

11236
20.
4



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Hospital Regional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.

LA HISTAMINA UNA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO
EN LA ENFERMEDAD DE MENIERE.

TESIS DE POSTGRADO

que para obtener el Título de Especialista en:

OTORRINOLARINGOLOGIA

presenta

DR. JORGE ARTURO CONTRERAS CASTILLO



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

México, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Página

INTRODUCCION

GENERALIDADES

MATERIAL Y METODO

RESULTADOS

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

En 1861, Próspero Meniere describió una serie de cinco artículos de una entidad clínica relacionada con el oído interno, enfermedad que posteriormente llevó su nombre.

La fisiopatología de este padecimiento fué sospechada por Knapp hace aproximadamente 90 años. Quien sugirió que los síntomas podrían ser debidos a un incremento de la presión en el laberinto, comparable a lo que ocurre en el Glaucoma Ocular.

Portmann en 1926, describió a esta enfermedad como un "Glaucoma Aural". Para lo cual propuso la descompresión mediante procedimiento quirúrgico del saco endolinfático.

Crowe (1938), postuló que la enfermedad de Meniere es el resultado de cambios de presión o alteraciones químicas en la endolinfa.

Hallpike y Cairns (1938), encuentran en estudios de autopsia, marcada dilatación del laberinto endolinfático, Coclea y Vestíbulo en los pacientes con Enfermedad de Meniere, fallecidos a consecuencia de intentos de sección del Octavo Par Craneal. No obstante la marcada dilatación de las estructuras endolinfáticas, la ausencia de degeneración de los elementos nerviosos del laberinto, como lo son las células del ganglio espiral, células ciliadas, órgano de Corti, Mácula del Utrículo, Sáculo y Ampulas de los conductos semicirculares, no mostraron cambios a pesar de la pérdida auditiva en -

los casos estudiados por ellos.

Lermoyez (1929), postuló por vez primera una disfunción vasomotora subyacente, con presencia de espasmo arteriolar, cierre del esfínter precapilar y dilatación atónica, acompañada de un incremento en la permeabilidad, posiblemente a nivel de la estría vascular.

W. Wilson (1973), menciona a la disfunción de la microcirculación como uno de los procesos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la Enfermedad de Meniere.

Horton (1960); Hilger y Goltz (1951), sostienen que los problemas neurovasculares por disfunción del Sistema Nervioso Autónomo son más frecuentes de lo que se cree; existiendo áreas localizadas de espasmo arteriolar asociadas a dilatación atónica de capilares y vénulas, desarrollándose hipoxia de las asas capilares, lo cual resulta en lesión del endotelio capilar, con presencia de estancamiento y sedimentación sanguínea, liberación de sustancias tóxicas e incremento de la permeabilidad del lecho capilar, desarrollándose asimismo alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico, resultando todo ello en una hipertensión de los líquidos endolaberínticos.

Siirala y Gelhar (1970), sostienen que la disfunción neurovascular puede desarrollarse en ciertas áreas de predilección, que pueden ser áreas circunscritas de la mucosa gastroduodenal, Colon o lecho capilar de los Laberintos; argumentando verdadera similitud entre el desarrollo, carácter y curso clínico de la Úlcera Péptica y la enfermedad de Meniere. Factores de Stress psicológico en los antecedentes de ataques agudos, innegablemente contribuyendo demasiado, si es que no

son los responsables directos provocando un episodio y continuando con ataques subsecuentes.

Torok (1982), menciona que la fisiopatogénesis de la Enfermedad de Meniere sigue aún considerándose incierta. - Pero si bien existe un incremento en la cantidad de la endolinfa, éste no es causado por un cambio en la concentración electrolítica que atraiga agua a los espacios endolinfáticos, no existiendo exudado o trasudado hacia el interior del laberinto Membranoso, sino que existe un incremento en la producción o un defecto en la absorción o tal vez una combinación de ambos factores, por lo cual menciona que es evidente que no existe un hydrops en el sentido estricto del término de aumento de agua exclusivamente. Sin embargo está de acuerdo de que existen suficientes pruebas clínicas objetivas de que -- trastornos del Sistema Nervioso Autónomo, es el elemento común en todos los pacientes con Enfermedad de Meniere, detectándose problemas psicológicos aún antes del primer ataque -- vertiginoso.

Konishi y Cols., (1966), estudian la concentración de electrolitos en la endolinfa, la cual mencionan es mantenida por un mecanismo de transporte activo, involucrando ATPasa de la membrana de las células de la estría vascular que moviliza al Sodio y lo reemplaza por Potasio. La Anhidrasa Carbónica juega también un papel importante en la secreción de Potasio, traduciendo su inhibición local, en una inactivación de la bomba de Sodio Potasio, acumulándose en primer lugar el Sodio y por lo tanto atrayendo agua hacia la escala media -- (efectos adversos primarios) que puede provocar la administración de Acetazolamida como diurético.

Un hallazgo característico de la endolina es por lo tanto su alto contenido de Potasio, indispensable para mantener el funcionamiento normal de las células ciliadas, sugiriéndose que un cambio en sus concentraciones, aún mínimos, causa daños funcionales en las estructuras nerviosas laberínticas, - alterando la fisiología cocleovestibular normal.

La especialización histológica de las células marginales de la estría vascular son similares a las características estructurales de otros órganos secretorios, como son los - túbulos renales, glándulas sudoríparas, plexos coroides y cuero ciliar, todos los cuales contienen alta concentración de la enzima Anhidrasa Carbónica. (Pease, 1956; Smith, 1957).

Estudios histoquímicos y de microscopía electrónica, revelan que el epitelio del saco endolinfático presenta una alta actividad metabólica con características morfológicas observadas únicamente en los sistemas de transporte activo de líquidos, por lo cual su función de reabsorción puede también depender de sistemas enzimáticos involucrando una ATPasa de membrana, por lo cual cualquier inhibición de estos sistemas a nivel local o la acidosis, podrían paralizar el sistema de transporte activo de fluidos a través de sus paredes hacia el complejo capilar que lo rodea, provocando así un hydrops. (Lindquist - 1965. Brooke, Hodge, Boot y Morrison 1982).

Los estudios de agentes que poseen efectos sobre los vasos cocleares, despiertan una encrucijada entre que si el flujo sanguíneo coclear no se encuentra mediado directamente a través del Sistema Nervioso Autónomo adrenérgico o colinérgico, produciéndose así observaciones conflictivas en los diferentes estudios experimentales llevados a cabo desde 1937

hasta nuestros días, concluyendo en los estudios de James Snow y Fumiro Suga 1973, de que la irrigación sanguínea del laberinto parece estar muy débilmente sometida a control por el Sistema Nervioso Autónomo de tipo adrenérgico, y este control es fácilmente vencido por la presión sanguínea sistémica. El control colinérgico fué estudiado por la administración intravenosa de agentes colinomiméticos, anticolinesterásicos y colinolíticos, los cuales afectan importantemente la circulación sanguínea sistémica, lo que hace de ellos provechosos en un intento de alterar el flujo sanguíneo coclear.

GENERALIDADES

La Histamina es formada por la descarboxilación del aminoácido Histidina. Reacción mediada por la enzima L-Histidina descarboxilasa.

Los efectos farmacológicos de esta sustancia son muy extensos provocando contracción de muchos músculos lisos, como bronquiales e intestinales, pero también a la vez es un poderoso relajante de otras estructuras donde destacan los pequeños vasos sanguíneos. Es también un potente estimulante de la producción de ácido gástrico y libera otras secreciones -- exócrinas.

A nivel de las células cromafines de la médula suprarrenal provoca respuesta de las mismas solo cuando la Histamina es administrada en grandes cantidades o por la inyección intraarterial directa de la misma, y no observada cuando se administra a dosis convencionales por vía endovenosa. Aún así una elevación secundaria en la presión sanguínea atribuible a estimulación de la médula suprarrenal, es observada en animales de experimentación con grandes dosis intravenosas y en pacientes con Feocromocitomas con dosis moderadas por la misma vía. La vía subcutánea ofrece un amplio margen de seguridad.

El mecanismo de dilatación vascular es mediado por ambos tipos de receptores histaminérgicos H-1 y H-2 y es la acción más característica sobre la red vascular observada a nivel del lecho capilar y cuya acción es independiente de la innervación por parte del Sistema Nervioso Autónomo.

El incremento de la permeabilidad capilar es el segundo de los efectos clásicos de la Histamina sobre los pequeños vasos, resultando en una pérdida de plasma y proteínas al espacio extracelular, con incremento del flujo de Linfa y su contenido proteínico con formación de edema, siendo los receptores H-1 los involucrados más importantemente en este proceso.

La dilatación vascular es principalmente atribuible al efecto inhibitorio de la Histamina sobre el músculo liso de los vasos más grandes que participan en el complejo microcirculatorio, como son las metarteriolas, arteriolas y esfínteres precapilares, así como las vénulas postcapilares -- exentas de músculo liso, parece ser principalmente de naturaleza pasiva, debido a una caída en la resistencia, incrementando flujo sanguíneo, así como a un ascenso en la presión de las grandes venas, a las cuales la Histamina tiende a constrñir.

El incremento en la permeabilidad resulta principalmente de la acción de la Histamina sobre las vénulas postcapilares de 20 a 30 milimicras de diámetro, donde la Histamina -- causa separación de las células endoteliales y exposición de la membrana basal, permitiendo el escape de plasma.

El mecanismo de acción de la Histamina a nivel intrínseco celular, se refiere a la permeabilidad alterada de la membrana celular a los iones inorgánicos comunes, particularmente sodio y calcio, los cuales entran a la célula mediante gradientes electromecánicos; también tiende a promover elevación de la concentración de Calcio intracelular libre, por la liberación del mismo de sus lugares de almacenamiento natu

ral intracelular.

La concentración intracelular de Calcio libre es un factor crítico para determinar la tensión muscular y la se cre ci ón. Cambios en la permeabilidad del ión Calcio en res--- puesta a la Histamina, se reflejan en una despolarización -- del músculo liso acompañando a la contracción en la despolarización de la célula cromafín, en la generación de impulsos - nerviosos y en un incremento del Calcio en el potencial de acción cardíaco durante el efecto inotrópico positivo.

Se ha notado sin embargo que tanto contracción como relajación se inducen con la Histamina en el músculo liso que se encuentra completamente despolarizado por Potasio en preparaciones experimentales. Aquí la contracción refleja un efecto de la Histamina que involucra la apertura de los "canales" de Calcio que permiten la entrada del catión, o la movilización del mismo de sus fuentes de almacenamiento intracelular.

El papel aceptado de la Histamina en el mantenimiento de la Homeostasis de la microcirculación a través de su acción sobre los receptores intrínsecos de la vasodilatación, aunado a la hipótesis de que provoca una respuesta contraria a la respuesta microcirculatoria desencadenada por el estado de stress, permite su uso como medida terapéutica del vértigo episódico en casos de Enfermedad de Meniere en estadios tempranos.

Los estudios de Schyer (1962), demuestran una clase de Histamina disponible a la que se le ha denominado "Histamina inducida", la cual es metabolizada en los sitios en que se necesita a nivel de la microcirculación, regulando el flujo

sanguíneo y manteniendo la homeostasis a dicho nivel, siendo sintetizada por la acción de la descarboxilasa histidina, pudiendo llegar a prolongarse dicha síntesis como una respuesta anormal a la hipoxia local provocada por descargas de catecolaminas secundarias al estado de stress. Este tipo de Histamina, próxima a liberarse, sería la que pudiera ejercer un papel adverso en la disfunción microcirculatoria, más que la -- forma almacenada.

Asimismo, en la actualidad existen evidencias claras de que la respuesta específica secretora de Histamina con la entrada de un antígeno, es un proceso activo que se puede distinguir del proceso pasivo de liberación que puede ocurrir en respuesta a un estímulo celular inespecífico, en donde el mecanismo de acción de la movilización de los iones de Calcio antes mencionado, se encuentra fuertemente implicado. (Foreman 1976. Douglas 1978).

En relación a la toxicidad de esta substancia, se puede mencionar que la sobredosis es rara y los síntomas son generalmente de poco peligro. Sin embargo las dosis masivas - causan intenso dolor de cabeza, vasodilatación periférica con enrojecimiento generalizado, caída profunda de la presión sanguínea, broncoespasmo, disnea, sabor metálico, vómitos y diarrea. La inmediata inyección de un antihistamínico suprime estas reacciones, especialmente si la reabsorción de la Histamina se retarda por la aplicación de un torniquete.

Entre los usos clínicos de esta substancia se pueden dividir dos categorías: una, con fines diagnósticos y --- otra con fines terapéuticos que es el que nos interesa, en el cual varias enfermedades en las cuales se sospecha que la His

tamina se encuentra involucrada en su etiología, como son algunos padecimientos alérgicos, Enfermedad de Meniere, cefaleas vasculares, se ha intentado desensibilizar a los pacientes con cursos de inyecciones de Histamina, no habiendo evidencias experimentales de que estos regímenes de inyecciones induzcan tolerancia significativa.

Hansel desde 1947 inició el uso de la Histamina diluída para administración subcutánea, suplementada con administración sublingual, determinando la dosis óptima de acuerdo a la respuesta clínica del paciente tanto en lo referente a la acción de la misma sobre el organismo, como en la mejoría de los síntomas. Rinkel en 1949, practicó y modificó las técnicas utilizadas por Hansel, empleando diluciones seriadas de exámenes cutáneos en la determinación de la dilución que poseyera la dosis terapéutica óptima.

Rinkel diluyó esta solución con fenol al 0.4% y solución salina normal en proporción de 1:5.

A partir de los trabajos anteriores para la obtención de la Histamina diluída para administración intravenosa o subcutánea, se inició en el año de 1950 por el Dr. Shambaug Jr. el uso de la Histamina para el tratamiento de ciertos tipos de cefaleas y de vértigos secundarios a operaciones de fenestración y posteriormente en Enfermedad de Meniere; utilizando el fosfato Acido de Histamina intravenosamente en el manejo de los ataques agudos y por vía subcutánea y gotas sublinguales en el manejo básico de rutina.

Cuando se usaba la vía intravenosa, 2.75 mgs. de fosfato ácido de Histamina se diluía en 250 cc. de solución de

Ringer y se administraba en un rango de 16 a 20 gotas por minuto a manera de producir enrojecimiento del rostro, pero no cefalea, administrándose dos inyecciones diariamente durante --- tres días.

Los primeros autores que empezaron a utilizar la Histamina diluida para administración subcutánea y sublingual, -- iniciaban con administración de 0.1 cc. de Histamina a una dilución 1:100 000 000, con dos gotas sublinguales dos veces al día de una solución diluida al 1:10 000 000. Si no se observaba mejoría en un período de dos semanas de tratamiento, se pasaba a 0.1 c.c. de una dilución de 1:100 000 subcutáneamente y de 1:10 000 sublingual y de no lograr mejoría, el método se -- descontinuaba. Cuando la sintomatología mejoraba se continuaba una vez a la semana por un período de dos meses o tan largo como se requiriera.

La histamina diluida para inyección subcutánea es -- preparada actualmente como Fosfato Acido de Histamina.

Posteriormente en 1960 James Sheehy del grupo Otológico de Los Angeles California, en forma más acuciosa empieza a poner en práctica esta modalidad de tratamiento, describiendo que el factor tiempo para el inicio de la terapéutica vasodilatadora en las pérdidas auditivas fluctuantes sensoriales, parece no ser crítico, dando una recuperación en los casos por ellos estudiados de 2/3 partes. No existiendo tiempo límite en la institución de la terapéutica vasodilatadora. En pérdidas sensoriales gradualmente progresivas aunque no fluctúen, co-- existiendo con acúfeno importante, está indicada la misma.

El 85% de las pérdidas sensoriales que respondieron, lo hicieron en seis semanas de iniciado el tratamiento y solo se continuó en aquellos casos que aunque no se habían recupe-

rado sí mostraban signos alentadores como son: mejoría auditiva parcial o marcada fluctuación del acufeno. Cuando la respuesta al tratamiento ha sido gradual en las pérdidas fluctuantes, la terapéutica vasodilatadora debe ser continuada -- por un período de uno a dos meses después de que la audición ha retornado a niveles normales.

Shaia y el mismo Sheehy en 1975 sostienen que la Histamina al igual que el ácido nicotínico, papaverina y nitratos, actúan en las disfunciones neurovasculares como dilatadores de músculo liso y que en el grupo médico otológico de Los Angeles al cual pertenecen, la institución del regimen vasodilatador en el cual se incluye la Histamina, ha sido usado desde hace más de veinte años, observando a pacientes con severos ataques de vértigo, diarios, incapacitantes, secundarios a Enfermedad de Meniere, con una completa desaparición de los mismos después de un corto tiempo de haber iniciado el tratamiento, el cual debe durar un mínimo de seis semanas.

Los aspectos más relevantes acerca de los síntomas de este padecimiento en la forma más claramente posible incluyen ataques repetitivos de vértigo, acompañados de síntomas neurovegetativos como náusea, vómito y sudoración; discriminación alterada de la palabra; diploacusia e hiperacusia, sensación de presión en el oído; acufenos, todos con duración de semanas, meses o años, alternando con períodos de remisión, dejando al paciente aparentemente asintomático exceptuando -- por un deterioro paulatino de la audición.

En síntesis el vértigo es el síntoma más importante de la enfermedad, el cual puede guardar no siempre el mismo patrón pudiendo ir desde la sensación giratoria a la inse-

guridad y/o desequilibrio transitorio.

Con respecto a la hipoacusia, ésta en sus estadios iniciales es de carácter fluctuante en los umbrales tonales, pero muy importante es de hacer mención que la mayor parte de las veces si no es que siempre, cuando la enfermedad ya está establecida, ésta tiende hacia el deterioro progresivo que -- bién podría ser bilateral, pero con más frecuencia se inicia en forma unilateral involucrando primeramente las frecuencias graves, pudiendo alterar posteriormente todo el campo auditivo.

El acúfeno otro de los síntomas importantes varía mucho en intensidad, cualidad y forma de presentación en cuanto a la ritmicidad que guarda el mismo siendo en ocasiones in constante y de diferentes tonalidades.

La sensación de opresión o de plenitud aurál es un síntoma que se refiere por los pacientes en forma más o menos constante y que ha adquirido mucha relevancia en la sintomatología del padecimiento.

El diagnóstico de la Enfermedad de Meniere se fundamenta en los siguientes aparatos:

A.- Realización de una Historia Clínica completa y especialmente Otorrinolaringológica, mediante la cual y con ayuda de estudios paraclínicos de laboratorio y gabinete, se ex cluye otro tipo de alteraciones que podrían repercutir -- otológicamente y provocar una sintomatología parecida a - la de la Enfermedad de Meniere y que se refiere a la presencia de un hydrops primario en forma estricta, ya que -

podrían existir alteraciones generales que en realidad -- fueran las causantes de la presencia de un hydrops pero -- ya no primario, sino de tipo secundario (Traumático, metabólico, neurológico o degenerativo).

B.- Sintomatología clásica de la enfermedad ya antes descrita que aparece en una persona mas frecuentemente de la edad media con ciertos rasgos de personalidad de tipo conflictivo.

C.- Exploración de la función coclear:

Audiometría tonal.- que podrá demostrar hipoacusia fluctuante en estudios repetidos en etapas tempranas, con curva audiométrica afectando inicialmente las frecuencias -- graves, posteriormente las agudas dando la curva en campana que anteriormente se conocía como de patrón menieriforme y posteriormente aplanada en todo el campo auditivo, - siendo de tipo sensorial.

Logoaudiometría.- en la que encontraremos, alteración en la discriminación fonémica, corroborado por la presencia de gráficas logoaudiométricas paulatinamente ascendentes sin alcanzar el 100% de captación, con presencia de regresión fonémica, pero la mayoría de las veces sin características de participación neural.

Audiometría automática de Békésy.- que proporciona un 50 a 60% de seguridad en la detección del reclutamiento que indica lesión coclear, a través de la curva tipo II.

La prueba de SISI (Índice de Sensibilidad de Incrementos - Cortos) que demuestra reclutamiento y presenta un índice de seguridad de detección del fenómeno en un 90 a 95%.

D.- Exploración Vestibular:

Electronistagmografía.- puede demostrar función vestibular normal en etapas tempranas cuando el vestíbulo aún no se afecta en forma importante. Cuando existe afección del migmo se observan datos de afección periférica en el registro, demostrando hiporeactividad laberíntica o preponderancia - direccional del nistagmo, sin alteraciones que sugieran le sión central, traduciéndose en normalidad del rastreo ocular y nistagmo optoquinético.

Se debe efectuar la diferenciación con padecimientos neuro lógicos que pueden simular la enfermedad como serían: Es-- clerosis Múltiple, presencia de un Neurinoma del Acústico, Sífilis, Enfermedad de Paget, etc. presencia de enfermedades metabólicas sistémicas que estuvieran provocando mani festaciones cocleovestibulares secundarias que caerían fue ra de la concepción estricta de Enfermedad de Meniere que traduce la presencia de un hydrops primario idiopático.

Desde 1861, en que por vez primera se habla de la - entidad nosológica que nos atañe, hasta nuestros días, se han elaborado gran número de trabajos experimentales con la dinali dad de encontrar el substrato fisiopatológico alterado que desencadena los síntomas clásicos de la enfermedad, sabiendo a - ciencia cierta que el resultado final es la presencia de una - elevación en la presión de los líquidos endolaberínticos; pero a pesar de las numerosas investigaciones, el mecanismo fisioló gico alterado no ha podido ser dilucidado en forma certera, lo cual evidentemente se ha traducido en una dificultad en la se lección de los métodos terapéuticos empleados para la misma, - los cuales hasta cierto punto han caído en el empirismo y diri gido únicamente al control de la sintomatología y a la disminu ción de la presión de los líquidos endolaberínticos, sin poner

atención en la corrección del substrato fisiopatológico alterado.

Asimismo la evolución natural del padecimiento, - la cual tiene la tendencia a la remisión espontánea de la sin tomatología en forma temporal, la cual puede ir desde días e inclusive meses y aún años en las etapas tempranas del desarrollo de la enfermedad, todo lo cual se interpone para lograr una valoración fidedigna de los ensayos terapéuticos intentados hasta hoy en este proceso.

Desde siempre y durante los últimos años, el factor stress ha ido tomando cada vez más importancia en el desencadenamiento de los síntomas clásicos de la enfermedad, al mismo tiempo que el estudio de la personalidad del paciente - sufriendo de Enfermedad de Meniere parece caer dentro de un mismo patrón de comportamiento ante los embates del medio ambiente y es por ello que se deduce que los factores antes mencionados se encuentran altamente implicados, conllevando a lo que recientemente se pregona como la alteración más importante dentro del proceso, conocida como disfunción vasomotora autotónica como resultado de hiperlabilidad individual predispuesta genéticamente y ambientalmente y solo desencadenada -- cuando el medio al que es expuesto el individuo es propicio -- para ello. Es por eso que se ha llevado a cabo estudios para conocer la fisiopatología íntima de la dinámica microcirculatoria a nivel de asas capilares, dando luz de que dicha alteración encontrada a nivel de las mismas, podría ser corregida mediante la administración de Histamina exógena.

En cuanto a los resultados obtenidos mediante el - tratamiento médico tradicional instituido por el Servicio y -

valorado en la mejoría o no del síntoma principal que es el vértigo, que es lo que más preocupa e incapacita al paciente, sin olvidar la hipoacusia y el acúfeno, mediante el uso de vasodilatadores, sedantes, diurético, antivertiginosos, y dieta hiposódica, no existen reportes de revisiones anteriores en nuestro Servicio.

Así también la alternativa quirúrgica no ha sido desarrollada en nuestro Servicio ya sea por la falta de autorización del paciente o por no contar con el equipo y personal adecuado, ya que el tratamiento quirúrgico no está exento de riesgos aún en manos de las personas idóneas para ello.

Apoiados en discusiones recientes así como las explicaciones teóricas previamente vertidas, sobre las evidencias aportadas por algunas citas bibliográficas ya anteriormente expuestas, elaboramos el siguiente trabajo del uso de la Histamina como tratamiento en dicha enfermedad, haciendo énfasis en que en dichas revisiones, no hay antecedentes de su uso en nuestro Servicio, y en la literatura nacional no se encuentran debidamente reportados.

Recapitulando: Si la premisa manejable respecto a que la causa principal de la alteración fisiopatológica desencadenante de la entidad clínica conocida como Enfermedad de Meniere, se trata de una disfunción neurovascular de carácter autónomo de la microcirculación del oído interno como una respuesta anormal al estado de stress, caracterizada por presencia de espasmo arteriolar y cierre del esfínter precapilar, con presencia de dilatación venular atónica postcapilar en forma exagerada, con estancamiento del flujo sanguíneo desencadenando estado de hipoxia, todo esto anterior mediado por -

una sobreproducción de Histamina Inducida (de neoformación) - como respuesta al stress, conlleva a un círculo vicioso, el cual puede romperse mediante el uso de cantidades controladas de Histamina Exógena ya que ésta actuará en dos formas favorables:

- A.- Provocando apertura del esfínter precapilar y desapareciendo el espasmo arterial.
- B.- Incrementando la producción de la enzima Diamino Oxidasa (Histaminasa), la cual regulará la sobreproducción de Histamina Inducida.

Si las consideraciones anteriores son válidas, entonces el uso de la Histamina Exógena controlada puede ofrecer buenas perspectivas terapéuticas como una alternativa e inclusive como tratamiento único de tipo médico en la Enfermedad de Meniere.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Para la realización del presente trabajo se seleccionaron 60 casos de Enfermedad de Meniere, del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Regional "20 de Noviembre", que fueron diagnosticados en forma completa por medio de Historia Clínica completa, Audiometría tonal, Logosaudiometría, Audiometría automática de Békésy, prueba de SISI y pruebas -- Vestibulares Calóricas.

La selección de los pacientes se llevó a cabo en base a los siguientes criterios:

A.- CRITERIOS DE INCLUSION.

- Mayores de 20 años y menores de 60, (el padecimiento es poco frecuente en menores de 20 años, y en pacientes mayores de 60 pueden presentarse Cortipatías Degenerativas de diversa etiología, que podrían alterar las variables en estudio).
- Que no presentaran otras patologías sistémicas.
- Que presentaran estudios de laboratorio dentro de la normalidad, como: Análisis General de Orina, Pruebas Serológicas, Química Sanguínea, Colesterol Sanguíneo, Biometría Hemática y Prueba de Tolerancia a la Glucosa.
- Estudio Audiológico completo. (Audiometría Tonal, Logosaudiometría, Audiometría de Békésy, Prueba de SISI y Pruebas Vestibulares Calóricas).
- Historia Clínica sin antecedentes de importancia.
- Exploración Física normal, exceptuando manifestaciones

de Enfermedad de Meniere.

- Que no presentaran datos clínicos y Audiológicos de lesión retrococlear.

B.- CRITERIOS DE EXCLUSION.

El único criterio que se aplicó fué que el paciente no de seara participar en el estudio, a pesar de reunir los requisitos de inclusión.

C.- CRITERIOS DE ELIMINACION.

Unicamente serían eliminados los pacientes que no acudieran al control rutinario; situación que no se presentó durante el estudio.

Una vez verificada la patología en los 60 pacientes, se definió el grado de hipoacusia y captación fonémica de cada oído. Para la hipoacusia se utilizó la clasificación establecida por el Comité de Audición y Equilibrio de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Oftalmología, la --cual especifica en base a tres frecuencias básicas: 500, 1000, y 2000 Hertz en: Hipoacusia Superficial: de 20 a 34 decibeles de pérdida; Moderada: de 35 a 54 dB, Severa: de 55 a 74 dB; - Profunda: más de 75 dB.

Para los síntomas de vértigo y acúfeno se utilizó el sistema convencional de cruces, tratanto de objetivizar - los síntomas de la siguiente manera: +++: Intenso (Vertigo: incapacitante que impide el desarrollo de la actividad normal del individuo. Acúfeno: intenso, constante que dificulta las actividades y el sueño.) ++: Moderado, (Vértigo: cuya intensidad dificulta la deambulaci3n la cual se efectúa con asistencia pero que no altera las actividades en posici3n fija. Acu-

fenos: constante, que no altera las actividades ni el sueño pero que se percibe durante la vigilia. +: Leve, (Vértigo: únicamente sensación de ligera inestabilidad que no impide la deambulaci3n ni las actividades. Acúfeno: que únicamente es percibido por el paciente en situaciones de silencio). 0: Ausente: ausencia de la sintomatología estudiada.

Se formaron tres grupos de pacientes integrados -- por 20 cada uno seleccionados al azar del grupo total, para integrar tres grupos clasificados de la siguiente manera: un grupo problema y dos grupos testigo.

El grupo problema fué manejado de la siguiente manera: a estos pacientes les fué administrado, Sulfato Acido de Histamina vía subcutanea, utilizando jeringa de Insulina y un preparado de Histamina al 1:1000 es decir que un gramo de Histamina base, se encuentra diluida en 1000 c.c. de Soluci3n salina, mezcla de la cual se tom3 3.5 c.c. y se le aadi3 - 6.5 c.c. de soluci3n de Evans (Sol. salina y Fenol al 0.4%) - como conservador, por lo que cada c.c. contuvo 1 mgr. de Histamina.

Se efectuaron aplicaciones sucesivamente ascendentes de d3cima de ml. de la jeringa de 40 unidades, correspondiendo a cada 4 unidades una d3cima de ml., hasta completar - 1 ml. al termino de la aplicaci3n completa o sea 40 unidades totales.

El parámetro para la determinaci3n de la dosis para cada paciente fué clínica de acuerdo a la presencia de roncha de mas de 1 cm. de diámetro en el sitio de la aplicaci3n, presencia de reacciones secundarias del medicamento como sa-

bor a cobre en la boca, enrojecimiento facial, cefalea, e hipotensión. Durante la realización del trabajo no se presentaron reacciones secundarias de consideración que hubieran podido limitar las dosis que finalmente fueron uniformes para todo el grupo. La aplicación se efectuó vía subcutánea en la cara superoexterna, tercio medio del antebrazo dos veces por semana, durante 20 semanas.

Al primer grupo testigo, integrado por otros 20 pacientes, seleccionados en la misma forma que los anteriores, les fué administrado el tratamiento más difundido en nuestro servicio, que consistió en: Diazepam 5 mgs. vía oral cada 24 horas; Difenidol 25 mgs. cada 8 horas vía oral; Nilhidrina -- 6 mgs. vía oral cada 8 horas; Acetazolamida 125 mgs. vía oral cada 24 horas, así como dieta hiposódica. Esta medicación se sostuvo también durante 20 semanas, fueron revisados los pacientes cada 15 días. Durante el trabajo también en este grupo las reacciones secundarias fueron mínimas. reportándose -- somnolencia, parestesias e hipotensión.

El segundo grupo testigo, fué integrado por otros 20 pacientes con las mismas características que los anteriores, a este grupo unicamente le fué administrado un placebo, fueron entrevistados cada 15 días, durante las 20 semanas de duración del trabajo.

Estos tres grupos fueron revisados integralmente -- al inicio del estudio para recabar su estado inicial en nuestra cédula de recolección de datos, la cual también fué utilizada para anotar otra valoración final a las 20 semanas de -- tratamiento. Los resultados fueron sometidos a Análisis Estadístico, con el propósito de conocer los beneficios de ambas

terapéuticas sobre la tríada sintomatológica que caracteriza al padecimiento que nos ocupa: hipoacusia fluctuante, vértigo y acúfeno.

RESULTADOS

GRUPO PROBLEMA

Tabla comparativa de la fluctuación de la hipoacusia, antes y después del tratamiento. Se puede observar que la pérdida en Decibeles (dB), fué menor al final del tratamiento. El valor medio final es menor que el inicial para ambos oídos.

Valoración inicial:

Oído derecho		Oído izquierdo	
Pérdida de dB	Frecuencia	Pérdida de dB	Frecuencia
20	1	15	2
25	2	25	2
30	2	30	6
35	2	35	1
40	3	40	1
45	2	45	1
60	2	50	3
65	1	65	1
70	1	0	3
0	4		
Total de pacientes:	20	Total de pacientes:	20
Valor medio de la pérdida:	33.25	Valor medio de pérdida:	29.75

Valoración final:

Oído derecho		Oído izquierdo	
Pérdida de dB	Frecuencia	Pérdida de dB	Frecuencia
10	2	10	3
20	5	20	2
30	1	30	4
40	2	35	1
45	2	40	3
50	1	65	1
60	1	0	6
70	1		
0	5		
Total de pacientes:	20	Total de pacientes:	20
Valor medio de pérdida:	23.25	Valor medio de pérdidas:	20.5

GRUPO TESTIGO I

En este grupo también fué menor la hipoacusia al final del tratamiento. Se observó menor pérdida de decibeles (dB) en la audición durante la valoración final.

Valoración inicial:

Oído derecho		Oído izquierdo	
Pérdida de dB	Frecuencia	Pérdida de dB	Frecuencia
10	1	15	3
15	1	20	2
20	1	30	4
25	2	35	1
30	1	40	1
35	3	45	2
40	3	50	3
45	1	65	1
60	2	0	3
65	1	Total de pacientes	20
0	4	Valor medio de pérdida:	29.25
Total de pacientes:	20		
Valor medio de pérdida:	29.0		

Valoración final:

Oído derecho		Oído izquierdo	
Pérdida de dB	Frecuencia	Pérdida de dB	Frecuencia
10	2	10	4
15	1	15	1
20	1	20	2
30	2	30	1
35	1	35	1
40	1	45	1
45	2	60	4
60	1	65	1
65	1	0	5
70	1	Total de pacientes:	20
0	7	Valor medio de pérdida:	25.5
Total de pacientes:	20		
Valor medio de pérdida:	23.75		

GRUPO TESTIGO II

En este grupo practicamente se observó cambios en la hipoacusia, ya que la diferencia entre los valores medios iniciales y finales no fué significativa.

Valoración inicial:

Oído derecho		Oído izquierdo	
Pérdida de dB	Frecuencia	Pérdida de dB	Frecuencia
15	2	20	2
20	3	25	1
30	3	30	1
40	4	35	2
45	1	40	1
50	2	45	3
60	1	50	2
75	1	55	1
0	3	65	2
		0	5
Total de pacientes: 20		Total de pacientes: 20	
Valor medio de pérdida: 31.5		Valor medio de pérdida: 31.25	

Valoración final.

Oído derecho		Oído izquierdo	
Pérdida de dB	Frecuencia	Pérdida de dB	Frecuencia
10	2	10	1
30	2	20	5
40	3	35	1
45	2	45	2
50	2	50	2
60	1	60	2
75	2	65	2
0	6	0	5
Total de pacientes: 20		Total de pacientes: 20	
Valor medio de pérdida: 30.0		Valor medio de pérdidas: 29.25	

CAPTACION FONEMICA.-

Se calculó el valor medio ponderado de la cantidad compuesta por el número de dB y el porcentaje de captación, encontrando disminución de este valor al final del tratamiento, indicando la menor cantidad de decibeles que se requirieron al final -- del tratamiento para llevar al oído en estudio al nivel óptimo de captación que la lesión le permite.

Grupo Problema.-

Valoración inicial:

Oído derecho 30.7%

Oído izquierdo 28.7%

Valoración final:

Oído derecho 26.2%

Oído izquierdo 27.1%

Grupo Testigo I.-

Valoración inicial:

Oído derecho 25.8%

Oído izquierdo 30.32%

Valoración final:

Oído derecho 23.75%

Oído izquierdo 27.37%

Grupo Testigo II.-

Valoración inicial:

Oído derecho 29.6%

Oído izquierdo 26.7%

Valoración final:

Oído derecho 27.0

Oído izquierdo 24.65%

Aún en el grupo Testigo II al que le fué administrado un Placebo se observó disminución del valor medio ponderado, confirmando con esto la naturaleza fluctuante del padecimiento, condición fisiopatológica expuesta en las secciones preliminares de este trabajo.

Valor medio de decibeles utilizados para la determinación de la Captación Fonémica al inicio y al final del trabajo.

Grupo Problema.-

Valoración inicial:

Oído derecho 40.0

Oído izquierdo 37.0

Valoración final:

Oído derecho 36.5

Oído izquierdo 34.5

Grupo Testigo I.-

Valoración inicial:

Oído derecho 32.5

Oído izquierdo

Valoración final:

Oído derecho 30.0

Oído izquierdo 33.75

Grupo Testigo II.-

Valoración inicial:

Oído derecho 37.5

Oído izquierdo 34.0

Valoración final:

Oído derecho 36.0

Oído izquierdo 33.0

Tablas comparativas de la evolución de los síntomas Vértigo e Hipoacusia, antes y después del tratamiento en los tres grupos de pacientes. El vértigo fué el síntoma que mejor evolución y fué el más incapacitante al inicio del trabajo.

GRUPO PROBLEMA.-

ACUFENO.

Oído derecho	inicial	final	Oído izquierdo	Inicial	Final
Intenso	13	10	Intenso	11	8
Moderado	2	5	Moderado	6	5
Leve	1	1	Leve	0	4
Ausente	4	4	Ausente	3	3
Total de pacientes:	20	20	Total de pacientes:	20	20

VERTIGO.

	inicial	final
Intenso	20	1
Moderado	0	4
Leve	0	0
Ausente	0	15

GRUPO TESTIGO I.-

ACUFENO.

Oído derecho	inicial	final	Oído izquierdo	Inicial	Final
Intenso	9	8	Intenso	11	9
Moderado	4	5	Moderado	2	5
Leve	3	1	Leve	4	3
Ausente	4	6	Ausente	3	3
Total de pacientes:	20	20	Total de pacientes:	20	20

VERTIGO.

	inicial	final
Intenso	20	3
Moderado	0	3
Leve	0	2
Ausente	0	12
Total de pacientes:	20	20

GRUPO TESTIGO II.-

ACUFENO

Oído derecho	inicial	final	Oído izquierdo	inicial	final
Intenso	13	13	Intenso	12	12
Moderado	4	1	Moderado	0	1
Leve	0	3	Leve	3	2
Ausente	3	3	Ausente	5	5
Total de Pacientes:	20	20	Total de pacientes:	20	20

VERTIGO.

	inicial	final
Intenso	20	11
Moderado	0	2
Leve	0	4
Ausente	0	3
Total de pacientes:	20	20

Se expone en las siguientes tablas, el efecto de las terapéuticas instituidas en los tres grupos de pacientes, sobre el síntoma vértigo, tomando en cuenta unicamente su persistencia o desaparición, sin considerar su intensidad. Se hace incapié en el análisis de este síntoma por ser la manifestación del padecimiento que con mayor magnitud incapacita al paciente de sus labores cotidianas.

GRUPO PROBLEMA

VERTIGO

	Inicial	Final
Intenso	20-100%	1-15%
Moderado	0-0%	4-20%
Leve	0-0%	0-0%
Ausente	0-0%	15-75%
Total:	20-100%	20-100%

GRUPO TESTIGO I

VERTIGO

	inicial	Final
Intenso	20-100%	3-15%
Moderado	0-0%	3-15%
Leve	0-0%	2-10%
Ausente	0-0%	12-60%
Total:	20-100%	20-100%

GRUPO TESTIGO II

VERTIGO

	inicial	final
Intenso	20-100%	11-55%
Moderado	0-0%	2-10%
Leve	0-0%	4-20%
Ausente	0-0%	3-15%
Total:	20-100%	20-100%

A continuación las siguientes tablas, exponen la interrelación de resultados de los tres grupo de pacientes, en relación a la presencia o ausencia de los síntomas: vértigo e hipoacusia, expresando sus porcentajes al inicio y al final del tratamiento. El acúfeno únicamente presentó modificaciones en su intensidad y no desapareció en ninguno de los pacientes.

VERTIGO.-

	Inicial	Final
Grupo Problema	20-100%	5-15%
Grupo Testigo I	20-100%	8-40%
Grupo Testigo II	20-100%	17-85%

ACUFENO.-

	Inicial	Final
Grupo Problema	20-100%	20-100%
Grupo Testigo I	20-100%	20-100%
Grupo Testigo II	20-100%	20-100%

CONCLUSIONES

- 1.- El síntoma principal de Hydrops Endolinfático Primario, es el vértigo; sin embargo en las valoraciones de tratamiento médico de la entidad, no deben descuidarse los otros dos, como son la hipoacusia y el Acúfeno que también son importantes y forman parte del padecimiento.
- 2.- La afección la mayor parte de las veces es bilateral, pero debemos tomar en cuenta que predomina en uno de los dos -- oídos y el menos afectado puede aparecer como normal, tanto en la valoración audiológica tonal, como en la respuesta laberíntica, en el curso del padecimiento.
- 3.- El oído no afectado, muy a menudo muestra en valoraciones audiológicas repetidas, alguna forma de alteración auditiva incipiente, corroborando que muchos pacientes considerados como de afección unilateral clínicamente, en realidad son bilaterales.
- 4.- El tratamiento a base de Histamina en el grupo de pacientes estudiados controló el vértigo en forma efectiva en la mayoría, en otros casos lo volvió tolerable, reportando cifras globales de mejoría importante. El Acúfeno no sufrió cambios importantes, modificandose unicamente en su intensidad, pero no desapareció en ninguno de los pacientes de la serie estudiada.

Con respecto a la Hipoacusia, se comprobó que ésta es --- fluctuante ya que la mayoría de los pacientes evolucionó hacia la mejoría auditiva.

Por lo cual concluimos que aún en etapas avanzadas del padecimiento la mejoría del vértigo y umbrales tonales y posiblemente del acúfeno, es probable con el tratamiento empleado en el grupo problema.

- 5.- La Logoaudiometría presentó mejoría importante en los oídos estudiados en nuestra serie.
- 6.- El tratamiento médico a base de Histamina puede ofrecer -- una alternativa a otros tratamientos que no hayan sido eficaces en pacientes ya tratados, sin querer dejar por ello la impresión de que es la panacea o que debe sustituirlos.
- 7.- El grupo que fué tratado con Histamina reportó que de alguna forma el medicamento actuó deteniendo la evolución hacia el deterioro paulatino de la función integral del oído tanto auditiva como vestibular.
- 8.- La Enfermedad de Meniere sigue siendo un padecimiento crónico, de curso benigno, en el cual a su etiología no bien dilucidada, se añade la presencia del factor de hiperlabilidad individual al estado de stress.
- 9.- Se ha comprobado que en el estado de stress, a nivel de -- los lechos de la microcirculación se crea una sobreproducción de Histamina de neoformación (inducida) más allá de -- los límites necesarios para mantener la homeostasis de la misma.
- 10.- El término de Enfermedad de Meniere, aunque se debe a su -- ilustre descubridor Próspero Meniere (1816), debería ser --

substituido por el de Hydrops Endolinfático primario, ya que éste describe realmente su etiopatogénesis aún en discusión, evitando confusiones y ambigüedades en el manejo del mismo.

Todos los estudios sobre este padecimiento, como lo mencionan en sus publicaciones otros autores, presentan una gran dificultad en la valoración de los resultados en lo que respecta a su tratamiento debido a la naturaleza del curso del padecimiento, por lo cual estamos conscientes de que éste estudio no puede librarse de lo anteriormente expuesto, sin embargo ofrece un punto de partida y asienta precedentes para que generaciones posteriores continúen y de ser posible con el mismo grupo de pacientes el seguimiento del curso de la enfermedad a largo plazo, que es lo que realmente podrá brindarnos un concepto más claro sobre la validez del efecto de un determinado tratamiento.

Asimismo los resultados encontrados en este estudio preliminar en pacientes con diagnóstico de Hydrops Endolinfático Primario, hacen considerar necesario e importante el aumento de la casuística estudiada con el objeto de otorgarle al mismo, una significancia estadística mayor.

Creemos que aunque este es un estudio preliminar, en cuanto al número de casos estudiados la evidencia de los resultados obtenidos en los casos estudiados, estimula para continuar con estudios posteriores sobre el mismo.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Godlowski z.z. The pathophysiology of fluctuant hearing - loss. Otolaryngol, Clin. North Am. 1975 jun;8(2): 375-83.
- 2.- Clemis J.D. Allergy as a cause of fluctuant hearing loss. Otolaryngol. Clin. North Am. 1975 Jun;8 (2):405-16.
- 3.- Clemis J.D. Cocheovestibular disorders and allergy. Otolaryngol. Clin. North Am. 1974 Oct.;7(3):757-80.
- 4.- Anason, B.J.: Endolymphatic Hydrops. Anatomic Aspects. Arch. Otolaryngol. 89:96-110, 1969.
- 5.- Anson, B.J. y cols: The developmental and Adult Anatomy of the Membranous And osseous Labyrinths And of the Otic Capsule. WB Saunders Co. p.p. 273-304, 1968.
- 6.- Adams D.A. And Wilmot T.J. Meniere Disease: Long Term - Results of Sympathectomy. The Journal Of Laryngology And Otolology. Vol. 96 p.p. 705-710 August 1982.
- 7.- Bahgt M.S. And Shenoi P.M. Labyrinthine Vasodilators. Arch Of Otolaryngology, 97, 365. 1973.

- 8.- Belal, A. And Ylikoski, J. Pathologic Significance Of Meniere Symptom Complex. A Histopathological And Electro Microscopic Study. Am. J. Otolaryngology. 1:275-284, 1980
- 9.- Cable H.R. And cols. The summing Potential In Ultrasonic Labyrinthectomy For Meniere Disorders. Journal of Laryngology And Otology. Vol. 95: p.p. 915-923, 1981.
- 10.- Derlaci, D.L.: The Medical Treatment of Meniere Disorders Journal Of Laryngology And Otology. Vol. 76 p.p. 519-529, 1968.
- 11.- Fraysse And Cols.: Meniere Disease And Endolymphatic - Hydrops. Ann Otol, Rhinol, Laryngol, 89: Suppl. 76, 1980
- 12.- Golding-Wood P.H. Water And Salt Balance in Meniere Disease. Laryngol Otol, Journal, 74:480-488, 1960.
- 13.- Hallberg, O.E., And Horton, B.T.: Nerve Defness: Treatment By The Intravenous Administration of Histamina. Proc. -- Staff Meet. Mayo Clin, 22: 145-149, 1947.
- 14.- Hinchcliffe, R. Emotions as a Precipitating Factor in Meniere Disease. J. Laryng. 81:471, 477, 661. 1967.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 15.- Hallpicke C.S. Cairns H. Observations on The Pathology of Meniere Syndrome. Proc. R. Soc. Med. 31: 1317-1336, 1938.
- 16.- Hansel F.K.: Treatment of Certain Specific Types of -- Headache With Histamine. Ann Otol. Rhinol. Laryngol. 56: 152-160, 1947.
- 17.- Hilding D. Wersall J. Cholinesterase and Its Relation. Acta Otolaryngol 55: 205-221, 1962.
- 18.- Hilger J.A. And Goltz N.F. Some Aspects of Inner Earther py. The Laryngoscope, 61:697-717, 1951.
- 19.- Hodge, R.A. Brookes G.B. y Cols. The Immediate Effects - of Acetazolamide in Meniere Disease. Journal of Laryngo logy and Otology. Vol. 96 p.p. 57-72, 1982.
- 20.- Jonkees, L.B.W. Some Remarks on the Patient suffering from Meniere Disease. Trans.Am. Acad. Ophthalmol. Otola ryngol. 75: 374-78. 1971.
- 21.- Jackson Gary C. And. Cols. Medical Management of Meniere Disease. Ann. Otol. 90:142-147, 1981.

- 22.- Kimura R.S. Schuknecht H.F. Membranous Hydrops in the Inner Ear of the Guinea pigs. after obliteration of the Endolymphatic Sac. Pract. Otorhinaryngol. 27: 343-354, 1965.
- 23.- Krajeewska J.M. Maslinski C. Plasma Diamine Oxidase - Activity after singler or Chronic Administration of - Histamine. Eur. J. Pharmacol. 7: 300-306, 1969.
- 24.- Konishi, and Cols. Acta Otolaryngologica, 62 393. 1966.
- 25.- López Ríos, G. Diangóstico Clínico Funcional. Anales de la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología; Vol.XXIII, No. 4: 90-94; Agosto, 1978.
- 26.- Cody R. Thane, M.D.; Kern B. Eugene, M.D.; Pearson W. Bruce, Diseases of the Ears, Nose an Troat. Mayo Founda tion, Year Book Medical Publishers. p.p. 18-19. 1981.
- 27.- Nomura Y. Observations on the Microcirculation of the Cochlea. Ann Experimental study; Ann Otol. Rhinol. Laryngol. 70: 1037-1054, 1961.

- 28.- Naftalin L. The Medical Treatment of fluctuant Hearing Loss.
Otolaryngol. Clin. North Am. 8: 475-482, 1975.
- 29.- Paparella M.M. And Goycolea M. Panel on Meniere Disease.
Endolymphatic Sac. enhancement surgery for Meniere Disease
Ann Otol. 90: 615-617, 1981.
- 30.- Proctor, Bruce; Proctor Conrad, M.D. Metabolic Management
of Meniere Disease. Ann. Otol. 90: 610-617, 1970.
- 31.- Rinkel H.J. Inhalant Allergy: The Coseasonal Application
of Serial Dilution Testing. Ann. Allerg. 7: 645-693, 1949
- 32.- Reilly M.A., Schayer R.W. In vivo Studies on Histamine -
Catabolism And Its Inhibition, Br. J. Pharmacol. 38:478-
489-1970.
- 33.- Rocha e Silva M. Histamine: Chemistry, Metabolism And
Physiological And Pharmacological Actions: Handbuch der
Experimentellen Pharmakologie Vol. 19 p.p. 1-39, 1978.
- 34.- Sieghart W. y Cols. Calcium dependent protein phosphori-
lation during secretions by exocytosis in the mast cell.
Nature, 275, 329-331, 1978.

- 35.- Staszewska y Cols. The release of the Catecholamines - from the adrenal medulla by Histamine. Br. J. Pharmacol, 25: 728-742, 1965.
- 36.- Seymour, J.L. And Tappin J.W. Some aspects of the Sympathetic Nervous System in relation to the inner ear. Acta Otolaryngol, 43: 618-635, 1953.
- 37.- Shea J.J. y Cols. Management of Fluctuant Hearing Loss. Arch. Otolaryngology. Vol. 97: 118-124, 1973.
- 38.- Shambaug G.E., Clemis J. Arenberg I. Endolymphatic Duct And Sac. in Meniere Disease. Surgical and Histopathological - observations. Arch. Otolaryngol. 89: 816-825, 1969.
- 39.- Simonton J.M. Meniere Disease Ant the Medical Treatment of Vertigo. Mayo Clinic. Proc. 44: 81-84, 1969.
- 40.- Schayer R.W. Evidence That Induced Histamine is an Intrinsic Regulator of the Microcirculation System. Am. J. Physiol. 202: 66-72, 1962.
- 41.- Shaia, T.T. And Sheehy J.L. Sudden Sensori Neural Hearing Impairment A Report Od 1, 220 Cases. Laryngoscope, 1975.

- 42.- Shannaugh And Glasscock. Saunders Third Edition. Surgical Treatment of Endolymphatic Hydrops Chapter 21, 1980.
- 43.- Sheehy J.L. Vasodilators Therapy in Sensory Neural Hearing Loss. Laryngoscope. 70, 885-914, 1960.
- 44.- Siirala, U. And Gelhar, K. Further Studies on the Relationship Between Meniere Phychosomatic Constitution And Stress Acta Otolaryngol. 70.2:142-147, 1970.
- 45.- Simmons F.B. Sudden Idiopathic Sensor-Neural Hering Loss: Some Observations. Laryngoscope, 83: 1221-1227, 1973.
- 46.- Snow J.B. Jr. And Suga F. Labyrinthine Vasodilators. Arch. Of Otolaryngol. 97: 365-370, 1973.
- 47.- Spending G. Linchtensteiger W. The Adrenergic Innervations of the Labyrinth. Acta Otolaryngol. 61: 423-434, 1966.
- 48.- Shambaugh And Glasscock. Surgery of the Ear. Third Edition Saunders p.p. 577-578-559-56-565. 1980.
- 49.- Terayma Y., Holtz E., Beck C. Adrenergic Innervation of

- the Labyrinth. Acta Otolaryngol. 61:423-534, 1966.
- 50.- Torok N. Old and New in Meniere Disease. Laryngoscope 87: 1870-1877, 1977.
- 51.- Torok N. Etiology As Guide in the Management of Meniere Disease. Laryngoscope 92: 337-338, 1982.
- 52.- Wilson W.H. Intravenous And Optimum Dosage Histamine -- Therapy in Meniere Disease. Arch.Otolaryngol. 97: 139-141. 1973.
- 53.- Wilmont T.J. Meniere Disorder, a Review. Clinical Otolaryngology. 4: 131-143, 1979.
- 54.- Watson C.G. y Cols. Psychosomatic Aspect of Meniere -- Disease. Arch. Otolaryngol. 86:543. 1967.
- 55.- William H.S. Symposium on ear Diseases. Sudden Deafness And its several Treatments. Laryngoscope, 82: 1206-1313, 1972.
- 56.- Zwefach B.W. Am. J. Med. 23: 684, 1957.