

## Bases fisiopatológicas del tratamiento del *tinnitus* neurosensorial: Rol del sistema auditivo eferente

### Physiopathological bases of subjective *tinnitus* treatment: Role of the efferent auditory system

Dr. Alejandro Peña M<sup>1</sup>.

#### RESUMEN

*El tinnitus neurosensorial o acúfenos es actualmente un problema de difícil solución para el especialista. Los actuales conocimientos han permitido diferenciar el acúfeno periférico del acúfeno central, constituyendo este último, la gran mayoría. El acúfenos se origina por un desbalance GABA-glutamato del sistema auditivo aferente, que se manifiesta finalmente por un reordenamiento neuronal de la corteza auditiva primaria, provocado por la excitotoxicidad del glutamato y por la neuroplasticidad del SNS, originándose así, una "epilepsia auditiva"*

*Este desbalance de los neurotransmisores de la vía auditiva aferente, tendría su origen en una disfunción del sistema auditivo eferente, que se inicia por un daño de las células ciliadas externas que regulan la tonicidad de la membrana basilar lo que se traduce en una liberación excesiva de glutamato (excitatorio) por las células ciliadas internas, a lo cual se une liberación patológica postsináptica periférica de dinorfina a través del fascículo eferente olivococlear lateral la que potencia los receptores glutámicos postsinápticos NMDA.*

*Las alternativas terapéuticas, además de las técnicas de habituación, serían principalmente dos: una, corregir farmacológicamente el desbalance GABA-glutamato, para lo cual se cuenta actualmente con algunos fármacos que podrían en algunos casos, modificar este desbalance, y dos actuar directamente sobre el foco auditivo hiperactivo cortical, inhibiendo su actividad a través de estímulos eléctricos. Sin embargo, los conocimientos actuales, no permiten una solución adecuada a la mayoría de los pacientes aquejados de acúfenos.*

**Palabras clave:** *Tinnitus neurosensorial, tratamiento, acúfenos tratamiento, neurotransmisores vía auditiva, sistema auditivo eferente*

#### ABSTRACT

*Tinnitus is, at present, a problem of difficult solution for the ENT specialist. Current knowledge makes easier to discern peripheral from central tinnitus, with the latter being by far more common.*

---

<sup>1</sup> Médico Otorrinolaringólogo, Talca.

*Tinnitus is triggered by a GABA-glutamate imbalance of the afferent auditory system. As a consequence of this, a neuronal reorganization of the auditory cerebral cortex takes place, by neural plasticity secondary to glutamate excitotoxicity, resulting thus in an "auditory epilepsy".*

*This imbalance could originate in a dysfunction of the efferent auditory system, which could be caused by damage of the outer hair cells that regulate basilar membrane movement. This would result in excessive glutamate release by the inner hair cells. In addition, there is a pathological dynorphin post-synaptic peripheral release, through the olivocochlear lateral efferent fibers; which could lead to an enhancement of NMDA receptor-mediated synaptic transmission.*

*In addition to habituation techniques, therapeutic choices could be: a) to pharmacologically correct the GABA-glutamate imbalance. At present, there are some drugs that might modify, in some cases, this imbalance; b) to act directly over the cortical hyperactive auditory locus by means of electrical stimuli, thus inhibiting its activity. However, our current knowledge on this topic does not provide a suitable solution for most patients suffering from tinnitus.*

**Key words:** *Tinnitus treatment, neurotransmitters in auditory pathways, efferent auditory system.*

## INTRODUCCIÓN

El *tinnitus* neurosensorial o más correctamente acúfenos, pues *tinnitus aurium* significa en latín sólo campanileo de oídos, en cambio acúfenos, significa en griego escuchar fantasmas o apariciones, continúa siendo para el otorrinolaringólogo un desafío en lo que se refiere a su diagnóstico etiológico, fisiopatología y tratamiento.

Se estima que el 15% de la población adulta lo experimenta, cifra que se eleva al 25% en los mayores de 60 años; felizmente este síntoma sólo para 25% sería motivo de preocupación, y para el 5% constituiría un problema grave, y motivo de múltiples consultas al especialista<sup>1,2</sup>. Los estudios electrofisiológicos y la imagenología, han permitido diferenciar dos tipos de *tinnitus* neurosensorial: el periférico, de semanas o meses de evolución, y el central o crónico de meses o años de evolución, representando este último más del 95% de todos los casos de los acúfenos; precisamente estos nuevos conocimientos han permitido definir al *tinnitus* neurosensorial de la siguiente manera: "Falsa sensación auditiva sin mediar un estímulo acústico externo, originada por una desinhibición cortical y subcortical, como consecuencias de una interferencia anormal y prolongada, del proceso excitatorio-inhibitorio de los neurotransmisores de la vía auditiva aferente (excesiva liberación de

glutamato), y que finalmente, conduce a una reorganización neuronal de la corteza auditiva primaria por fenómenos de neuroplasticidad, debido a una injuria del receptor periférico, análogo al llamado miembro fantasma doloroso"<sup>3-5</sup>.

Tres son los problemas con los que se enfrenta el otorrinolaringólogo ante un paciente con acúfenos.

1°. Determinar la etiología del síntoma, a este respecto se estima que en el 40% de los pacientes no es posible determinar con certeza la causa primaria. Dentro de las causas conocidas, todos los investigadores coinciden en que el ruido ocupa el primer lugar sea como trauma acústico crónico, trauma acústico agudo o la llamada socio-hipoacusia producto de la vida en ciudades, con exposición permanente a ruidos de motores, bocinazos, explosiones, música a alto volumen etc.<sup>6</sup>.

Existe además otro listado de numerosas causas en las que destacaría por su frecuencia la presbiacusia (Tabla 1)<sup>7</sup>.

2°. El segundo problema es poder evaluar y en lo posible objetivar el síntoma; para ello se dispone actualmente de tres medios:

- a) Los métodos psicoacústicos, que permiten, primero: identificar la frecuencia o tonalidad del acúfenos, que generalmente es aguda y que mayoritariamente, no corresponde a un tono único, sino que más frecuentemente a un ruido

**Tabla 1. Etiologías probables y más frecuentes de *tinnitus* neurosensoriales o acúfenos**

1.	Ruidos: Trauma acústico crónico, trauma acústico agudo, socio-hipoacusia
2.	Presbiacusia.
3.	Hidrops endolinfático.
4.	Sordera Súbita: ¿viral?, ¿vascular?
5.	Ototoxicidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Antibióticos: aminoglicósidos, eritromicina endovenosa, etc .</li> <li>b) AAS, AINES, quinina</li> <li>c) Diuréticos: furosemida, ácido etacrínico</li> <li>d) Quimioterápicos: cisplatino, etc.</li> </ul>
6.	Otoesclerosis laberintizada
7.	Otitis Media Crónica laberintizada.
8.	Tumores ángulo ponto-cerebeloso: Neurinomas de 8° par, etc.
9.	¿Insuficiencia vascular crónica AAI?
10.	Disacusias metabólicas o sistémicas: hipertensión arterial, dislipidemias, etc
11.	Hipertiroidismo
12.	¿Compresión Vascular Nervio Auditivo?

similar al de banda estrecha. Segundo: permiten medir la intensidad de éste, el cual presenta dos peculiaridades, una que raramente excede los 15 dB HL del umbral auditivo del paciente y dos, que los pacientes son muy exactos en precisar su intensidad en repetidos exámenes sin equivocarse. Tercero: permiten medir el Nivel Mínimo de Enmascaramiento (NME), el cual es útil de conocer cuando se planea una terapia de enmascaramiento sea con audífonos o enmascaradores (especialmente cuando este NME, no excede por más de 10 dB HL a la intensidad del acúfenos experimentado por el paciente y cuarto: permiten medir la Inhibición Residual la cual si es 100% positiva por más de un minuto, es también un buen índice de la utilidad para el uso de enmascaradores o de

audífonos o de las llamadas terapias de reentrenamientos del *tinnitus* (TRT), de Jastreboff<sup>7,8</sup>.

- b) Los llamados métodos psico-emocionales: posiblemente son más importantes que las mediciones acústicas, dado el impacto psicológico que en algunos pacientes provoca el acúfenos. De estos métodos el más conocido en la literatura científica es el *Tinnitus Handicap Inventory*, descrito por Newman<sup>9</sup>, que permite además, evaluar la incapacidad que este síntoma provoca (Tabla 2)<sup>10</sup>.
- c) Imagenología. El estudio funcional imagenológico ha abierto nuevos caminos en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos del acúfenos y en el diagnóstico y tratamiento de éste<sup>11-15</sup>.

**Tabla 2. Evaluación psicoemocional del *tinnitus* según guía de graduación de severidad del *tinnitus* de McCombe (2001)**

a)	<i>Tinnitus Handicap Inventory</i> : THI de Newman Estudio de los Factores: Funcional, Emocional, y Catastrófico del <i>Tinnitus</i> con puntajes de 0 a 100.
b)	Calidad de Vida: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 1: 0 a 16, muy leve</li> <li>Grado 2: 18 a 36, leve</li> <li>Grado 3: 38 a 56, moderado</li> <li>Grado 4: 58 a 76, severo.</li> <li>Grado 5: 78 a 100, catastrófico.</li> </ul>

Dichos exámenes han permitido pesquisar o detectar en aquellos pacientes aquejados del síntoma, niveles anormalmente elevados de actividad neuronal o de hiperactividad en áreas centrales, particularmente corteza auditiva primaria, cuerpo geniculado medial y colículo inferior, además de áreas asociativas relacionadas con las emociones, en especial, el sistema límbico, (que engloba el área prefrontal, amígdala e hipocampo) y que explicaría el grave impacto psico-emocional que el síntoma provocaría en algunos pacientes.

Estos hallazgos, han permitido también diferenciar el *tinnitus* central o crónico del periférico, además de facilitar los estudios en animales, sin necesidad de recurrir a las difíciles técnicas de reflejos condicionados.

Los procedimientos funcionales imagenológicos de uso actual para el estudio del acúfenos son: la resonancia magnética funcional (fMR), que mide flujos sanguíneos y niveles de oxigenación de la sangre, la tomografía por emisión de positrones (PET), y las más antigua y conocida tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT), requiriendo estos dos últimos del uso de radioisótopos, fluorodesoxiglucosa para el PET y tecnecio para el SPECT.

3°. El tercer problema que debe plantearse el especialista ante un paciente con acúfenos, es proponerle una terapia adecuada con el propósito de eliminar o atenuar el síntoma o bien habituarlo a éste, siendo para ello necesario tener un conocimiento adecuado y actualizado de la fisiopatología del síntoma.

Sobre el tratamiento del acúfenos, la información disponible es abundantísima, al respecto y a manera anecdótica, si a través de Internet, se busca en Google, digitando las palabras *tinnitus treatment* se encontrarán 1.560.000 páginas con opciones para el tratamiento del síntoma, frente a esta abrumadora oferta terapéutica, nuestra razón nos hace sospechar, que para muchos de los pacientes que sufren de *tinnitus* neurosensorial o acúfenos, la solución a su síntoma está aún lejana, y que es necesario para ello poseer un conocimiento actualizado.

#### FISIOPATOLOGÍA DEL *TINNITUS* NEUROSENSORIAL

Existe unánime consenso entre los investigadores que el acúfenos se produce por un desbalance

GABA-glutamato del sistema auditivo aferente con un predominio excitatorio por excesiva liberación de glutamato, provocado esto, por diferentes noxas: trauma acústico, isquemia, ototoxicidad, etc.<sup>16</sup>.

Así como las etiologías del *tinnitus* neurosensorial pueden ser numerosas, también los mecanismos involucrados en este desbalance pueden ser varios; se piensa sin embargo, que posiblemente una disfunción del sistema auditivo eferente (SAE) tenga un rol muy importante en el origen de la mayoría de los acúfenos. Se sabe al respecto que la función del SAE, sería modular, proteger, regular e inhibir las respuestas de las células ciliadas internas del sistema auditivo aferente (SAA)<sup>17,18</sup>.

Este desbalance GABA-glutamato mediado por una disfunción del SAE, tendría dos causas, primero: una alteración funcional de las células ciliadas externas (CCE) parte importante, del sistema auditivo eferente, que son habitualmente las primeras que se dañan, y que con sus contracciones y elongaciones (electromotilidad) controladas por el fascículo olivococlear medial del SAE proveniente del Complejo Olivar Superior, gracias a un neurotransmisor, la acetil-colina, regulan la rigidez de la membrana basilar a través de las CCE. Precisamente este daño discordante entre las CCE y las CCI sería la génesis del *tinnitus*. Al fallar este mecanismo protector de las células ciliadas internas (CCI) se produciría una hiperexcitabilidad de éstas, con liberación excesiva de glutamato en sus sinapsis. Segundo: a consecuencias también de las noxas se liberaría en el espacio sináptico de las células ciliadas internas a través del fascículo amielínico olivococlear lateral del SAE (también originado en el Complejo Olivar Superior), un neurotransmisor, la dinorfina, Este neurotransmisor, potencia los receptores postsinápticos NMDA, que en general tienen poca representación en el SAA periférico, respecto a los receptores postsinápticos AMPA, aumentando así la hiperexcitabilidad del Sistema Auditivo Aferente y que se manifiesta clínicamente como un *tinnitus* periférico (teoría bioquímica)<sup>19-21</sup>.

De persistir este estímulo negativo de la noxa o bien, por ser ésta muy intensa, se produce la llamada excito-neurotoxicidad del glutamato que puede llevar a la destrucción de las células ciliadas internas con la consecuente hipoacusia neural y persistencia y cronicidad del *tinnitus*.

Esta hiperexcitabilidad por liberación excesiva de glutamato, se transmitiría por iguales mecanismos a la vía auditiva central aferente: cóliculo inferior, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva primaria, manifestándose en ese momento, clínicamente, como un *tinnitus* central funcional.

La excitotoxicidad central del glutamato, provoca también un daño neuronal central, originándose por fenómenos de la llamada neuroplasticidad<sup>22-25</sup>, un nuevo remapeo o reordenamiento neuronal cortical y subcortical, que se manifiesta como una hiperactividad sincronizada de la corteza auditiva con una disrritmia tálamo-cortical, lo que para algunos sería una verdadera epilepsia auditiva, produciéndose así el *tinnitus* neurosensorial central orgánico<sup>26,27</sup>.

## TRATAMIENTO DEL TINNITUS NEUROSENSORIAL

Respecto al tratamiento, es necesario aquí diferenciar el acúfenos periférico, habitualmente de corta evolución del acúfenos central; en el primero, y en algunas patologías específicas por ejemplo el trauma acústico agudo y la sordera súbita, han demostrado su utilidad los corticoides sea por vía oral a altas dosis, o local intratimpánico, con resultados significativamente mejores cuando se ha comparado con pacientes tratados con placebo. En cambio diferentes estudios han revelado que los corticoides intratimpánicos no tienen ninguna utilidad en los *tinnitus* centrales<sup>28</sup>.

Las opciones terapéuticas en los *tinnitus* centrales, pueden *grosso modo*, clasificarse en cinco grupos: terapias acústicas, terapias psicológicas, terapias quirúrgicas, terapias farmacológicas y terapias físicas.

1. Terapias acústicas: son todas terapias de habituación, en ellas es necesario conocer el nivel mínimo de enmascaramiento, si éste no es mayor de 10 dB HL respecto al nivel del *tinnitus* medido en el paciente, serán útiles los audífonos y los enmascaradores. Por su parte una respuesta positiva a la Inhibición Residual (inhibición total del *tinnitus* de más de un minuto después de aplicado un estímulo auditivo de 10 dB HL sobre el nivel mínimo de enmascaramiento), constituiría un buen índice pronóstico para iniciar la llamada terapia de reeducación del *tinnitus* de Jastreboff (TRT); esta

terapéutica de habituación gozó de mucha aceptación en EE.UU. hasta hace muy pocos años, pero actualmente se ha cuestionado su utilidad, más aún teniendo en consideración que es un procedimiento muy largo de 1 a 2 años, además de muy caro<sup>29-33</sup>.

2. Terapias psicológicas: son todas ellas también terapias de habituación, destinadas a que el paciente acepte la existencia del síntoma despojándolo de su componente emocional, entre ellas pueden citarse las técnicas cognitivas, de autohipnosis, y de *biofeedback*.

3. Terapias quirúrgicas: la primera y más antigua terapia propuesta fue la sección neuroquirúrgica de la rama coclear del nervio auditivo, con resultados muchas veces decepcionantes, pues la mayoría de los pacientes operados continuaban con su acúfenos, confirmándose así, la existencia de un *tinnitus* neurosensorial central. La otra alternativa propuesta y en uso actualmente en algunos países europeos es la llamada Descompresión Vascular del Nervio Auditivo<sup>34,35</sup>. Un grupo de neurocirujanos asegura que un número importante de los acúfenos, especialmente aquellos en que no se ha pesquisado con exactitud una lesión del órgano de Corti, obedecerían a una compresión vascular del nervio auditivo, por la arteria cerebelosa ántero-inferior o por algunas de sus ramas, homologándola así, a la posible etiología de la neuralgia del trigémino y proponen para ello, interponer una lámina de teflón, entre el nervio auditivo y la arteria, procedimiento a través del cual obtendrían una solución al *tinnitus*, con abolición o disminución de éste en el 60% de los casos operados.

Igual mecanismo compresivo, sería para algunos la causa del *tinnitus* en los neurinomas del 8º par, proponiéndose como posibles hipótesis las siguientes: acoplamiento efático de las fibras del nervio auditivo (verdadero cortocircuito por destrucción de las vainas mielínicas de las fibras del nervio), o disfunción coclear por isquemia o degradación bioquímica, o una disfunción del SAE por compresión de las fibras del nervio vestibular inferior, el cual va unido a los nervios eferentes, o bien por una reorganización cortical a consecuencias de la pérdida auditiva<sup>36</sup>.

4. Terapias farmacológicas: dentro de las numerosísimas terapias, son éstas, las farmacológicas con las cuales el otorrinolaringólogo

está más familiarizado. Los fármacos según su mecanismo de acción conocido o supuestamente conocida, se podrían clasificar en dos grupos principales, a) aquellos principalmente vasoactivos con acción secundaria en los neurotransmisores, de la vía auditiva aferente y/o eferente y b) aquellos que actúan fundamentalmente sobre los neurotransmisores de vía auditiva aferente y/o eferente, o indirectamente a través de otros neurotransmisores que pueden influir sobre los primeros.

a) Fármacos vasoactivos: tradicionalmente se han usado y se usan los fármacos vasoactivos (Tabla 3), con la esperanza de optimizar la irrigación del oído interno. Cabe sin embargo recordar que la circulación de la arteria auditiva interna o laberíntica es terminal sin colaterales o anastomosis con los vasos de la cápsula ótica, de tal manera que la acción de los fármacos vasoactivos sobre la cóclea una vez producida una obstrucción, es dudosa, y los resultados positivos sobre el *tinnitus* obtenidos en algunos pacientes con estos fármacos, posiblemente sean por su acción central, y explicarían la mejoría del acúfenos en un 20% a 30% de los pacientes tratados, al mejorar la microcirculación por acción directa vasodilatadora o al aumentar la flexibilidad de los eritrocitos. Varios de estos fármacos vasoactivos tienen también acción sobre los neurotransmisores, los ejemplos más conocidos son los de la cinarizina y flunarizina que inhiben la síntesis de la dopamina, pudiendo originar así un parkinsonismo, al usarlos por largo tiempo o en dosis muy altas, en pacientes mayores de 60 años<sup>1,35</sup>.

**Tabla 3. Fármacos principalmente vasoactivos o vasodilatadores con acción secundaria en neurotransmisores de vías aferente y/o eferente**

Gingko-Biloba
Codergocrina Mesilato
Buflomedil
Nimodipino
Flunarizina
Cinarizina
Nicergolina
Betahistina
Lomifilina–Dihidroergocristina
Pentoxifilina
¿Nitroglicerina?

Delucchi, publicó una experiencia original sobre la acción de la trinitrina o nitroglicerina sobre el hidrops endolinfático, como prueba diagnóstica de éste<sup>37</sup>. Sin embargo la acción de la trinitrina no se ejerce sobre las arterias sino que principalmente sobre la capa muscular de las vénulas, particularmente sobre la estría vascular, que al aumentar su volumen bajan transitoriamente la presión sobre la endolinfa. Igual acción sucede sobre las coronarias en que al dilatar las vénulas mejoran el retorno venoso, facilitando así la perfusión arterial del músculo cardíaco.

b) Fármacos con acción sobre los neurotransmisores de la vía auditiva aferente (Tabla 4).

El segundo grupo de fármacos con posible acción sobre el acúfenos, son aquellos que actúan preferentemente sobre los neurotransmisores de la vía auditiva aferente, regulando el desbalance GABA-glutamato, sea como: GABA-érgicos, o GABA-miméticos, o bloqueadores de los receptores postsinápticos NMDA del glutamato, o inhibidores de la liberación neuronal del glutamato, o bien indirectamente a través de otros neurotransmisores: dopamina, serotonina etc., inhibiendo también la hiperactividad neuronal auditiva central.

Hace ya muchos años, se descubrió que la lidocaína, un estabilizador de membranas, al ser inyectado por vía endovenosa suprimía casi totalmente el *tinnitus* en el 80% a 90% de los pacientes; desafortunadamente el efecto es transitorio, de sólo algunos minutos<sup>38,39</sup>.

**Tabla 4. Fármacos que actúan principalmente sobre los neurotransmisores de las vías auditivas aferente y/o eferente**

Lidocaína
Carbamazepina
Gabapentina
Pregabalina
Benzodiazepinas
Melatonina
Acamprosato
Vigabatrina
Caroverina
Memantina
Antidepresivos: amitriptilina, sertralina, fluoxetina, etc.

Buscando fármacos con acción similar sobre la vía auditiva, se pensó que las drogas antineurálgicas-anticonvulsivantes podrían tener igual efecto, asimilando así, el *tinnitus* neurosensorial a una "epilepsia auditiva".

Las primeras experiencias se efectuaron con carbamazepina, sin embargo varios estudios doble ciego con placebo, revelaron que la aparente mejoría de los pacientes era muy similar a la de aquellos que habían recibido sólo placebo<sup>40</sup>.

Nuevas experiencias con gabapentina parecían confirmar la utilidad del fármaco, necesitándose si, usar dosis muy altas que provocaban excesiva sedación a los pacientes. Desafortunadamente dos estudios muy bien ejecutados y publicados recientemente concluyen que el efecto de la gabapentina sobre el *tinnitus* es muy similar al del placebo<sup>41,42</sup>.

Hace poco más de un año, se ha introducido al país un nuevo antineurálgico, la pregabalina, sobre el cual se han cifrado nuevas esperanzas para el control del *tinnitus* neurosensorial. Los resultados preliminares orientarían a pensar en su utilidad, pero no hay actualmente publicados estudios doble ciego que confirmen esta primera impresión. Casi todas las benzodiazepinas han sido utilizadas durante muchos años para el tratamiento del acúfenos, y la conclusión es que efectivamente disminuyen el impacto psicoemocional del síntoma, pero que no tienen ninguna acción sobre el *tinnitus* propiamente tal<sup>43</sup>. Curiosamente la benzodiazepina mejor evaluada ha sido el alprazolam, pero el grave problema de todas las benzodiazepinas es que provocan rápidamente una drogo-dependencia en la mayoría de los pacientes, con efectos colaterales importantes<sup>44</sup>.

También se pensó que la melatonina, neurotransmisor GABA-mimético natural, podría ser útil en el tratamiento del acúfenos, sin embargo varios estudios controlados, revelaron que los pacientes se sintieron mejor porque durmieron bien, pero que el *tinnitus* permaneció invariable<sup>45</sup>.

Otro fármaco es el acamprosato, que posee la gran ventaja de tener muy pocos efectos colaterales; primitivamente fue usado para el tratamiento del alcoholismo, adicción que también se debería a un desbalance GABA-glutamato central.

Las primeras experiencias publicadas en Brasil, revelaron su utilidad en el tratamiento del acúfenos,

al bloquear los receptores postsinápticos NMDA del glutamato a nivel central. Los autores brasileños reportaron una mejoría de 80% de los pacientes tratados durante tres meses<sup>46</sup>. La experiencia nacional reveló una mejoría de 40% de los pacientes tratados durante un mes, observándose los mejores resultados en aquellos pacientes que sufrían del *tinnitus* por menos de dos años<sup>47</sup>. Al respecto, no hay ninguna experiencia que informe cual sería el tiempo y la dosis óptima, por ejemplo en el tratamiento del alcoholismo se usa durante un año.

El conocimiento fisiopatológico que actualmente se tiene sobre el *tinnitus* neurosensorial, explicarían estas dudas, pues se ignora el tiempo que tomaría modificar el remapeo cortical, originado por la neuroplasticidad provocada por la excitotoxicidad neuronal del glutamato.

Otro fármaco GABA-érgico, inhibidor irreversible de la GABA-transaminasa y anticonvulsivante es la vigabatrina, que ha mostrado una excelente respuesta en el tratamiento del acúfenos central, en ensayos de grupos pequeños de pacientes. Estudios imagenológicos en animales en que se ha provocado *tinnitus* experimentalmente, han mostrado una total desaparición del foco auditivo hiperactivo cortical. Sin embargo la vigabatrina tiene serios efectos colaterales, pudiendo reducir el campo visual en el 30% de los pacientes, a veces en forma irreversible, de manera que su uso como anticonvulsivante es muy limitado a epilepsias refractarias, unido a su altísimo costo, e incluso se ha llegado a prohibir su uso en algunos países desarrollados<sup>48</sup>.

El descubrimiento de la vigabatrina, si permite abrigar esperanzas en la síntesis de nuevos fármacos GABA-érgicos, que puedan actuar más eficientemente en el desbalance GABA-glutamato de la vía auditiva aferente y sin efectos colaterales importantes

Existe otro numerosísimo grupo de fármacos, que también actúan sobre los neurotransmisores y que han sido utilizados con resultados discordantes o dudosos para el tratamiento del acúfenos, particularmente, la caroverina, la memantina y especialmente los antidepresivos: amitriptilina, fluoxetina, sertralina etc.<sup>1,35</sup>.

5. Terapias físicas: La acupuntura, ha sido propuesta por la medicina tradicional china, como solución al acúfenos; numerosos estudios efectua-

dos en países occidentales han revelado que no tendría ningún efecto sobre la intensidad del *tinnitus*, sin embargo curiosamente, la acupuntura puede si, modificar las Emisiones Otoacústicas por productos de distorsión<sup>49,35</sup>.

Estimulación Magnética repetitiva transcraneal de baja frecuencia. Los actuales avances en la imagenología han permitido identificar los sitios corticales auditivos que muestran esta hiperactividad asociada al acúfenos, pudiendo así una vez identificado el sitio, crear una corriente eléctrica inhibitoria cortical.

La alternativa actualmente propuesta es la llamada Estimulación Magnética repetitiva transcraneal de baja frecuencia (rTMS), procedimiento durante el cual se aplica un estímulo magnético sobre el área cortical auditiva identificada como hiperactiva relacionada con el *tinnitus*, creando así una corriente eléctrica cortical inhibitoria, que suprime el acúfenos. Si este estímulo se aplica en forma repetitiva esta inhibición provocaría por fenómenos de neuroplasticidad un nuevo reordenamiento de las sinapsis neuronales corticales auditivas, que llevarían a la desaparición del *tinnitus*, existiendo actualmente experiencias alentadoras al respecto<sup>50-52</sup>.

Nuevas experiencias han conducido a aplicar directamente en la corteza auditiva estímulos eléctricos, colocando electrodos en la corteza auditiva primaria, (girus de Heschl), con buenos resultados en pacientes aquejados de *tinnitus* crónicos centrales invalidantes<sup>53</sup>.

El punto de inflexión en que no sería posible modificar el acúfenos central, estaría en relación primero: con el tiempo de evolución del *tinnitus*, mayor de 4 años, y segundo: con la gravedad de la pérdida auditiva, hechos que marcarían un índice pronóstico sobre la irreversibilidad del síntoma.

### CONCLUSIONES

1. El *tinnitus* neurosensorial central, continúa siendo un desafío para el otorrinolaringólogo, a pesar de los avances en la imagenología y electrofisiología, respecto a su fisiopatología y tratamiento.
2. No existiría un mecanismo común fisiopatológico para todas las posibles etiologías.
3. El sistema auditivo eferente y su disfunción parecen jugar un rol determinante en la cronificación y localización central del síntoma en un número importante de pacientes.
4. No existiría una terapia única para el *tinnitus* neurosensorial central sino que dependería de cada patología en particular.
5. Un mejor conocimiento de la fisiología y fisiopatología de los neurotransmisores de las vías auditiva aferente y eferente sería la clave para el tratamiento del *tinnitus* neurosensorial central

### BIBLIOGRAFÍA

1. Henry A. James et al. General review of tinnitus: prevalence, mechanism, effects, and management. *J Speech Lang Hear Res* 2005; Vol. 48: 1214-35.
2. CUDÀ D. Epidemiologia e classificazione degli acufeni. En: Cuda Domenico; Acufeni: Diagnosi e Terapia. Le Galatina It. TorGraf ed 2004: 41-50.
3. DE RIDER D, DE MULDER G. ET AL. Auditory cortex stimulation for tinnitus. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97(Pt2): 451-62.
4. NOBLE W, TYLER R. Physiology and phenomenology of tinnitus: Implications for treatment. *Int J Audiol* 2007 oct; 46 (10): 569-74
5. EGGERMONTT JJ. Tinnitus: neurobiological substrates. *Drug Disc Today* 2005 oct 1; 10 (19): 1283-90.
6. METTERNICH FU. Acute hearing loss and tinnitus caused by amplified recreational music. *Laryngorhinootologie* 1999 nov; 78 (11): 614-9.
7. CIANFRONE G, PASSI S. Acufeni e iperacusia: Il trattamento riabilitativo. *Audiologia-Newsletter* 2004; 8:1-12.
8. VERNON J. Relief of tinnitus by masking treatment. En: English G. Otolaryngology Philadelphia. Ed Lippincott Co. 1988: chap 53(1): 1-21
9. NEWMAN GH, JACOBSON GP, SPITZER JB. Development of the tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 143-8.
10. PEÑA A. Evaluación de la incapacidad provocada por el tinnitus: homologación lingüística nacional del *Tinnitus Handicap Inventory*. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2006; 66: 232-5.



11. SERAFINI D, FRATERNALI A, FIORINI F ET AL. Imaging funzionale in pazienti con acufeni. En: Cuda Domenico; Acufeni: Diagnosi e Terapia, Le Galattina It TorGraf ed. 2004: 77-82.
12. LEVINE R, VINE R, MELCHER J. Imaging Tinnitus 2006. Disponible en: <http://epl.meei.harvard.edu/~rañ/editorial.iunegrated.pdf>.
13. LINNEY ALF. Imaging Tinnitus-Methods and Perspectives 2004. Disponible en <http://tinnitus.org.uk/files/A%20Linney%20conference%20presentation%202007.pdf>.
14. MELCHER JR, SYGALOVSKY IS ET AL. Lateralized tinnitus studied with functional resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol* 2000 Feb; 83(2): 1058-72.
15. SMITS M, KOVACS S ET AL. Lateralization of functional magnetic resonance imaging (fMRI) activation in the auditory pathway of patients with lateralized tinnitus. *Neuroradiology* 2007; 49(8): 669-79.
16. MAZUREK B, STÖVER T, ET AL. The role of cochlear neurotransmitters in tinnitus. *HNO*. 2007 Oct 19.
17. COOPER NP, GUINAN JR. Efferent-mediated control of basilar membrane motion. *J Physiol* 2006 Oct; 576 (Pt 1): 49-54.
18. FROLENKOV GREGORY. Regulation of electromotility in the cochlear outer hair cell. *J Physiol* 2006; 576.1: 43-8.
19. DI GIROLAMO S, NAPOLITANO B, ALESSANDRINI M. Experimental and clinical aspects of the efferent auditory system. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97 (Pt2): 419-24.
20. OESTREICHER E, WOLFGANG A. Neurotransmission of the cochlear inner hair cell synapse-implications for inner therapy. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 59: 131-9.
21. PUEL JL, RUEL J, PUJOL R. The inner hair cell afferent/efferent synapses revisited: a basis for new therapeutic strategies. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 59: 124-30.
22. SAUNDERS JAMES. The role of Central Nervous System Plasticity in Tinnitus. *J Commun Disord* 2007; 40 (4): 313-34.
23. BARTELS H, STAAL MJ, ALBERS FW. Tinnitus and neural plasticity of the brain. *Otol Neurotol* 2007 Feb; 28 (2): 178-84.
24. BAGULEY DAVID. Mechanisms of tinnitus. *British Medical Bulletin* 2002; 63 (1): 195-212.
25. Eggermontt JJ. Central tinnitus. *Auris Nasus Larynx* 2003 Feb; 30 Suppl: S7-12.
26. Centro Documentazione Acufeni: Il modello biochimico dell acufene. Disponible en: <http://www.acufeni.net/ultime-novita/dossier-di-acufeni-net/il-modello>. [Consultado en enero, 2008].
27. HERRAIZ C. Mecanismos fisiopatológicos en la génesis y cronificación del acúfeno. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 65: 335-42.
28. ARAUJO M, OLIVEIRA C, BAHAMAD F. Intratympanic dexamethasone injections as treatment for severe disabling tinnitus: Does it work? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(2): 113-7.
29. CUDA D. Dal mascheramento alla sound therapy En: Cuda Domenico. Acufeni: Diagnosi e Terapia. Le Galatina It. TorGraf ed. 2004: 123-34.
30. DE CARIA A, MINICINI M. Tinnitus retraining therapy. En: Cuda Domenico. *Acufeni: Diagnosi e Terapia*. Le Galatina It Tor Graf ed. 2004: 135-48.
31. HENRY JA, SCHECHTER MA ET AL. Clinical trial to compare tinnitus masking and tinnitus retraining therapy. *Acta Otolaryngol Suppl* 2006 Dec; (556): 64-9.
32. JASTREBOFF PJ. Tinnitus retraining therapy. *Prog Brain Res* 2007; 166: 415-23.
33. DEL BO C, AMBROSETTI U. Hearing aids for the treatment of tinnitus. *Prog Brain Res* 2007; 166: 341-5.
34. MOLLER AR, MOLLER MB. Microvascular decompression operations. *Prog Brain Res* 2007; 166: 397-400.
35. MOCHI P. Terapia dell acufene e medicina delle evidences En: Cuda Domenico. *Acufeni: Diagnosi e Terapia*. Le Galatina It Tor Graf ed 2004: 107-15.
36. BAGULEY D, HUMPHRISS R ET AL. The clinical characteristics of tinnitus in patients with vestibular schwannoma. *Skull Base* 2006; 16: 49-58.
37. DELUCCHI E. Nitroglicerina versus Glicerol en la Hidropesía Laberíntica. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2001; 61: 201-5.
38. SÁNCHEZ TG, BALBANI AP, BITTAR RS. Lidocaine test in patients with tinnitus: rationale of

- accomplishment and relation to the treatment with carbamazepine. *Auris Nasus Larynx* 1999; 26(4): 411-7.
39. TRELLAKIS S, LAUTERMANN J. Lidocaine: neurobiological targets and effects on the auditory system. *Prog Brain Res* 2007; 166: 303-22.
  40. DOBIE RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope* 1999; 109(8): 1202-11.
  41. BAUER C, BROZOSKI T. Effect of Gabapentin on the sensation and impact of tinnitus. *Laryngoscope* 2006; 116(5): 675-81.
  42. PICCIRILLO JF, FINNELL J. Relief of idiopathic subjective tinnitus: is gabapentin effective? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133(4): 390-7.
  43. ENTENNMANN M. Benzodiazepine receptor deficiency and tinnitus. *Int Tinnitus J* 2000; 6 (2): 98-111.
  44. JOHNSON R, BRUMETT R. Use of Alprazolam for relief of tinnitus. A double blind study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 842-5.
  45. PICCIRILLO JF. Melatonin. *Prog Brain Res* 2007; 166: 331-3.
  46. AZEVEDO A, FIGUEREIDO R. Tinnitus treatment with Acamprosate: a double blind study. *Br. Journal of Otorhynol* 2005; 71: 618-23.
  47. PEÑA A. Tratamiento del tinnitus en hipoacusias neurosensoriales de curvas descendentes por modulación de los neurotransmisores con el uso de Acamprosato: Experiencia clínica. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2007; 67: 13-9.
  48. BROZOSKI TJ, SPIRES TJ, BAUER CA. Vigabatrin, a GABA transaminase inhibitor, reversibly eliminates tinnitus in an animal model. *J Assoc Res Otolaryngol* 2007 Mar; 8(1): 105-8.
  49. FRASSON DE AZEVEDO, CHIARI M ET AL. Impacto de acupuntura on otoacoustic emissions in patients with tinnitus. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007 Sep/Oct; 73: 5.
  50. LANGGUTH B, KLEINJUNG T ET AL. Transcranial Magnetic Stimulation for the treatment of tinnitus: effects on cortical excitability. *BMC Neurosciencie* 2007; 8: 45.
  51. SMITH JA, MENNEMEIER M ET AL. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for tinnitus: a pilot study. *Laryngoscope* 2007; 117: 529-34.
  52. KLEINJUNG T, STEFFENS T, SAND F ET AL. Which tinnitus patients benefit from transcranial magnetic stimulation? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 589-95.
  53. SEIDMAN M, DE RIDDER D, ELISEVICH K ET AL. Direct electrical stimulation of Heschl'Gyrus for tinnitus treatment. *Laryngoscope* 2007; 118: XX.