



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**TERAPIA INTRATIMPANICA VERSUS TERAPIA SISTEMICA PARA EL  
TRATAMIENTO DEL ACUFENO, REVISION BIBLIOGRAFICA**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA EN  
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO, P R E S E N T A:  
DR. ITZÁ ANTONIO ANGUIANO CASTREJÓN**

**ASESOR**

**DR ISRAEL ALEJANDRO ESPINOSA REY, MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE  
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO, HOSPITAL  
GENERAL DE MÉXICO**

**TUTOR**

**DR. ENRIQUE AURELIO LAMADRID BAUTISTA, PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DE POSGRADO Y JEFE DE SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA  
DE CABEZA Y CUELLO, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
AGRADECIMIENTOS**

**MÉXICO D.F. A FEBRERO DE 2014**



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.

A mi familia que es y ha sido el pilar mas importante para mi, Antonio, Guadalupe, Ixchel, Emilio, Zamanta, por ser mi mejor sosten, los amo.

A mi esposa que ha sido la motivación mas grande de vida para ser mejor ser humano y profesionista, por siempre motivarme a ser mejor persona.

A todos mis amigos y compañeros que fueron parte de esta aventura: Miguel Rico, Natalia, Regina, Rodolfo, Edith, Montserrath, Karla, Daniel, Jocelyn, Diego, Alfredo, Angelica, Monce, Paulina, Heidi, Noe, Salvador, Miguel, Susana, Eva y Antonio, que me enseñaron mucho mas de lo que imaginan y que fueron un enorme sosten en estos años.

A mis amigos Juan, Paola, Ivonne porque crecimos juntos y fuimos compañeros de este camino.

A mis maestros: Dr. Enrique Lamadrid, Dr. Alejandro Espinosa, Dr. Victor Manuel Alarcon, Dra. Cristina Alarcon, Dr. Jorge Moises, Dra. Alma Delia Anaya, Dra. Pilar Canseco, Dra. Laura Dominguez, Dr. Fabricio del Rio, Dr. Antonio Martinez,

A todos mis amigos del pabellón, que son tantos que saben que los tengo en mi corazón.

A todas las personas que fueron parte de este largo camino y que parte de este logro se debe a su confianza en mi.

## **INDICE**

<b>1. Marco teórico</b>	<b>4</b>
- Definición	4
- Epidemiología y prevalencia	5
- Fisiopatología	5
- Diagnostico	7
<b>2. Planteamiento del problema</b>	<b>8</b>
<b>3. Justificación</b>	<b>9</b>
<b>4. Objetivos</b>	<b>9</b>
<b>5. Material y métodos</b>	<b>9</b>
<b>6. Resultados</b>	<b>10</b>
- Terapia farmacológica intratimpanica	10
- Tratamiento farmacológico sistémico	13
- Otros tratamientos farmacológicos	21
<b>7. Conclusiones</b>	<b>24</b>
<b>8. Bibliografía</b>	<b>25</b>

**TERAPIA INTRATIMPÁNICA VS TERAPIA SISTÉMICA PARA EL TRATAMIENTO DE ACUFENO.**

## 1. MARCO TEORICO

### DEFINICIÓN.

Tinnitus o acufeno es la percepción de sonido en ausencia de una fuente acústica externa, existen múltiples hipótesis que tratan de explicar el origen del acufeno, aunque ninguna se ha podido probar hasta ahora. La mayoría de autores consideran su origen por lesiones de las células ciliadas del oído interno secundarias a trauma acústico, presbiacusia, hipoacusia súbita, medicamentos, estilo de vida y estado mental. <sup>(1)</sup>

Se encuentran en la literatura, múltiples clasificaciones, aunque por lo regular, se le puede encontrar como Vibratorio, no vibratorio, así como objetivo y subjetivo. <sup>(2)</sup>

- Acufeno vibratorio: se caracteriza por la capacidad de escuchar un sonido real como un soplo o el latido cardiaco, teniendo un fondo mecánico, sin implicar disfunción del nervio auditivo.
- Acufeno no vibratorio: es atribuido a actividad neural, sin tener causas mecánicas. Ya sea periférica (originado en conducto auditivo externo, oído medio o cóclea) o central (originado en el lóbulo temporal, nervio auditivo o tallo cerebral).
- Acufeno objetivo: resultado de un sonido generado en el cuerpo y puede ser escuchado por el explorador.
- Acufeno subjetivo: es la percepción de un sonido en ausencia de fuente corporal. No puede ser escuchado por el examinador, siendo el tipo más común y refleja anormalidad en el sistema auditivo, puede encontrarse con distintos grados de gravedad.

Solo un porcentaje menor de los casos de acufeno es objetivo (aproximadamente un 1%), motivo por el cual el acufeno objetivo es descartado en este estudio. <sup>(3)</sup>

### EPIDEMIOLOGIA Y PREVALENCIA.

Mucha gente ha experimentado zumbidos en sus oídos cuando ningún sonido externo está presente, por lo regular esta sensación es reversible y desaparece en un rango de tiempo que puede ser desde segundos, hasta algunos días. Estos pueden ser causados por escuchar música a volúmenes altos, fiebre, el uso de aspirina o quinina o perturbaciones del oído medio. Sin embargo en 5 al 15% de la población el acufeno no remite. Se estima que una de cada 100 personas de la población en general esta condición afecta enormemente su calidad de vida, acompañada de una gran variedad de síntomas como hiperacusia, fonofobia, ansiedad irritabilidad, depresión, agitación o insomnio. La prevalencia se incrementa con la edad. <sup>(4)</sup>

#### FISIOPATOLOGIA.

La fisiopatología de este síntoma es tan compleja que ha generado múltiples teorías y modelos para intentar explicarla. Esta variedad de teorías sugiere que no existe un único mecanismo responsable de todos los tipos de acufeno.

Antiguamente se pensaba en la cóclea, como principal causante del inicio y mantenimiento del acufeno, nuevos estudios ponen de manifiesto la alteración en los sistemas de compensación de las vías auditivas centrales como factor determinante en la cronificación tras una agresión periférica. Se pueden agrupar las teorías fisiopatológicas en 3 niveles principalmente (Figura 1):

1. Alteración coclear.
2. Actividad eléctrica aberrante en el sistema nervioso central.
3. Fenómenos de reorganización cortical.

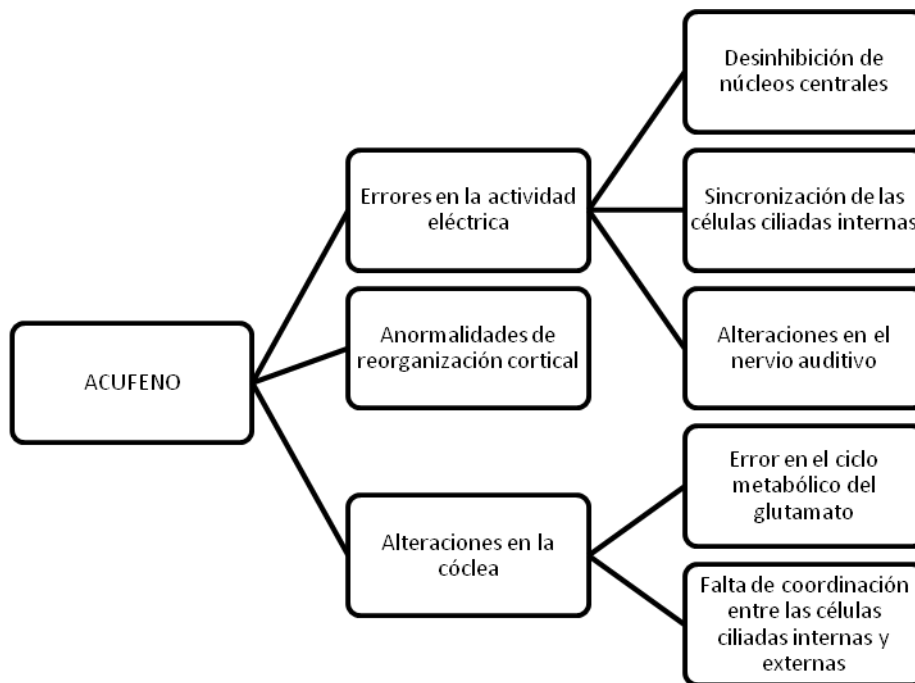


Figura 1. Fisiopatología del acufeno.

El acufeno se ha vinculado a cambios anormales en uno o más niveles a de la vía auditiva. El cerebro humano presenta actividad en áreas auditivas relacionadas al acufeno en estudios de imagen, incluyendo al colículo inferior y la corteza auditiva. La resonancia magnética ha revelado diferencias en respuestas a potenciales evocados entre grupos con y sin acufeno, en núcleos corticales y subcorticales y encontraron evidencias de cambios estructurales en el tálamo, en el tallo cerebral y la corteza auditiva. <sup>(5)</sup> La mayoría de enfermedades que afectan al oído interno, pueden generar un acufeno subjetivo a través de distintos mecanismos. Alteraciones en las células ciliadas externas o internas, desequilibrios en el balance de las células aferentes y fenómenos de reorganización cortical tras lesiones periféricas están involucrados en un 90-95% de las causas del acufeno. El restante 5-10% está constituido por el acufeno objetivo, que no comparte estos mecanismos fisiopatológicos, sino que se originan en alguna estructura del organismo generalmente ajena a la vía auditiva y estimula al aparato auditivo igual que un sonido externo.

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 y se sugiere alguna similitud entre el dolor neuropático y el acufeno. <sup>(6)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Para su diagnóstico un abordaje sistemático ayuda a identificar las causas tratables de acufeno, a proteger la audición y a tratar los problemas asociados tales como depresión, ansiedad e insomnio. <sup>(6)</sup> La evaluación, será preponderantemente clínica y deben seguirse 2 caminos, en primer lugar los test psicoacústicos: acufenometria o tinnitometria y evaluar la repercusión psicológica a través de test psico-emocionales <sup>(7)</sup>. El equipo multidisciplinario para la evaluación del acufeno debe incluir al neurólogo, al audiólogo y en algunas ocasiones incluso al psiquiatra. El protocolo de estudio debe incluir la historia clínica completa y examen físico general con el propósito de encontrar algún factor que pudiera determinar una causa contribuyente que pudiera como ya mencionamos ser tratable como hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, anomalías tiroideas, desequilibrio hidroelectrolítico, anemia, diabetes mellitus o incluso la ingestión de medicamentos. <sup>(2)</sup> Es frecuente que las personas tengan acufenos de segundos a minutos de duración y que estén asociados a diversos factores como la exposición al ruido o que el mismo paciente lo asocie al uso de algunos fármacos. <sup>(8)</sup>

Además de la exploración física general, siempre deberá hacerse una exploración física Otorrinolaringológica completa para descartar enfermedad de Meniere por ejemplo, Otosclerosis y tumores vasculares o neurales, los cuales requieren tratamiento específico. <sup>(2)</sup>

También, se deben tomar en cuenta estudios paraclínicos, los cuales incluyen Biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, electrolitos séricos, química sanguínea, pruebas de función tiroidea. Así como estudios audiométricos como audiometría tonal, logaudiometría, impedanciometría, pruebas especiales como el



índice de sensibilidad a pequeños incrementos (SISI), decaimiento del tono y del reflejo, emisiones otoacústicas y potenciales evocados auditivos del tallo cerebral. En caso de pacientes con acúfenos pulsátiles o con sospecha de neoplasias, se debe someter a estudios de imagen como tomografía computada, resonancia magnética, angi resonancia o panangiografía. <sup>(2)</sup>

Como se mencionó previamente, debe ser de suma importancia la medición psicoemocional y su gravedad y trascendencia en la vida del paciente, para tal efecto existen cuestionarios específicos como el Tinnitus Handicap Inventory, siendo este uno de los más aceptados ya que gran parte de las decisiones terapéuticas se basan en el grado de incapacidad que produce en el paciente. <sup>(2)</sup> Este se encuentra subdividido en tres subescalas, la primera llamada funcional por Newman, compuesta de 11 ítems, abarcando el área de la función mental, el área de la función social/ocupacional, y el área de la función. La segunda subescala es la llamada emocional, compuesta por 9 ítems que abarca un amplio rango de respuestas afectivas provocadas por el acúfeno a saber cómo rabia, frustración, irritabilidad y depresión. La tercera escala es la llamada catastrófica compuesta por 5 ítems y que reflejan la desesperación del paciente, su incapacidad de poder escapar del problema, su percepción de tener una enfermedad gravísima, la pérdida de control y su incapacidad de enfrentar el problema. <sup>(7)</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En la actualidad, se ha estudiado mucho acerca del acúfeno, debido a que:

- Su prevalencia a nivel mundial y nacional es muy elevada.
- Es causa de trastornos emocionales e incluso incapacidad.
- No existe un tratamiento tanto médico, como quirúrgico que haya demostrado su eficacia ante este trastorno.

Por lo anterior, se decidió hacer una búsqueda extensa de la literatura, para encontrar cómo se puede obtener una mejoría de la sintomatología y calidad de vida de estos

pacientes, comparando la terapia farmacológica sistémica versus la terapia farmacológica intratimpánica.

### **3. JUSTIFICACIÓN.**

Este trabajo se realiza ya que, en la actualidad no se ha demostrado algún tratamiento que sea realmente efectivo en mejorar el acufeno, el cual es muy frecuente en los pacientes otorrinolaringológicos y ha demostrado tener un fuerte impacto en el modus vivendi de las personas que lo padecen, incluso llegando a la incapacidad.

### **4. OBJETIVO.**

Evaluar la efectividad de la terapia farmacológica intratimpánica versus la terapia farmacológica sistémica en el tratamiento del acufeno.

### **5. MATERIAL Y MÉTODOS.**

Para la elaboración de esta tesis se realizó una búsqueda de la literatura relacionada con el tema, en los siguientes buscadores: Medline/PubMed, Biblioteca Cochrane, Ovid, Embase y Science Direct. La búsqueda de las publicaciones se realizó en idioma inglés y español.

Se realizó la estructuración de la pregunta clínica (PICO), en relación a la terapia farmacológica intratimpánica vs terapia sistémica para el tratamiento del acufeno.

Se utilizaron las siguientes palabras claves: acufeno, tinnitus, tinnitus/diagnosis; tinnitus/drug therapy; tinnitus/epidemiology; tinnitus/etiology; tinnitus/physiopathology; tinnitus/therapy.

CRITERIOS DE INCLUSION: Artículos que hablen sobre tratamiento sistémico, así como terapia intratimpanica en Acufeno subjetivo.

CRITERIOS DE EXCLUSION: Artículos que hablen sobre acufeno objetivo.

## 6. RESULTADOS.

### TERAPIA FARMACOLÓGICA INTRATIMPÁNICA.

Se han propuesto diversos fármacos para su utilización intratimpánica, ya que por esta vía se pueden obtener mayores concentraciones del fármaco en la cóclea y evitar efectos adversos de la administración sistémica. Ha tenido gran impacto en el tratamiento de la sordera súbita, enfermedad de Meniere y enfermedad autoinmune del oído interno. Así mismo, se está empleando para el tratamiento del acufeno resistente.<sup>(9)</sup>

Hay diferentes técnicas de aplicación intratimpánica (Figura 2): <sup>(2)</sup>

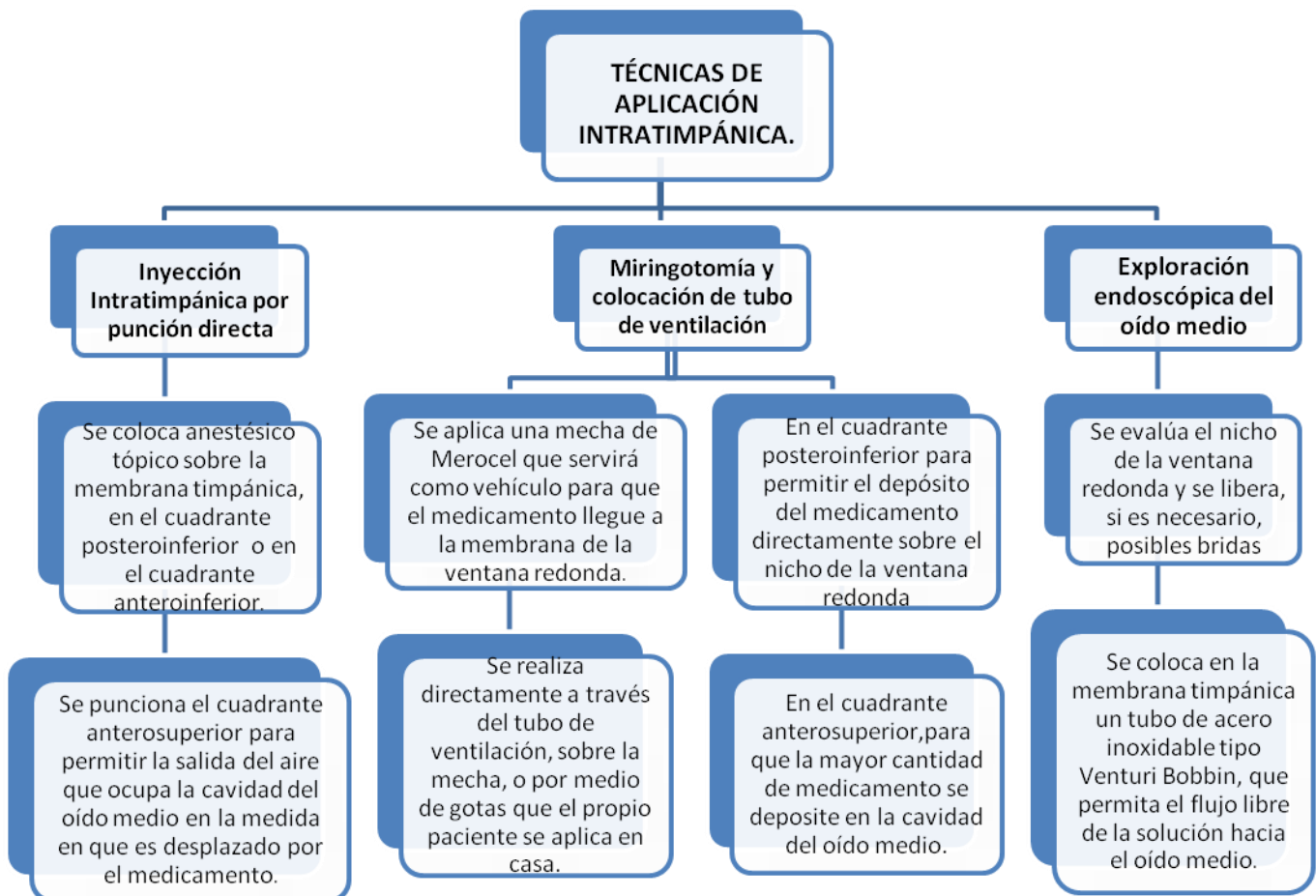


Figura 2. Técnicas de aplicación intratimpánica.

- CORTICOESTEROIDES.

La dexametasona y metilprednisolona en diferentes presentaciones, son los glucocorticoides más útiles en el tratamiento. <sup>(9)</sup>

Schulman y Goldstein, reportaron en un estudio, que el 70% experimentaron alivio del acufeno tratados con corticoesteroides. <sup>(10)</sup>

Cesarani et al. encontraron que en 34% de pacientes tratados con dexametasona intratimpánica, el acufeno desapareció y en 40 % disminuyó en intensidad . <sup>(11)</sup>

Garduno -Anaya et al. encontraron que la dexametasona alivia el acufeno en el 48% de los pacientes con enfermedad de Meniere unilateral. Fue un estudio doble ciego, prospectivo, aleatorizado controlado, lo que probablemente presenta la evidencia más convincente hasta la fecha, ya que muchos otros estudios han sido retrospectivos y no controlados. <sup>(12,13,14)</sup>

Araujo et al, en un ensayo prospectivo, aleatorizado, controlado, simple ciego, mostraron que la dexametasona, no tuvo algún efecto significativo en el acufeno grave en comparación con el placebo. <sup>(15)</sup>

Las técnicas de aplicación intratimpánica descritas anteriormente coinciden en la dosis del esteroide que se administra (0.3-0.5 ml por aplicación) y en mantener al paciente en decúbito supino con la cabeza rotada y elevada 45 grados para mantener hacia arriba el oído en tratamiento de 15 a 40 minutos, pidiendo al paciente que no degluta para evitar que el medicamento pase a la nasofaringe a través de la trompa de Eustaquio. <sup>(2, 9)</sup>

Los corticoesteroides administrados de forma intratimpánica tiene algunas ventajas como son: una concentración perilinfática más alta debido al paso directo del esteroide a través de la membrana de la ventana redonda; su absorción sistémica es baja, por lo que puede utilizarse en quienes está contraindicada la terapia sistémica o ésta ha fracasado; su aplicación es sencilla y puede hacerse de manera ambulatoria. <sup>(9)</sup>

Algunos efectos secundarios que tienen son: dolor (que puede disminuir con la aplicación de anestésico local, antes de administrar el fármaco), vértigo (es transitorio inmediatamente posterior a la aplicación del medicamento y en relación con la estimulación del oído por la temperatura), otitis media y perforaciones timpánicas (la

punción directa de la membrana timpánica lo evita) que dependen de la técnica de aplicación, el medicamento y la dosis. <sup>(9, 14, 16-24)</sup>

- GENTAMICINA.

La administración intratimpánica de la gentamicina se ha utilizado con éxito para tratar la enfermedad de Meniere y por lo tanto para tratar el acufeno asociado a ésta. <sup>(25)</sup> La razón por la que se usa, es porque los aminoglucósidos son ototóxicos y por lo tanto reducen la actividad en el oído afectado.

Diamond et al. Hicieron una revisión de ensayos clínicos y concluyeron que la gentamicina intratimpánica redujo el acufeno en 57 % de los pacientes. <sup>(26, 27)</sup>

Dodson y Sismanis, en su estudio no encontraron ningún beneficio significativo de la gentamicina. <sup>(13, 27, 28)</sup>

Lange et al. informaron de una reducción significativa del acufeno en el 50% de los pacientes tratados con gentamicina durante 2-4 años, encontraron que la ototoxicidad permanente podría evitarse si se utilizó un intervalo de 7 días entre inyecciones. <sup>(27, 29)</sup>

Suryanarayanan y Cook, encontraron que el acufeno se redujo en el 68 %. Sin embargo, muchos pacientes con ototoxicidad permanente también experimentan acufeno, y por lo tanto es importante que el intervalo entre las inyecciones sea suficientemente largo para evitar la ototoxicidad. Los efectos de la gentamicina en las células ciliadas de la cóclea pueden estar mediados en parte por los receptores NMDA (ver Smith, 2000 para una revisión). <sup>(25, 27, 29, 30, 31)</sup>

Yetiser y Kertmen en su estudio mostraron que el uso de gentamicina intratimpánica no era efectivo en el tratamiento del acufeno, ya que después del tratamiento con esta, el 40% de los pacientes incremento su intensidad, en el 16%, desapareció en el 12% y el 32% permaneció sin cambios. <sup>(32)</sup>

Existen diversos estudios relacionados a este tratamiento con resultados contradictorios. El mejoramiento en intensidad del acufeno se logró en 53 % de los

pacientes en un estudio de Atlas y Parnes <sup>(27, 32, 33)</sup>, y 42 % en un estudio realizado por Minor. <sup>(27, 32, 34)</sup> Marks et al encontraron una mejoría en el 83%. Por otro lado, Magnusson y Padoan no encontraron efecto en el acufeno. <sup>(27, 32, 34,35)</sup>

La gentamicina también se ha utilizado en diversos estudios pero su efectividad es menor y puede producir hipoacusia en un 25% de los pacientes y cofosis en un 1-15% de ellos. <sup>(9)</sup>

- LIDOCAÍNA.

Sakata et al . investigaron los efectos de la lidocaína al 4% en el acufeno y encontraron que tenía un efecto positivo en el 81 %. Sin embargo, desarrollan a menudo después de la infusión síntomas vestibulares, incluyendo vértigo. <sup>(27,36)</sup>

- ANTIGLUTAMINÉRGICOS

Su utilización intratimpánica sólo sirve para acufenos de origen coclear. <sup>(9)</sup>

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SISTÉMICO.

Se han propuesto diversos fármacos para el tratamiento del acufeno. Éstos actúan a distintos niveles, como son: cóclea, sistema límbico y sistema cortical. <sup>(4,9, 27, 37-41)</sup>

- ANESTÉSICOS.

Lidocaína intravenosa.

Aunque su mecanismo de acción para aliviar el acufeno <sup>(27, 42)</sup> no es claro, es posible que produzca intratimpanicamente, vasodilatación o bloqueo de los canales de sodio en la cóclea. <sup>(27, 36)</sup> Sin embargo, Kalcioglu et al en su estudio reportaron un alivio por 4 semanas, sin distorsión en las emisiones otoacústicas, lo que indica que su efecto sobre no es en la cóclea. <sup>(27, 43)</sup>

Otros estudios realizados en pacientes en los que el nervio auditivo fue cortado durante la extracción de un schwannoma vestibular, mostraron que la lidocaína intravenosa

suprimía el acufeno <sup>(27,44)</sup>, lo que indica que en estos casos el efecto de la lidocaína debe ser en el sistema nervioso central. <sup>(27, 45)</sup>

Diversos estudios demostraron que la lidocaína intravenosa alivia temporalmente el acufeno en pacientes con enfermedad de Meniere aproximadamente en el 71 % de los casos. Pero la poca duración de la mejoría (debido a su corta vida media) y los efectos secundarios graves a nivel cardiovascular y sistema nervioso central, han hecho que no sea útil en la práctica clínica. <sup>(4,9,27,38,46-50)</sup>

Se han probado otros anestésicos por vía oral sin éxito. <sup>(4,9,27,38)</sup>

- ANTICONVULSIVANTES

Los anticonvulsivos se utilizan cada vez más en el tratamiento de varias condiciones no epilépticas, incluyendo diversos trastornos psiquiátricos, síndromes de dolor y acufeno, debido a sus efectos sedativos, antidepresivos y anticolinérgicos. Se han realizado diversos estudios y los resultados son muy variables, en algunos casos el alto índice de efectos adversos no aconseja su uso. <sup>(4,9, 51)</sup>

#### BENZODIACEPINAS.

Se puede esperar que reduzcan la hiperactividad que causa el acufeno, debido a que tienen un efecto potenciador de la inhibición neural mediada por el ácido gamma aminobutírico (GABA), disminuyendo o bloqueando la transmisión sináptica excitatoria. Sumado a esto, modulan el estrés y el componente emocional asociado al acufeno. <sup>(9,27,39, 52, 53)</sup>

Szczepaniak y Møller , muestran en su estudio que los signos de hiperactividad en el colículo inferior por exposición al ruido puede ser revertido con su administración. <sup>(27,54)</sup>

Shulman et al . mencionan que las benzodiazepinas pueden proporcionar alivio a largo plazo en 90 % de los pacientes con acufeno de origen central. <sup>(27,55)</sup>

Diversos estudios han mostrado que clonazepam y alprazolam son las más efectivas. <sup>(9)</sup>

Clonazepam.

Gananca et al ., en un estudio retrospectiva de 25 años de las historias clínicas de más de 3.000 pacientes tratados con clonazepam ( 0,5-1 mg / día , 60 a 180 días ), concluyeron que era parcialmente eficaz en el 32% de los casos. <sup>(4,27,56)</sup>

En un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, redujo significativamente el volumen del acufeno y la molestia con respecto al grupo de control. <sup>(4,57)</sup>

Alprazolam.

Johnson, Brummett y Schleuning, en un estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo , mostraron que, alprazolam redujo el volumen del acufeno en el 76 % de los pacientes, mientras que sólo el 5 % mostró una reducción en el volumen del acufeno en el grupo control . <sup>(4,38,58)</sup>

Diazepam.

En un estudio triple ciego, en el que participaron 21 pacientes, no tuvo efecto sobre el volumen del acufeno. <sup>(4, 59)</sup>

La mayoría de los estudios controlados que se han hecho no han mostrado algún beneficio concluyente. Sin embargo aunque las benzodiazepinas fuesen eficaces en el alivio del acufeno tienen múltiples efectos secundarios adversos tales como sedación, además del riesgo de dependencia. Se han diseñado distintas pautas con distintas dosis para intentar controlar los síntomas sin aparición de efectos adversos. <sup>(9,27,38,60)</sup>

#### ANTICONVULSIVANTES NO BENZODIACEPÍNICOS.

Se han estudiado múltiples fármacos contra el acufeno, aunque son escasos los estudios bien controlados. La mayoría como el valproato de sodio, la fenitoína y carbamazepina inhiben los canales de sodio, por lo mismo, si el acufeno era causado por la hiperactividad neuronal, se podría esperar algo de alivio.



Estos fármacos tienen considerables efectos adversos pero posiblemente podrían aliviar el acufeno cuando se administra en dosis más bajas. <sup>(27)</sup>

Valproato de Sodio.

Menkes y Larson, reportan que el valproato de sodio fue eficaz en la supresión de acufeno, aunque sólo se han descrito casos clínicos para su uso en acufeno. <sup>(4,27,61)</sup>

Flunarizina.

Hulshof mostró que el tratamiento de flunarizina 10 mg por seis semanas, en 44 % tenía una mejoría no significativa del acufeno, en comparación con 24 % con placebo, teniendo un Riesgo atribuible (RA) del 20%, IC del 95% . <sup>(62,63)</sup>

Lamotrigina.

Un estudio realizado en 1999, doble ciego, controlado con placebo, mostró que el tratamiento con lamotrigina 100 mg durante ocho semanas tenía una mejoría poco significativa, en el 36 % en comparación con 19 % en el grupo de placebo, con un RA de 16 % , IC del 95. En 10% de los pacientes hubo una mejoría mayor, que no se encontró en el grupo placebo, RA de 10 %, IC 95 %. Tampoco esta diferencia no es significativa. Sin embargo hay mejoría de la depresión, la ansiedad o los problemas para dormir. <sup>(4,62, 64)</sup>

Carbamazepina.

En un estudio Donaldson, mostró que el tratamiento con carbamazepina 200 mg dos veces al día durante dos meses, tenía una mejoría no significativa en 45 % comparado con el 21 % en el grupo placebo, con un RA 10 % e IC del 95 %. En el 38 % se obtuvo excelente mejoría comparado con el 20 % del grupo de placebo, con RA 18 % e IC 95 % . <sup>(62,65)</sup>

Hulshof y Vermeji mostraron que el tratamiento con carbamazepina 150 mg tres veces al día durante 30 días tenía un efecto negativo no significativo: en 8 % en comparación con 13 % en el grupo placebo con un RA de -4 % e IC del 95%. (27,62,66)

Melding y Goodey informaron que el 56 % de los pacientes que habían tenido mejoría con la lidocaína, experimentaron alivio del acufeno, después de tratamiento con carbamazepina. (27,67)

Sánchez et al. reportaron que la carbamazepina fue efectiva en la reducción de tinnitus en 58 % de los pacientes y abolió el tinnitus en el 18% de los pacientes. (27,68)

Dobie menciona que diversos estudios controlados, no han demostrado beneficios adicionales en comparación con el placebo. (4,39)

Existe un grupo de pacientes que tienen acufeno intermitente, que suena como máquina de escribir, palomitas de maíz o un clic, que siendo tratado con carbamazepina. (4,69,70)

## Gabapentina.

Los resultados de gabapentina para el tratamiento del acufeno son contradictorios. (4,62)

Bakhshaei en su estudio, no mostró efecto importante de la gabapentina, con un RA de 5 % e IC del 95 %. Sin embargo en el 13% existió una mejoría completa (volumen y molestia), en el grupo de gabapentina, con RA 2 % e IC del 95%. (4,62,71)

Piccirillo informó una mejoría no significativa de 19 % en el grupo de gabapentina, comparado con 9 % en el grupo placebo, con RA de 10 % e IC del 95 %. Una mejoría importante se logró en 2% en el grupo de gabapentina y nada en el grupo placebo, RA del 2 % e IC del 95 %. Estos resultados no son significativos. (62,72)

Witsell et al. en un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, encontraron en el 38%, un efecto significativo en la mejoría de la molestia con gabapentina, en comparación con el 7 % de los pacientes con placebo, RA de 30 % e IC del 95 %. (4,27,62,73)

Bauer y Brozoski realizaron un estudio prospectivo, ciego, controlado con placebo, estudio sencillo ciego, en el que se encontró que el fármaco era eficaz en pacientes con trauma acústico. <sup>(4,27,74,75)</sup>

Efectos adversos: en todos los estudios se informaron de efectos secundarios, entre los que se encuentran, según su orden de frecuencia: Náusea, mareo, cefalea, cansancio, vómito, aumento de peso, trastornos del sueño, diarrea y disminución de la libido. <sup>(62)</sup>

- **ANTIDEPRESIVOS.**

Son comúnmente utilizados debido a la comorbilidad entre trastornos depresivos y el acufeno. <sup>(4,27, 39, 76-79)</sup> Está en discusión si el acufeno se presente en las personas con trastornos psicológicos o si el acufeno causa el trastorno psicológico. La utilización de estos fármacos mejora el sueño de los pacientes y disminuye la percepción de molestia. Hay un debate acerca de si actúan sobre el sistema auditivo central y reducen el acufeno de forma directa, actúan al tratar la enfermedad psicológica comorbida o ambos. <sup>(9,37,80)</sup>

Estudios controlados con placebo han demostrado que los antidepresivos son eficaces en la reducción de la depresión, pero no está claro si en realidad reducen la percepción del acufeno. Los pacientes con acufeno, problemas de sueño y / o depresión mayor, deben ser considerados para la terapia con antidepresivos. <sup>(4,38,39,81)</sup>

Se utilizan principalmente, debido a sus efectos analgésicos. Esta propiedad es importante por las similitudes etiológicas entre el acufeno y el dolor neuropático. <sup>(4,82,83,84)</sup>

Se ha mostrado que, con respecto a sus efectos antidepresivos, los compuestos tricíclicos e ISRS son equivalentes en eficacia, pero los ISRS parecen ser mejor tolerados <sup>(37,85,86,87)</sup>.

### ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS.

#### Nortriptilina.

Sullivan en un estudio controlado con placebo, doble ciego con acufeno severo y síntomas depresivos, mostró un cambio positivo en la discapacidad por acufeno, el grupo tratado con nortriptilina tuvo puntuaciones de discapacidad inferiores no

significativas, en comparación con el grupo placebo. También mostró mejoría en la percepción, volumen e intensidad del acufeno, el grupo de nortriptilina, tuvo una reducción de 6.4 dB en la frecuencia, en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, este resultado se divide según el estado de depresión (depresión mayor y depresión no especificada), el volumen del acufeno sólo se redujo en el grupo de tratamiento de depresión mayor y aumentó en el grupo de depresión no especificada. Respecto a la mejoría en los síntomas depresivos los que recibieron nortriptilina estaban menos deprimidos que los que recibieron el placebo. Sin embargo, tiene menos beneficios en individuos no deprimidos. <sup>(4,37,88,89)</sup>

#### Trimipramina.

Mihail en su estudio, mostró resultados contradictorios, en cuanto al cambio positivo en la discapacidad por acufeno, ya que solo un paciente tuvo total desaparición del acufeno, ocho informaron mejoría, siete empeoraron y tres no informaron algún cambio, lo que equivale a que el 48% no mejoró, mientras que en el grupo placebo, ocho experimentaron mejoría, cuatro empeoraron y siete no tuvieron algún cambio. Se llegó a la conclusión de que no hubo ningún beneficio estadísticamente significativo del tratamiento. Además que, hubo resultados de un afecto mayor del placebo. Respecto a la mejoría en la percepción, volumen e intensidad del acufeno, se encontraron resultados estadísticamente significativos, 4300 Hz versus 4800 Hz en el grupo de tratamiento, 5800 Hz versus 6000 Hz en el grupo placebo. <sup>(37,90)</sup>

#### Amitriptilina.

Podoshin en su estudio, mostró que, el 84% del grupo tratado con amitriptilina, no tuvo mejoría alguna en el acufeno, en comparación con el grupo placebo, en el que el 95%, tampoco tuvo mejoría. <sup>(37,91)</sup>

Bayar en su estudio, mostró que, hubo mejoría estadísticamente significativa en ambos oídos en el grupo de tratamiento. En cuanto a mejoría en la percepción y volumen, no demostraron algún cambio significativo, pero si mejoría en el nivel de intensidad del

acufeno. Este cambio fue estadísticamente significativo tanto en el oído derecho como en el izquierdo, y en el oído izquierdo en el grupo de placebo ( $P < 0,05$ ).<sup>(37, 92)</sup>

#### INHIBIDORES DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA (ISRS).

Folmer y Shi encontraron que los pacientes tuvieron una significativa disminución de la gravedad del acufeno y la depresión cuando fue evaluada después de 20 meses de tratamiento con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.<sup>(27,93)</sup>

#### Sertralina.

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, estudio doble ciego, Zoger et al. encontraron que la sertralina redujo significativamente en comparación con el placebo, con escasos efectos secundarios.<sup>(4,27,94)</sup>

#### Paroxetina.

Robinson et al. en un estudio, doble ciego, controlado con placebo, encontraron que la paroxetina no tiene efectos consistentes sobre el acufeno en pacientes que no estaban deprimidos.<sup>(4,27,37, 77,95)</sup>

Se ha llegado a la conclusión de que no hay pruebas suficientes para concluir si los antidepresivos son eficaces en el tratamiento del acufeno.<sup>(27)</sup>

- ANTICOLINÉRGICOS.

Pueden ser útiles en el tratamiento del acufeno. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos de los fármacos anticolinérgicos aún no han sido publicados.<sup>(27)</sup>

- ANTIGLUTAMINÉRGICOS

Se han probado los antagonistas de los receptores de glutamato, debido a que el desequilibrio entre la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria se observa en varias regiones de la vía auditiva. Además, el bloqueo de la neurotransmisión glutamatérgica

también podría ejercer efectos neuroprotectores ya que se sabe que la exposición excesiva de ruido es seguido por una lesión excitotóxica de las células ciliadas. Por lo tanto, la administración de antagonistas de glutamato podría prevenir el daño del oído interno y, posiblemente, el desarrollo del acufeno. <sup>(4,9,96,97)</sup>

El ácido N-metil-D-aspartico no selectivo (NMDA) antagonista del receptor de acamprosato, se probó en un estudio doble ciego, el grupo de acamprosato (333 mg, tres veces al día), no tuvo efectos beneficiosos a los 30 días, una pequeña mejoría a los 60 días y un efecto significativo a los 90 días. El 87% del grupo de acamprosato mostró cierta mejoría, en comparación con 44% en el grupo placebo. La utilización intravenosa tiene muchos efectos secundarios. <sup>(4,9,98)</sup>

- CORTICOIDES.

Se han empleado con frecuencia en la enfermedad autoinmune del oído interno, la sordera súbita, y en la enfermedad de Meniere. Tienen efecto antiisquémico y neuroprotector. Son más beneficiosos (metilprednisolona 1mg/Kg/día en pauta descendente) en acufeno fluctuantes con síntomas de hydrops endolinfático y en los casos de enfermedad coclear rápidamente progresiva. Hay evidencia de que administrar sistémicamente esteroides puede aliviar el acufeno que se produce junto con la pérdida de audición neurosensorial. Se informó que el acufeno fue disminuido de forma importante después de un curso de 14 días de prednisona. <sup>(9,27,99,100)</sup>

- OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.

#### ANTAGONISTAS DOPAMINÉRGICOS.

La sulpirida ha demostrado capacidad para controlar procesos psicopatológicos así como los acufenos. <sup>(9)</sup>

López - González et al. investigan los efectos del antagonista del receptor de dopamina D2, sulpirida, en combinación con administración del sedante, hidroxizina, encontraron que la percepción del acufeno fue reducida en 56 % de los pacientes tratados con sulpirida solo y en 81 % de los pacientes tratados con la combinación de fármacos Este

ensayo clínico fue motivado por la nueva hipótesis de que las vías de la dopamina están involucrados en la patología del acufeno. <sup>(27, 101)</sup>

#### MELATONINA.

Megwalu y Rosenberg en sus respectivos estudios señalaron que existe una mejoría significativa ( $p= 0.0003$  y  $p=0.02$ , respectivamente) del acufeno utilizando como tratamiento a la melatonina debido a que funciona como hipnótico y al haber un incremento en la calidad del sueño hay un aumento en la mejoría del acufeno. <sup>(9,102,103)</sup>

#### GINKGO BILOBA.

Se han planteado diversos mecanismos de acción del Ginkgo según los ingredientes activos. Estudios en humanos, animales e in vitro, han sugerido los siguientes efectos:

1. Efecto vasorregulador: incrementa el flujo sanguíneo. Jung en un estudio mostró incremento del flujo capilar ungueal y una reducción de la agregación de eritrocitos. Koltringer en un ensayo aleatorio doble ciego de 30 pacientes que consumía con 200 mg de EGb 761 diarios durante cuatro días mostró una mayor perfusión de la piel (incremento del flujo sanguíneo) con una reducción de la viscosidad y elasticidad sanguíneas, en comparación con el grupo control. <sup>(104,105)</sup>
2. Antagonismo del factor de activación de plaquetas (PAF): efecto propio de los ginkgólidos (principalmente B). El PAF produce agregación plaquetaria, desgranulación de neutrófilos y producción de radicales de oxígeno.
3. DeFeudis menciona que hay cambios en el metabolismo neuronal en estudios en animales. <sup>(106)</sup>
4. Propiedades depuradoras de radicales libres que previenen de daños a la membrana celular provocados por éstos. <sup>(107)</sup>

Los efectos secundarios más comunes son los trastornos gastrointestinales leves. Muy poco frecuente se presenta hemorragia, reacción a la medicación anticoagulante y convulsiones. <sup>(108)</sup>

Existen diversos estudios que hablan de que el Ginkgo biloba puede ser eficaz como tratamiento del acufeno. Sin embargo la mayoría son de poca calidad metodológica. Sólo uno fue sólido metodológicamente, en el cual se menciona que existe poca mejoría en el acufeno. Debido a que hay asociación psicológica con el acufeno, es importante el efecto placebo, por lo que hacer una comparación entre el Ginkgo y los pacientes que no reciben tratamiento no es muy significativo. <sup>(109-114)</sup>

Drew en su estudio, no mostró diferencias entre los grupos control y experimentales al final del ensayo. <sup>(115)</sup>

Morgenstern, en su estudio mostró que el volumen del acufeno, por audiometría, mostró una mejoría muy pequeña, no significativa en el grupo de tratamiento de 42,3 (36,6 a 48,1) a 39,0 (31,9 a 46,1) dB, en comparación con 44,1 (39,0 a 49,2) a 45,1 (39,1 a 51,2) dB en el grupo control. <sup>(116)</sup>

Las pruebas limitadas de los estudios incluidos no demuestran la eficacia del Ginkgo biloba para el acufeno. <sup>(38,117,118,119)</sup>

**DIURÉTICOS DE ASA:** Los diuréticos se han utilizado para tratar los síntomas de Enfermedad Meniere, incluyendo el acufeno. La furosemida, ha sido utilizada con cierto éxito. Sin embargo, en una revisión de la literatura entre 1966 y 2005, Thirwall y Kundu llegaron a la conclusión de que no había pruebas suficientes. El uso de otros fármacos que regulan la presión osmótica, tal como glicerol y manitol, han tenido un éxito limitado en el alivio del acufeno. <sup>(9,27,53,120)</sup>

**ANTIISTAMÍNICOS:** influyen en la modulación del acufeno mediante sus efectos sedativos, anticolinérgicos y vasodilatadores. <sup>(9)</sup>



VASODILATADORES: por el papel que juega el sistema nervioso autónomo en el control de la circulación coclear y la aparición del acúfeno. Nimodipino, histamina, betahistina y papaverina. Los vasodilatadores en estudios recientes no han confirmado su eficacia en aliviar el acufeno. <sup>(9,27,53)</sup>

La eficacia de cinnarizina / dimenhidrinato y betahistina, utilizados para tratar trastornos vestibulares, contra el acufeno asociado con Meniere encontró que esta combinación de fármacos redujo el acufeno en aproximadamente el 60 % de los pacientes. <sup>(27)</sup>

MISOPROSTOL: Es una prostaglandina sintética E1 análoga que estimula la vasodilatación, ha mostrado que es efectiva en aproximadamente un tercio de los pacientes de tinnitus. Yilmaz et al., utilizando un estudio doble ciego, se encontró que el misoprostol había reducido la intensidad del acufeno en 18 de 28 pacientes estudiados. <sup>(9,27,38,121)</sup>

Dobie revisó los ensayos clínicos aleatorizados que se realizaron para evaluar algunos de estos diferentes medicamentos y determinó que ninguno ofrecía alguna ventaja definitiva sobre el placebo. <sup>(39)</sup>

## **7. CONCLUSIONES.**

El acufeno es sumamente común en la práctica otorrinolaringológica con gran importancia en el modus vivendi de quienes lo padecen, debido a esto, requiere opciones de tratamiento que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

Respecto a si la terapia intratimpánica es mejor que la sistémica, concluimos que dependiendo de las características del paciente, se debe tomar la decisión de usar una u otra terapia, y si el fármaco se puede utilizar tanto sistémico como intratimpánico.

La terapia farmacológica sistémica con antidepresivos, es una buena opción sobre todo en pacientes en los que existe una comorbilidad con un trastorno psiquiátrico (depresión) y trastornos del sueño, ya que la utilización de estos fármacos mejora el sueño de los pacientes y disminuye la percepción de la molestia, también son utilizados por sus efectos analgésicos, lo cual es muy importante por las similitudes etiológicas

entre el acufeno y el dolor neuropático. Otra opción que tenemos en estos pacientes, son los anticonvulsivantes, debido a sus efectos sedativos, antidepresivos y anticolinérgicos. La melatonina también podría ser de utilidad por su efecto hipnótico. Como no existe una presentación intratimpanica de los fármacos mencionados, sin duda esta sería la mejor opción.

En cuanto a fármacos en los que se pueden utilizar de ambas formas, como son: los corticoesteroides, lidocaína y antiglutaminérgicos, concluimos que es mejor utilizar la aplicación intratimpánica, ya que se logra una concentración perilinfática más alta debido al paso directo del fármaco a través de la membrana de la ventana redonda, se evitan efectos adversos de la administración sistémica, y por tanto se puede utilizar en quienes está contraindicada la terapia sistémica o ésta ha fracasado, además que es un procedimiento sencillo y se realiza de forma ambulatoria.

Sin embargo, en un intento por encontrar un tratamiento que mejore el acufeno, en ensayos clínicos controlados, aleatorizados, se han investigado una gran variedad de fármacos y formas de aplicación (sistémica e intratimpánica), en los cuales ningún tratamiento ha mostrado ser claramente efectivo.

## **8. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Fioretti A, Eibenstein A, Fusetti M. New trends in tinnitus management. The Open Neurology Journal, 2011; 5: 12-17, published online 2011, Marzo 22.
2. Peñaloza CM. Uso de corticoesteroides intratimpánicos en el tratamiento del acufeno. AN ORL MEX Vol. 52, Núm. 3, 2007.
3. Remo A.G.J. Arts, Erwin L.J. George, Stokroos RJ, Vermeire K. Review: cochlear implants as a treatment of tinnitus in single-sided deafness Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2012, 20:398–403.
4. Elgoyhen AB, Langguth B. Pharmacological approaches to the treatment of tinnitus. Drug Discovery Today \_ Volume 15, Numbers 7/8 \_ April 2010.

5. Alexander V. Galazyuk, Jeffrey JWenstrup, Mohamed A. Harnid. Tinnitus and underlying brain mechanisms. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012, 20:409–415 DOI:10.1097/MOO.0b013e3283577b81.
6. Johnson ME, Schleuning A. Use of Azolam for relief tinnitus. *Archives of Otolaringology Head and Neck Surgery* 1993; 119 842-845.
7. Peña MA. Evaluacion de la incapacidad provocada por el Tinnitus: Homologacion linguistica nacional del Tinnitus Handicap Inventory (THI). *Revista Otorrinolaringologia y cirugía de cabeza y cuello*. Volumen 66, numero 3 Dic. 2006; 232-235.
8. Herraiza C. Aparicio JM. Claves diagnosticas en los somatosonidos o acufenos pulsatiles. *Acta Otorrinolaringologica española* 2007;58:426-33. Vol. 58 número 09.
9. Morales PJ, Mingo SE, Menéndez CL. Exploración y tratamiento del paciente con acúfenos. Capítulo 8. Libro virtual de formación en ORL. <http://www.seorl.net/gestor/upload/08clv.pdf>.
10. Shulman, A., Strashun, A.M., Seibyl, J.P., Daftary, A. and Goldstein, B. (2000) Benzodiazepine receptor deficiency and tinnitus. *Int. Tinnitus J.*, 6(2): 98–111
11. Cesarani, A., Capobianco, S., Soi, D., Giuliano, D.A. and Alpini, D. (2002) Intratympanic dexamethasone treatment for control of subjective idiopathic tinnitus: our clinical experience. *Int. Tinnitus J.*, 8: 111–114.
12. Garduno-Anaya, M.A., Couthino De Toledo, H., Hinojosa-Gonzalez, R., Pane-Pianese, C. and Rios-Castaneda, L.C. (2005) Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Meniere's disease: a two year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 133(2): 285–294
13. Dodson, K.M. and Sismanis, A. (2004) Intratympanic perfusion for the treatment of tinnitus. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 37(5): 991–1000.
14. Doyle, K.J., Bauch, C., Battista, R., Beatty, C., Hughes, G.B., Mason, J., Maw, J. and Musiek, F.L. (2004) Intratympanic steroid treatment: a review. *Otol. Neurotol.*, 25(6): 1034–1039

15. Araujo, M.F., Oliveira, C.A. and Bahmad Jr., F.M. (2005) Intratympanic dexamethasone injections as a treatment for severe, disabling tinnitus: does it work? *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 131(2): 113–117.
16. Silverstein H, et al. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). *Ear Nose Throat J* 1996;75(8):468-88.
17. Nordang L, Linder B. Morphologic changes in round window membrane after topical hydrocortisone and dexamethasone treatment. *Otol Neurotol* 2003;24(2):339-43.
18. Silverstein H, et al. Inner ear perfusion and the role of round window patency. *Am J Otol* 1997;18(5):586-9.
19. Bars D, et al. Intratympanic steroid injections for intractable Meniere's disease. *Laryngoscope* 2001;111(12):2100-4.
20. Chandrasekhar S. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol* 2001;22(1):18-23.
21. Parnes L, et al. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999, 109:1-17.
22. Becvariovski Z, et al. Round window gentamicin absorption: an in vivo human model. *Laryngoscope* 2002;112(9):1610-13.
23. Gianoli G, et al. Transtympanic steroid for treatment of sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:142-6.
24. Sennaroglu L, et al. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamicin and sac surgery for intractable vertigo in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;125(5):537-43.
25. Smith, P.F. (2000) The pharmacology of the vestibular system. *Curr. Opin. Neurol.*, 13: 31–37.
26. Diamond, C., O'Connell, D.A., Hornig, J.D. and Liu, R. (2003) Systematic review of intratympanic gentamicin in Meniere's disease. *J. Otolaryngol.*, 32: 351–361.
27. Darlington CL, Smith PF. Drug treatments for tinnitus. En: B. Langguth, G. Hajak, T. Kleinjung, A. Cacace & A.R. Møller. *Progress in Brain Research*, Vol. 166 Copyright © 2007 Elsevier.

28. Atlas, J. and Parnes, L.S. (2003) Intratympanic gentamicin for intractable Meniere's disease: 5 year follow-up. *J. Otolaryngol.*, 32: 288–293.
29. Lange, G., Maurer, J. and Mann, W. (2004) Long-term results after interval therapy with intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope*, 114: 102–105.
30. Black, F.O., Pesznecker, S. and Stallings, V. (2004) Permanent gentamicin vestibulotoxicity. *Otol. Neurotol.*, 25(4): 559–569.
31. Suryanarayanan, R. and Cook, J.A. (2004) Long-term results of gentamicin inner ear perfusion in Meniere's disease. *J. Laryngol. Otol.*, 118(7): 489–495.
32. Yetiser S, Kertmen M. Intratympanic gentamicin in Meniere's disease: the impact on tinnitus. *International Journal of Audiology* 2002; 41:363-370.
33. Atlas JT. Parnes LS. Intratympanic gentamicin titration therapy for intractable Meniere's disease. *Am J Otol* 1999; 20:357-363.
34. Minor LB. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Meniere's disease: vestibular signs that specify completion of therapy. *Am J Otol* 1999; 20: 209-219.
35. Magnusson M, Padoan S. Delayed onset of ototoxic effects of gentamicin in treatment of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 1991; 11: 671-676.
36. Sakata, H., Kojima, Y., Koyama, S., Furuya, N. and Sakata, E. (2001) Treatment of cochlear tinnitus with intratympanic infusion of 4% lidocaine into the tympanic cavity. *Int. Tinnitus J.*, 7: 46–50.
37. Baldo P, Doree C, Lazzarini R, Molin P, McFerran DJ. Antidepressivos para los pacientes con tinnitus (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
38. James AH, Kyle C. Dennis, Martin A. Schechter. General Review of Tinnitus: Prevalence, Mechanisms, Effects, and Management. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research* . Vol. 48 ;1204–1235 . October 2005.
39. Dobie, R. A. (1999). A review of randomized clinical trials in tinnitus. *The Laryngoscope*, 109, 1202–1211.
40. Patterson, M.B. and Balough, B.J. (2006) Review of pharmacological therapy for tinnitus. *Int. Tinnitus J.* 12, 149–159.

41. Langguth, B. et al. (2009) Emerging pharmacotherapy of tinnitus. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 14, 687–702
42. Trellakis, S., Benzenberg, D., Urban, B.W. and Friederich, P. (2006) Differential lidocaine sensitivity of human voltagegated potassium channels relevant to the auditory system. *Otol. Neurotol.*, 27(1): 117–123.
43. Kalcioglu, M.T., Bayindir, T., Erdem, T. and Ozturan, O. (2005) Objective evaluation of the effects of intravenous lidocaine on tinnitus. *Hear. Res.*, 199(1–2): 81–88.
44. Baguley, D.M., Jones, S., Wilkins, I., Axon, P.R. and Moffat, D.A. (2005) The inhibitory effect of intravenous lidocaine infusion on tinnitus after translabyrinthine removal of vestibular schwannoma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Otol. Neurotol.*, 26(2): 169–176.
45. Manabe, Y., Yoshida, S., Saito, H. and Oka, H. (1997) Effects of lidocaine on salicylate-induced discharge of neurons in the inferior colliculus of the guinea pig. *Hear. Res.*, 103(1 2): 192–198.
46. Den Hartigh, J., Hilders, C. G., Schoemaker, R. C., Hulshof, J. H., Cohen, A. F., & Vermeij, P. (1993). Tinnitus suppression by intravenous lidocaine in relation to its plasma concentration. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 54, 415–420.
47. Hulshof, J. H., & Vermeij, P. (1984). The effect of intravenous lidocaine and several different doses oral tocainide HCL on tinnitus. *Acta Otolaryngologica*, 98, 231–232
48. Israel, J. M., Connelly, J. S., McTigue, S. T., Brummett, R. E., & Brown, J. (1982). Lidocaine in the treatment of tinnitus aurium. A double-blind study. *Archives of Otolaryngology*, 108, 471–473.
49. Melding, P. S., Goodey, R. J., & Thorne, P. R. (1978). The use of intravenous lidocaine in the diagnosis and treatment of tinnitus. *Journal of Laryngology and Otology*, 92, 115–121.
50. Coles, R. (1998). Therapeutic blind alleys. In J. A. Vernon (Ed.), *Tinnitus treatment and relief* (pp. 8–19). Needham Heights, MA: Allyn & Bacon.

51. Ettinger, A.B. and Argoff, C.E. (2007) Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics* 4, 75–83
52. Goldstein, B.A. and Shulman, A. (2003) Tinnitus outcome profile and tinnitus control. *Int. Tinnitus J.*, 9: 26–31.
53. Simpson, J.J. and Davies, W.E. (1999) Recent advances in the pharmacological treatment of tinnitus. *Trends Pharmacol. Sci.*, 20(1): 12–18.
54. Szczepaniak, W.S. and Møller, A.R. (1995) Evidence of decreased GABAergic influence on temporal integration in the inferior colliculus following acute noise exposure: a study of evoked potentials in the rat. *Neurosci. Lett.*, 196(1–2): 77–80.
55. Shulman, A., Strashun, A.M. and Goldstein, B.A. (2002) GABA(A)-benzodiazepine-chloride receptor-targeted therapy for tinnitus control: preliminary report. *Int. Tinnitus J.*, 8: 30–36.
56. Gananca, M.M., Caovilla, H.H., Gananca, F.F., Gananca, C.F., Munhoz, M.S., da Silva, M.L. and Serafini, F. (2002) Clonazepam in the pharmacological treatment of vertigo and tinnitus. *Int. Tinnitus J.*, 8: 50–53.
57. Bahmad, F.M., Jr et al. (2006) Benzodiazepines and GABAergics in treating severe disabling tinnitus of predominantly cochlear origin. *Int. Tinnitus J.* 12, 140–144
58. Johnson, R.M. et al. (1993) Use of alprazolam for relief of tinnitus. A double-blind study. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 119, 842–845
59. Kay, N.J. (1981) Oral chemotherapy in tinnitus. *Br. J. Audiol.* 15, 123–124.
60. Lockwood, A., Salvi, R. J., & Burkard, R. (2003). Tinnitus. Retrieved April 30, 2003, from [www.rjmatthewsmd.com/definitions/tinnitus.htm](http://www.rjmatthewsmd.com/definitions/tinnitus.htm)
61. Menkes, D.B. and Larson, P.M. (1998) Sodium valproate for tinnitus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, 65: 803.
62. Hoekstra Carlijn EL, Rynja Sybren P, van Zanten Gijsbert A, Rovers Maroeska M. Anticonvulsants for tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Art. No. CD007960. DOI: 10.1002/14651858.CD007960.pub7.

63. Hulshof JH, Vermeij P. The value of flunarizine in the treatment of tinnitus. *ORL: Journal of Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 1986;48:33-6.
64. Simpson, J.J. et al. (1999) The assessment of lamotrigine, an antiepileptic drug, in the treatment of tinnitus. *Am. J. Otol.* 20, 627–631.
65. Donaldson I. Tegretol: a double blind trial in tinnitus. *Journal of Laryngology and Otology* 1981;95:947-51.
66. Hulshof JH, Vermeij P. The value of carbamazepine in the treatment of tinnitus. *ORL: Journal of Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 1985;47:262-6.
67. Melding, P.S. and Goodey, R.J. (1979) The treatment of tinnitus with oral anticonvulsants. *J. Laryngol.Otol.*, 93(2):111–122.
68. Sanchez, T.G., Balbani, A.P., Bittar, R.S., Bento, R.F. and Camara, J. (1999) Lidocaine test in patients with tinnitus: rationale of accomplishment and relation to the treatment with carbamazepine. *Auris Nasus Larynx*, 26(4): 411–417.
69. Levine, R.A. (2006) Typewriter tinnitus: a carbamazepine-responsive syndrome related to auditory nerve vascular compression. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 68, 43–46.
70. Mardini, M.K. (1987) Ear-clicking “tinnitus” responding to carbamazepine. *N. Engl. J. Med.* 317, 1542.
71. Bakhshae M, Ghasemi M, Azarpazhooh M, Khadivi E, Rezaei S, Shakeri M. Gabapentin effectiveness on the sensation of subjective idiopathic tinnitus: a pilot study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2007;265:525-30.
72. Piccirillo JF, Finnell J, Vlahiotis A, Chole RA, Spitznagel E. Relief of idiopathic subjective tinnitus. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2007;133:390-7.
73. Witsell, D.L. et al. (2007) Treatment of tinnitus with gabapentin: a pilot study. *Otol. Neurotol.* 28, 11–15.
74. Bauer, C.A. and Brozoski, T.J. (2006) Effect of gabapentin on the sensation and impact of tinnitus. *Laryngoscope* 116, 675–681.



75. Bauer, C.A. and Brozoski, T.J. (2007) Gabapentin. *Prog. Brain Res.* 166, 287–301.
76. Belli, S. et al. (2008) Assessment of psychopathological aspects and psychiatric comorbidities in patients affected by tinnitus. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 265, 279–285
77. Robinson, S.K. et al. (2007) Antidepressant therapy in tinnitus. *Hear. Res.* 226, 221–231
78. Zoger, S. et al. (2006) Relationship between tinnitus severity and psychiatric disorders. *Psychosomatics* 47, 282–288
79. McKenna L, Hallam RS, Hinchcliffe R. The prevalence of psychological disturbance in neuro-otology outpatients. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 1991;16:452-6.
80. Parnes SM. Current concepts in the clinical management of patients with tinnitus. *European Archives of Otorhinolaryngology* 1997;254:406-9.
81. Dobie, R. A., & Sullivan, M. D. (1998). Antidepressant drugs and tinnitus. In J. A. Vernon (Ed.), *Tinnitus treatment and relief* (pp. 43–51). Needham Heights, MA: Allyn & Bacon.
82. Mico, J.A. et al. (2006) Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol. Sci.* 27, 348–354.
83. McQuay HJ, Moore RA. Antidepressants and chronic pain. *British Medical Journal* 1997;314(7083):763-64. 9080987
84. Tomkins GE, Jackson JL, O'Malley PG, Balden E, Santoro JE. Treatment of chronic headache with antidepressants: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2001;111(1):54-63. 11448661.
85. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, Geddes JR, Hardy R, Lewis G, Mason JM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: comparison of drug adherence. In: *The Cochrane Library*, 4, 2000. Oxford: Update Software.
86. Kasper S, Fuger J, Moller HJ. Comparative efficacy of antidepressants. *Drugs* 1992;43(Suppl 2):11-22 (discussion 22-3).

87. Parker G, Roy K, Wilhelm K, Mitchell P. Assessing the comparative effectiveness of antidepressant therapies: a prospective clinical practice study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(2):117-25.
88. Sullivan, M. et al. (1993) A randomized trial of nortriptyline for severe chronic tinnitus. Effects on depression, disability, and tinnitus symptoms. *Arch. Intern. Med.* 153, 2251–2259.
89. Katon, W. et al. (1993) Depressive symptoms and measures of disability: a prospective study. *J. Affect. Disord.* 27, 245–254
90. Mihail RC, Crowley JM, Walden BE, Fishburne JF, Reinwall JE, Zajtchuk JT. The tricyclic Trimipramine in the treatment of subjective tinnitus. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 1988;97(2 pt 1):120-3.
91. Podoshin L, Ben-David Y, Fradis M, Malatskey S, Hafner H. Idiopathic subjective tinnitus treated by Amitriptyline hydrochloride / biofeedback. *International Tinnitus Journal* 1995;1(1):54-60.
92. Bayar N, Boke B, Turan E, Belgin E. Efficacy of Amitriptyline in the treatment of subjective tinnitus. *The Journal of Otolaryngology* 2001;30(5):300-3.
93. Folmer, R.L. and Shi, Y.B. (2004) SSRI use by tinnitus patients: interactions between depression and tinnitus severity. *Ear Nose Throat J.*, 83: 107–108.
94. Zoger, S. et al. (2006) The effects of sertraline on severe tinnitus suffering a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 26, 32–39.
95. Robinson, S.K., Viirre, E.S., Bailey, K.A., Gerke, M.A., Harris, J.P. and Stein, M.B. (2005) Randomized, placebo- controlled trial of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of nondepressed tinnitus subjects. *Psychosom. Med.*, 67(6): 981–988.
96. Eggermont, J.J. and Roberts, L.E. (2004) The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci.* 27, 676–682.
97. Guitton, M.J. et al. (2004) New pharmacological strategies to restore hearing and treat tinnitus. *Acta Otolaryngol.* 124, 411–415.

98. Azevedo, A.A. and Figueiredo, R.R. (2007) Treatment of tinnitus with acamprosate. *Prog. Brain Res.* 166, 273–277
99. Narozny, W., Sicko, Z., Przewozny, T., Stankiewicz, C., Kot, J. and Kuczkowski, J. (2004) Usefulness of high doses of glucocorticoids and hyperbaric oxygen therapy in sudden sensorineural hearing loss treatment. *Otol. Neurotol.*, 25(6):916–923.
100. Slattery, W.H., Fisher, L.M., Iqbal, Z. and Liu, N. (2005b) Oral steroid regimens for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 132: 5–10.
101. Lopez-Gonzalez, M.A., Moliner-Peiro, F., Alfaro-Garcia, J. and Esteban-Ortega, F. (2007) Sulpiride plus hydroxyzine decrease tinnitus perception. *Auris Nasus Larynx.*, 34(1): 23–27.
102. Megwalu UC, Finnell JE, Piccirillo JF. The effects of melatonin on tinnitus and sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Feb;134(2):210-3.
103. Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ. Effect of melatonin on tinnitus. *Laryngoscope.* 1998 Mar;108(3):305-10.
104. Jung F, Mrowietz C, Kiesewetter H, Wenzel E. Effect of Ginkgo biloba on fluidity of blood and peripheral microcirculation in volunteers. *Arzneimittelforschung* 1990;40(5):589-93.
105. Koltringer P, Eber O, Klima G, Rothlauer W, Wakonig P, Langsteger W, Lind P. Microcirculation in parenteral Ginkgo biloba extract therapy [Die Mikrozirkulation unter parenteraler Ginkgo-biloba-Extrakt-Therapie]. *Wiener Klinische Wochenschrift* 1989;101(6):198-200.
106. DeFeudis FV. Ginkgo biloba extract (EGb 761): Pharmacological Activities and Clinical Applications. Editions Scientifiques. Paris: Elsevier, 1991:68-73.
107. Pincemail J, Dupuis M, Nasr C, Hans P, Haag-Berrurier M, Anton R, et al. Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of Ginkgo biloba extract. *Experientia* 1989;45(8):708-12.

108. Ernst, E. The Risk-Benefit Profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Annals of internal medicine* 2002;136:42-53.
109. Ziegler E. On the drug therapy of non-inflammatory diseases of the inner ear and balancing mechanism [Zur medikamentösen Behandlung nichtentzündlicher Erkrankungen des Innenohres und Gleichgewichtsapparates]. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1969;45(19):927-9.
110. Artieres J. Therapeutic effect of Tanakan on hyperacusis and tinnitus [Effets thérapeutiques du Tanakan sur les hypoacusies et les acouphnes]. *Médecine Méditerranéenne Médicale* 1978;14:2503-15.
111. Gananca MM, Albernaz PLM, Caovilla HH, Ito YI. Ginkgo biloba in the treatment of vertigo and other labyrinthine symptoms [Ginkgo biloba no tratamento da vertigem e outros sintomas labirínticos]. *Folha Medica* 1986;93(4):275-7.
112. Sprenger FH, Gute. Therapy results with Ginkgo biloba [Therapieergebnisse mit Ginkgo biloba]. *ärztliche Praxis* 1986;12:938-40.
113. Coles R. Trial of an extract of Ginkgo biloba (EGB) for tinnitus and hearing loss. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 1988;13:501-2.
114. Ernst E, Stevinson C. Ginkgo biloba for tinnitus: a review. *Clinical Otolaryngology* 1999;24:164-7.
115. Drew S, Davies E. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus. *British Medical Journal* 2001;322:1-6.
116. Morgenstern C, Biermann E. Long term therapy of tinnitus with Ginkgo biloba extract EGb 761 [Tinnitus-Langzeittherapie mit Ginkgo-spezialextrakt EGb 761]. *Fortschritte der Medizin* 1997;115(29):57-8.
117. Seidman MD, Babu S. Alternative medications and other treatments for tinnitus: facts from fiction. *Otolaryngol Clin N Am* 36 (2003) 359–381
118. Kochkin S, Tyler R. Tinnitus treatment and the effectiveness of hearing aids: hearing care professional perceptions. *Hearing Review*. 2008;15(13):14-18.
119. Hilton M, Stuart E. Ginkgo biloba para el tinnitus (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.

Disponibile en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

120. Thirwall, A.S. and Kundu, S. (2006) Diuretics for Meniere's disease or syndrome. Cochrane Database Syst. Rev., 3 CD003599.
121. Yilmaz, I., Akkuzu, B., Cakmak, O. and Ozuoglu, L.N. (2004) Misoprostol in the treatment of tinnitus: a double-blind study. Otolaryngol. Head Neck Surg., 130: 604–610.