntos
Depresión grave:	≥ 30 puntos

I. ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH

Las alteraciones en el dormir afectan a un porcentaje elevado de la población (19, 20), y pueden estar asociadas a numerosas condiciones (eventos estresantes, efectos secundarios e medicamentos, enfermedades médicas, etcétera); dichas alteraciones se presentan con mayor frecuencia en los individuos con padecimientos psiquiátricos (21). El insomnio o la hipersomnia son síntomas cardinales para el diagnóstico de trastornos inducidos por sustancias (por ejemplo: cafeína, alcohol, nicotina, cocaína, opiáceos y sedantes), trastornos del estado de ánimo (episodios depresivos mayores, maníacos y trastornos distímicos), y trastornos de ansiedad (trastornos por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, y trastorno de ansiedad generalizado) (22).

Los diarios de sueño que habitualmente se emplean en la valoración clínica permiten realizar una estimación cuantitativa del dormir, sin embargo, no consideran aspectos cualitativos. La calidad del dormir por su parte, es difícil de definir, ya que es una dimensión más amplia y compleja que comprende aspectos cuantitativos, pero también aspectos subjetivos de bienestar y funcionamiento diurno entre otros. Como una forma de aproximarse a su medición, en 1989 Buysse y colaboradores (23) presentaron el índice de calidad de sueño de Pittsburgh (ICSP), un cuestionario autoaplicable que proporciona una calificación global de la calidad del sueño a través de la evaluación de siete componentes hipotéticos.

El ICSP ha logrado amplia aceptación en el área clínica y de investigación, y se ha traducido a varios idiomas. Desde 1997 se encuentra disponible una traducción al español (24); sin embargo los resultados de un segundo estudio con población colombiana (25) han puesto de manifiesto la necesidad de adaptar las traducciones y determinar sus propiedades clinimétricas. El ICSP es un cuestionario autoaplicable que consta de 24 preguntas; sin embargo, solamente las respuestas para las primeras 19 se emplean para obtener la puntuación global (24). Dicho cuestionario investiga los horarios para dormir, eventos asociados como las dificultades para empezar a dormir, despertares, pesadillas, ronquido, alteraciones respiratorias, calidad del dormir, ingesta

de medicamentos para dormir y existencia de somnolencia diurna. Los 19 reactivos se agrupan en siete componentes que se califican con escala de 0 a 3. La suma de los componentes da lugar a una calificación global, donde una mayor calificación indica una menor calidad en el dormir (Apéndice "D": instrucciones para calificar el ICSP). Una puntuación superior a 5 distingue los sujetos con un mal dormir de aquellos que duermen bien, con una elevada sensibilidad y especificidad (89.6 y 86.5% respectivamente).

El ICSP es una herramienta validada para determinar la calidad del sueño (10). Debido a la relación que se ha encontrado entre la mejoría del acúfeno y la mejoría del sueño, esta herramienta puede ser útil en la presente investigación para determinar si existe mejoría del sueño y si esta mejoría se relaciona con mejoría en el acúfeno.

J. ACÚFENO Y MELATONINA

Anteriormente se observó que había pacientes que referían mejoría del acúfeno después de un sueño profundo (1, 4), por lo que se sugirió que la melatonina podría ser útil para el tratamiento del acúfeno subjetivo idiopático. Hasta el momento solamente se han realizado dos estudios en donde se ha empleado la melatonina para tratar el acúfeno subjetivo, y en ambos se reportó una mejoría de este último con el uso de la melatonina como hipnótico. Uno de ellos fue realizado por Rosenberg y cols. en 1998 (4); dicho estudio prospectivo, doble ciego, y controlado con placebo; incluyó a quince pacientes con acúfeno subjetivo, tratados con 3 mgs de melatonina por las noches antes de dormir durante 30 días, seguidos o precedidos por la ingesta de placebo durante 30 días. A todos ellos se les aplicó en tres ocasiones el THI: antes del inicio del tratamiento, después de tomar placebo, y después de tomar melatonina. La calificación THI pretratamiento promedio fue de 33.91 comparada con 26.43 después del placebo y con 26.09 después del tratamiento con melatonina. La diferencia de la calificación THI entre placebo y melatonina no fue estadísticamente significativa. La calificación THI pretratamiento promedio para los pacientes que reportaron una mejoría total con

melatonina fue estadísticamente más elevada ($p=0.02$) que la calificación THI pretratamiento promedio para los pacientes que no obtuvieron mejoría alguna con melatonina. Entre los pacientes que reportaron dificultad para dormir atribuida a su acúfeno, el 46.7% reportó una mejoría total después de recibir melatonina, comparada con el 20% que reportó mejoría después de recibir placebo ($p=0.02$). Hubo también una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría obtenida con melatonina para aquellos pacientes con acúfeno bilateral, comparada con aquellos que padecían acúfeno unilateral ($p=0.02$). En este estudio se concluyó que la melatonina es útil para el tratamiento del acúfeno subjetivo, y los pacientes que más se beneficiaron del tratamiento con melatonina fueron aquellos que presentaron THI elevados y/o dificultad para dormir debido al acúfeno.

El otro estudio fue realizado por Megwalu y cols. en 2006 (1); dicho estudio de tipo prospectivo incluyó a 24 pacientes, y en él se trató de determinar si la melatonina mejoraba el acúfeno, y si esta mejoría se relacionaba con la mejoría en el sueño. Para el efecto cada paciente fue tratado con 3 mgs de melatonina durante 4 semanas, seguidos de 4 semanas de observación. A todos los pacientes se les aplicó el THI y el ICSP antes de iniciar el tratamiento y a las semanas 2, 4, 6 y 8 de haber iniciado dicho tratamiento. Se realizaron mediciones de los cambios ocurridos en el THI y el ICSP entre las semanas 0 y 4, y entre las semanas 0 y 8. La calificación THI promedio disminuyó significativamente entre las semanas 0 y 4, y entre las semanas 0 y 8. El ICSP promedio disminuyó significativamente entre las semanas 0 y 4 ($p=0.0001$), y entre las semanas 0 y 8 ($p=0.0003$). El cambio en el ICSP estuvo significativamente asociado con el cambio en el THI entre las semanas 0 y 4. El cambio en el ICSP no estuvo significativamente asociado con el cambio en el THI entre las semanas 0 y 8. El cambio en el ICSP en las primeras 4 semanas estuvo asociado con el ICSP inicial. No hubo asociación alguna entre el THI inicial y el cambio en el THI en las primeras 4 semanas. Los autores concluyeron que el uso de melatonina se asocia a mejoría del acúfeno y de la calidad del sueño; que existe asociación entre la cantidad de mejoría en la calidad del sueño y el acúfeno; y que el impacto de la melatonina en el sueño es mayor en los pacientes con peor calidad del sueño, pero su impacto en el acúfeno no estaba asociada con la

severidad del acúfeno. Por lo tanto ellos recomiendan que la melatonina puede ser un tratamiento seguro en pacientes con acúfeno idiopático, y en especial en aquellos pacientes con trastornos del sueño ocasionados por el acúfeno.

Hasta el momento no existen estudios relacionados en nuestro país, por lo que se considera importante investigar si la melatonina es útil para tratar el acúfeno subjetivo idiopático que constituya una molestia para el paciente.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se han sugerido diferentes tratamientos para el acúfeno subjetivo idiopático . A pesar de los múltiples estudios realizados al respecto, ningún medicamento ha sido aprobado por la FDA para tratarlo.

Debido a la ausencia de un tratamiento específico probado para pacientes con acúfeno, así como a la aparición de algunos reportes que relacionan el uso de la melatonina con mejoría en las alteraciones que el acúfeno causa, el empleo de melatonina en pacientes con acúfeno subjetivo idiopático que les resulte molesto puede disminuir las alteraciones que este les causa y/o incidir directamente en el mismo y disminuirlo.

III. HIPÓTESIS

A. PRINCIPAL

Si la melatonina disminuye el acúfeno entonces mejorará la molestia del paciente o las alteraciones que el mismo le ocasiona; por lo tanto la melatonina es útil para tratar el acúfeno subjetivo idiopático que es molesto para el paciente, disminuyéndolo y/o disminuyendo las alteraciones que produce, en virtud de que mejora la calidad del sueño del paciente.

B. ALTERNATIVA

La melatonina es útil para tratar el acúfeno subjetivo idiopático que es molesto para el paciente, disminuyéndolo y/o disminuyendo las alteraciones que produce, a pesar de que no mejore la calidad del sueño del paciente.

C. NULA

La melatonina no es útil para tratar el acúfeno idiopático que es molesto para el paciente.

IV. OBJETIVOS

A. GENERAL

Determinar la utilidad del tratamiento con melatonina en pacientes con acúfeno subjetivo idiopático mediante las siguientes escalas: Tinnitus Handicap Inventory (THI), Escala de Depresión de Beck (EDB) y el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP).

B. ESPECÍFICOS:

- a. Comprobar la hipótesis de que la melatonina puede disminuir el síntoma acúfeno.
- b. Comprobar la hipótesis de que la melatonina puede disminuir las molestias que produce el síntoma acúfeno.
- c. Analizar la efectividad de la melatonina en pacientes con acúfeno idiopático molesto.
- d. Analizar la efectividad de la melatonina para disminuir las alteraciones que el acúfeno causa en los pacientes.
- e. Determinar si la mejoría del acúfeno se debe a que mejoró la calidad del sueño del paciente o si dicha mejoría es independiente de la calidad del sueño.
- f. Comparar los resultados obtenidos con otros reportados en la literatura.

V. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad no existe un medicamento efectivo para tratar el acúfeno subjetivo idiopático, y en nuestro país no existen estudios relacionados. Se considera importante evaluar nuevos medicamentos y establecer su utilidad.

VI. METODOLOGÍA

A. POBLACIÓN

El presente estudio fue un ensayo clínico con autocontroles, de tipo prospectivo, analítico y longitudinal. En el estudio se incluyeron a 18 pacientes de ambos sexos (8 hombres y 10 mujeres), con un rango de edad entre 18 y 70 años, que asistieron al servicio de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Miguel Velasco Suárez", en el periodo comprendido de Enero a Diciembre de 2009.

B. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Presentar acúfeno subjetivo, uni o bilateral, no pulsátil e idiopático de más de 6 meses de evolución.
- b. Que dicho acúfeno fuera molesto e interfiriera en su vida diaria.
- c. Contar con estudios de audición (audiometría tonal, logaudiometría, impedanciometría, potenciales evocados auditivos del tallo cerebral, emisiones otoacústicas) y resonancia magnética nuclear del ángulo pontocerebeloso, en los que se han descartado lesiones orgánicas y/o potencialmente tratables de los oídos externo, medio e interno; así como del ángulo pontocerebeloso y del sistema nervioso central.
- d. Aceptar participar en el estudio mediante otorgamiento de consentimiento válidamente informado por escrito.
- e. Haber contestado la serie de tres cuestionarios (THI, EDB, ICSP), y que hayan alcanzado 25 puntos o más en la escala Tinnetus Handicap Inventory.

- f. Estar libre s de tratamiento con fármacos o totóxicos u o tros que e pudieran alterar el acúfeno.
- g. Estar libre de alguna condición médica o psiquiátrica inestable.
- h. En el caso de las mujeres no cursar con embarazo.

C. CRITERIOS DE EXCLUSIÒN

- a. Encontrarse fuera del rango de edad señalado.
- b. Cursar con acúfeno objetivo o pulsátil.
- c. Contabilizar menos de 25 pu ntos en la escala Tinnitus Handicap Inventory.
- d. No aceptar participar en el estudio mediante el otorgamiento de su consentimiento válidamente informado por escrito.
- e. Que el acú feno s e d eba a alguna cau sa o rgánica y /o tratabl e detectada en los estudios de audición y/o de resonancia magnética nuclear del ángulo pontocerebeloso.
- f. No contar con estudios de audición y/o resonancia magnética;
- g. Encontrarse expuesto a tratamiento con medicamentos ototóxicos, o cualquier otro que pueda afectar el acúfeno.
- h. Cursar con alguna condición médica o psiquiátrica inestable.
- i. En el caso de las mujeres cursar con embarazo.

D. CRITERIOS DE ELIMINACIÒN

- a. Suspender el medicamento an tes de cumplir el plazo de och o semanas.
- b. No asistir a su valoración al término del tratamiento.
- c. No contestar la serie de cuestionarios del protocolo.

E. MÉTODO

Una serie de tres cuestionarios que incluyeron al THI, a la EDB, y al ICSP fue aplicada a los pacientes participantes antes de iniciar el tratamiento con melatonina (se requirió una calificación de 25 o mayor en la escala análoga del THI en el cuestionario inicial para ser incluidos en el presente estudio). Posteriormente cada uno de los citados pacientes recibió una dosis de 3 mgs de melatonina por las noches, dos horas antes de dormir. Durante las siguientes ocho semanas, una vez transcurrido ese plazo, una segunda serie de los mismos tres cuestionarios fue aplicada a los participantes.

F. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa computarizado “Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales” (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS) versión 17.0 para el análisis estadístico de los datos obtenidos. Se compararon cada una de las escalas THI, EDB e ICSP con su respectiva antes y después del tratamiento con melatonina, utilizando la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Se utilizó la correlación de Pearson para buscar una asociación entre el ICSP y el THI.

VII. RESULTADOS

De los 18 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, 17 de ellos completaron las ocho semanas de tratamiento con melatonina (94%); un paciente del sexo masculino fue eliminado por no presentarse a contestar el cuestionario al término del tratamiento. La edad promedio del cohorte fue 46.17 años (con una desviación estándar de ± 11.28) y el tiempo de evolución del acúfeno hasta el momento de iniciar su tratamiento fue de 69.47 meses, (con una desviación estándar de ± 86.54).

Al analizar la escala THI se observó que hubo un promedio de 38.58 puntos (con un error estándar de ± 4.38) en la calificación del THI antes del tratamiento con melatonina; así mismo hubo un promedio de 20.94 puntos (con un error estándar de ± 3.27) en la calificación postratamiento del THI después del citado tratamiento. Lo anterior traduce una disminución de 17.64 puntos en el valor promedio de la calificación del THI postratamiento (FIGURA 1). Basado en una prueba de rangos con signo de Wilcoxon, el rango promedio pretratamiento fue de 9.47; el rango promedio postratamiento fue de 1.50; hubo 16 pacientes que obtuvieron rangos negativos, y 1 que obtuvo rangos positivos; no hubo empates (TABLA 1). La misma prueba arrojó diferencias estadísticamente significativas entre los valores promedio de los rangos antes y después del tratamiento ($P < 0.05$) (TABLA 2),

Respecto a la EDB, hubo un promedio de 5.88 puntos (con un error estándar de ± 1.40) en la calificación del EDB antes del tratamiento con melatonina; así mismo hubo un promedio de 8.11 puntos (con un error estándar de ± 2.29) en la calificación postratamiento del EDB después del citado tratamiento. Lo anterior traduce un aumento de 2.23 puntos en el valor promedio de la calificación del EDB postratamiento (FIGURA 2). Basado en una prueba de rangos con signo de Wilcoxon, el rango promedio pretratamiento fue de 7.80; el rango promedio postratamiento fue de 8.10; hubo 5 pacientes que obtuvieron rangos negativos, y 10 que obtuvieron rangos positivos; en este caso incluso hubo 2 empates (TABLA 3). La misma prueba NO arrojó diferencias

estadísticamente significativas entre los valores promedio de los rangos antes y después del tratamiento ($P=0.231$) /TABLA 4),

Respecto al ICSP, se observó que hubo un promedio de 7.41 puntos (con un error estándar de ± 1.22) en la calificación del ICSP antes del tratamiento con melatonina; así mismo hubo un promedio de 6.23 puntos (con un error estándar de ± 2.29) en la calificación postratamiento del ICSP después del citado tratamiento. Lo anterior traduce una disminución de 1.18 puntos en el valor promedio de la calificación del ICSP postratamiento (FIGURA 3). Basado en una prueba de rangos con signo de Wilcoxon, el rango promedio pretratamiento fue de 6.36; el rango promedio postratamiento fue de 8.00; hubo 11 pacientes que obtuvieron rangos negativos, y 1 que obtuvo rangos positivos; hubieron inclusive 5 empates (TABLA 5). La misma prueba arrojó diferencias estadísticamente significativas entre los valores promedio de los rangos antes y después del tratamiento ($P=0.013$) /TABLA 6),

Una prueba de correlación de Pearson muestra que existe una asociación directamente proporcional (FIGURA 4) y estadísticamente significativa ($P<0.05$) entre la intensidad del acúfeno (escala THI) y la calidad del sueño (escala ICSP), con un factor de correlación de Pearson de 0.568 (TABLA 8), lo cual traduce que dicha asociación es de naturaleza moderada. Una prueba de Kolmogorov-Smirnov permitió asumir normalidad en la distribución de los datos (TABLA 8)

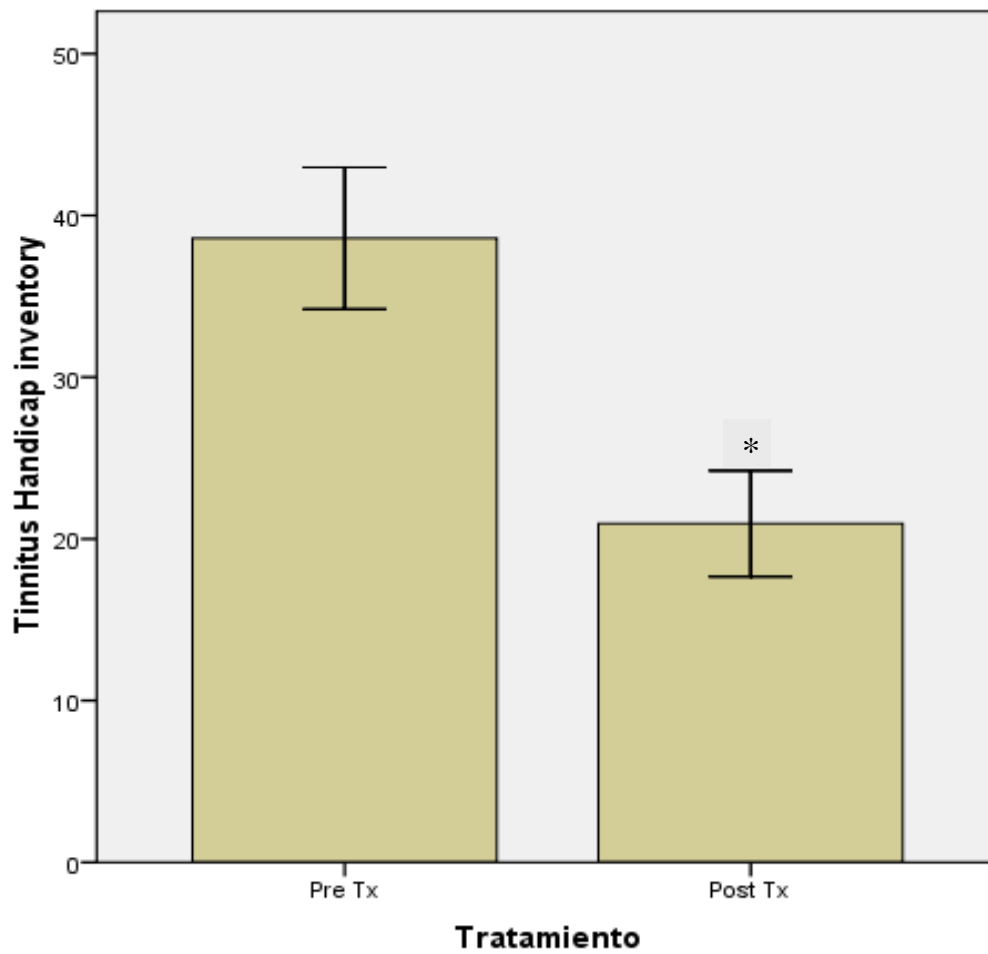


FIGURA 1
Comparación de la mejoría en la puntuación THI, antes y después del tratamiento con melatonina.

TABLA 1**Rangos**

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Tinnitus Handicap inventory postTX - Tinnitus Handicap inventory preTX	Rangos negativos	16 ^a	9.47	151.50
	Rangos positivos	1 ^b	1.50	1.50
	Empates	0 ^c		
	Total	17		

a. Tinnitus Handicap inventory postTX < Tinnitus Handicap inventory preTX

b. Tinnitus Handicap inventory postTX > Tinnitus Handicap inventory preTX

c. Tinnitus Handicap inventory postTX = Tinnitus Handicap inventory preTX

TABLA 2**Estadísticos de contraste^b**

	Tinnitus Handicap inventory postTX - Tinnitus Handicap inventory preTX
Z	-3.553 ^a
Sig. asintót. (bilateral)	.000

a. Basado en los rangos positivos.

b. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

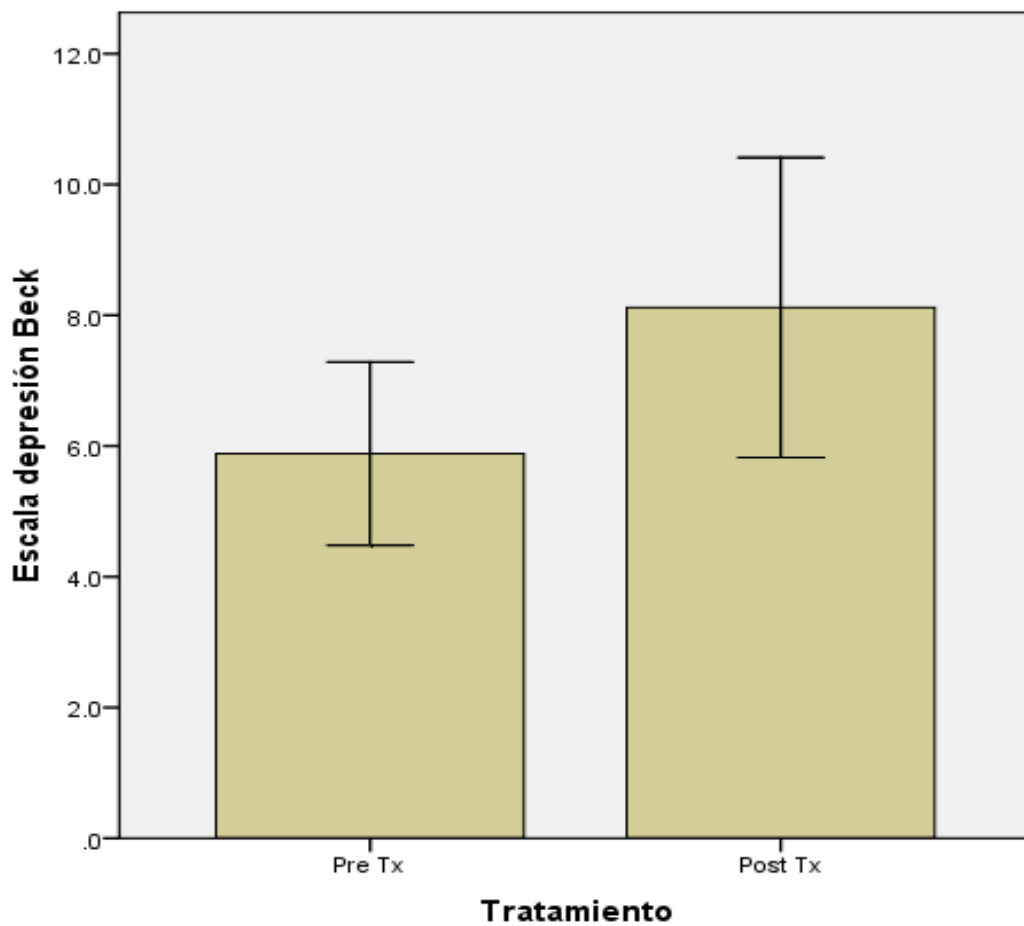


FIGURA 2
Comparación del cambio en la calificación EDB antes y después del tratamiento con melatonina.

TABLA 3**Rangos**

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Escala depresión Beck postTX - Escala depresión Beck preTX	Rangos negativos	5 ^a	7.80	39.00
	Rangos positivos	10 ^b	8.10	81.00
	Empates	2 ^c		
	Total	17		

a. Escala depresión Beck postTX < Escala depresión Beck preTX

b. Escala depresión Beck postTX > Escala depresión Beck preTX

c. Escala depresión Beck postTX = Escala depresión Beck preTX

TABLA 4**Estadísticos de contraste^b**

	Escala depresión Beck postTX - Escala depresión Beck preTX
Z	-1.197 ^a
Sig. asintót. (bilateral)	.231

a. Basado en los rangos negativos.

b. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

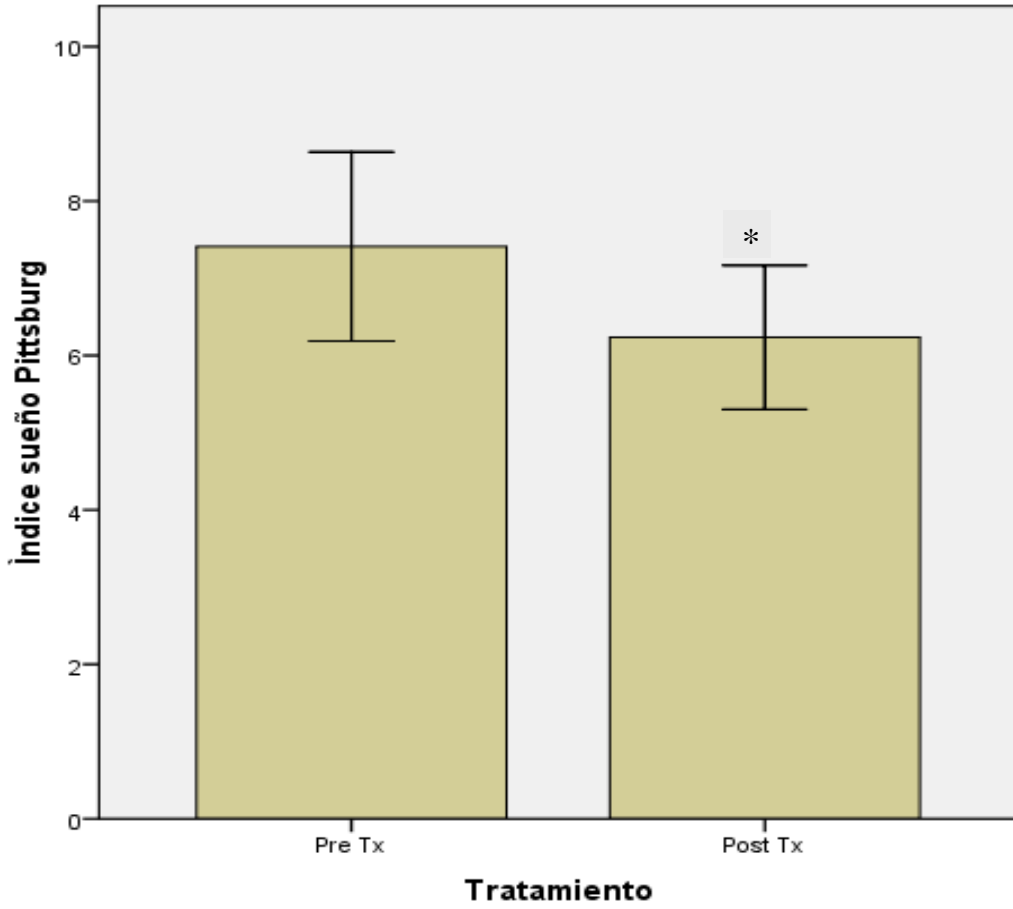


FIGURA 3
Comparación del cambio en la calificación ICSP antes y después del tratamiento con melatonina.

TABLA 5**Rangos**

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Índice sueño Pittsburg postTX - Índice sueño Pittsburg preTX	Rangos negativos	11 ^a	6.36	70.00
	Rangos positivos	1 ^b	8.00	8.00
	Empates	5 ^c		
	Total	17		

a. Índice sueño Pittsburg postTX < Índice sueño Pittsburg preTX

b. Índice sueño Pittsburg postTX > Índice sueño Pittsburg preTX

c. Índice sueño Pittsburg postTX = Índice sueño Pittsburg preTX

TABLA 6**Estadísticos de contraste^b**

	Índice sueño Pittsburg postTX - Índice sueño Pittsburg preTX
Z	-2.487 ^a
Sig. asintót. (bilateral)	.013

a. Basado en los rangos positivos.

b. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

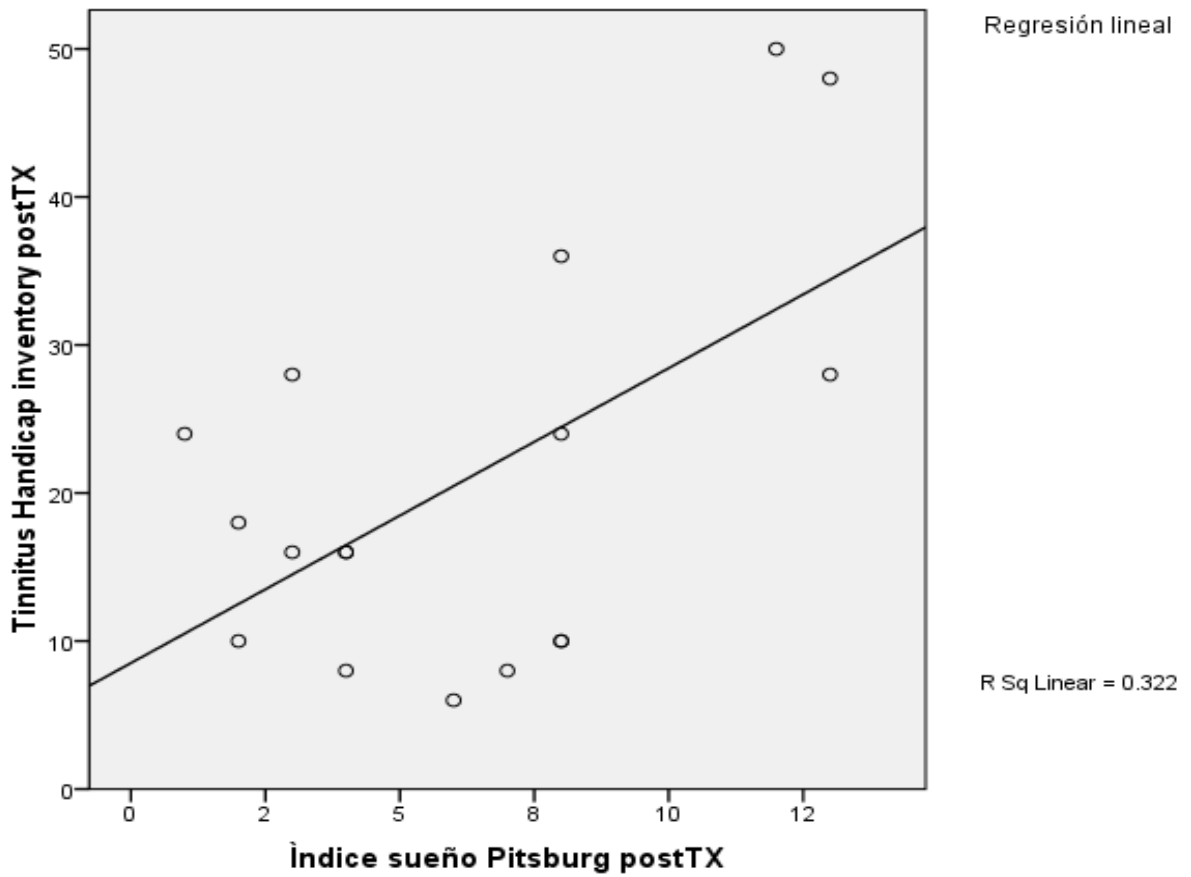


FIGURA 4
 Correlación entre la mejora en la calificación THI y la mejora en la calificación ICSP antes y después del tratamiento con melatonina.

TABLA 7

Correlaciones

		Tinnitus Handicap inventory postTX	Índice sueño Pitsburg postTX
Tinnitus Handicap inventory postTX	Correlación de Pearson	1.000	.568*
	Sig. (bilateral)		.017
	N	17	17
Índice sueño Pitsburg postTX	Correlación de Pearson	.568*	1.000
	Sig. (bilateral)	.017	
	N	17	17

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

TABLA 8

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Tinnitus Handicap inventory postTX	.174	17	.179	.876	17	.028
Índice sueño Pitsburg postTX	.190	17	.105	.911	17	.105

a. Corrección de la significación de Lilliefors

VIII. DISCUSIÓN

Hasta hoy no se ha encontrado una explicación clara de la fisiopatología del acúfeno, lo que se refleja en las variadas formas del tratamiento propuesto, con frecuencia con resultados contradictorios. El tratamiento farmacológico es en apariencia una de las modalidades más prometedoras para reducir el acúfeno (11).

Una de las limitantes del presente estudio es que no se contó con controles que utilizaran placebo, por lo que se trató de un estudio de autocontroles.

El estudio previo de Ronsenberg reportó que la melatonina es útil para el tratamiento del acúfeno subjetivo y los que más se beneficiaron del tratamiento con melatonina fueron los que presentaron THI elevados y/o dificultad para dormir debido al acúfeno. El estudio de Megwalu también reportó que el uso de la melatonina también se asoció a mejoría del acúfeno que es directamente proporcional a la calidad del sueño. Ambos estudios coinciden con los hallazgos de nuestro estudio, en donde se observó una relación directamente proporcional entre la intensidad de las molestias que produce el acúfeno y una peor calidad del sueño.

La prueba de rangos con signo de Wilcoxon es una prueba no paramétrica que se utilizó en virtud de que el tamaño de nuestra muestra es pequeño ($n=17$); sin embargo no existen series grandes relacionadas, ya que la serie de Rosenberg fue de 23 pacientes y la de Megwalu de 18 pacientes.

En estos tres estudios se indicó la ingesta de 3 mgs de melatonina por las noches antes de acostarse, y se les dio seguimiento a los pacientes durante 8 semanas; en los tres estudios hubo una disminución en la calificación del THI. La diferencia en los promedios de calificación THI pre y postratamiento de nuestro estudio fue de 17.64 puntos; en el estudio de Megwalu fue de 10.4 puntos y en el estudio de Rosenberg fue de 7.02 puntos (esta última puede ser explicada porque los pacientes recibieron tratamiento con melatonina solamente 4 semanas, seguidas o precedidas por 4 semanas

de placebo) . En el primer caso se valoró solamente el THI y en el segundo caso el THI y el ICSP. La aportación novedosa de nuestro estudio es la introducción de estudios de emisiones otoacústicas (EOAs) y de resonancia magnética nuclear (RMN) de ángulo pontocerebeloso (APC) como parte de la valoración previa al tratamiento con melatonina, además de la adición de la EDB a los cuestionarios THI e ICSP antes y después del tratamiento (TABLA 9).

De los 17 pacientes considerados, 11 de ellos no tenían enfermedades crónicas degenerativas; los 6 restantes padecían solamente una de las siguientes condiciones: obesidad mórbida (IMC=37), diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, hipotiroidismo, y acromegalia. El acúfeno puede ser la primera manifestación de la hipertensión arterial sistémica, pero esta condición solamente la presentó un paciente. Como hallazgo hubo dos pacientes femeninos en edad perimenopáusica que reportaron que con el tratamiento de melatonina desaparecieron sus molestias (batachores, cólicos), lo cual coincide con algunos reportes de la literatura (17).

Siete pacientes eran conocidos por el servicio de Psiquiatría: tres de ellos por trastorno depresivo mayor, uno con trastorno obsesivo compulsivo, uno con distimia y uno más con trastorno de ansiedad generalizado. Esto relaciona el aspecto emocional con lo molesto que puede resultar el acúfeno para algunas personas.

En nuestro estudio todos los pacientes contaban con oídos normales; prueba de diapasones con Weber central y Rinne positivo bilateralmente, así como audición normal bilateralmente por audiometría y logaudiometría; y con curva de timpanometría tipo "A" de Jerger bilateralmente, con lo cual se descartó que su acúfeno se debiera a patología de oído externo y medio. Todos los pacientes resultaron con RMN de APC normal y con PEATCs normales, con lo cual se descartó que alguna lesión en el ángulo pontocerebeloso o en la vía auditiva ascendente fuera la causa del acúfeno. Llamó la atención que a pesar de que todos los pacientes tuvieron audición normal por audiometría y logaudiometría, en la prueba de emisiones otoacústicas se observó a 12

pacientes con daño bilateral en las células ciliadas externas; 2 pacientes con daño unilateral y solamente 3 pacientes conservaron actividad normal de las células ciliadas externas en forma bilateral. El valor promedio de la frecuencia a la cual deja de existir actividad de las células ciliadas externas del lado derecho fue de 2321.21 Hz (con una desviación estándar de ± 1601.76) y del lado izquierdo fue de 2169.83 Hz (con una desviación estándar de 1443.55). Lo anterior traduce que ya existe un daño coclear a pesar de existir audición normal por audiometría, : A partir de esta observación se abre una línea de investigación para saber qué sucederá con la actividad de las células ciliadas externas de la cóclea después del tratamiento con melatonina, a fin de determinar mediante una segunda prueba de EOAs si esta hormona es útil para recuperar la función de las células ciliadas externas.

TABLA 9.
COMPARACIÓN DE LOS TRES ESTUDIOS REALIZADOS PARA DETERMINAR LA UTILIDAD DEL TRATAMIENTO CON MELATONINA

	Rosenberg et al.	Megwalu et al	Flores et al
Año de realización	1998	2006	2009
No. de participantes	23	18	17
Semanas de Tx con melatonina	4 8 8		
Audiometria SI		NO	SI
PEATCs SI		NO	SI
EOAs NO		NO	SI
RMN DE APC	NO	NO	SI
THI	SI SI SI		
ICSP NO		SI	SI
EDB NO		NO	SI

En nuestro estudio la diferencia de la puntuación en el THI antes y después del tratamiento con melatonina es claramente diferente y se comprueba porque existe una diferencia con significancia estadística muy importante ($p = <0.001$), lo que traduce que los pacientes mejoraron notablemente su sintomatología del acúfeno después de ser tratados con melatonina.

La diferencia en la puntuación en la EDB antes y después del tratamiento con melatonina no fue estadísticamente significativa ($p = 0.231$), pero esto no significa que los pacientes hayan empeorado en su depresión, ya que la melatonina tiene un efecto *per se* sobre el acúfeno y no sobre la depresión. Lo anterior se comprueba porque las desviaciones standard son muy grandes y no tienden a agruparse los valores centrales. La EDB después del tratamiento con melatonina aumentó pero dicho aumento no es estadísticamente significativo ($p = 0.231$), por lo que si la melatonina tiene un efecto para disminuir el acúfeno, dicho efecto no es a través de un mecanismo antidepressivo.

La diferencia en puntuación del ICSP antes y después del tratamiento con melatonina fue estadísticamente significativa ($p = 0.013$) lo cual corresponde con la finalidad del uso de melatonina ya que ésta regula el ciclo sueño vigilia y se utiliza para mejorar la calidad del sueño de los pacientes que la utilizan, por lo tanto, existe una asociación moderada entre el THI con el ICSP. Con el uso de melatonina los pacientes duermen mejor y se traduce en una disminución en el valor del ICSP; luego entonces el ICSP está moderadamente asociado al THI, y por ende se asume que hay una mejoría en el acúfeno y a más no directamente proporcionales ya que si aumenta el ICSP, también aumentará el THI después del tratamiento con melatonina.

El valor de THI después del tratamiento con melatonina disminuyó notablemente en relación al valor del THI inicial antes del tratamiento con el citado fármaco, por lo que es estadísticamente significativa la diferencia ($p = <0.01$); esto lo único que traduce es que la probabilidad de que los valores promedios del THI antes y después del tratamiento con melatonina sean iguales, es menor a 0.01%. Lo más probable es que sean diferentes y su confiabilidad es del 99.99%. Respecto a los valores de la EDB antes y después del

tratamiento con melatonina aumentaron, lo cual no significa que los pacientes se hayan deprimido más, en virtud de que la diferencia no es estadísticamente significativa y la posibilidad de que los valores promedios sean iguales es del 23 %, por lo tanto no se asume que sean diferentes y lo más probable es que la diferencia de los valores de EDB antes y después del tratamiento con melatonina se deba al azar. Esto lo sabemos porque las desviaciones Standard son muy grandes y no tienden a agruparse con los valores centrales.

Se utilizó una prueba de Pearson para correlacionar los valores del THI con los de ICSP, antes y después del tratamiento con melatonina, observándose una correlación de 0.56 con significancia estadística de 0.017, lo cual indica que existe una asociación directamente proporcional entre los valores de THI y de ICSP con un nivel de significancia estadística menor a 0.05. Dicha asociación es moderada por que el factor de Pearson resultó de 0.568; dicho valor se aproxima a 1 por lo que se presume que la asociación es directamente proporcional, lo cual significa que al aumentar el valor de ICSP, aumentará el valor del THI. La disminución en el valor del THI traduce una mejoría en la percepción del acúfeno por parte del paciente, la disminución del valor del ICSP traduce una mejoría en la calidad del sueño

Para determinar si la mejoría en el acúfeno se debió a una mejoría en la calidad del sueño se utilizó el coeficiente de correlación Ro de Spearman. Dicho análisis determinó que entre mayor es el valor del ICSP después del tratamiento con melatonina, mayor es la puntuación en la escala THI posterior a dicho tratamiento. Por lo tanto al mejorar la calidad del sueño mejora la sintomatología del acúfeno. Dicha mejoría el paciente la refirió como la desaparición total del acúfeno, disminución en la frecuencia de aparición del acúfeno, disminución del volumen del mismo, cambio de tono agudo a grave o sin saber por qué, simple y sencillamente el paciente refirió que ya no le molestaba a pesar de no haber cambios en el volumen, tono o frecuencia de aparición. El cambio de un tono agudo a uno grave después del tratamiento con melatonina puede ser motivo de alivio en los pacientes que lo padecen, Este hecho del cambio de tono agudo a uno

grave en el acúfeno es similar al observado con la insuflación transtimpánica de xilocaina para el tratamiento del acúfeno incapacitante (28).

En el paciente hay que explorar si el sueño mejoró el acúfeno o viceversa pero esto está fuera del alcance del presente estudio. La significancia para la prueba del coeficiente de correlación Ró de Spearman fue de 0.017. Solamente la prueba paramétrica es estadísticamente significativa, y la no paramétrica no resultó significativa, por lo tanto se realizó una prueba adicional para aclarar esta duda en virtud de que resultó normal la distribución para el ICSP y el THI de acuerdo a la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, por lo que esto quiere decir que si se puede utilizar esta última prueba, la cual fue estadísticamente significativa por lo tanto se utilizó la R de Pearson en lugar de la Ró de Spearman (0.017) en virtud de que el estudio fue transversal no se puede determinar que sucedió primero, si el acúfeno mejoró por que mejoró la calidad del sueño o viceversa.

Podemos asumir que el incremento en la intensidad o molestia del acúfeno se puede interpretar como un indicador de fatiga o estrés físico, ya que una mala calidad del sueño ocasiona que no exista un descanso adecuado y que el sueño no sea reparador. Esto ocasionará fatiga y hace que el acúfeno sea peor. Al lograr un mejor descanso durante el sueño, mejora el acúfeno por sí mismo en cuanto a volumen, tono, frecuencia de presentación, o simplemente se hace más tolerable por parte del paciente.

La estrategia en el tratamiento del acúfeno está basada en hipótesis con respecto al origen del mismo; mientras no se demuestre en forma clara y definitiva su fisiopatología, su tratamiento seguirá siendo empírico.

Es necesario realizar estudios doble ciego con un mayor número de pacientes y con un tiempo de seguimiento más prolongado para poder establecer la proporción de mejoría del acúfeno.

IX. CONCLUSIONES

- A. El acúfeno subjetivo idiopático mejora significativamente con el tratamiento con melatonina, y dicha mejoría es asociada a un incremento en la calidad del sueño.**

- B. El acúfeno subjetivo idiopático mejora significativamente con el tratamiento con melatonina.**

- C. La calidad del sueño mejora significativamente con el tratamiento con melatonina.**

- D. El estado de ánimo no mejora significativamente con el tratamiento con melatonina.**

IX. APÉNDICES

- A. Tinnitus Handicap Inventory.**
- B. Escala de Depresión de Beck.**
- C. Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh.**
- D. Instrucciones para calificar el índice de calidad de sueño de Pittsburgh.**
- E. Hoja de consentimiento validamente informado para uso de melatonina.**
- F. Abreviaturas.**

APÉNDICE "A"

TINNITUS HANDICAP INVENTORY

Nombre _____ Fecha _____

El propósito de esta escala es identificar los problemas que puede causar el zumbido que tiene.
CONTESTA SI, A VECES O NO EN CADA PREGUNTA.

1. ¿Debido al zumbido le es difícil concentrarse?
Sí A veces No
2. ¿El volumen de su zumbido hace que difícilmente escuche a las personas?
Sí A veces No
3. ¿Le pone de mal humor?
Sí A veces No
4. ¿Hace que se sienta confundido?
Sí A veces No
5. ¿Se siente desesperado?
Sí A veces No
6. ¿Se queja mucho por su zumbido?
Sí A veces No
7. ¿Debido al zumbido?
Sí A veces No
8. ¿Siente como si no puedes escapar del zumbido?
Sí A veces No
9. ¿El zumbido impide que pueda disfrutar de actividades sociales?
Sí A veces No
10. ¿Debido al zumbido se siente frustrado?
Sí A veces No
11. ¿Debido al zumbido siente que tiene una terrible enfermedad?
Sí A veces No
12. ¿Hace que sea difícil que disfrute de la vida?
Sí A veces No
13. ¿El zumbido interfiere con sus responsabilidades en el hogar o el trabajo?
Sí A veces No
14. ¿Debido al zumbido se encuentra frecuentemente irritable?
Sí A veces No
15. ¿Debido al zumbido se le dificulta leer?
Sí A veces No
16. ¿Hace que se preocupe?
Sí A veces No
17. ¿Siente que el zumbido ha generado estrés o problemas en su relación con miembros de la familia o los amigos?
Sí A veces No
18. ¿Le es difícil concentrar su atención a otras cosas diferentes al zumbido?
Sí A veces No
19. ¿Siente que no tiene control sobre el zumbido?
Sí A veces No
20. ¿Debido al zumbido a menudo se siente cansado?
Sí A veces No
21. ¿Debido al zumbido a menudo se siente deprimido?
Sí A veces No
22. ¿El zumbido hace que se sienta ansioso?
Sí A veces No
23. ¿Siente que no puede hacer frente a su zumbido?
Sí A veces No
24. ¿El zumbido empeora cuando tiene estrés?
Sí A veces No
25. ¿El zumbido reproduce inseguridad?
Sí A veces No

APÉNDICE "B"

ESCALA DE DEPRESIÓN DE BECK (Primera parte)

Nombre _____ Fecha _____

Marque el número 0, 1, 2, 3 en cada grupo de enunciados que mejor describa la manera como usted se ha sentido en la última semana, incluyendo el día de hoy. Si considera que dentro de un mismo grupo de enunciados, varios pueden aplicarse de la misma manera, circule cada uno de ellos. Asegúrese de leer todos los enunciados de cada grupo antes de elegir la respuesta.

- 1) 0= No me siento triste
1= Me siento triste
2= Me siento triste todo el tiempo
3= Me siento tan triste o infeliz que no puedo soportarlo.
- 2) 0= No me encuentro particularmente desanimado con respecto a mi futuro.
1= Me siento más desanimado que antes con respecto a mi futuro
2= No espero que las cosas me resulten bien
3= Siento que mi futuro no tiene esperanza y que seguirá empeorando
- 3) 0= No me siento como un fracasado.
1= Siento que he fracasado más de lo que debería.
2= Cuando veo mi vida hacia atrás, lo único que puedo ver son muchos fracasos.
3= Siento que como persona soy un fracasado total.
- 4) 0= Obtengo tanto placer como siempre de las cosas que me gustan.
1= No disfruto tanto de las cosas que me gustan.
2= Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar.
3= Siento que como persona soy un fracasado total.
- 5) 0= Me siento particularmente culpable.
1= Me siento culpable con respecto a muchas cosas que he hecho o debía hacer.
2= Me siento bastante culpable casi todo el tiempo.
3= Me siento culpable todo el tiempo.
- 6) 0= No siento que este siendo castigado.
1= Siento que tal vez seré castigado.
2= Espero ser castigado.
3= Siento que estoy siendo castigado.
- 7) 0= Me siento igual que siempre con respecto de mi mismo.
1= He perdido confianza en mi mismo.
2= Estoy desilusionado de mi.
3= No me agrado.
- 8) 0= No me critico ni me culpo más de lo usual.
1= Soy más crítico de mi mismo de lo que solía ser.
2= Me critico por todas mis fallas y errores.
3= Me culpo por todo lo malo que sucede.
- 9) 0= No tengo ningún pensamiento acerca de matarme.
1= Tengo pensamientos acerca de matarme, pero no los llevaría a cabo.
2= Me gustaría matarme.
3= Me mataría si tuviera la oportunidad.
- 10) 0= No lloro más de lo usual.
1= Ahora lloro más que antes.
2= Ahora lloro por cualquier cosa.
3= Siento ganas de llorar pero no puedo.
- 11) 0= No me siento mas tenso que lo usual.
1= Me siento mas inquieto o tenso que lo usual.
2= Estoy tan inquieto o agitado que me cuesta trabajo quedarme quieto.
3= Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar moviéndome o haciendo algo constantemente.

ESCALA DE DEPRESIÓN DE BECK (Segunda parte)

- 12) 0= No he perdido interés en otras personas o actividades.
1= Ahora me encuentro menos interesado que antes en otras personas o actividades.
2= He perdido la mayor parte de mi interés en otras personas o actividades.
3= Me resulta difícil interesarme en cualquier cosa.
- 13) 0= Puedo tomar decisiones casi tan bien como siempre.
1= Me resulta más difícil tomar decisiones ahora que antes.
2= Ahora tengo mucho mayor dificultad para tomar decisiones que antes.
3= Me cuesta trabajo tomar cualquier decisión.
- 14) 0= Me siento devaluado.
1= No me siento tan valioso o útil como antes.
2= Me siento menos valioso comparado con otros.
3= Me siento francamente devaluado.
- 15) 0= Tengo tanta energía como siempre.
1= Tengo menos energía de la que solía tener.
2= No tengo suficiente energía para hacer gran cosa.
3= No tengo suficiente energía para hacer nada.
- 16) 0= No he experimentado ningún cambio en mi patrón de vida.
1a= Duermo más de lo usual.
1b= Duermo menos de lo usual.
2a= Duermo mucho más de lo usual.
2b= Duermo mucho menos de lo usual.
3a= Duermo la mayor parte del día.
3b= Me despierto 1 ó 2 horas más temprano y no me puedo volver a dormir.
- 17) 0= No estoy más irritable de lo usual.
1= Estoy más irritable de lo usual.
2= Estoy mucho más irritable de lo usual.
3= Estoy irritable todo el tiempo.
- 18) 0= No he sentido ningún cambio en mi apetito.
1a= Mi apetito es menor que lo usual.
1b= Mi apetito es mayor que lo usual.
2a= Mi apetito es mucho menor que antes.
2b= Mi apetito es mucho mayor que antes.
3a= No tengo nada de apetito.
3b= Tengo ganas de comer todo el tiempo.
- 19) 0= Puedo concentrarme tan bien como siempre.
1= No puedo concentrarme tan bien como siempre.
2= Me resulta difícil concentrarme en algo durante mucho tiempo.
3= No puedo concentrarme en nada.
- 20) 0= No estoy más cansado o fatigado que lo usual.
1= Me canso o me fatigo más fácilmente que antes.
2= Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer cosas que solía hacer.
3= Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer la mayor parte de las cosas que solía hacer.
- 21) 0= No he notado ningún cambio reciente en mi interés en el sexo.
1= Me siento menos interesado en el sexo que antes.
2= Me siento mucho menos interesado en el sexo ahora.
3= He perdido completamente el interés en el sexo.

APÉNDICE "C"

ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH

Nombre _____ Fecha _____

Por favor conteste las siguientes preguntas en relación al sueño que ha tenido en el último mes, en la mayoría de los días y las noches. Intente responder de la manera más exacta posible lo ocurrido durante la mayor parte de los días y noches del último mes. Por favor conteste TODAS las preguntas.

1. Durante el último mes ¿Cuál ha sido usualmente su hora de acostarse? _____
2. Durante el último mes ¿Cuánto tiempo ha tardado en dormirse en las noches? (Apunte el tiempo en minutos) _____
3. Durante el último mes ¿A que hora se ha estado levantando por la mañana? _____
4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes? (El tiempo puede ser diferente al que permanezca en cama) (Apunte las horas que creé haber dormido) _____

Para cada una de las siguientes preguntas elija la respuesta que más se ajuste a su caso. Por favor conteste TODAS las preguntas.

5. Durante el último mes ¿Cuántas veces ha tenido problemas para dormir a causa de?
 - i. No poder conciliar el sueño en la primera media hora :
() Nunca () Menos de 1 vez a la semana () 1 a 2 veces por semana () 3 ó más veces por semana
 - ii. Despertarse durante la noche o de madrugada:
() Nunca () Menos de 1 vez a la semana () 1 a 2 veces por semana () 3 ó más veces por semana
 - iii. Tener que levantarse para ir al baño:
() Nunca () Menos de 1 vez a la semana () 1 a 2 veces por semana () 3 ó más veces por semana
 - iv. No poder respirar bien:
() Nunca () Menos de 1 vez a la semana () 1 a 2 veces por semana () 3 ó más veces por semana
 - v. Toser o roncar ruidosamente:
() Nunca () Menos de 1 vez a la semana () 1 a 2 veces por semana () 3 ó más veces por semana
 - vi. Sentir frío:
() Nunca () Menos de 1 vez a la semana () 1 a 2 veces por semana () 3 ó más veces por semana
 - vii. Sentir demasiado calor:
() Nunca () Menos de 1 vez a la semana () 1 a 2 veces por semana () 3 ó más veces por semana
 - viii. Tener pesadillas o malos sueños:
() Nunca () Menos de 1 vez a la semana () 1 a 2 veces por semana () 3 ó más veces por semana
 - ix. Sufrir dolores:
() Nunca () Menos de 1 vez a la semana () 1 a 2 veces por semana () 3 ó más veces por semana
 - x. Otras razones (Por favor describalas a continuación): _____
() Nunca () Menos de 1 vez a la semana () 1 a 2 veces por semana () 3 ó más veces por semana
6. Durante el último mes ¿ Cuántas veces utilizo algún medicamento para dormir? (Que se lo hayan recetado o que lo haya comprado en la farmacia sin receta)
() Nunca () Menos de 1 vez a la semana () 1 a 2 veces por semana () 3 ó más veces por semana
7. Durante el último mes ¿Cuántas veces ha sentido somnolencia mientras manejaba, comía, estaba en una reunión social o en alguna otra actividad?
() Nunca () Menos de 1 vez a la semana () 1 a 2 veces por semana () 3 ó más veces por semana
8. Durante el último mes ¿ Ha representado para usted mucho problema el tener ánimos para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?
() Ningún problema () Un problema muy ligero () Algún problema () Un gran problema
9. Durante el último mes ¿ como valoraría en conjunto la calidad de su dormir?
() Bastante buena () Buena () Mala () Bastante mala

APÉNDICE “D”

INSTRUCCIONES PARA CALIFICAR EL ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH

<p>Componente 1: Calidad de sueño subjetiva Examine la pregunta 9, y asigne el valor correspondiente <i>Respuesta Valor</i> Bastante buena 0 Buena 1 Mala 2 Bastante mala 3 Calificación del componente 1:</p> <p>Componente 2: Latencia de sueño 1. Examine la pregunta 2, y asigne el valor correspondiente <i>Respuesta Valor</i> ≤15 minutos 0 16-30 minutos 1 31-60 minutos 2 >60 minutos 3 2. Examine la pregunta 5a, y asigne el valor correspondiente <i>Respuesta Valor</i> Ninguna vez en el último mes 0 Menos de una vez a la semana 1 Una o dos veces a la semana 2 Tres o más veces a la semana 3 3. Sume los valores de las preguntas 2 y 5a 4. Al valor obtenido asigne el valor correspondiente <i>Suma de 2 y 5a Valor</i> 0 0 1-2 1 3-4 2 5-6 3 Calificación del componente 2:</p> <p>Componente 3: Duración del dormir Examine la pregunta 4 y asigne el valor correspondiente <i>Respuesta Valor</i> >7 horas 0 6-7 horas 1 5-6 horas 2 <5 horas 3 Calificación del componente 3:</p> <p>Componente 4: Eficiencia de sueño habitual 1. Calcule el número de horas que se pasó en la cama, en base a las respuestas de las preguntas 3 (hora de levantarse) y pregunta 1 (hora de acostarse) 2. Calcule la eficiencia de sueño (ES) con la siguiente fórmula: $[\text{Núm. horas de sueño (pregunta 4)} \div \text{Núm. horas pasadas en la cama}] \times 100 = \text{ES (\%)}$ 3. A la ES obtenida asigne el valor correspondiente <i>Respuesta Valor</i> > 85% 0 75-84% 1 65-74% 2 <65% 3 Calificación del componente 4</p>	<p>Componente 5: Alteraciones del sueño 1. Examine las preguntas 5b a 5j y asigne a cada una el valor correspondiente <i>Respuesta Valor</i> Ninguna vez en el último mes 0 Menos de una vez a la semana 1 Una o dos veces a la semana 2 Tres o más veces a la semana 3 2. Sume las calificaciones de las preguntas 5b a 5j 3. A la suma total, asigne el valor correspondiente <i>Suma de 5b a 5j Valor</i> 0 0 1-9 1 10-18 2 19-27 3 Calificación del componente 5:</p> <p>Componente 6: Uso de medicamentos para dormir Examine la pregunta 6 y asigne el valor correspondiente <i>Respuesta Valor</i> Ninguna vez en el último mes 0 Menos de una vez a la semana 1 Una o dos veces a la semana 2 Tres o más veces a la semana 3 Calificación del componente 6:</p> <p>Componente 7: Disfunción diurna 1. Examine la pregunta 7 y asigne el valor correspondiente <i>Respuesta Valor</i> Ninguna vez en el último mes 0 Menos de una vez a la semana 1 Una o dos veces a la semana 2 Tres o más veces a la semana 3 2. Examine la pregunta 8 y asigne el valor correspondiente <i>Respuesta Valor</i> Ningún problema 0 Problema muy ligero 1 Algo de problema 2 Un gran problema 3 3. Sume los valores de la pregunta 8 y 9 4. A la suma total, asigne el valor correspondiente: <i>Suma de 8 y 9 Valor</i> 0 0 1-2 1 3-4 2 5-6 3 Calificación del componente 7:</p> <p>Calificación global del ICSP (Sume las calificaciones de los 7 componentes) Calificación global: _____</p>
---	--

APÉNDICE “E”

CONSENTIMIENTO VÁLIDAMENTE INFORMADO (Primera parte)

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA “MANUEL VELASCO SUAREZ”

CONSENTIMIENTO VÁLIDAMENTE INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“UTILIDAD DEL TRATAMIENTO CON MELATONINA EN PACIENTES CON ACÚFENO”

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Winston Alfredo Flores Miranda.
Departamento de Neurología

CO-INVESTIGADORES: Dr. Lourdes Olivia Vales Hidalgo, Dr. Ramón Hinojosa González, Dr. Jesús Ramírez Bermúdez.
Departamentos de Neurología y de Psiquiatría.

Se le ha pedido que participe en este estudio porque usted ha sido diagnosticado (a) con acúfeno subjetivo idiopático, y se valorará su repercusión en la vida diaria, así como su estado emocional y su calidad de sueño mediante una serie de cuestionarios, antes y después de recibir tratamiento con 3 mgs. de melatonina.

Su participación es completamente voluntaria. Lea la siguiente información y pregunte todo lo que no entiende o lo que le genere alguna duda.

LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN

Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Neurología “Manuel Velasco Suárez”, localizado en Av. Insurgentes Sur No. 3 877 Col. La Fama, Tlalpan D.F. C.P. 142 69. Teléfono: 56 06 38 22 ext. 1003.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El propósito de este estudio es determinar la utilidad de la melatonina para el tratamiento del acúfeno subjetivo idiopático.

La melatonina es una hormona que es secretada en forma natural la glándula pineal y que sirve para regular el ciclo sueño-vigilia, interviene en el estado de ánimo y en el envejecimiento.

Los efectos colaterales de la melatonina son:

- a) Sedación
- b) Somnolencia
- c) Despertares nocturnos

Usted tomará una tableta de melatonina (CRONOCAPS) de 3 mgs. una vez al día, dos horas antes de dormir, durante ocho semanas.

CONSENTIMIENTO VÁLIDAMENTE INFORMADO (Segunda parte)

Usted y a cuenta con los siguientes estudios, audiometría, logaudiometría, impedanciometría, potenciales evocados auditivos del tallo cerebral, emisiones otoacústicas y resonancia magnética nuclear de ángulo pontocerebeloso, con lo cual se ha descartado enfermedad en los oídos externos, medio e interno, así como del sistema nervioso central.

Usted contestará una serie de tres cuestionarios (Tinnitus Handicap Inventory, Escala de Depresión de Beck e Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh) antes y después de tratarse con melatonina.

PRIVACÍA Y CONFIDENCIALIDAD

Su identidad en el estudio y los resultados no serán informados a nadie sin su consentimiento previo. Sus resultados no serán proporcionados a empleos ni aseguradoras sin su previa autorización por escrito.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en alguna reunión científica, la información que se proporcione no revelará su identidad.

PARTICIPACIÓN Y ABANDONO

Su participación en este estudio es voluntaria. Si en algún momento decide ya no continuar en el estudio tiene derecho a abandonarlo, lo cual no afectará su relación con el Instituto ni con los investigadores responsables.

COSTOS

Debido a que este estudio es un proyecto de investigación, no tendrá costo.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

Se me ha explicado de manera clara y con un lenguaje sencillo y se me han contestado las dudas y preguntas respecto al tratamiento con MELATONINA (CRONOCAPS) cápsulas de 3 mgs. que se me va a dar a por lo cual firmo este documento otorgando autorización a los médicos del servicio de Neurología para llevarlo a cabo.

México Distrito Federal a ____ de _____ de 20__

Paciente: _____

Médico Tratante: _____

Testigo: _____

Testigo: _____

APÉNDICE “F”

THI..... Tinnitus Handicap Inventory.

EDB..... Escala de Depresión de Beck.

ICSP..... Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh.

Pre TX..... Pre Tratamiento.

Post TX..... Post Tratamiento.

SPSSStatistical Package for the Social Sciences,

EOAs.....Emisiones otoacústicas.

PEATCs.....Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.

RMN.....Resonancia magnética nuclear.

APC.....Ángulo pontocerebeloso

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Megwalu UC, Finell JE , Piccirillo JF, The effects of melatonin on tinnitus and sleep, *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2006; 134: 210-213.
2. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF, Tinnitus, *The New England Journal of Medicine* 2002; 347 (12): 904-910.
3. Dobie RA, A review of randomized clinical trials in tinnitus. *The Laryngoscope* 1999; 109: 1202-1211.
4. Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ. Effect of melatonin on tinnitus. *The Laryngoscope* 1998; 108: 305-310.
5. Hoffman HJ. Reed GW. Epidemiology of tinnitus in Snow Jr. ed. *Tinnitus theory and management*. Hamilton, Ont: B.C. Decker. Inc.: 2004. p. 16-41.
6. Perez MFP. Melatonin, the pineal gland and their implications on for headache disorders. *Cephalalgia* 2005; 25: 403-411.
7. Johnson M E, Brummett r, Sc hleuning A. Use of alprazolam for relief tinnitus. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1993; 119: 842-845.
8. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer J B. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1996; 122: 143-148.
9. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Moch J, Erbaugh J. An Inventory for measuring depression. *Archives General Psychiatry*. 1961; 4: 55-63.
10. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Beraman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989; 28: 193-213.
11. Murai K. Review of pharmacologic treatment of tinnitus. *Am J Otolaryngology* 1992; 13 (5): 454-64.
12. Conde V, Franch JI. Escalas de evaluación comportamental para la cuantificación de la sintomatología de los trastornos angustiosos y depresivos. Madrid: Upjohn SA, 1984.

13. Vázquez C, Sanz J. Adaptación española del Inventario de Depresión de Beck (1978): propiedades psicométricas y clínicas en muestras clínicas y en población general. Madrid: Universidad Complutense, Facultad de Psicología. En preparación. Citado por: Vázquez C, Jiménez F. Depresión y manía. En: Bulbena A, Berrios G, Fernández de Larrinoa P (eds). Medición clínica en psiquiatría y psicología. Barcelona: Masson S.A. 2000; p 291-293.
14. Schotte CK, Maes M, Cluydts R et al. Construct validity of the Beck Depression Inventory in a depressive population. *J Affect Disord* 1997; 46: 115-125.
15. Kendall PC, Hollon SD, Beck AT et al. Issues and recommendations regarding use of the Beck Depression Inventory. *Cogn Ther Res* 1987; 11: 289-299.
16. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory. Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988; 8: 77-100.
17. Andersson G, McKenna L. Tinnitus masking and depression. *Audiology* 1998; 37:174-182.
18. Belli S, Belli H, Bahcebasi T, Ozcetin A, Alpay E, Ertem U. Assessment psychopathological aspects and psychiatric comorbidities in patients affected by tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 265: 279-285
19. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Kales JD, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 1979; 136:1257-1262.
20. Tellez-López A, Guerrero ME, Gutiérrez F, Niño MP, Silvia MV. Hábitos y trastornos del dormir en residentes del área metropolitana de Monterrey. *Salud Mental* 1995; 18:14-22.
21. Ohayo M. Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia: Distinguishing insomnia related to mental disorders from sleep disorders. *J Psychiatr Res* 1997;31:333-346.
22. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition. Washington DC:American Psychiatric Association; 1997.
23. Cox R, Gilmore C. Development of the profile of hearing aid performance (PHAP). *J. Speech Hear Res*. 1990; 33: 343-357.
24. Royuela A, Macías J A. Propiedades clínicas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño* 1997; 9:81-94.

25. Escobar-Córdoba F, Eslerava-Schmalbach J. Validación colombiana de l índice de calidad del sueño de Pittsburg. Rev Neurol 2005; 4:150-155.
26. Abrams H, Chisolm . T, Guerre rito S, Rittermann S. The effects of th e intervention strategy on self-perception of hearing handicap. Ear Hear. 1992; 13:371-377.
27. Newman CW, Jacobson GP. Application o f se lf report s cales in balance fun ction handicap assessment and management. Semin. Hear 1993; 14: 363-376.
28. Olivia Vales-Hidalgo, Ramón Hinojosa-Gonzalez. Tratamiento del a cúfeno mediante instilación transtimpà nica de lidoc aina. Repo rte preliminar. Arch Neur ocien (M ex) 2000, Vol. 5, (4): 193-195.