



BUAP

**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO**

**“EFECTO DE LA ACETAZOLAMIDA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO
PROBABLE DE ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE EN LA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN MANUEL ÁVILA CAMACHO. ESTUDIO DE CASOS Y
CONTROLES”**

**Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en
OTORRINOLARINGOLOGÍA**

**Presenta
Yatzibil Xochipa Vera**

**Director
Víctor Roberto Ortiz Juárez**

**Asesor
Norma López Trinidad**



H. Puebla de Z. septiembre 2020



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2105**.
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Martes, 18 de agosto de 2020

Dr. VICTOR ROBERTO ORTIZ JUAREZ

P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFFECTO DE LA ACETAZOLAMIDA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PROBABLE DE ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE, EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN MANUEL AVILA CAMACHO. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2020-2105-070

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Carlos Francisco Morales Flores
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2105

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 21058.
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 025

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 008 2017121

FECHA Jueves, 13 de agosto de 2020

Dr. VICTOR ROBERTO ORTIZ JUAREZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFFECTO DE LA ACETAZOLAMIDA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PROBABLE DE ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE, EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN MANUEL AVILA CAMACHO. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. JOSE PEDRO MARTINEZ ASENCION
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21058

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



GOBIERNO DE
MÉXICO

CARTA COMPROMISO

Puebla, Puebla, a 25 de agosto de 2020.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Yatzibil Xochipa Vera, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la residencia médica de Otorrinolaringología de fecha Marzo 2017 - Feb 2021 y estando cursando la (el) (maestría/doctorado/residencia) en Otorrinolaringología, manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Efecto de la acetazolamida en pacientes con diagnóstico probable de Enfermedad de Ménière en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Manuel Avila Camacho, estudio de casos y controles.

_____, el cual ha sido asesorado por el (los) doctor

(es) Victor Roberto Ortiz Juárez y Norma López Trinidad

_____ en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Yatzibil Xochipa Vera

Nombre y firma

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. ANTECEDENTES GENERALES	3
1.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	19
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
3. JUSTIFICACIÓN.....	26
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
4.1 Tipo de estudio	27
4.2 Pacientes.....	27
4.3 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	27
4.4. Análisis estadístico	28
5. RESULTADOS.....	30
6. DISCUSIÓN	48
7. CONCLUSIÓN	53
8. BIBLIOGRAFÍA.....	54
9. ANEXOS.....	62
9.1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	62
9.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	64

A mi familia, amigos y maestros.

“Soy claramente consciente de las estrellas y el infinito en lo alto. Entonces la vida parece casi encantada después de todo”.

-Vincent Van Gogh

RESUMEN

TÍTULO: “EFECTO DE LA ACETAZOLAMIDA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PROBABLE DE ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE EN LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN MANUEL ÁVILA CAMACHO. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.”

Autores: Xochipa-Vera Yatzibil, López-Trinidad Norma, Ortiz-Juárez Victor Roberto

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS Puebla.

Correspondencia: yatzibilxv@gmail.com

Introducción: La enfermedad de Ménière (EM) es un padecimiento crónico, complejo y multifactorial del oído interno que se caracteriza por crisis de vértigo espontáneas y recurrentes, hipoacusia neurosensorial progresiva, acúfeno y sensación de plenitud auditiva. Al ser un trastorno idiopático y heterogéneo, carece de pruebas paraclínicas de certeza, por lo que su diagnóstico depende de una combinación de varios signos y síntomas inespecíficos junto con la exclusión sistemática de otras enfermedades probables. Se ha demostrado que la acetazolamida, un derivado soluble heterocíclico primario de la sulfonamida, inhibidor específico de la anhidrasa carbónica, afecta la audición de forma aguda, alterando los umbrales de tono puro para la conducción ósea de las frecuencias características de las hipoacusias neurosensoriales, no obstante, diversos estudios han descartado los diuréticos como tratamiento de elección para Enfermedad de Ménière.

Material y métodos: Se trata de un estudio de casos y controles, analítico, comparativo, observacional, longitudinal, ambispectivo, retrolectivo, unicéntrico y homodémico. Para el grupo de casos, se seleccionó 44 pacientes, con diagnóstico probable de Enfermedad de Ménière, entre enero de 2017 a diciembre de 2019, referidos por otorrinolaringología de segundo y tercer nivel del IMSS al servicio de Audiología y Otoneurología del Hospital de Especialidades Puebla y que recibieron tratamiento con acetazolamida. Para los controles, se incluyó el mismo número de

pacientes que reunieron las mismas características, exceptuando el tratamiento con acetazolamida. Por medio de los parámetros audiométricos de los criterios internacionales de 2015 para EM, se determinaron las características en la audición de los pacientes y se comparó la evolución de ambos grupos. Asimismo, se identificó el efecto de la acetazolamida en la sintomatología vertiginosa. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas para valores p menores a 0.05.

Resultados: La edad media de los pacientes estudiados fue de 57.62 ± 15.57 . En cuanto al género, 63.6% de nuestros pacientes fueron mujeres y 36.4% fueron hombres. Se encontró una afectación bilateral en 46.59% de los pacientes, mientras que, en los casos unilaterales, el oído derecho se encontró afectado en 22.72% y el izquierdo en 30.68%. En los pacientes no tratados con acetazolamida no se observó mejoría en la audición, mientras que en los pacientes que recibieron el tratamiento se registró una mejoría en 45.45% contra 54.55% que no mostraron mejoría en la audiometría tonal. En cuanto al síntoma de vértigo en el grupo sin tratamiento, 43% de los pacientes no refirieron mejoría, contra 56.82% que sí. En el grupo con tratamiento 90% refirieron mejoría contra 9.09% que no. Mediante la prueba de chi cuadrada de Pearson se demostró una significancia estadística en la asociación de tratamiento con acetazolamida y mejoría de la audición y del vértigo con una $p < 0.05$ en ambos casos.

Conclusión: Se demostró una coincidencia con la bibliografía en cuanto a la incidencia en género y edad, al presentarse una mayor frecuencia de la patología en mujeres que en hombres en una relación 3:1; la edad preponderó en la quinta y sexta década de la vida. En cuanto a la bilateralidad de la enfermedad, en nuestro estudio se presentó con una frecuencia que duplica la referida por la literatura. Existió una relación estadísticamente significativa con una $P < 0.05$ entre el tratamiento con acetazolamida y la mejoría en la audición y vértigo de los pacientes, sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos controlados para poder concluir que la acetazolamida tiene un beneficio en la evolución a largo plazo.

Palabras clave: Enfermedad de Ménière, diagnóstico, acetazolamida, audiometría.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES GENERALES

Definición de la enfermedad de Ménière

La enfermedad de Ménière (EM) es un padecimiento crónico, complejo y multifactorial del oído interno que se caracteriza por crisis de vértigo esporádicas, espontáneas y recurrentes, hipoacusia neurosensorial progresiva, acúfeno y sensación de plenitud auditiva. (1) Prosper Ménière describió la enfermedad en 1861, al relacionar los episodios de vértigo y la fluctuación de la audición con el oído interno y no con el sistema nervioso central. (2) A pesar de más de un siglo de investigaciones, la etiología y la fisiopatología de la EM continúan siendo controversiales e incompletamente entendidas. (3)

Aunque la presencia de un *hydrops* endolinfático (HE), definido como una acumulación excesiva de endolinfa en la cóclea y el sistema vestibular que lleva a la ruptura de las estructuras membranosas endolaberínticas, ha sido históricamente implicado como la base fisiopatológica de la EM, (4) diversos estudios demuestran que no siempre el *hydrops* está asociado con esta entidad y no puede ser considerado como la causa de sus síntomas. (5) No obstante, en la mayoría de los pacientes, los síntomas clínicos de la EM aparecen después de una acumulación considerable de endolinfa. Por lo tanto, el HE puede ser sintomático o asintomático, mientras que la EM está asociada, por definición, a los síntomas. (6)

Pese a que se refiere indistintamente a enfermedad, vértigo o síndrome de Ménière, se considera correcta la denominación de “enfermedad de Ménière” cuando se desconoce la causa (idiopática) y “síndrome de Ménière” cuando se conoce la etiología que lo desencadena (secundaria). (7) La EM puede ser unilateral o bilateral. Sin embargo, la EM unilateral no excluye la posibilidad de que el oído contralateral tenga HE asintomático. (4)

Debido a que la EM es un trastorno heterogéneo, su diagnóstico es complejo. Los métodos de clasificación han evolucionado con el tiempo y, a menudo, se basan en una combinación de varios signos y síntomas. (8) En 1972, el *Committee on Hearing and Equilibrium* de la *American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery* (AAO-HNS) clasificó la entidad en EM vestibular o *hidrops* vestibular, caracterizado por episodios vertiginosos típicos de EM que cursan sin pérdida auditiva y en EM coclear, para denominar el cuadro de hipoacusia y acúfenos, pero en el que no se producen crisis de vértigo. (9) Para 1995, esta clasificación fue suprimida y reemplazada por los subtipos de certeza, definitiva, probable y posible. El diagnóstico de certeza requiere la confirmación del HE por histopatología del hueso temporal extraído *post mortem*. (10) En 2015, el *Classification Committee of the Bárány Society*, *The Japan Society for Equilibrium Research*, la *European Academy of Otolology and Neurotology* (EAONO), la *Korean Balance Society* y la AAO-HNS unificaron criterios diagnósticos, definiendo solamente la EM definitiva y la EM probable, prescindiendo de la confirmación del HE. (11) Con todo, ninguna clasificación ha sido aceptada universalmente, lo que dificulta el diagnóstico y manejo de la enfermedad. (12)

Epidemiología

Existen pocos estudios epidemiológicos sobre la EM, probablemente por la falta de uniformidad de los criterios diagnósticos o por una subestimación de la enfermedad. (2) Las tasas de prevalencia estimadas varían desde 3.5 casos por cada 100,000 habitantes hasta 513 casos por 100,000 habitantes. Este amplio rango es posiblemente resultado de diferencias metodológicas, por los cambios, a lo largo del tiempo, en los criterios para el diagnóstico de la EM, por la dificultad para distinguir la EM de otras enfermedades relacionadas, como el vértigo asociado a migraña, y a las discrepancias entre las poblaciones estudiadas. (2,4,6) Considerando estas limitaciones, la incidencia oscila entre 10 a 150 casos por cada 100,000 personas/año. (13)

Diversos estudios sugieren un predominio femenino, con una proporción de 3:1 con respecto a los varones, en edades comprendidas entre los 40 y 60 años. (1,2) Alrededor de un 10 % de los pacientes tiene un inicio de la enfermedad a los ≥ 65 años. (14) Es infrecuente hallar pacientes menores de 20 y mayores de 70 años; sin embargo, la prevalencia en edad pediátrica es de 0.4 a 7 % del total de casos. (2,4)

La prevalencia de la presentación bilateral aumenta con la edad y la duración de la EM. La frecuencia global de la forma bilateral es del 24 %, de los cuales un 11 % presentan la enfermedad bilateral inicial y un 14 % progresan de la variedad unilateral a la bilateral. (15) La enfermedad unilateral progresa a la bilateral hasta en un 35 % de los pacientes dentro de los siguientes 10 años y en el 47 % dentro de los sucesivos 20 años de seguimiento. (16)

En cuanto a la historia familiar, diversos estudios indican una presencia de entre el 5 al 15 % de familiares con síntomas relacionados. Se especula que se trata de una herencia multifactorial dominante con penetrancia incompleta. (17) El antígeno de histocompatibilidad A2 (HLA-A2) ha sido detectado en el 90 % de pacientes que presentan asociación familiar en comparación con el 75 % sin historia familiar de la enfermedad. Se ha propuesto una etiología multifactorial combinada con una predisposición causada por una mutación en el brazo corto del cromosoma 6. (18) Los pacientes con EM tienen mayores probabilidades de reportar al menos una condición concomitante, como alergias, disfunción inmunitaria o autoinmunidad. (14) La prevalencia de migraña es dos veces más alta en pacientes con EM que en individuos sin enfermedad, emparejados por edad y sexo. (19)

Histopatología

Las variaciones anatómicas del hueso temporal que potencialmente predisponen a la EM incluyen cambios en la anatomía y posición del acueducto vestibular, del conducto y del saco endolinfático y el seno lateral, así como la neumatización de la *pars petrosa*. (7)

La base patológica de la EM que se mantiene es el HE. Se atribuye que su presencia produce que la membrana de Reissner se abombe hacia la rampa vestibular y el sáculo se distienda. Esta distensión provoca una distorsión anatómica del utrículo, de las ampollas de los canales semicirculares y del conducto coclear. En el HE grave se observa el colapso de estas estructuras anatómicas. (20,21) Los modelos que incorporan la etiología multifactorial de la producción de endolinfa y las alteraciones en el flujo y la absorción endolinfática se han utilizado para explicar las características histopatológicas y clínicas observadas de la EM, pero no está claro si el HE resulta de la sobreproducción o de la resorción insuficiente del líquido endolinfático. (4,6)

Hallpike y Cairns describieron una disminución de la cantidad de tejido conjuntivo alrededor del saco endolinfático en la EM y observaron una hipoplasia del acueducto vestibular. (21) No obstante, un análisis multivariado, cegado y controlado de la densidad del tejido conectivo alrededor del conducto y saco endolinfáticos no mostraron diferencias entre los controles y los pacientes con EM. (22) Otros hallazgos han sido el hipodesarrollo del triángulo de Trautmann (una relación alterada entre la posición de la placa dural de la fosa posterior y la posición del saco endolinfático), el desplazamiento aberrante (lateral) del seno venoso lateral, fibrosis perisacular y atrofia del saco y pérdida de la integridad epitelial. (2,23)

La microscopía de luz no muestra alteración estructural en las células ciliadas sensoriales cocleares y en los patrones de inervación que podrían explicar los síntomas de la EM. Por lo tanto, la fisiopatología subyacente es probablemente de naturaleza bioquímica o ultraestructural. (4) El daño a las células ganglionares, en lugar del daño a las células ciliadas sensoriales, está directamente asociado con el inicio y la progresión de los síntomas. Este hecho se refleja en los resultados electrococleográficos, en los cuales el potencial de acción del nervio disminuye más que los potenciales de sumación de las células sensoriales. (24)

Fisiopatología

El mecanismo de las manifestaciones clínicas de la EM secundaria a HE fue conceptualizado en la teoría de la ruptura de la membrana de Reissner secundaria a

la distensión del conducto endolinfático. Esto habría permitido que la endolinfa, rica en potasio, bañara la superficie basal de las células ciliadas y el octavo nervio craneal. La exposición repetida de las células ciliadas y nervios a concentraciones potencialmente tóxicas de perilinfa rica en potasio podría causar vértigo episódico, así como una disminución a largo plazo de la función auditiva y vestibular. (25) Sin embargo, los estudios sobre el HE no son capaces de explicar la totalidad de los síntomas que afectan al paciente con EM, como los ataques rápidos o prolongados de vértigo, el desequilibrio, el vértigo posicional durante o entre los ataques, la pérdida auditiva neurosensorial fluctuante y posteriormente progresiva, la plenitud auditiva, los acúfenos y la intolerancia al ruido. (2,4,5,7)

Se ha propuesto que diversas vías celulares y moleculares están involucradas en la fisiopatología de la EM. Sin embargo, esta es compleja y está claro que muchos factores pueden influir en la homeostasis de la endolinfa. (4)

La pérdida de células ganglionares espirales se explica potencialmente por un modelo de neurotoxicidad, en el que el estrés mediado por HE y la activación de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico desencadenan la apoptosis a través de vías dependientes e independientes de caspasas. (26) Por consiguiente, la neurotoxicidad podría ser una vía promisoriosa para el tratamiento de la EM. Como ejemplo, el tratamiento sistémico con riluzol (un inhibidor de la liberación de glutamato) y dimetilsulfóxido (un eliminador de radicales libres) ralentizó la pérdida de audición en el modelo quirúrgico de EM en cobayos. (27)

Otro mecanismo potencial de la progresión del HE está relacionado con el receptor de vasopresina tipo 2 (V2R), una proteína del canal de agua regulada por la vasopresina que controla la homeostasis de los líquidos en el oído interno. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con EM tienen concentraciones plasmáticas elevadas de vasopresina, así como un aumento de la expresión del ARNm de V2R en el saco endolinfático. Esta sobreexpresión de V2R podría atenuar la rotación de la membrana y causar el desbordamiento del fluido endolinfático en el espacio endolinfático, incluso

después de un pequeño aumento en la vasopresina plasmática. El V2R y la señalización posterior de AMP cíclico podrían suprimir la absorción del fluido endolinfático en el saco endolinfático, lo que resulta en la hidropesía del oído interno. (28)

La genética de las vías de señalización inmunológicas ha sido estudiada en la EM. Muchas proteínas tirosina fosfatasas (PTP) desempeñan un papel negativo en la señalización del receptor de los linfocitos T, en particular, el genotipo PTPN22 1858C / T, expresado principalmente en los linfocitos T y B, monocitos, neutrófilos, células dendríticas y células asesinas naturales. Este genotipo se ha asociado con enfermedades autoinmunes y puede conferir una susceptibilidad diferencial a la EM bilateral. (29)

El factor celular hospedador C1 tiene un papel protector contra la EM, lo que sugiere un posible desencadenante entre una fuente externa y la activación de una vía molecular que conduce al desarrollo de los síntomas cocleovestibulares. (30) Estudios futuros dirigidos a la identificación de *loci* de susceptibilidad y ensayos de secuenciación del exoma completo en poblaciones extensas con controles robustos probablemente brindarán más información sobre la genética de la EM. (4)

El acúfeno de baja frecuencia descrito por los pacientes con EM se ha explicado por la alteración del equilibrio en la regulación de la endolinfa que aparece con el daño a la estría vascular; concretamente, por los elevados niveles de K⁺ en el compartimento extracelular, rodeando las dendritas aferentes del nervio auditivo, lo que generaría un incremento de las descargas de las neuronas. Alternativamente, una sobreproducción de endolinfa podría alterar la deformación estática de la membrana basilar, produciendo descargas espontáneas de las neuronas auditivas. Conjuntamente, otros complejos mecanismos moleculares que afectan a la transducción de las células ciliadas, a los neurotransmisores del oído interno o a los canales iónicos también pueden contribuir a la explicación del acufeno. (31)

Manifestaciones clínicas

La EM se caracteriza porque los pacientes presentan episodios paroxísticos de vértigo espontáneo y recurrente, acompañado de hipoacusia fluctuante, plenitud auditiva y acúfeno intermitente. (6) Pocos estudios existen sobre la asociación de los síntomas con la progresión de la EH. Estos pueden evolucionar durante el curso de la enfermedad EH, ya sea espontáneamente o como respuesta al tratamiento. (4) El comportamiento clínico de la enfermedad es muy variable en lo relativo a intensidad, duración, secuencia y momento de aparición. El tipo de vértigo puede variar y la alternancia de la actividad y la remisión de la EM puede ser indefinida e inconstante, en función de múltiples factores desencadenantes. (32)

El síntoma característico de un ataque agudo es el vértigo prolongado. (2) El vértigo se caracteriza por una repentina sensación intensa de movimiento sin anticipación, generalmente de rotación, que dura al menos 20 minutos y está acompañada de náuseas y vómito. La duración y el carácter del vértigo son importantes en el diagnóstico de la EM, porque los episodios que duran unos segundos o pocos minutos tienen más probabilidades de ser debidos al vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) o, si duran más de 8 a 12 horas, a una neuritis vestibular o a un *ictus* cerebeloso. La sensación de aturdimiento, presión o vagas alteraciones del equilibrio tienen más probabilidades de deberse a causas no otológicas, como hipotensión postural, hiperglucemia, hiperventilación, ataques de pánico o ansiedad. (33)

Los episodios no suelen durar más allá de unas horas y terminan, por lo general, con un estado de extrema postración. Los ataques graves suelen quedar separados por largos periodos de ligera inestabilidad, que se agrava con los movimientos de la cabeza. Estos pueden acontecer en cualquier momento, tanto de día como de noche, e incluso durante el sueño. En las mujeres es frecuente que los ataques aparezcan en la fase premenstrual o durante la menstruación. (34)

Aunque la mayoría de los pacientes reportan episodios de vértigo completamente espontáneos, algunos pacientes identifican desencadenantes de la dieta, como el consumo excesivo de sodio o cafeína. También, algunos pacientes pueden experimentar episodios de vértigo que duran de segundos a minutos desencadenados por el sonido de alta intensidad y baja frecuencia (fenómeno de Tullio) y por los cambios en la presión atmosférica. Estos episodios tienden a ocurrir en el curso de una evolución tardía de la enfermedad, tal vez como resultado de *hidrops* avanzados que acercan el laberinto membranoso a la platina del estribo. (11)

La hipoacusia puede fluctuar ampliamente durante el curso de la enfermedad, principalmente en los primeros años. Posteriormente, la fluctuación es menor y la audición declina de forma gradual. Durante el ataque de vértigo casi siempre disminuye la agudeza auditiva. (3) Al principio suele fluctuar afectando a las frecuencias graves, se acompaña de síntomas que indican lesión endococlear (diploacusia, intolerancia a los ruidos fuertes) con distorsión de los sonidos y un reclutamiento intenso. Con la evolución de la enfermedad, la afectación auditiva es progresiva, abarcando todas las frecuencias y disminuyendo progresivamente las fluctuaciones. La hipoacusia puede aparecer de manera sincrónica al vértigo, como aura de una crisis o incluso años antes como único síntoma de la enfermedad. (35)

La membrana basilar vibra dentro de la cóclea en respuesta a los estímulos del sonido, y las células ciliadas externas amplifican los estímulos y transmiten la vibración del fluido a las células ciliadas internas. La ubicación de la vibración máxima de la membrana basilar depende de la frecuencia del sonido detectado. Las ondas de baja frecuencia se localizan en el ápice de la cóclea, mientras que las ondas de alta frecuencia repercuten principalmente la base de la cóclea (cerca del estribo). La membrana basilar es más ancha y suave en el ápice que en la base de la cóclea. (36) Como consecuencia, la distensión de las membranas en el HE comienza dentro del vértice, al igual que la pérdida de audición. Por lo tanto, la pérdida de la audición asociada con la EM comienza con bajas frecuencias. (9) El umbral de la audición de tono bajo y tono medio puede reflejar indirectamente la gravedad del HE en la cóclea.

El mecanismo sugerido para la pérdida de la audición de tono bajo y la pérdida de audición fluctuante indica que el HE altera la transmisión del sonido en el oído interno como resultado de la distensión de la membrana basilar. (37)

Los acúfenos constituyen el tercero de los síntomas cardinales de la EM. Pueden aparecer en las crisis o estar presentes durante meses o años antes de la misma, al igual que la hipoacusia. Lo habitual es que exista un ruido de tonalidad más o menos grave y continuo, al que se superpone otro de tonalidad aguda en las crisis. (38) Los acúfenos suelen ser estables, con intensidad fluctuante desde el momento de su aparición, y se mantienen en los intervalos. Pueden llegar a convertirse en el síntoma más molesto e insidioso de la enfermedad. No obstante, en las fases iniciales de la EM, es frecuente su mejoría e incluso su desaparición tras el ataque. (14)

Avanzada la enfermedad, los pacientes pueden experimentar *drops attacks* o de crisis de Tumarkin (causados por la disfunción del reflejo vestibuloespinal), donde una pérdida repentina del control del equilibrio hace que los pacientes caigan al suelo sin perder el estado de alerta. (4) En las últimas etapas de la enfermedad, los episodios de vértigo tienden a disminuir y la pérdida de audición grave domina el cuadro clínico.

Existen muchas variantes de la enfermedad de Ménière clásica, en las que el vértigo precede a las fluctuaciones en la pérdida auditiva. Lo contrario ocurre en el síndrome de Lermoyez, donde la pérdida de audición precede al vértigo y mejora después de los ataques de vértigo. Algunos pacientes experimentan una fluctuación en sus umbrales de audición (generalmente tono bajo) acompañados de acufenos y plenitud, pero sin vértigo. Este fenómeno se conoce como *hidrops coclear*. (16)

Diagnóstico

La EM aún depende de un diagnóstico basado en la historia clínica, complementado con pruebas audiométricas. (39) La tabla 1 muestra el consenso internacional de 2015 sobre los criterios diagnósticos para la EM. En la gran mayoría de los casos, la EM se

puede diagnosticar sobre la base de una historia precisa y algunas pruebas relevantes para excluir las causas diferenciales del vértigo recurrente. El examen clínico de los pacientes con EM a menudo no encuentra anomalías o, como máximo, muestra evidencia de una pérdida auditiva neurosensorial unilateral (o pérdida auditiva asimétrica bilateral en el caso de una enfermedad bilateral). (3)

Las pruebas clínicas de equilibrio, como la prueba de Romberg y la prueba escalonada de Unterberger pueden mostrar solo una leve alteración. Esto se debe a que la mayoría de los pacientes son examinados solo entre ataques, a la postre de que los síntomas se hayan resuelto. Si hay signos neurológicos persistentes asociados (parálisis de los nervios craneales o nistagmo), deben considerarse un diagnóstico diferencial con otras enfermedades intracraneales. (40)

Tabla 1. Criterios internacionales modificados de 2015 para el diagnóstico de la enfermedad de Ménière (EM)

EM definitivo	<ul style="list-style-type: none"> A. Dos o más episodios espontáneos de vértigo, cada uno con una duración de 20 minutos a 12 horas. B. Pérdida auditiva neurosensorial de baja a mediana frecuencia, documentada audiométricamente en un oído, siendo afectado, en al menos, una ocasión anterior, durante o después de uno de los episodios de vértigo. C. Síntomas aurales fluctuantes (audición, acúfenos o plenitud) en el oído afectado. D. No se explica mejor por otro diagnóstico vestibular.
EM probable	<ul style="list-style-type: none"> A. Dos o más episodios de vértigo o mareo, cada uno con una duración de 20 minutos a 24 horas. B. Síntomas aurales fluctuantes (audición, acúfenos o plenitud) en el oído afectado. C. No se explica mejor por otro diagnóstico vestibular.

Adaptado de López-Escamez, *et al.* (11)

El oído afectado está determinado por la pérdida de la audición definida en el criterio B (tabla 1). La hipoacusia neurosensorial de baja frecuencia se define como el aumento de los umbrales de tono puro para la conducción ósea, debiendo ser más altos en el oído afectado que en el oído contralateral, en al menos 30 dB, en cada una de las dos frecuencias contiguas por debajo de 2000 Hz. En los casos de hipoacusia neurosensorial de baja frecuencia bilateral, los umbrales absolutos para la conducción ósea deben aumentar en 35 dB o más en cada una de las dos frecuencias contiguas por debajo de 2000 Hz. Si hay disponibles varios audiogramas, la demostración de recuperación de la hipoacusia neurosensorial de baja frecuencia en algún momento apoya el diagnóstico de EM. (11) Dentro de los criterios audiométricos de la AAO-HNS de 1995 están que la media aritmética de los umbrales a 0,25, 0,5 y 1 kHz supere, al menos, en 15 dB HL a la media de las frecuencias de 1, 2 y 3 kHz. En casos unilaterales, la media de los umbrales a 0,5, 1, 2 y 3 kHz supera en 20 dB a la correspondiente del oído contralateral y, en casos bilaterales, la media de los umbrales a 0,5, 1, 2 y 3 kHz debe ser superior a una pérdida de 25 dB en el oído considerado. (10)

La hipoacusia neurosensorial sincrona bilateral (simétrica o asimétrica) puede ocurrir en algunos pacientes, (41) aunque tal patrón podría ser más característico de una enfermedad autoinmune del oído interno y, cuando progresa lentamente durante años, puede favorecer a la migraña como un diagnóstico diferencial para los episodios de vértigo. (42) La hipoacusia neurosensorial bilateral de baja frecuencia también se puede observar en estadios tempranos de sordera progresiva no sindrómica (DFNA6 / 14) debido a mutaciones en el gen *WFS1*, pero los ataques de vértigo no se han asociado con este grupo de mutaciones. (43) La hipoacusia neurosensorial en la EM también puede implicar frecuencias medias y altas después de varios episodios de vértigo, lo que lleva a una pérdida auditiva pantonal. (11)

Las pruebas complementarias se realizan con el fin de diagnosticar la existencia de HE, analizar el grado de descompensación vestibular, valorar la integridad del oído sano, descartar enfermedad retrococlear y para realizar el seguimiento de la respuesta

terapéutica. (3,4,6) Las pruebas consisten en potenciales vestibulares evocados miogénicos (VEMP), pruebas calorimétricas y en la electrococleografía. La prueba de VEMP es una evaluación neurofisiológica que se realiza para evaluar la función de la cápsula y el utrículo y consiste en la medición de potenciales después de un estímulo acústico o mecánico (vibración ósea) a través de electrodos de superficie colocados en el músculo esternocleidomastoideo (cVEMP) o en el músculo oblicuo inferior (VEMP ocular). La prueba calórica, que se utiliza para evaluar el reflejo vestibuloocular, consiste en irrigar el canal auditivo externo con agua caliente o fría o aire, lo cual, debería provocar nistagmo si el tronco cerebral está intacto. La electrococleografía utiliza electrodos colocados en el canal auditivo o en el oído medio para registrar potenciales eléctricos en respuesta a la estimulación del sonido. Esta batería de pruebas del oído interno da una indicación de la ubicación de la formación de HE y ayuda a clasificar la enfermedad potencial en un paciente con síntomas de EM. (4,44)

En todos los casos unilaterales, se necesita una imagen por resonancia magnética (IRM) de cráneo con vistas del canal auditivo interno, con y sin contraste, para descartar trastornos patológicos retrococleares, que pueden presentarse con pérdida auditiva neurosensorial, acúfeno y vértigo. La exploración por tomografía computada del hueso temporal tiene poco valor en el diagnóstico de la EM. Podrían obtenerse radiografías mastoideas laterales estándar para ayudar al diagnóstico documentando de la ubicación hacia adelante del seno sigmoideo, que se observa en casi todos los pacientes con esta enfermedad. (2)

Los pacientes que presentan vértigo incapacitante, pérdida auditiva neurosensorial y todos los síntomas que sugieren la EM deben someterse a pruebas hematológicas de rutina para descartar las causas más comunes de vértigo. Estas pruebas incluyen un hemograma completo para descartar anemia, leucemia y otros trastornos hematológicos, así como una velocidad de eritrosedimentación para detectar cualquier proceso inflamatorio oculto. También se deben incluir pruebas de las funciones tiroideas, colesterol, lípidos y triglicéridos, determinación de glucosa en sangre en

ayuno y se sugiere la hemoglobina A1C para descartar diabetes. Todos los pacientes deben someterse a una prueba de absorción de anticuerpos anti-Treponema fluorescente para la sífilis. Estas pruebas son útiles para evaluar la salud general de los pacientes que presentan síntomas incapacitantes y para evitar diagnosticar otros problemas médicos que se pueden corregir. (45)

Tratamiento

Hasta la actualidad, la EM no tiene cura. El objetivo del manejo de la EM es proporcionar una mejoría a los síntomas durante los ataques agudos de vértigo, prevenir eventos recurrentes y eliminar el daño progresivo a la audición y la función vestibular en el oído (o los oídos) afectados. Aunque se han logrado avances en los dos primeros objetivos, la eliminación del daño progresivo a la audición y la función vestibular ha resultado difícil de alcanzar. La mayoría de los tratamientos se concentran en disminuir los síntomas agudos. (4) Las opciones médicas y quirúrgicas disponibles para tratar a los pacientes con EM deben ofrecerse de acuerdo con la gravedad de los síntomas del paciente y la falta de respuesta a la terapia apropiada. (2) La evidencia que apoya los tratamientos comúnmente utilizados son, a menudo, empíricos, debido a que no se ha llegado a un consenso sobre la fisiopatología de los ataques de vértigo y porque el mecanismo de acción de los tratamientos, aparentemente útiles, no son seguros. (4)

Se usan varios medicamentos para reducir la asimetría en la entrada neuronal al tronco cerebral durante los ataques de vértigo. Los medicamentos que se usan para tratar el mareo por movimiento son útiles para los ataques agudos de EM. Los antihistamínicos de acción central con efectos anticolinérgicos tienen el doble efecto de suprimir el sistema vestibular y al mismo tiempo actuar como antieméticos. (46) De estos medicamentos, el dimenhidrinato tiene el inicio más corto, la meclizina es la menos sedante y la prometazina es la más sedante, pero está disponible como supositorio rectal, lo cual es útil si el vómito impide el uso de medicamentos orales.

Las benzodiazepinas (como el diazepam, lorazepam y clonazepam) también se usan a menudo por su efecto agonista del ácido gamma aminobutírico (GABA). El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio central, por lo que los agonistas causan una disminución en el disparo neuronal en todo el cerebro, junto con los núcleos vestibulares.(47) Debe evitarse su uso diario por el riesgo de desarrollo de adicción y abstinencia. Dentro de ellos, el lorazepam tiene el inicio más rápido y su duración coincide mejor con la del ataque típico de vértigo de la EM.(4)

Posteriormente, en el curso de la EM, la pérdida de la audición comienza a afectar más la calidad de vida de los pacientes. La pérdida auditiva unilateral tiene un impacto limitado en entornos de escucha silenciosos, pero se vuelve significativa con el ruido de fondo. La audición direccional y la apreciación musical también se ven afectadas. La pérdida auditiva bilateral en la EM bilateral es más intrusiva. Los audífonos pueden ser útiles en esta situación, pero representa un desafío particular la pérdida auditiva fluctuante observada en la EM. Esto se ha abordado parcialmente con la autoprogramación y los audífonos ajustables, que permiten a los pacientes concertar la potencia y la configuración del procesamiento del audífono para adaptarlos a sus umbrales de audición actuales. Si la pérdida de la audición es grave, los implantes cocleares son muy efectivos para restaurar la audición. (48) El acufeno puede ser un síntoma particularmente discapacitante. Las estrategias de manejo incluyen educación, terapia con sonidos, terapia con medicamentos a corto plazo, como las benzodiazepinas o los antidepresivos sedantes, la terapia de reentrenamiento del acufeno y la terapia cognitiva conductual. (49)

Los tratamientos destructivos se pueden usar en pacientes con vértigo intratable. Uno de estos tratamientos, los aminoglucósidos intratimpánicos, se utilizaron por primera vez para manejar la EM intratable unilateral hace más de 30 años. (50) La gentamicina genera especies reactivas de oxígeno y desencadena la apoptosis dependiente de caspasas de las células ciliadas. (51) Después de compensar la pérdida vestibular causada por el fármaco, no deberían ocurrir más ataques clásicos de vértigo por rotación. La preservación del utrículo puede dar lugar a algunos mareos

residuales.(52) Los pacientes en los que el tratamiento ha fracasado pueden tratarse con procedimientos ablativos más invasivos, como la neurectomía vestibular o la laberintectomía. La laberintectomía elimina la audición a menos que se combine con el implante coclear, por lo que solo debe realizarse en pacientes con pérdida auditiva profunda. (53) No obstante, Torok *et al.* en una revisión sistemática sobre el tratamiento médico de la EM, llegó a la conclusión de que entre un 60 a 80 % de los pacientes presenta mejoría de los síntomas, independientemente del tratamiento. (54)

Prevención de las crisis de vértigo

La educación del paciente es una parte importante del tratamiento de la EM. El conocimiento sobre la enfermedad, la historia natural probable, las opciones de tratamiento y la eliminación de los mitos que rodean el tratamiento son importantes para mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. La información precisa puede ayudar a aliviar los sentimientos de frustración e impotencia que experimentan muchos pacientes con el diagnóstico. (55)

Intervenciones simples como la regularidad con la dieta, el sueño y el ejercicio contribuyen en gran medida a mejorar los mecanismos de afrontamiento de los pacientes. El estrés, tanto fisiológico como emocional, juega un papel en desencadenar ataques. Programas formales de manejo del estrés entregados por un psicólogo y adaptado a las necesidades individuales de los pacientes pueden ser de utilidad. (56)

Debido a que los ataques no pueden abortarse una vez iniciados, la prevención de los ataques de vértigo de la EM proporciona la medida más efectiva contra el vértigo. Algunos tratamientos médicos y quirúrgicos tienen el potencial de retardar la progresión de la pérdida auditiva y la lesión vestibular; sin embargo, esto aún no se ha probado de manera inequívoca para ninguna terapia. Como la EM es un trastorno multifactorial, ningún tratamiento único proporcionará alivio a todos los pacientes. El primer paso en el manejo médico es delinear los factores corregibles que podrían estar contribuyendo a los ataques. (4) Sobre la base de la asociación entre la EM y ciertos

trastornos como la migraña, la apnea del sueño, las enfermedades autoinmunes, las coagulopatías y las vasculopatías, se ha sugerido que la isquemia cerebrovascular contribuye a los ataques. (57) En personas menores de 50 años, la migraña es el cofactor más común de la EM. (58) Se pueden usar medicamentos que son profilácticos en la migraña, como el topiramato, los bloqueadores de los canales de calcio (verapamilo, nimodipino, flunarizina), betabloqueadores y la acetazolamida. (59)

En pacientes mayores de 50 años, los factores de riesgo vasculares tradicionales, como la hipertensión, las concentraciones elevadas de colesterol o un historial de enfermedad cerebrovascular o infarto al miocardio, pueden tratarse médicamente con fármacos antihipertensivos, incluyendo diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio y bloqueadores β , junto con aspirina a dosis bajas y estatinas. Ningún estudio controlado aleatorizado ha examinado el efecto de estos fármacos en pacientes con EM, pero hay datos retrospectivos que sugieren que son efectivos. (60) El abandono del hábito de fumar y el tratamiento de la apnea del sueño se pueden utilizar en todos los grupos de edad. (61)

Todos los pacientes con ataques agudos de EM tienen HE, por lo que los tratamientos históricamente populares se diseñaron porque se pensaba que mejoraban la regulación de los líquidos en el oído, sin embargo, los mecanismos de acción de estos tratamientos aún no están determinados. (4) Los tratamientos tradicionales incluyen la restricción de sodio en la dieta y el uso de diuréticos orales, como la hidroclorotiazida y la acetazolamida. (62) Aunque no existe evidencia de clase I que respalde su efecto, existe cierto apoyo empírico de su eficacia. (63) La betahistina (un medicamento contra el vértigo) se usa a menudo en Europa, pero en guías americanas se menciona su falta de eficacia, (64) aunque algunos estudios controlados han apoyado su uso en pacientes con EM. (65) Su acción es desconocida, pero parece actuar como un agonista de los receptores de histamina y puede mejorar el flujo sanguíneo coclear. (66)

1.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Características bioquímicas y farmacológicas de la acetazolamida

La acetazolamida es un derivado soluble heterocíclico primario de la sulfonamida, el cual es un inhibidor específico de la enzima anhidrasa carbónica (AC). Esta metaloenzima que contiene zinc (II), ampliamente distribuida en el organismo y que cataliza la reacción entre el dióxido de carbono y el agua para formar ácido carbónico, posee un papel importante en muchos procesos fisiológicos, incluyendo el equilibrio ácido base, la homeostasis del CO_2 , la acidificación de la secreción de las células parietales de la mucosa gástrica, la acidificación urinaria, la secreción selectiva de K^+ y la resorción de Na^+ y agua en los túbulos renales, la secreción de CaCl_2 en las glándulas sudoríparas y en la calcificación. (67) Esta enzima está presente en todas las células secretoras del cuerpo, incluida la mucosa gástrica, los túbulos renales, el cuerpo ciliar y el plexo coroideo, (68) y existen concentraciones particularmente altas en la cóclea y el saco endolinfático. (69) La membrana basilar y el órgano de Corti poseen las concentraciones más altas de AC que cualquier otro tejido u órgano. Además, la administración de acetazolamida causa que la concentración de K^+ endolinfático disminuya a aproximadamente una quinta parte del valor inicial, por lo que la AC podría tener un papel en la secreción de iones K^+ endolinfáticos y en la regulación del balance de líquidos en el oído interno. (70)

Para inhibir a la AC, las sulfonamidas se unen en una geometría tetraédrica al ion Zn (II), en estado no protonado, por medio del átomo de nitrógeno del grupo sulfonamida coordinado al Zn (II) junto con una red extendida de enlaces de hidrógeno, que involucra los residuos T 199 y E 106. La parte aromática o heterocíclica del inhibidor interactúa con los residuos hidrófilos e hidrófobos del sitio catalítico. (67) La acetazolamida es capaz de inhibir prácticamente todas las isozimas humanas catalíticamente activas. Esta capacidad explica sus diferentes aplicaciones clínicas, que van desde diuréticos y agentes antiglaucoma, hasta anticancerígenos, antiobesidad, como profilaxis de la enfermedad de la montaña o antiepilépticos. (67)

La acetazolamida se administra, casi exclusivamente, por vía oral. Una dosis de 5 mg/kg IV causa saturación de la anhidrasa carbónica que es suficiente para producir efectos fisiológicos en los primeros minutos. Se absorbe ampliamente por el tracto gastrointestinal. Después de la administración oral de 500 mg de acetazolamida en forma de comprimidos, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1-3 horas. Bajas concentraciones de acetazolamida permanecen presentes en el plasma 24 horas después de administrar el medicamento.

La acetazolamida se distribuye por los tejidos corporales y se concentra principalmente en eritrocitos, plasma y riñones y, en menor medida, en hígado, músculos, ojos y sistema nervioso central. La acetazolamida no se acumula en los tejidos. El fármaco atraviesa la placenta en cantidades desconocidas. La acetazolamida se une estrechamente a la anhidrasa carbónica y existen altas concentraciones en los tejidos que contienen esta enzima, como los eritrocitos y la corteza renal. Existe una pequeña cantidad de unión irreversible a los glóbulos rojos. Entre un 70 a 90 % permanece unido a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución de acetazolamida es de 0.2 L/kg. (71, 72, 73)

La acetazolamida se excreta sin cambios por los riñones a través de la secreción tubular y la reabsorción pasiva. Después de la administración de los comprimidos orales, el 70-100 % (promedio del 90 %) de la dosis se excreta en la orina dentro de las siguientes 24 horas. El 47% de la dosis se excreta dentro de las 24 horas siguientes a la administración de los comprimidos de liberación controlada. No hay evidencia de circulación enterohepática, aunque se eliminan pequeñas cantidades de fármaco inalterado en la bilis. (73)

La incidencia y la gravedad de la mayoría de las reacciones adversas a la acetazolamida están relacionadas con la dosis y generalmente responden a una reducción o a la retirada del fármaco. La acetazolamida es un derivado de la sulfonamida, y se han informado algunos efectos adversos similares a estos. Los efectos más graves incluyen trastornos de la sangre, toxicidad de la piel y formación

de cálculos renales, aunque en estos últimos, el tratamiento en monoterapia a largo plazo no demuestra su formación. (74) El síndrome de Stevens-Johnson no ha sido reportado. Se ha notificado sofocación, sed, dolor de cabeza, somnolencia, mareos, fatiga, irritabilidad, excitación, parestesias, ataxia, hiperpnea y trastornos gastrointestinales. (75) Las sulfonamidas pueden dar valores falsos negativos o disminuidos para los valores de eliminación de fenolsulfonftaleína urinaria y rojo de fenol para proteínas urinarias, proteínas no séricas y ácido úrico sérico. (73) Sin embargo, los diuréticos a dosis bajas utilizados para la EM parecen ser bien tolerados y son relativamente baratos. En general, la acetazolamida es aceptada por los pacientes para el manejo de esta enfermedad. (62)

Efecto de la acetazolamida en la enfermedad de Ménière

El mecanismo de acción propuesto para la acetazolamida en la enfermedad de Ménière es una alteración en el balance electrolítico dentro de la endolinfa que causa una reducción de volumen y de presión endolinfática, ya sea, incrementando el drenaje de la endolinfa o reduciendo su producción. (62) Desde hace más de 60 años, existen estudios de series de casos, de pacientes con síndrome de Ménière tratados con acetazolamida, que reportan mejorías en la función vestibular, en la audición y en la persistencia, frecuencia y gravedad del vértigo. (76–78) En el seguimiento de 8 años de 60 pacientes con EM tratados con acetazolamida, Varga *et al.* reportaron que aquellos pacientes con 10 días, 6 meses, 1 año y 5 años después del tratamiento el 95%, 85%, 81-66% y 78% de los pacientes, respectivamente, los ataques de vértigo no recurrieron. La audición se recuperó por completo en 33.33%, mejoró considerablemente en el 63.33% y mantuvo este nivel de manera constante, incluso después de 5 años, en el 33.33%. Los casos de acúfenos cesaron en el 81.66 % en aquellos pacientes donde cedieron los episodios de vértigo y en el 63.3% después de 5 años para el resto de los casos. Este grupo encontró que el efecto de la acetazolamida se puede considerar más efectivo y completo entre menor sea la edad de los pacientes y entre más temprano comenzó el tratamiento; para los pacientes

entre 20 y 45 años y menos de 5 años de evolución de la enfermedad de Ménière la intervención se consideró efectiva. (79)

Ralli *et al.* evaluaron el efecto de la acetazolamida en 25 pacientes con EM, por medio de un ensayo clínico controlado con placebo. De estos, el 52 % de este grupo se observó una mejora en el umbral auditivo. El mayor cambio se observó dos horas después de la administración de 250 mg de acetazolamida a 250 Hz, mientras que el cambio de umbral mínimo detectado correspondió a 2000 Hz. El 44 % presentó una mejora en la pérdida de la audición, acufenos, plenitud o equilibrio. En un modelo de HE de cobayas, la administración oral de acetazolamida demostró una reducción significativa en la hidropesía inducida experimentalmente. En animales tratados diariamente con acetazolamida durante un mes, se suprimió el desarrollo del hidrops endolinfático en la cóclea, los conductos semicirculares y el utrículo. (80) Estos hallazgos podrían sugerir que la acetazolamida puede tener un efecto positivo en el hidrops endolinfático. (81) Por medio de IRM realizada con contraste endovenoso retrasado, se encontró que el tratamiento crónico con acetazolamida (4.5 meses) revirtió el HE en 3/7 pacientes evaluados, coincidiendo con la mejora subjetiva de los síntomas. (82)

No obstante, Brookes *et al.* evaluaron el efecto de la acetazolamida en 23 pacientes con EM en la audiometría tonal y en la discriminación auditiva, comparados con 27 pacientes con hipoacusia neurosensorial secundaria a otras enfermedades. 44% mostró un deterioro significativo (aumento de ≥ 10 dB HL en el umbral en, al menos, 2 tonos y $\geq 10\%$ en la discriminación auditiva) posterior a la administración de un bolo IV de 500 mg de acetazolamida y el 4.5% mostró mejoría en ambos parámetros. No se encontraron cambios significativos en el grupo control. (83) Este mismo grupo reportó que, en un análisis de 13 pacientes con diagnóstico de EM bajo tratamiento con acetazolamida solamente 2 (15.4 %) presentaron una mejoría significativa del vértigo, 1 (7.7%) en la audiometría y 5 (38.5%) en el acufeno. No obstante, 7 pacientes discontinuaron el tratamiento por un aumento en la gravedad de los síntomas (53.8%), 12 (92.3%) desarrollaron parestesias distales, 4 (30.8%) cefaleas y se presentaron

opresión retroesternal y cólicos renales secundarios a litiasis renal en un paciente (7.7%), respectivamente. (77)

En la actualidad, no existen evidencia de calidad alta (ensayos clínicos controlados aleatorizados) sobre el efecto de la acetazolamida en la EM, sin embargo, la evidencia existente enuncia que podría ser beneficiosa en el tratamiento médico de la EM. La mejoría en la frecuencia de episodios de vértigo se informó de forma sistemática, con evidencia menos consistente de mejoría en los resultados auditivos. (62,84)

Efecto de la acetazolamida en otras enfermedades vertiginosas

Adicionalmente, la acetazolamida se ha utilizado en la profilaxis del vértigo a consecuencia de entidades distintas a la EM. En la migraña vestibular (VM), en una cohorte retrospectiva de 39 pacientes con VM bajo tratamiento con 500 mg de acetazolamida, la frecuencia de vértigo y cefalalgias, determinada por el número de ataques por mes, y la gravedad determinada por escalas analógicas visuales medidas en centímetros de 0 a 10, la acetazolamida fue eficaz para reducir tanto la frecuencia como la gravedad de los ataques de vértigo y cefalalgia, siendo más prominente el efecto para la frecuencia y gravedad del vértigo. (85)

Para el caso de la respuesta oculovestibular anormal, un estudio analizó a siete pacientes con vértigo incapacitante tratados con acetazolamida entre 250 a 500 mg al día. Los síntomas se resolvieron por completo en cuatro pacientes (57.1 %), dos pacientes tuvieron una resolución cercana a los síntomas (28.6 %) y un paciente (14.3 %) no presentó mejoría. Este resultado se atribuye a que la acetazolamida afecta el equilibrio iónico de los fluidos del oído interno. (86)

La ataxia episódica tipo 2 y la migraña hemipléjica familiar son trastornos paroxísticos que van acompañados con síntomas vestibulares debido a alteraciones del gen del canal de calcio dependiente de voltaje *CACNA1A*. Ambos trastornos muestran respuestas favorables a la acetazolamida. (87,88)

Sluch *et al.* evaluaron el efecto de la acetazolamida en el vértigo visual. Fueron incluidos 57 pacientes, de los cuales 19 estuvieron bajo tratamiento con acetazolamida, 27 con tratamiento concluido y 11 fueron controles. Una mejora sintomática general fue informada por 18 (97.4 %) de los pacientes que estuvieron bajo tratamiento, 18 (66.7%) en los que terminaron el tratamiento y 5 (45.5%) en el grupo control, siendo esta diferencia significativa ($p = 0.0061$). Estos resultados muestran que la acetazolamida tiene una asociación positiva con la mejora de los síntomas del vértigo visual. (89)

El efecto de la acetazolamida en el diagnóstico de enfermedades vestibulares

Diferentes autores han explorado el efecto de la acetazolamida como instrumento diagnóstico en enfermedades cocleovestibulares. En el VPPB, Los trastornos de la microcirculación a menudo se han considerado responsables de la etiología. Comacchio *et al.* evaluaron la hemodinámica vertebrobasilar y la reactividad vasomotora después de la administración de acetazolamida en 12 pacientes, encontrando ausencia de alteración macrocirculatoria en el distrito vertebrobasilar en condiciones basales, pero una variación significativa en la vasorreactividad después de la acetazolamida, tanto en las arterias vertebrales como en las basilares. Además, encontraron una baja reactividad vasomotora en una arteria vertebral en 5 pacientes y, en dos casos, en la arteria basilar. Este estudio sugiere una posible respuesta inadecuada en la microcirculación en el laberinto, en algunas situaciones hemodinámicas particulares, demostradas por acetazolamida, que podrían causar daño otolítico. (90)

Abramo *et al.* evaluaron el efecto de 500 mg de acetazolamida IV en la detección de HE a través de timpanometría, encontrando cambios sugerentes solamente modificables por la intervención, Por otro lado, no se observaron cambios significativos en los controles. (91) La prueba coclear de deshidratación con acetazolamida, propuesta por Brookes *et al.* (92), muestra ser más sensible en el diagnóstico del HE

en la EM que la prueba con glicerol, ya que esta última puede fallar en el incremento de la osmolaridad hasta en un 40 % de los pacientes evaluados. (93)

En México, Los doctores Jorge Corvera Bernardelli y Gonzalo Corvera Behar realizaron un análisis retrospectivo computarizado de los registros de pacientes con EM para evaluar el efecto de la acetazolamida sobre la tasa de pérdida auditiva. Incluyeron 42 pacientes que fueron medicados con acetazolamida entre 5 y 7.8 años y un grupo de control de 71 pacientes que recibieron solo tratamiento sintomático intermitente para el vértigo y que fueron seguidos durante 5 a 24.1 años. En el corto plazo, después de 2 a 6 semanas de tratamiento, se observó una disminución estadísticamente significativa de la pérdida auditiva promedio con la acetazolamida. No obstante, a más de 5 años de tratamiento, no se pudo detectar ningún efecto preventivo sobre el deterioro de la pérdida auditiva. Pese a esto, los autores concluyeron que la acetazolamida puede ser útil para fines de diagnóstico al causar una fluctuación de la audición, así como para el manejo de los ataques de vértigo, aunque no mostró utilidad para la prevención a largo plazo del deterioro de la audición en la EM. (94)

Objetivo general

El objetivo general de este estudio es evaluar el efecto de la acetazolamida en la sintomatología y en la audiometría tonal de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Ménière.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EM es un trastorno heterogéneo, que carece de pruebas paraclínicas de certeza, por lo que su diagnóstico depende de una combinación de varios signos y síntomas inespecíficos, junto con la exclusión sistemática de otras enfermedades probables. Los estudios de imagenología tienen su lugar bien establecido en el protocolo de estudio de los pacientes con esta enfermedad para descartar otras patologías que pudieran causar sintomatología parecida. La acetazolamida es un fármaco inhibidor de la

anhidrasa carbónica, utilizado frecuentemente en la profilaxis de los episodios de vértigo, en el tratamiento de los acúfenos, en la plenitud auditiva y en la prevención de la pérdida de la audición de la EM. No obstante, su eficacia es controversial, ya que no se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, diferentes investigadores lo han utilizado como herramienta diagnóstica en diferentes trastornos vestibulares, incluido la EM. Se ha demostrado, experimental y clínicamente, que la acetazolamida afecta la audición de forma aguda, alterando los umbrales de tono puro para la conducción ósea de las frecuencias características de las hipoacusias neurosensoriales, las cuales, forman parte de los criterios diagnósticos, internacionalmente aceptados, de la EM. Estos criterios exigen la demostración audiométrica de estos cambios en 2 o más ocasiones para el diagnóstico definitivo que, dada la historia natural de la EM, pueden ocurrir en el transcurso de años de evolución, por lo que la posibilidad de su detección es limitada. A la fecha, el uso de acetazolamida como tratamiento para la enfermedad de Ménière no se encuentra estandarizado, pero se sigue usando en nuestro medio por los posibles beneficios que aporta a los pacientes con esta patología en cuanto a sintomatología.

3. JUSTIFICACIÓN

La EM es un padecimiento crónico, progresivo, incapacitante y actualmente incurable que afecta gravemente la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. Tanto los episodios de vértigo, que a menudo afectan la función diaria, como el efecto psicológico de los paroxismos inesperados de vértigo con náuseas y vómitos, son particularmente angustiantes. Los episodios de vértigo con frecuencia impiden que el paciente lleve a cabo sus actividades diarias planificadas y la amenaza de ataques de vértigo también puede crear una sensación de temor. Pese a que estos episodios tienden a disminuir con la evolución de la enfermedad, no es así para la hipoacusia, la cual es progresiva, irreversible y puede culminar en una pérdida auditiva total y, a menudo, bilateral. La audición es parte fundamental de la comunicación en los seres humanos, por lo que su deterioro y pérdida se relaciona con ansiedad, retraimiento social, frustración, irritabilidad, depresión, trastornos de pánico, fobias sociales, dificultad en la concentración, etcétera. Al ser una enfermedad idiopática, multifactorial,

de curso fluctuante, con múltiples presentaciones clínicas y evolución variable, su diagnóstico es complicado y expeditamente atribuido a otras enfermedades que forman parte del diagnóstico diferencial, de las cuales, varias poseen un pronóstico más benigno, tienen un tratamiento curativo o gozan de medidas profilácticas efectivas. Adicionalmente, la evidencia sugiere que un diagnóstico preciso puede ayudar a aliviar los sentimientos de frustración e impotencia que experimentan muchos pacientes al desconocer la causa su condición. Asimismo, se sugiere que las intervenciones terapéuticas tempranas encaminadas a la prevención y control del cuadro clínico son más efectivas que en aquellos pacientes donde el diagnóstico es diferido. Esto vuelve perentoriamente necesario la búsqueda y diseño de estrategias encaminados en optimar el diagnóstico de tan desafiante enfermedad y la investigación continua en tratamientos médicos efectivos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trató de un estudio de casos y controles. Analítico, comparativo, observacional, longitudinal, ambispectivo, retrolectivo, unicéntrico y homodémico.

4.2 PACIENTES

Pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del seguro social con diagnóstico probable o definitivo de enfermedad de Ménière, evaluados por el servicio de Otorrinolaringología y referidos al servicio de Audiología y Otoneurología en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”, en el periodo comprendido entre enero 2017 y diciembre 2019.

4.3 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Durante los meses de enero a febrero de 2020, se acudió al archivo clínico en busca de expedientes de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico probable de EM,

evaluados por el servicio de Otorrinolaringología y que fueron derivados al servicio de Audiología y Otoneurología para la demostración objetiva de hipoacusia neurosensorial, de enero de 2017 a mayo de 2019. Se incluyeron 88 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio y que contaban con audiometría tonal registrada en el expediente y que fueron reevaluados por audiometría tonal en, al menos, una ocasión adicional. 44 pacientes fueron tratados con acetazolamida en dosis de 250 mg diarios y 44 pacientes no fueron tratados con el medicamento. Se recabaron las características clínicas y sociodemográficas, como edad y sexo, y presencia de náuseas, vértigo, inestabilidad, acufenos y plenitud auditiva, pruebas diagnósticas adicionales y la terapéutica empleada para los episodios agudos. Se analizarán los criterios diagnósticos audiométricos (tabla 1) y sintomatología en cada una de las evaluaciones sucesivas.

4.4. Análisis estadístico

Todos los datos fueron analizados utilizando software SPSS (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales) (Chicago, Illinois, Estados Unidos), versión 24.0. Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio, como edad y sexo, signos, síntomas y factores de riesgo asociados. Para las variables cuantitativas, como la edad, tiempo de evolución y valores audiométricos, se empleó la media como la medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión. Se utilizó la prueba de chi cuadrada de Pearson como instrumento de asociación. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas para valores p menores a 0.05.

Aspectos éticos: Este estudio fue aprobado por el comité local de investigación en salud y su diseño estuvo de acuerdo con los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

- Reglamento de la ley General de Salud. De acuerdo con la norma de la Ley general de Salud en materia de investigación en salud vigente y basada en los artículos 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 24 el presente estudio no produce ningún riesgo para la salud del paciente.
- De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud.
- Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.
- Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

No se recabó ningún dato que pueda identificar al paciente, respetando de este modo la privacidad de sus datos.

Sin evidenciar las reglas deontológicas que esta investigación toma en cuenta como: el principio de beneficencia, benevolencia y confidencialidad; además de incluir el principio de universalización, de igualdad en dignidad y valor de la persona humana y el principio de justicia y equidad a favor de los menos favorecidos.

5. RESULTADOS

Se realizó el análisis de 88 pacientes que cumplieron con los criterios establecidos por el protocolo de estudio. Se dividieron en dos grupos dependiendo si recibieron tratamiento con acetazolamida o no. Se reportan los resultados en los siguientes tres apartados:

- Análisis descriptivo de las variables de población.
- Análisis descriptivo de las variables de estudio.
- Análisis estadístico de la relación de variables.

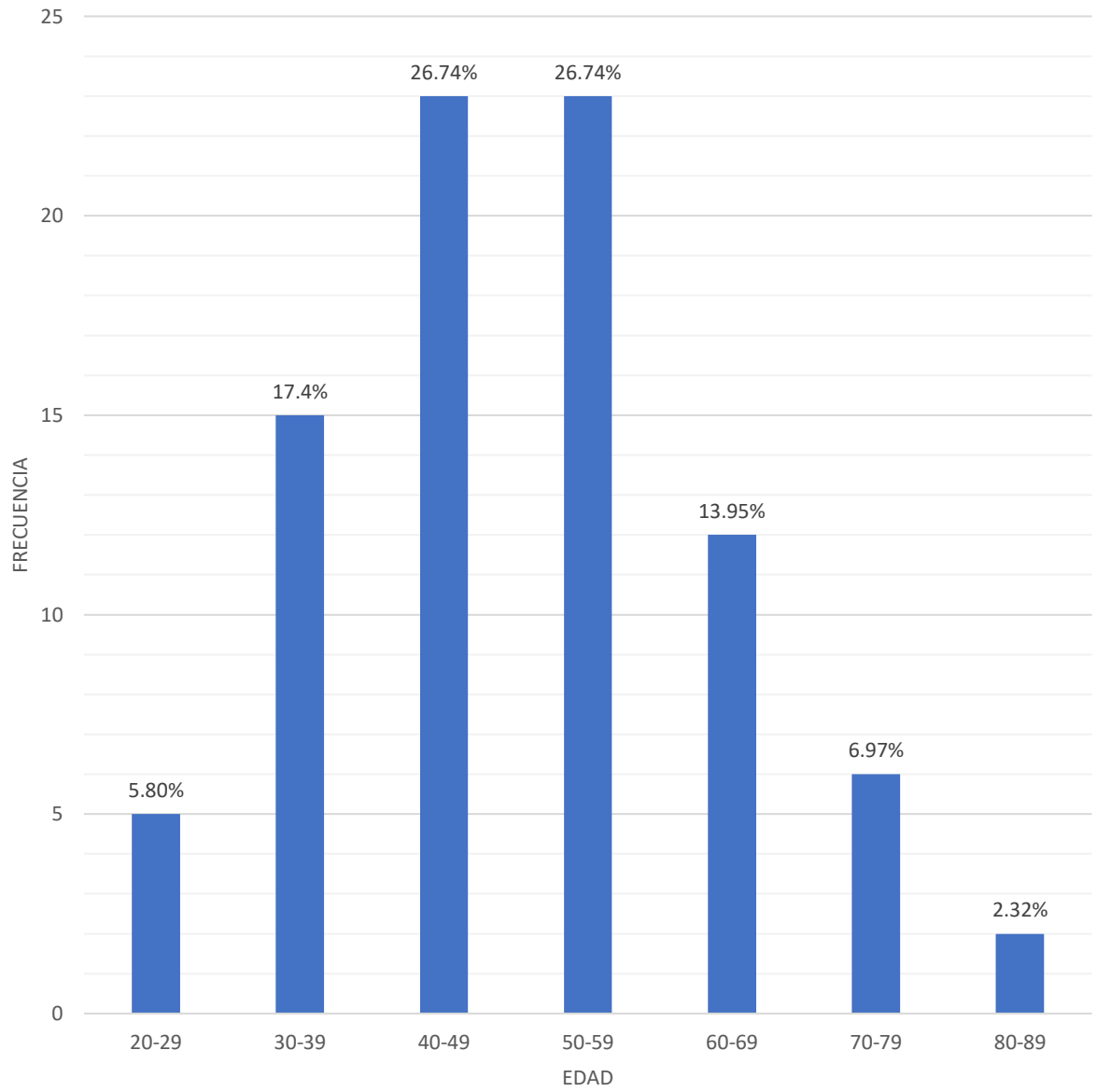
ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE POBLACIÓN

Edad

La edad media de los pacientes estudiados es de 57.62 con una desviación estándar de ± 15.57 . La moda fue 40 años y la mediana 45 años. La quinta y sexta de la vida fueron las más afectadas con 26% de los pacientes cada una.

Cuadro 1. Estadística descriptiva de la edad de los pacientes de estudio					
	<i>N</i>	Mínima	Máxima	Media	Desviación estándar
Edad	88	23.00	88.00	48.9091	15.56790

Gráfico 1. EDAD

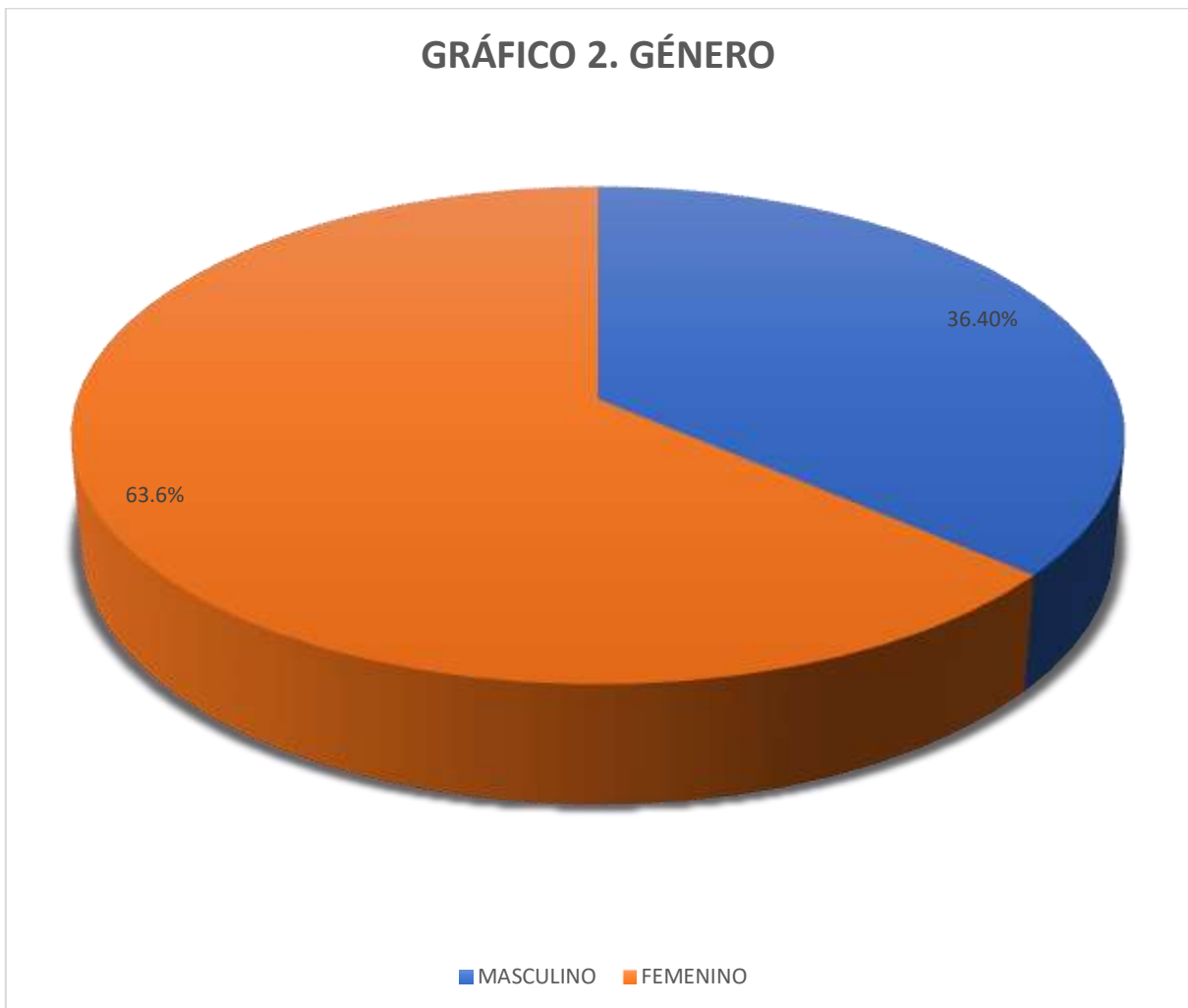


Género

Se encontró un predominio en el género femenino con 63.6% contra 36.4% del género masculino (cuadro y gráfico 2).

Cuadro 2. Frecuencia por género

GÉNERO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MASCULINO	32	36.4
FEMENINO	56	63.6

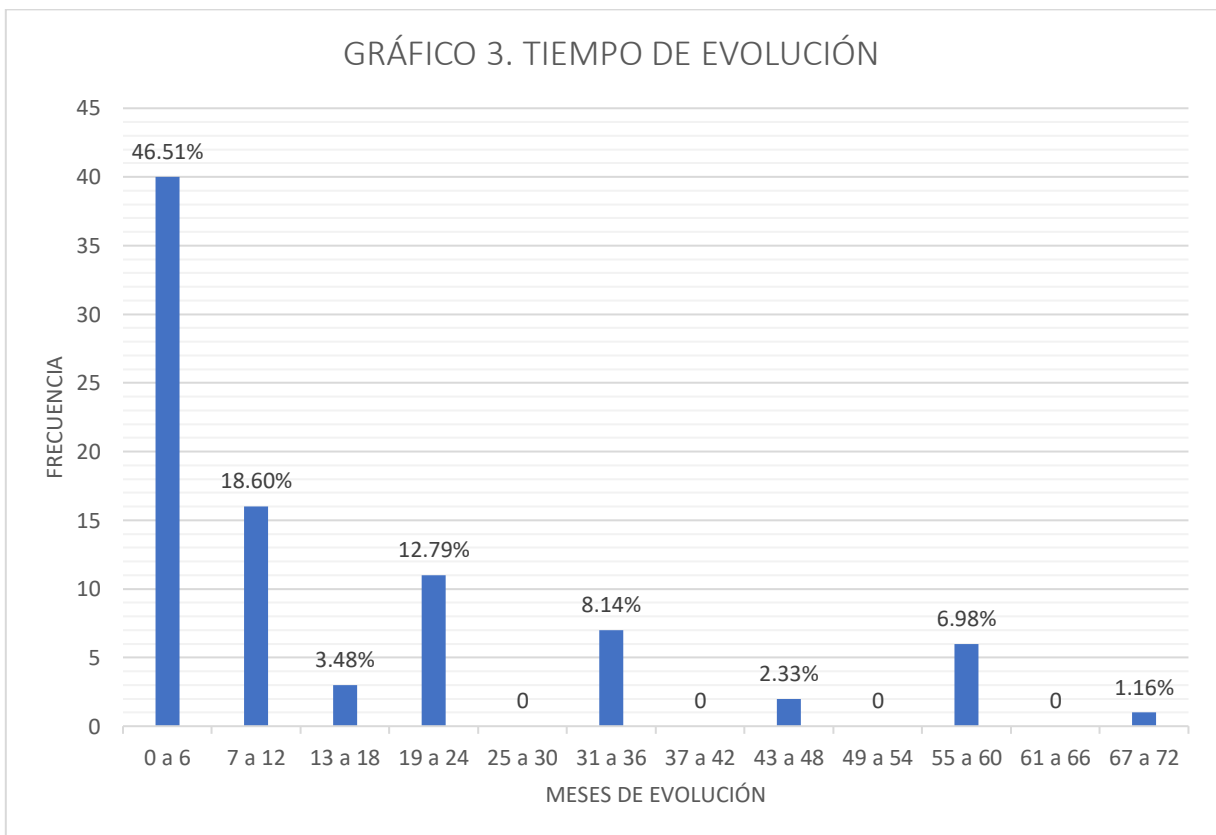


Tiempo de evolución

Los pacientes se presentaron a consulta de primera vez con un promedio de 15.7727 meses de evolución, con un mínimo de un mes, un máximo de 72 meses, una moda de 2 meses y una mediana de 8 meses (cuadro y gráfico 3).

Cuadro 3. Estadística descriptiva de tiempo de evolución (meses)

	N	Mínima	Máxima	Media	Desviación estándar
Evolución	88	1.00	72.00	15.7727	17.98449



Comorbilidades

Del total de pacientes estudiados, 31 (35.22%) tienen una o más comorbilidades (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus 2, dislipidemia, hipotiroidismo). 15 pacientes (17.05%) contaban con una comorbilidad, 14 (15.91%) contaba con 2, mientras que sólo 2 pacientes (2.27%) contaban con 3 comorbilidades. Ningún paciente cursaba con las 4 comorbilidades juntas (Gráfico 4).

De los pacientes a los que no se prescribió acetazolamida, 22 (50%) no tienen comorbilidades, contra 22 (50%) que si las tienen; mientras que de los pacientes a los que se prescribió el medicamento, 35 (79.55%) no cuenta con comorbilidades y 9 pacientes (20.45%) si cuenta con el antecedente de al menos una de las patologías mencionadas. Todos los pacientes diagnosticados con comorbilidades se encontraban en tratamiento de éstas.

De los 88 pacientes estudiados, 19 (21.59%) contaban con el antecedente de hipertensión arterial sistémica, 12 (13.64%) con diabetes mellitus, 16 (18.18%) con dislipidemia y 4 (4.55%) con hipotiroidismo (Gráficos 5, 6, 7 y 8).

GRÁFICO 4. NÚMERO DE COMORBILIDADES POR PACIENTE

■ Ninguna ■ Una ■ Dos ■ Tres

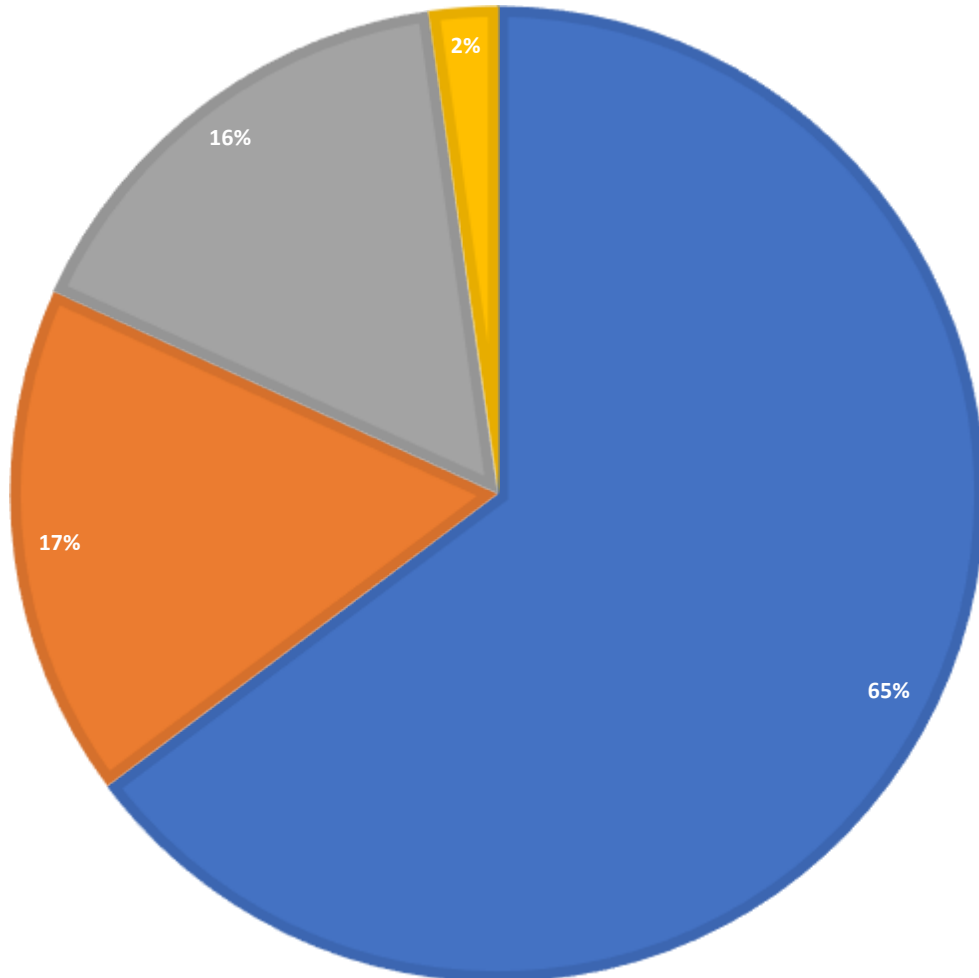


GRÁFICO 5. ANTECEDENTE DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

■ HAS ■ Sin HAS

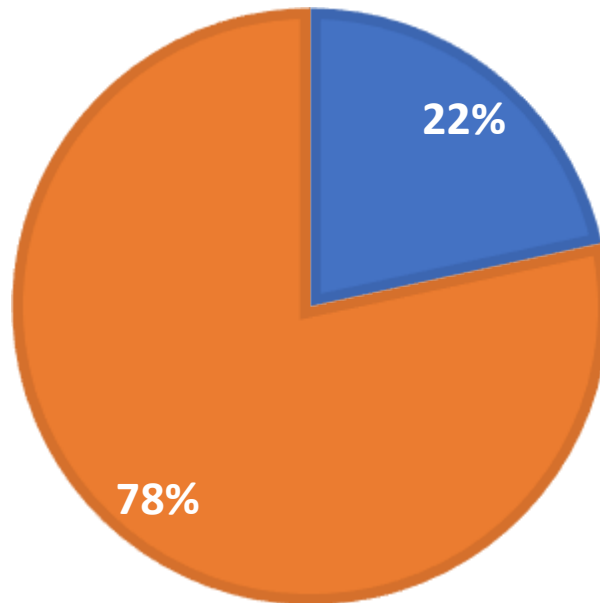


GRÁFICO 6. ANTECEDENTE DE DIABETES MELLITUS (DM2)

■ DM2 ■ Sin DM2

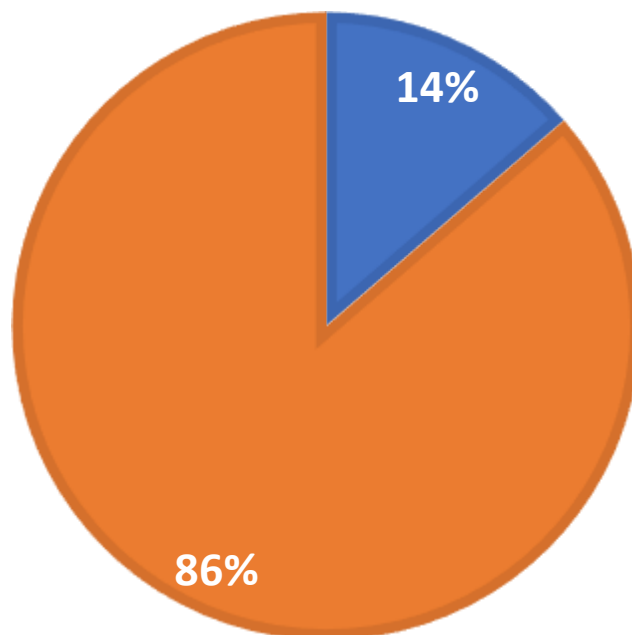


GRÁFICO 7. PACIENTES CON DISLIPIDEMIA

■ Con dislipidemia ■ Sin dislipidemia

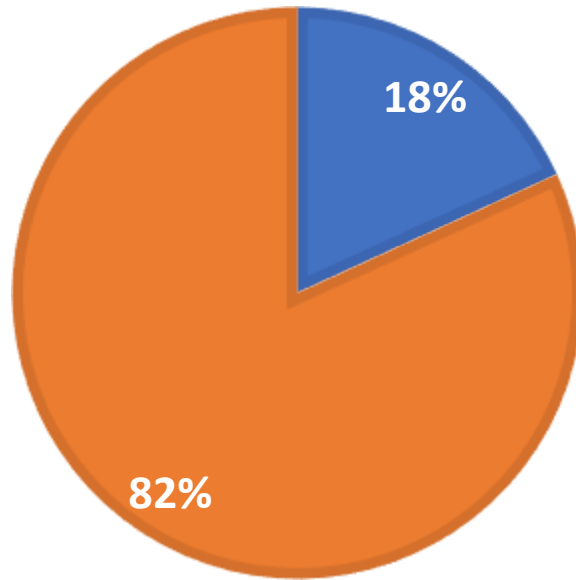
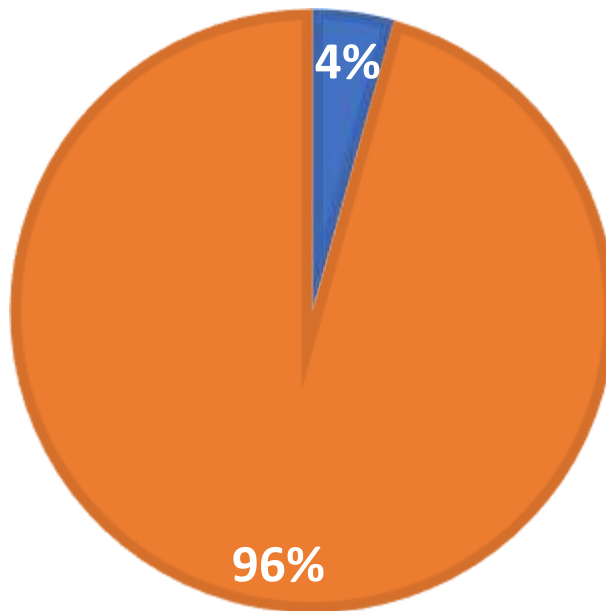


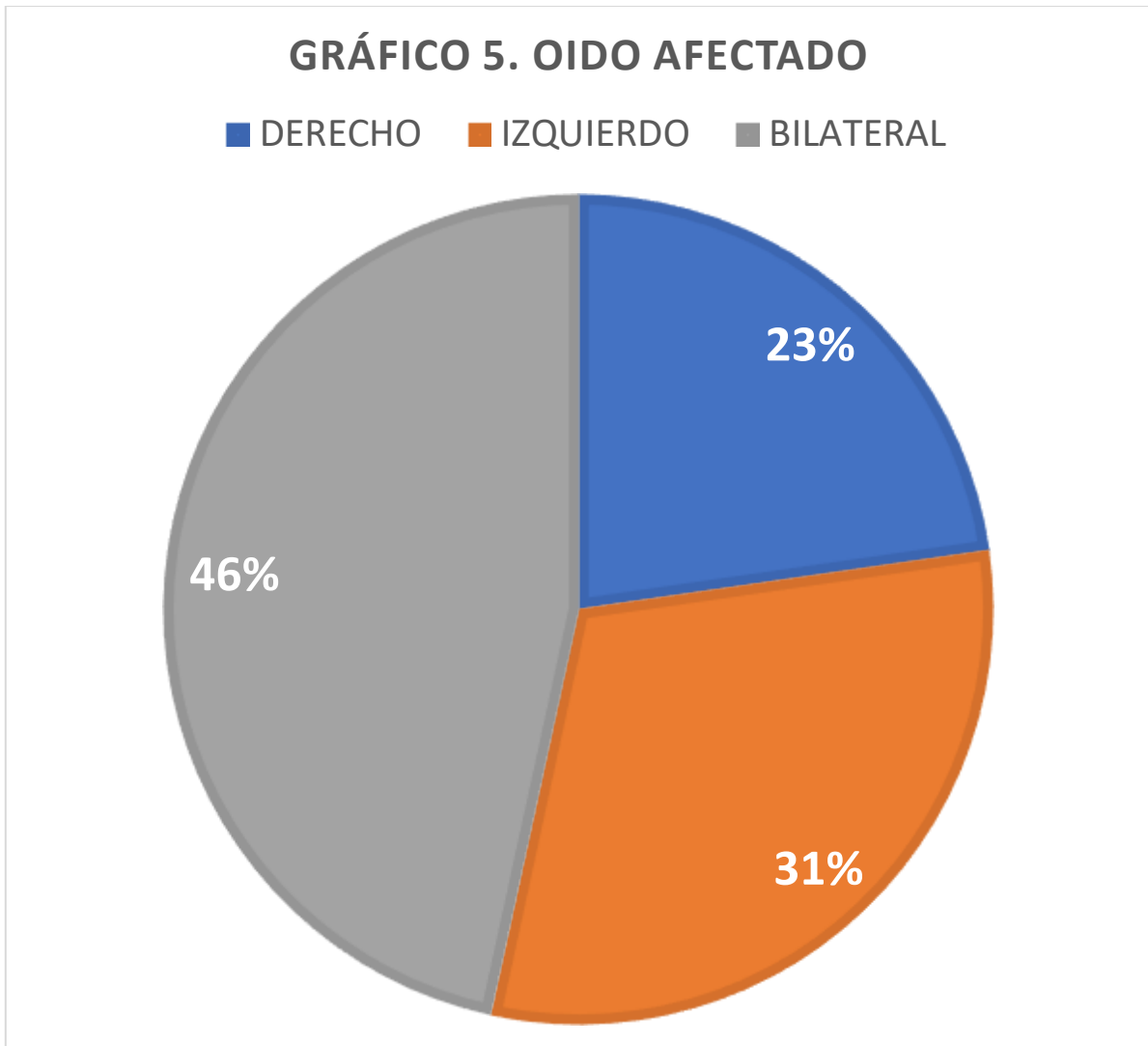
GRÁFICO 8. PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO

■ Hipotiroidismo ■ Sin hipotiroidismo



OIDO AFECTADO

Se encontró una afectación bilateral en 41 pacientes (46%); solamente de oído derecho en 20 pacientes (23%) y de oído izquierdo en 27 pacientes (31%). (Gráfico 5)

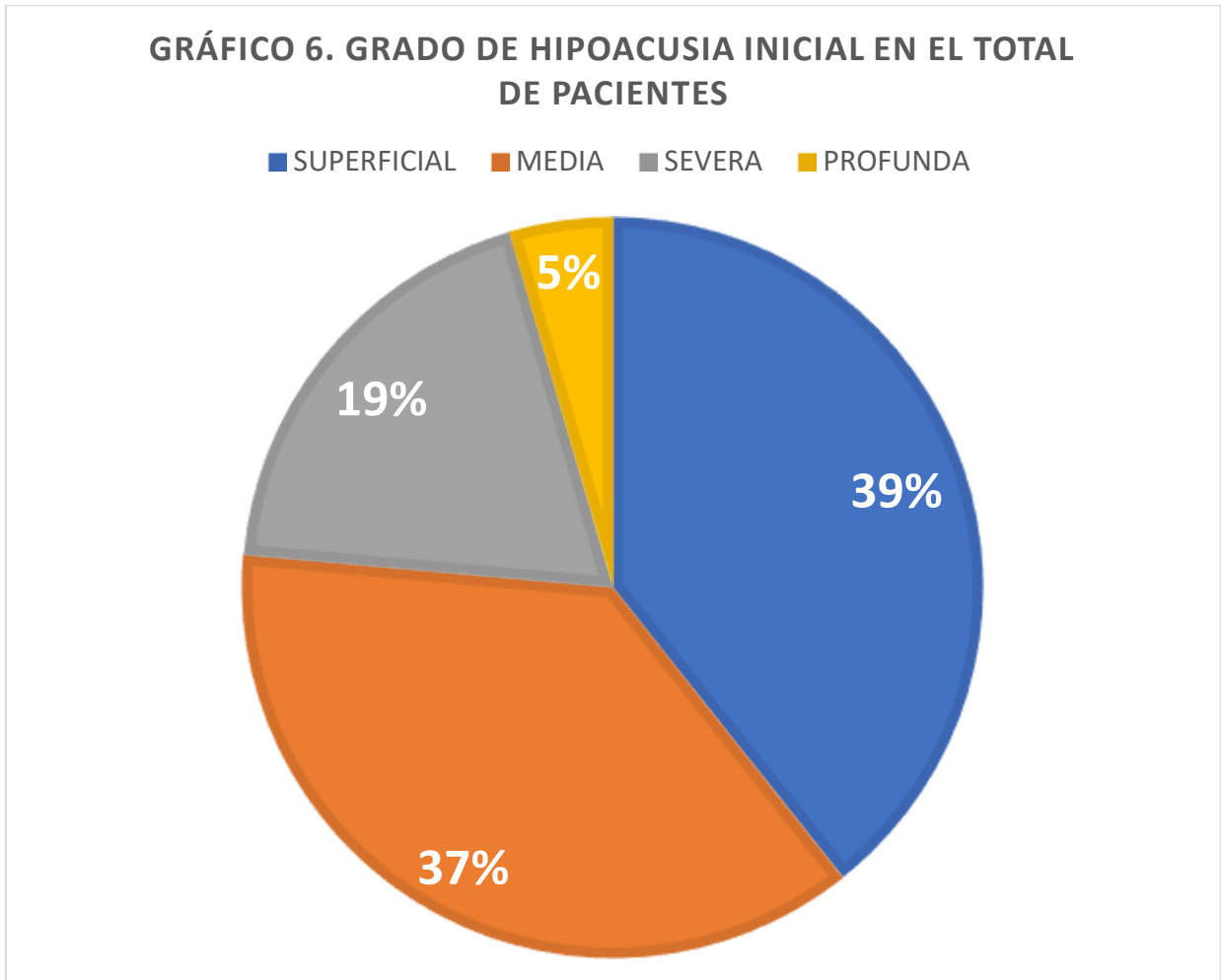


ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

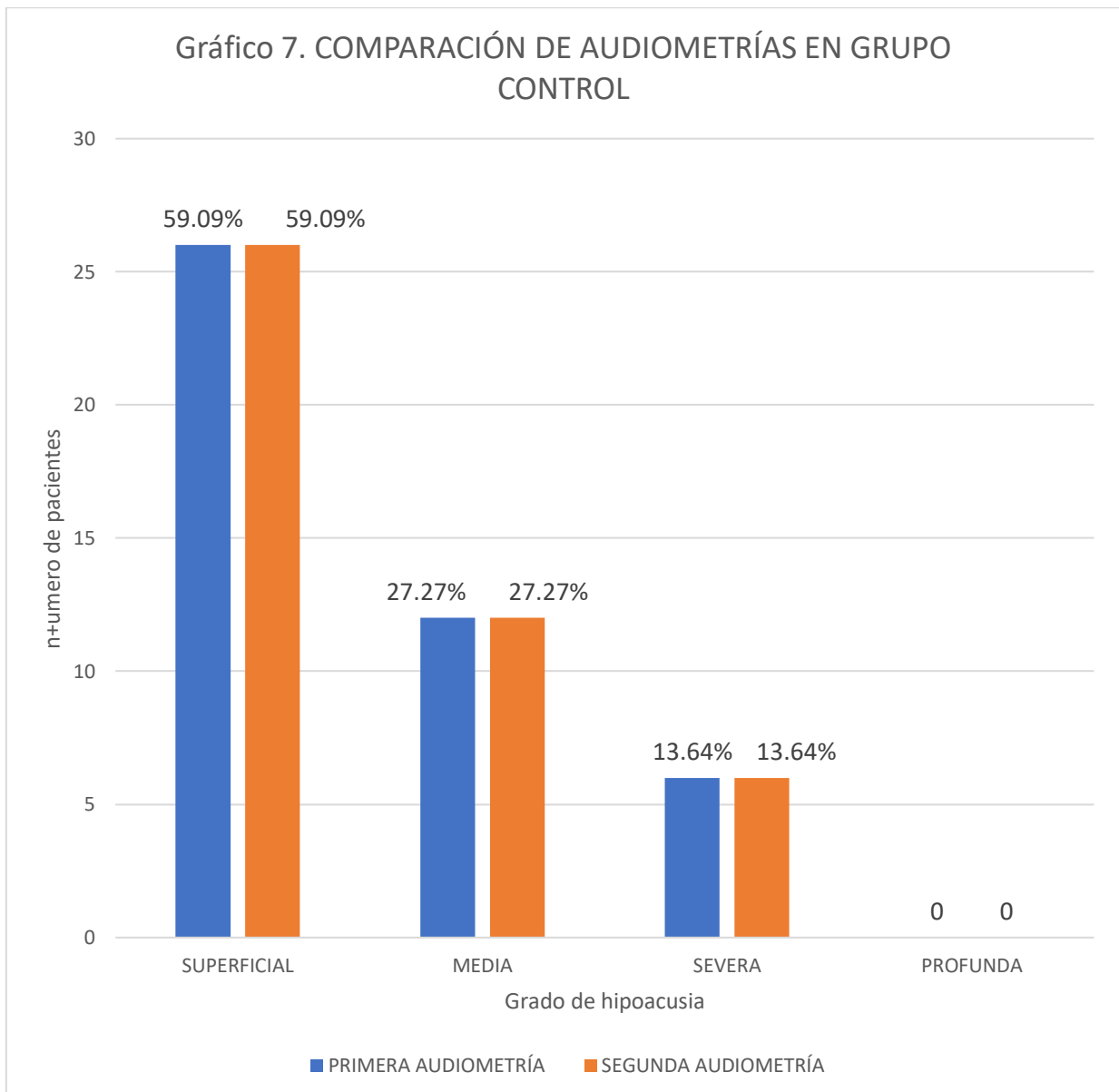
Se revisaron y compararon las audiometrías de ambos grupos de estudio, cada uno conformado por igual cantidad de pacientes (44 pacientes cada grupo).

Grado de hipoacusia registrado en audiometrías

En la primera audiometría realizada a los pacientes, 34 (39.77%) presentaron hipoacusia superficial, 33 (37.5%) hipoacusia media, 17 (19.31%) hipoacusia severa y 4 (4.55%) profunda (gráfico 6).



En el grupo control (pacientes sin acetazolamida) se encontraron los siguientes resultados en la audiometría de primera vez: 26 pacientes (59.09%) con hipoacusia superficial, 12 (27.27%) con media, 6 (13.64%) con severa y ninguno con hipoacusia profunda. No se presentaron cambios en la audiometría de seguimiento (Gráfico 7).



En el grupo de pacientes tratados con acetazolamida, se encontraban inicialmente 8 pacientes (18.18%) con hipoacusia superficial, 21 (47.73%) con hipoacusia media, 11 (25%) con hipoacusia severa y 4 (9.09%) con hipoacusia profunda. De los 8 pacientes con hipoacusia superficial, 5 pasaron a una audición normal, y 3 se mantuvieron sin cambios. De los 21 pacientes con hipoacusia media 2 mejoraron a audición normal y 5 a superficial, mientras que 14 pacientes se mantuvieron sin cambios. Mientras que, de los 11 pacientes con una audición inicial de hipoacusia severa, 1 mejoró a hipoacusia superficial, 5 a hipoacusia media y 5 se mantuvieron sin cambios. En los pacientes con hipoacusia profunda 2 mejoraron a severa y 2 se mantuvieron en profunda.

GRÁFICO 8. CAMBIOS EN GRUPO DE HIPOACUSIA SUPERFICIAL, CON ACETAZOLAMIDA

■ Audición normal ■ Sin cambios

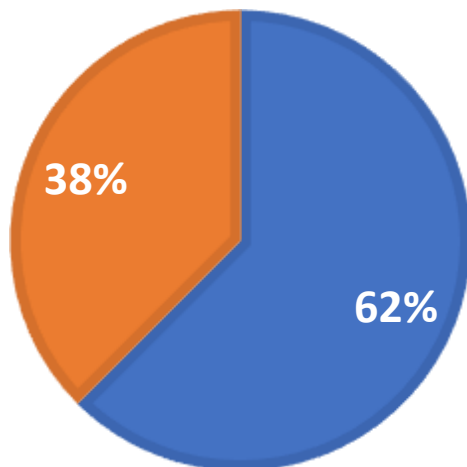


GRÁFICO 9. CAMBIOS EN GRUPO DE HIPOACUSIA MEDIA, CON ACETAZOLAMIDA

■ Audición normal ■ Hipoacusia superficial ■ Sin cambios

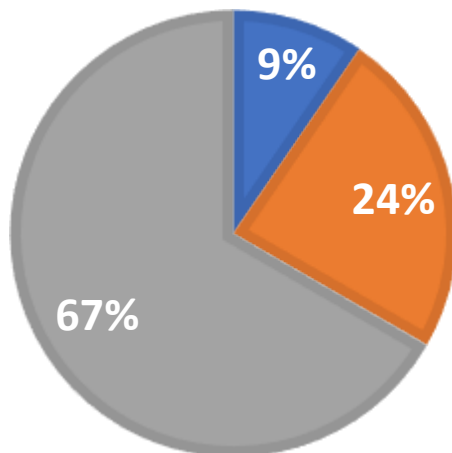


GRÁFICO 10. CAMBIOS EN GRUPO CON HIPOACUSIA SEVERA, CON ACETAZLAMIDA

■ Hipoacusia superficial ■ Hipoacusia media ■ Sin cambios

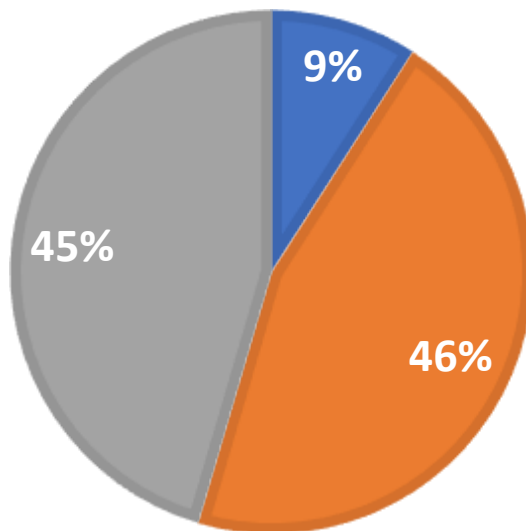
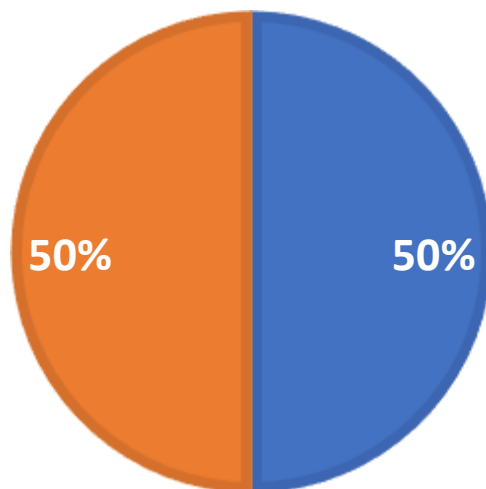


GRÁFICO 11. CAMBIOS EN GRUPO DE HIPOACUSIA PROFUNDA

■ Hipoacusia severa ■ Sin cambios



ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA RELACIÓN DE VARIABLES

Mejoría en la audición

En los pacientes no tratados con acetazolamida no se observó mejoría en la audición (documentada con audiometría), mientras que en los pacientes que recibieron el tratamiento se registró una mejoría en 20 (45.45%) contra 24 (54.55%) que no mostró mejoría. (cuadro 4 y gráficos 9 y 10). Existió significancia estadística en la asociación de tratamiento con acetazolamida y mejoría de la audición con una $p < 0.05$.

Cuadro 4. Evaluación de la audición

	MEJORÍA EN LA AUDICIÓN		TOTAL
	NO	SI	
Sin tratamiento	44	0	44
Con tratamiento	24	20	44
TOTAL	68	20	88

GRÁFICO 9. EVALUACIÓN DE AUDICIÓN SIN TRATAMIENTO

■ SIN MEJORÍA ■ CON MEJORÍA

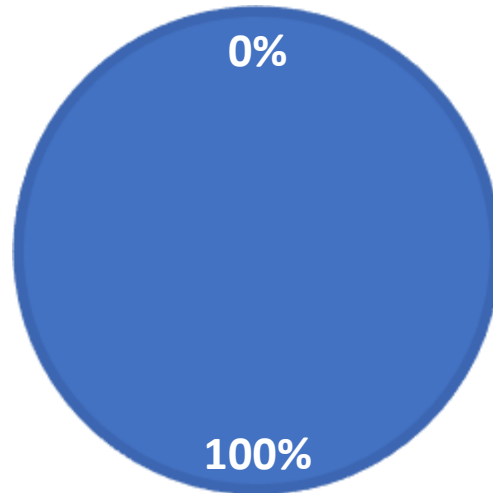
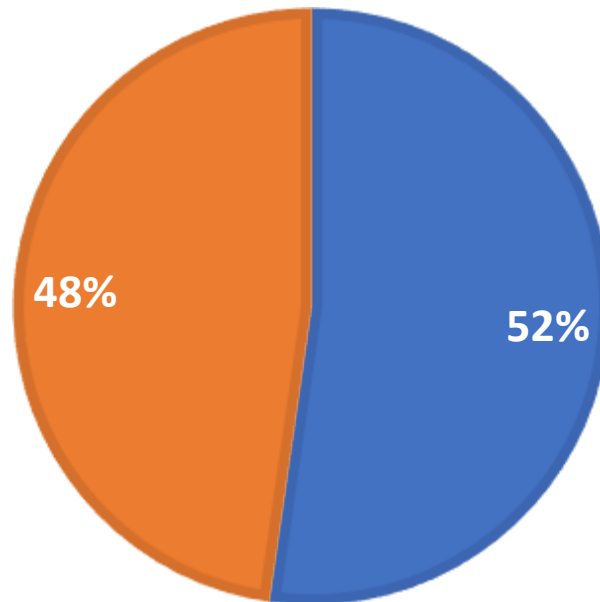


GRÁFICO 10. EVALUACIÓN DE LA AUDICIÓN EN PACIENTES TRATADOS CON ACETAZOLAMIDA

■ SIN MEJORÍA ■ CON MEJORÍA



Mejoría en vértigo

En cuanto al síntoma de vértigo en el grupo sin tratamiento, 19 (43%) pacientes no refirieron mejoría, contra 25 (56.82%) que sí. En el grupo con tratamiento 40 (90%) (pacientes refirieron mejoría y sólo 4 (9.09%) no (cuadro 5 y gráficos 11 y 12). Existe significancia estadística en la asociación de tratamiento con acetazolamida y mejoría del síntoma de vértigo con una $p < 0.05$.

Cuadro 5. Mejoría en vértigo

	MEJORÍA EN VÉRTIGO		TOTAL
	NO	SI	
Sin tratamiento	19	25	44
Con tratamiento	4	40	44
TOTAL	23	65	88

GRÁFICO 11. MEJORÍA EN VÉRTIGO EN PACIENTES SIN ACETAZOLAMIDA

■ SIN MEJORÍA ■ CON MEJORÍA

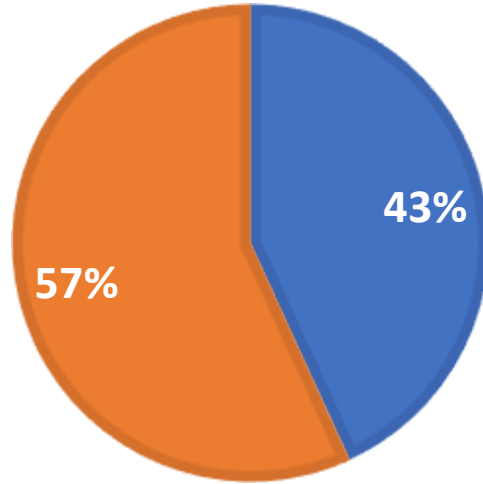
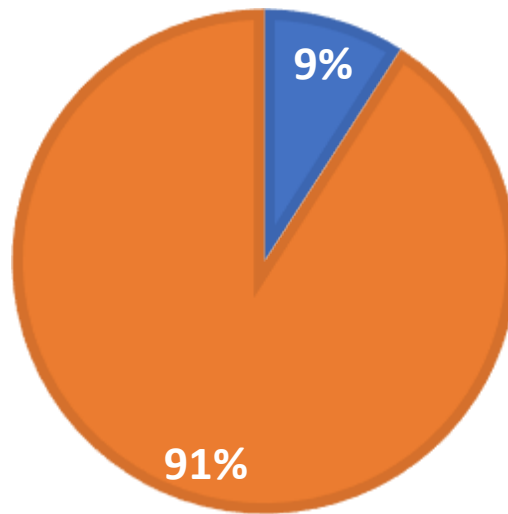


GRÁFICO 12. MEJORÍA EN VÉRTIGO EN PACIENTES TRATADOS CON ACETAZOLAMIDA

■ SIN MEJORÍA ■ CON MEJORÍA



6. DISCUSIÓN

La enfermedad de Ménière es un trastorno del oído interno cuyos síntomas cardinales son episodios de vértigo espontáneo, hipoacusia neurosensorial fluctuante y tinnitus, menos constante que los anteriores, pero también referida se encuentra la sensación de plenitud auricular. Esta entidad se encuentra clasificada dentro de las patologías causantes de vértigo periférico, por lo tanto no pocas veces infradiagnosticado o confundido con otros padecimientos como vértigo postural paroxístico benigno o neuritis vestibular, cuyo tratamiento difiere al de Enfermedad de Ménière; a su vez, el diagnóstico de enfermedad de Ménière puede ser usado indiscriminadamente y erróneamente para pacientes con otras patologías de origen central que producen vértigo, como son la migraña vestibular y lesiones de ángulo pontocerebeloso, incluyendo neoplasias como el neurinoma del acústico, cuya sintomatología se caracteriza por hipoacusia unilateral con pobre discriminación fonémica, tinnitus y vértigo. Aunado a estas causas de vértigo, encontramos que no pocas veces los pacientes nos refieren como vértigo síntomas que no lo son en realidad, por mencionar algunos tenemos mareo e inestabilidad, lipotimias y síncope, pudiendo encontrarse relacionados a otras patologías de origen cardiovascular (hipertensión arterial, arritmias y valvulopatías cardíacas) o metabólico (diabetes mellitus, dislipidemias, hipotiroidismo no controlado). Con lo antes mencionado se evidencia que una anamnesis inadecuada o incompleta, una exploración física no enfocada y principalmente la falta de experiencia en las patologías causantes de vértigo e hipoacusia nos puede llevar a un diagnóstico equivocado, evitando dar el manejo adecuado a cada una de ellas, conduciendo a un deterioro en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Siendo el tratamiento médico de la enfermedad de Ménière de los más discutidos y en el pasado y la actualidad, debido a la falta de resultados concretos y a largo plazo de los medicamentos actualmente disponibles, presentamos un estudio en el que evaluamos la audición de pacientes con esta patología posterior a la prescripción de acetazolamida 250 mg vía oral cada 24 horas por un mes.

Los pacientes incluidos en el estudio contaban con los criterios para diagnóstico de Enfermedad de Ménière, recordando que un diagnóstico de certeza sólo puede realizarse con estudio histopatológico; además contaban con estudio de imagen para descartar otras causas de la sintomatología (lesiones de ángulo pontocerebeloso).

Se estudiaron y compararon dos grupos de 44 pacientes cada uno, un grupo al que se indicó dieta hiposódica y ejercicios de rehabilitación vestibular y un grupo al que además de lo anterior, se prescribió acetazolamida 250 mg cada tercer día por un mes. Se realizó una audiometría tonal inicial y una posterior a un mes en ambos grupos, además se evaluó la mejoría del vértigo, cuestionando sobre el número de episodios de vértigo y duración de éste desde la última cita.

La edad media de los pacientes estudiados es de 57.62 con una desviación estándar de ± 15.57 . La moda fue 40 años y la mediana 45 años. La quinta y sexta de la vida fueron las más afectadas con 26% de los pacientes cada una. Este resultado concuerda con los estudios realizados por Minor *et al* y Sajjadi *et al* donde la mayor incidencia de pacientes se encuentra entre las edad de 40 y 60 años.(1,2) De acuerdo a esta literatura es infrecuente encontrar pacientes menores de 20 años y mayores de 70 (2), encontrando en nuestro estudio 10% pertenecientes a una edad entre 70 y 80 años, esto probablemente al retardo en el diagnóstico y referencia de éstos a un hospital de tercer nivel. No se encontraron pacientes pediátricos en nuestro estudio. El género predominante en nuestra población de estudio fue el femenino con 63.6% contra 36.4% del género masculino lo cual coincide con Minor *et al* y Sajjadi *et al* donde se reporta una proporción de 3:1 con predominio femenino sobre el masculino. (1,2)

Los pacientes fueron referidos a nuestra unidad con un promedio de 15 meses de evolución de la sintomatología, 46.51% de los pacientes tenían una historia de un año o menos con la sintomatología, sin embargo se encontró que 18.61% de los pacientes con más de dos años, sin haber sido referidos a tercer nivel, ésto puede ser explicado por los criterios diagnósticos usados, o el desconocimiento de una uniformidad ya establecida para ellos, así como al acceso a los servicios de salud de la población, por

lo mismo, existen pocos estudios epidemiológicos que nos hablen al respecto, como se menciona en el estudio de Sajjadi (2).

Del total de pacientes estudiados, 31 (35.22%) tienen una o más comorbilidades (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus 2, dislipidemia, hipotiroidismo). 15 pacientes (17.05%) contaban con una comorbilidad, 14 (15.91%) contaba con 2, mientras que sólo 2 pacientes (2.27%) contaban con 3 comorbilidades. De los 88 pacientes estudiados, 19 (21.59%) contaban con el antecedente de hipertensión arterial sistémica, 12 (13.64%) con diabetes mellitus, 16 (18.18%) con dislipidemia y 4 (4.55%) con hipotiroidismo. En nuestro estudio todos los pacientes incluidos se encontraban en tratamiento y control de las patologías metabólicas. Hablando en general el síndrome vertiginoso y la patología vestibular se han asociado a diversos trastornos metabólicos como diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia. En un estudio realizado por Aranís et al en 2015 en España, se estudió a 31 pacientes con síntomas vertiginosos, de los cuales 70% presentó síndrome metabólico y mayor prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia con relación a la población en general, sin embargo, no se pudo demostrar relación estadísticamente significativa con las alteraciones vestibulares. (96) En el estudio realizado por Chavez-Delgado et al se estudiaron a 385 pacientes que acudieron al servicio de otorrinolaringología por presentar síntomas auditivos y vestibulares y que además contaban con los diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia. 66.7% de los pacientes contaban con una de estas patologías, 27.7% con dos y 5.4 % con las tres. La edad promedio fue 62 años y 56.1% fueron mujeres. Dentro de estos pacientes la disfunción coclear sola, fue más frecuente que la cocleovestibular, 98.9% contra 36.1%. Sin embargo, la edad y el número de comorbilidades aumentó la frecuencia de disfunción vestibular. (97)

Como se describe en el estudio de House et al (15) la frecuencia de la afectación bilateral es de 24%, 11% presentándose de esa forma desde el inicio y 14% progresando de una forma inicial unilateral. En nuestro estudio se encontró una afectación bilateral en 46.59% de los pacientes, 22.72% en oído derecho y 30.68% en

oído izquierdo. Nuestro hallazgo de bilateralidad de prácticamente el doble que el reportado de la frecuencia global, por lo que pudiéramos inferir que esto se debe al retraso del diagnóstico en estos pacientes, ya que como reporta Huppert et al (16) en su estudio, la enfermedad unilateral progresa a la bilateral en un 35% de los pacientes dentro de los siguientes 10 años y en 47% dentro de los sucesivos 20 años de seguimiento. Puesto que nuestro paciente con mayor tiempo de evolución fue de 6 años, se debe hacer mayor esfuerzo en reconocer e interrogar adecuadamente a los pacientes sobre sus síntomas lo más precozmente posible en conjunto con los médicos de primer y segundo nivel de atención.

Se registró el nivel de hipoacusia de los pacientes en la cita de primera vez, encontrándose los siguientes resultados: 34 (39.77%) presentaron hipoacusia superficial, 33 (37.5%) hipoacusia media, 17 (19.31%) hipoacusia severa y 4 (4.55%) profunda. La mayoría de los pacientes presentaban un grado de hipoacusia de superficial a media en el oído afectado, muchas veces no detectado por el paciente, por lo que el registro de mejoría en audición posterior a la segunda cita y audiometría tonal se evaluó únicamente de forma objetiva con el audiograma y se descartó a pacientes que, a pesar de referir mejoría en audición, no la demostraban en éste.

En los pacientes no tratados con acetazolamida no se observó mejoría en la audición, mientras que en los pacientes que recibieron el tratamiento se registró una mejoría en 20 (45.45%) contra 24 (54.55%) que no mejoraron su audición, por lo tanto, existió significancia estadística en la asociación de tratamiento con acetazolamida y mejoría de la audición con una $p=0.00$. La mejoría registrada en el audiograma se encontró desde 5 hasta 25 decibeles, por lo tanto, pacientes con audición de hipoacusia, media en su mayoría y algunos con severa lograron una audición normal en la audiometría de seguimiento a corto plazo. Esta mejoría en la audición en pacientes tratados coincidió los resultados obtenidos en los estudios realizados por Varga *et al* donde se estudiaron 60 pacientes, con una recuperación de la audición por completo en 33.33% y una mejoría considerable en 63.33%, manteniendo un nivel constante a 5 años en 33.33% de los pacientes. (79) En un grupo más pequeño de 25 pacientes Ralli *et al*

encontró una mejoría en el umbral auditivo de 52% de los pacientes en un ensayo clínico controlado con placebo. Contrario a estos resultados, Brookes *et al*, presentaron un estudio en que se evaluó el efecto de la acetazolamida en 23 pacientes con enfermedad de Ménière en la audiometría tonal y en la discriminación auditiva, comparados con 27 pacientes con hipoacusia neurosensorial secundaria a otras enfermedades; 44 % mostró un deterioro significativo (aumento de ≥ 10 dB HL en el umbral en, al menos, 2 tonos y ≥ 10 % en la discriminación auditiva) posterior a la administración de un bolo IV de 500 mg de acetazolamida y el 4.5 % mostró mejoría en ambos parámetros. No se encontraron cambios significativos en el grupo control. (77)

En cuanto al síntoma de vértigo en el grupo sin tratamiento, 19 (43%) pacientes no refirieron mejoría, contra 25 (56.82%) que sí. En el grupo con tratamiento 40 (90%) (pacientes refirieron mejoría y sólo 4 (9.09%) no, por lo que se demostró una significancia estadística en la asociación de tratamiento con acetazolamida y mejoría del síntoma de vértigo con una $p < 0.00$. En el estudio realizado por Varga *et al* se reportó que, en los pacientes tratados con acetazolamida, el vértigo no recurrió en el 95%, 85%, 81.66% y 78% de los pacientes a 10 días, 6 meses, 1 año y 5 años respectivamente. Sin embargo, Brookes *et al*, en el mismo estudio mencionado anteriormente, en un análisis de 13 pacientes bajo tratamiento con acetazolamida, demostró que sólo 2 (15.4%) presentaron una mejoría en el vértigo. (77)

7. CONCLUSIÓN

Se demostró una coincidencia con la literatura en cuanto a la incidencia en género al presentar una mayor frecuencia de la patología en mujeres que en hombre en una relación 3:1, la edad de presentación también concuerda con la reportada por estudios internacionales, presentándose un pico en la quinta y sexta década de la vida, así como mínima incidencia en pacientes menores de 20 años y mayores de 70. En cuanto a la bilateralidad de la enfermedad, en nuestro estudio se presentó en una frecuencia que duplica la referida por la literatura, esto puede deberse tanto a un retraso en el diagnóstico de nuestra población debido a la falta de experiencia en patología vestibular de los médicos generales y especialistas de primer y segundo nivel como al acceso de los servicios de salud de nuestra población, ya que se ha demostrado que pacientes que inicialmente presentan sintomatología unilateral, con el tiempo desarrollan patología bilateral. La audición de los pacientes que se encontraba en hipoacusia severa a media logró mejorar incluso a la normalidad. En nuestro estudio se demuestra una relación estadísticamente significativa con una $P=0.00$ entre el tratamiento con acetazolamida y la mejoría en la audición y vértigo de los pacientes, aunque actualmente la literatura recomienda la realización de más ensayos clínicos controlados con seguimiento a largo plazo para poder concluir que la acetazolamida tiene un beneficio en la evolución de los pacientes con Enfermedad de Ménière.

Limitaciones

Debido a que nuestro estudio fue ambispectivo se puede encontrar cierto grado de heterogeneidad en ambos grupos, limitación que en estudios totalmente prospectivos y controlados puede manejarse de mejor forma.

Una de las principales limitaciones de este estudio es el tiempo en el que se evaluó a cada paciente, ya que un seguimiento con un margen de tiempo amplio nos revelaría con más certeza si el tratamiento con acetazolamida es efectivo en resultados a largo plazo y no sólo en resultados inmediatos. Sin embargo, con nuestro estudio se abre camino a la realización de estos trabajos en el instituto.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Minor LB, Schessel DA, Carey JP. Ménière's disease. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17(1): 9–16.
2. Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease. *Lancet*. 2008; 372(9636): 406–414.
3. Gates GA. Ménière's Disease Review 2005. *J Am Acad Audiol*. 2006; 17(1): 16–26.
4. Nakashima T, Pyykkö I, Arroll MA, Casselbrant ML, Foster CA, Manzoor NF, et al. Meniere's disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2016; 2(1): 16028.
5. Foster CA, Breeze RE. Endolymphatic Hydrops in Ménière's Disease. *Otol Neurotol*. 2013; 34(7): 1210–1214.
6. Gürkov R, Pyykö I, Zou J, Kentala E. What is Ménière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol*. 2016; 263(Suppl1): 71–81.
7. Paparella MM. Pathogenesis of Meniere's disease and Meniere's syndrome. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984; 406 (96): 10–25.
8. Pyykkö I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S. Ménière's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. *BMJ Open*. 2013; 3(2): 001555.
9. Committee on Hearing and Equilibrium. Report of Subcommittee on Equilibrium and its Measurement. Meniere's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 2013; 76(6): 1462–1464.
10. Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for the Diagnosis and Evaluation of Therapy in Meniere's Disease. *Otolaryngol Neck Surg*. 1995; 113(3): 181–185.
11. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung W-H, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J Vestib Res*. 2015; 25(1): 1–7.
12. Bartels LJ, Danner CJ, Allen KP. Office-based Meniere's disease management. *Oper Tech Otolaryngol Neck Surg*. 2016; 27(4): 225–234.
13. Alexander TH, Harris JP. Current Epidemiology of Meniere's Syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010; 43(5): 965–970.
14. Tyrrell JS, Whinney DJD, Ukoumunne OC, Fleming LE, Osborne NJ. Prevalence, Associated Factors, and Comorbid Conditions for Ménière's Disease. *Ear Hear*. 2014; 35(4): 162–169.

15. House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery MJ, Berliner KI. Meniere's disease: prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol*. 2006; 27(3): 355–361.
16. Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Ménière's disease revisited. *Acta Otolaryngol*. 2010; 130(6): 644–651.
17. Morrison AW, Bailey MES, Morrison GAJ. Familial Ménière's disease: clinical and genetic aspects. *J Laryngol Otol*. 2009; 123(1): 29-37.
18. Arweiler DJ, Jahnke K, Grosse-Wilde H. Morbus Ménière als autosomal dominant vererbte Erkrankung*. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 1995; 74(8): 512–515.
19. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Ménière's disease: is there a link? *Neurology*. 2002; 59(11): 1700–1704.
20. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol*. 2005; 26(1): 74-81.
21. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the Pathology of Ménière's Syndrome: (Section of Otology). *Proc R Soc Med*. 1938; 31(11): 1317–1336.
22. WACKYM P. Histopathologic findings in Meniere's disease. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1995; 112(1): 90–100.
23. Cureoglu S, Monsanto RC, Paparella MM. Histopathology of Meniere's Disease. *Oper Tech Otolaryngol Neck Surg*. 2016; 27(4): 194–204.
24. Yamamoto M, Teranishi M, Naganawa S, Otake H, Sugiura M, Iwata T, et al. Relationship between the Degree of Endolymphatic Hydrops and Electrocochleography. *Audiol Neurotol*. 2010; 15(4): 254–260.
25. Agrawal Y, Minor LB. Physiologic Effects on the Vestibular System in Meniere's Disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010; 43(5): 985–993.
26. Semaan MT, Alagramam KN, Megerian CA. The basic science of Meniere's disease and endolymphatic hydrops. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 13(5): 301–307.
27. Momin SR, Melki SJ, Obokhare JO, Fares SA, Semaan MT, Megerian CA. Hearing Preservation in Guinea Pigs With Long-Standing Endolymphatic Hydrops. *Otol Neurotol*. 2011; 32(9): 1583–1589.

28. Kitahara T, Doi K, Maekawa C, Kizawa K, Horii A, Kubo T, et al. Meniere's Attacks Occur in the Inner Ear with Excessive Vasopressin Type-2 Receptors. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20(12): 1295–1300.
29. Lopez-Escamez JA, Saenz-Lopez P, Acosta L, Moreno A, Gazquez I, Perez-Garrigues H, et al. Association of a functional polymorphism of PTPN22 encoding a lymphoid protein phosphatase in bilateral Meniere's disease. *Laryngoscope.* 2010; 120(1): 103-107.
30. Oberman BS, Patel VA, Cureoglu S, Isildak H. The aetiopathologies of Ménière's disease: a contemporary review. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017; 37(4): 250–263.
31. Atik A. Pathophysiology and Treatment of Tinnitus: An Elusive Disease. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 66(1): 1–5.
32. Mancini F, Catalani M, Carru M, Monti B. History of Meniere's disease and its clinical presentation. *Otolaryngol Clin North Am.* 2002; 35(3): 565–580.
33. Morrison AW, Mowbray JF, Williamson R, Sheeka S, Sodha N, Koskinen N. On genetic and environmental factors in Ménière's disease. *Am J Otol.* 1994; 15(1): 35–39.
34. Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1983; 96(406): 72–77.
35. Yetişer S, Kertmen M. Cochlear conductive hearing loss in patients with Meniere's disease. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2007; 17(1): 18–21.
36. Robles L, Ruggero MA. Mechanics of the Mammalian Cochlea. *Physiol Rev.* 2001; 81(3): 1305–1352.
37. Salt AN, Plontke SK. Endolymphatic Hydrops: Pathophysiology and Experimental Models. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010; 43(5): 971–983.
38. Herraiz C, Tapia MC, Plaza G. Tinnitus and Ménière's disease: characteristics and prognosis in a tinnitus clinic sample. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2006; 263(6): 504–509.
39. Grill E, Strupp M, Müller M, Jahn K. Health services utilization of patients with vertigo in primary care: a retrospective cohort study. *J Neurol.* 2014; 261(8): 1492–1498.

40. Meyerhoff WL, Paparella MM, Gudbrandsson FK. Clinical evaluation of Ménière's disease. *Laryngoscope*. 1981; 91(10): 1663–1668.
41. Belinchon A, Perez- Garrigues H, Tenias JM, Lopez A. Hearing assessment in Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2011; 121(3): 622–626.
42. Cha YH, Brodsky J, Ishiyama G, Sabatti C, Baloh RW. The relevance of migraine in patients with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol*. 2007; 127(12): 1241–1245.
43. Pennings RJE, Bom SJH, Cryns K, Flothmann K, Huygen PLM, Kremer H, et al. Progression of Low-Frequency Sensorineural Hearing Loss (DFNA6/14-WFS1). *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2003; 129(4): 421-426.
44. Young Y-H. Potential application of ocular and cervical vestibular-evoked myogenic potentials in meniere's disease: A review. *Laryngoscope*. 2013; 123(2): 484–491.
45. Sajjadi H. Medical management of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2002; 35(3): 581–589.
46. Lauter JL, Lynch O, Wood SB, Schoeffler L. Physiological and Behavioral Effects of An Antivertigo Antihistamine in Adults. *Percept Mot Skills*. 1999; 88(3): 707–732.
47. Soto E, Vega R. Neuropharmacology of Vestibular System Disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2010; 8(1): 26–40.
48. Ramos Macías A, Falcón González JC, Manrique M, Morera C, García-Ibáñez L, Cenjor C, et al. Cochlear Implants as a Treatment Option for Unilateral Hearing Loss, Severe Tinnitus and Hyperacusis. *Audiol Neurotol*. 2015; 20(1): 60–66.
49. Noble W. Treatments for Tinnitus. *Trends Amplif*. 2008; 12(3): 236–241.
50. Parnes LS, Riddell D. Irritative Spontaneous Nystagmus Following Intratympanic Gentamicin for Meniere's Disease. *Laryngoscope*. 1993; 103(7): 745-749.
51. Rizzi MD, Hirose K. Aminoglycoside ototoxicity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 15(5): 352–357.
52. Helling K, Schönfeld U, Clarke AH. Treatment of Ménière's Disease by Low-Dosage Intratympanic Gentamicin Application: Effect on Otolith Function. *Laryngoscope*. 2007; 117(12): 2244–2250.
53. Doobe G, Ernst A, Ramalingam R, Mittmann P, Todt I. Simultaneous Labyrinthectomy and Cochlear Implantation for Patients with Single-Sided Ménière's

Disease and Profound Sensorineural Hearing Loss. *Biomed Res Int.* 2015; (2015) : 1–4.

54. Torok N. Old and new in Ménière disease. *Laryngoscope.* 1977; 87(11): 1870–1877.

55. Foster C. Optimal management of Ménière's disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; (11): 301-307.

56. Söderman A-CH, Möller J, Bagger-Sjöbäck D, Bergenius J, Hallqvist J. Stress as a Trigger of Attacks in Menière's Disease. A Case-Crossover Study. *Laryngoscope.* 2004; 114(10): 1843–1848.

57. Foster CA, Breeze RE. The Meniere attack: An ischemia/reperfusion disorder of inner ear sensory tissues. *Med Hypotheses.* 2013; 81(6): 1108–1115.

58. Tabet P, Saliba I. Meniere's Disease and Vestibular Migraine: Updates and Review of the Literature. *J Clin Med Res.* 2017; 9(9): 733–744.

59. Rauch SD. Clinical Hints and Precipitating Factors in Patients Suffering from Meniere's Disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010; 43(5): 1011–1017.

60. Lassen LF, Hirsch BE, Kamerer DB. Use of nimodipine in the medical treatment of Ménière's disease: clinical experience. *Am J Otol.* 1996; 17(4): 577–580.

61. Nakayama M, Masuda A, Ando KB, Arima S, Kabaya K, Inagaki A, et al. A Pilot Study on the Efficacy of Continuous Positive Airway Pressure on the Manifestations of Ménière's Disease in Patients with Concomitant Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2015; 11(10): 1101–1107.

62. Burgess A, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3(1): CD003599.

63. Claes J, Van de Heyning PH. A review of medical treatment for Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000; 120(544): 34–9.

64. James A, Burton MJ. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 2001(1): 1-13.

65. Nauta JJP. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2014; 271(5): 887–897.

66. Møller MN, Kirkeby S, Vikeså J, Nielsen FC, Caye-Thomasen P. Expression of histamine receptors in the human endolymphatic sac: the molecular rationale for

- betahistine use in Menieres disease. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2016; 273(7): 1705–1710.
67. Supuran CT. Carbonic anhydrases--an overview. *Curr Pharm Des*. 2008; 14(7): 603–614.
68. Henry RP, Swenson ER. The distribution and physiological significance of carbonic anhydrase in vertebrate gas exchange organs. *Respir Physiol*. 2000; 121(1): 1–12.
69. Lim DJ, Karabinas C, Trune DR. Histochemical localization of carbonic anhydrase in the inner ear. *Am J Otolaryngol*. 1983; 4(1): 33–42.
70. Takumida M, Bagger-Sjöback D, Rask-Andersen H. Effect of acetazolamide (Diamox) on the endolymphatic sac. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1989; 51(5): 276–284.
71. Gallelli L, ed. *Pharmacology*. USA: InTech; 2012.
72. Gowder SJT, ed. *Pharmacology and Therapeutics*. USA: InTech; 2014.
73. Shuster L. Book Review *Textbook of Pharmacology*. Philadelphia, W.B: Saunders, 1992.
74. Katayama F, Miura H, Takanashi S. Long-term effectiveness and side effects of acetazolamide as an adjunct to other anticonvulsants in the treatment of refractory epilepsies. *Brain Dev*. 2002; 24(3): 150–154.
75. Resor SR, Resor LD. Chronic acetazolamide monotherapy in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 1990; 40(11): 1677–1681.
76. Tarle MY. Practical note on management & results of treatment by acetazolamide in menieric syndromes (and various other indications of otorhinolaryngological nature). *Ann Otolaryngol*. 1958; 75(7,8): 532–537.
77. Brookes GB, Booth JB. Oral acetazolamide in Menière's disease. *J Laryngol Otol*. 1984; 98(11): 1087–95.
78. Varga G. The treatment of Menière's disease with acetazolamide. *J Laryngol Otol*. 1958; 72(3): 190–193.
79. Varga G, Miriszlai E, Szabó LZ. Experiences with Acetazolamid Therapy Applied in Our Clinic to Patients Suffering from Ménière's Disease for More than 8 Years. *J Laryngol Otol*. 1966; 80(3): 250–269.

80. Shinkawa H, Kimura RS. Effect of Diuretics on Endolymphatic Hydrops. *Acta Otolaryngol.* 1986; 101(1,2): 43–52.
81. Ralli G, Celestino D, Fabbricatore M, Gabini S, Taverniti L. Effect of acetazolamide on Menière's disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1989; 9(5): 503–9.
82. Sepahdari AR, Vorasubin N, Ishiyama G, Ishiyama A. Endolymphatic Hydrops Reversal following Acetazolamide Therapy: Demonstration with Delayed Intravenous Contrast-Enhanced 3D-FLAIR MRI. *Am J Neuroradiol.* 2016; 37(1): 151–154.
83. Brookes GB, Hodge RA, Booth JB, Morrison AW. The immediate effects of acetazolamide in Menière's disease. *J Laryngol Otol.* 1982; 96(1): 57–72.
84. Crowson MG, Patki A, Tucci DL. A Systematic Review of Diuretics in the Medical Management of Ménière's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016; 154(5): 824–834.
85. Çelebisoy N, Gökçay F, Karahan C, Bilgen C, Kirazlı T, Karapolat H, et al. Acetazolamide in vestibular migraine prophylaxis: a retrospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273(10): 2947–2951.
86. Hester RB, Farris BK. Acetazolamide in the Treatment of Abnormal Oculovestibular Response. *Am J Ophthalmol.* 1991; 111(2): 215–220.
87. Kotagal V. Acetazolamide-Responsive Ataxia. *Semin Neurol.* 2013; 32(05): 533–537.
88. Jen JC, Yue Q, Karrim J, Nelson SF, Baloh RW. Spinocerebellar ataxia type 6 with positional vertigo and acetazolamide responsive episodic ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 65(4): 565–568.
89. Sluch IM, Elliott MS, Dvorak J, Ding K, Farris BK. Acetazolamide: A New Treatment for Visual Vertigo. *Neuroophthalmology.* 2017; 41(6): 315–320.
90. Comacchio F, Poletto E, Meneghetti G, Marini B. Idiopathic cupulolithiasis: vasomotor reactivity evaluation of the vertebro-basilar artery by transcranial doppler ultrasonography and acetazolamide test. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1993; 13(6): 495–504.
91. Abramo A, Benfari G, Marullo T. [Positional impedance tests with acetazolamide: a clinical test for evaluating endolymphatic hydrops]. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1996; 16(5): 401–406.

92. Brookes GB, Morrison AW, Booth JB. Acetazolamide in Meniere's disease: evaluation of a new diagnostic test for reversible endolymphatic hydrops. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1982; 90(3): 358–366.
93. Morrison AW. Predictive tests for Meniere's disease. *Am J Otol.* 1986; 7(1): 5–10.
94. Corvera J, Corvera G. Long-term effect of acetazolamide and chlorthalidone on the hearing loss of Menière's disease. *Am J Otol.* 1989; 10(2): 142–145.
95. Protti-Patterson E, Young ML. The use of subjective and objective audiologic test procedures in the diagnosis of multiple sclerosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1985; 18(2): 241–255.
96. Aranís C, Rioseco F, Fuentes N, Fernández R. Vestibular pathology and its association with metabolic disease. *Rev. Otorrinolaringol.* 2015; 75(2): 114-121.
97. Chávez-Delgado M, Vázquez-Granados I, Rosales-Cortés M, Velasco-Rodríguez V. Disfuncion cócleo-vestibular en pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2012; 63(2), 93-101.

9. ANEXOS

9.1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio: _____ **Afiliación:** _____

Edad: _____ **Sexo:** _____ **Comorbilidades:** _____

Síntomas:

Vértigo: _____ número: _____ duración: _____ intensidad: _____

Hipoacusia: _____

Tinnitus: _____

Plenitud aurial: _____

Tiempo de evolución: _____

Diagnóstico: probable _____ definitivo: _____

Tratamiento con acetazolamida: _____ posología: _____

evolución: _____

Audiometría:

1.º evaluación: _____

2.º evaluación: _____

¿Mejoraron síntomas vestibulares?

Observaciones:

Capturó: _____

Nombre y firma del investigador: _____



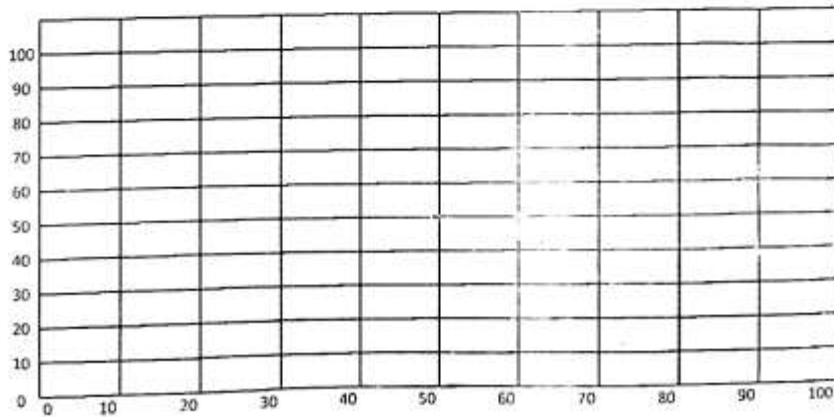
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Nombre:		Edad:	
N.S.S.		Agregado:	
Medico:		Fecha:	
		Mat.	

Audiograma



CURVA LOGOUDIOMETRICA



9.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

“EFECTO DE LA ACETAZOLAMIDA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PROBABLE DE ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.”

Nombre del estudio:

Patrocinador externo (si aplica):

No Aplica

Lugar y fecha:

UMAE del Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho”.

Número de registro:

Pendiente

Justificación y objetivo del estudio:

En la actualidad el tratamiento de la enfermedad de Meniere en nuestro instituto se sustenta en el uso de acetazolamida en la mayoría de los pacientes, teniendo de excelentes a nulos resultados, sin embargo, no contamos con una estadística de éstos.

Procedimientos:

Este estudio se llevará a cabo recolectando la información de las pruebas de audiometría, incluidas en los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico probable de enfermedad de Ménière, el cual es un problema grave que afecta el equilibrio y la audición, llegando a ser incapacitante. Además, se escogerá un grupo de estos pacientes a los cuales su médico les prescribió acetazolamida, el cual, puede disminuir algunas molestias de la enfermedad.

Posibles riesgos y molestias:	Al tomar la información de su expediente clínico, no se afectará su integridad física y su salud.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibirá algún beneficio inmediato por su participación. Los beneficios de este estudio son comunitarios y permitirán establecer medidas que permitan un mejor manejo de la enfermedad de Ménière.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	La investigadora (Yatzibil Xochipa Vera. Teléfono (222) 335 5569, correo electrónico yatzibilxv@gmail.com) difundirá los resultados a los médicos audiólogos y otorrinolaringólogos para poder implementar mejoras en el tratamiento de la enfermedad de su enfermedad.
Participación o retiro:	En cualquier momento, sin que ello afecte su atención médica.
Privacidad y confidencialidad:	La información obtenida será totalmente confidencial, solo estará disponible para los investigadores responsables del proyecto. Se manejará la base de datos solo con números de folio, de tal manera que no sea posible identificar a los participantes en el estudio. Los datos generales del paciente serán resguardados por el responsable de la investigación.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Evaluar el efecto del tratamiento médico en pacientes con enfermedad de Meniere nos orienta a la mejor atención del derechohabiente
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador responsable:	Dra. Norma López Trinidad, audióloga, otoneuróloga y foniatra del C. M. N. "Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho, IMSS. Matrícula 99367388.

Colaboradores: Yatizibil Xochipa Vera. Residente de Segundo año del curso de Especialización en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Matricula: 98229885. En la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho”. Dirección: Calle 4 Norte 2004, col. Centro, Puebla, Puebla, c. p. 72000. Teléfono: (222) 335 5569, correo electrónico: yatizibilxv@gmail.com.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Servicio de Otorrinolaringología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional “Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho”. Dirección: Calle 4 Norte 2004, col. Centro, Puebla, Puebla, de lunes a viernes de 8:00 a 15:00 horas. Teléfono del investigador: 2223355569 correo electrónico:

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013