

Efecto de la pilocarpina y carbachol intratimpánica en el tinnitus

Effect of intratympanic pilocarpine and carbachol in tinnitus

Enrique Delucchi Z

RESUMEN

A 33 de 48 pacientes con hipoacusia sensorineural, cuya principal molestia era el tinnitus, se les colocó en la caja timpánica mediante una aguja de punción lumbar N° 26, punta de lápiz, a través del cuadrante anterior de la membrana timpánica solución de pilocarpina al 1% y a los otros 15 pacientes solución isopto de carbachol al 2%. Ambos grupos fueron seleccionados al azar sin considerar edad, sexo o daño topográfico de la vía acústica. La evaluación de su efecto se hace audiométricamente, después de 30 minutos de la inyección intratimpánica, equiparando el tinnitus antes y después del procedimiento, con el mínimo de intensidad de sonido puro o de banda angosta, que más se asemeje al ruido del paciente. Los resultados fueron positivos, desde la anulación completa a diferentes grados de atenuación del tinnitus, suficiente para comprobarlo con la equiparación audiométrica. Estos casos positivos alcanzan a más de la mitad de ellos. Los resultados serían mejores si se hubieran descartado los casos de hipoacusia por exposición a ruido enviados por las mutuales de Seguros por Accidentes del Trabajo y Enfermedades Profesionales o los casos de presbiacusia. Estos resultados serían buenos si no fuera por la corta duración del efecto de las drogas que no es mayor que 12 a 72 horas del procedimiento. Luego reaparece el tinnitus en su intensidad original. Los resultados mejores fueron con el uso del carbachol frente a los de la pilocarpina. La sustitución de pilocarpina por carbachol se basó en el razonamiento de que el deterioro de las vías eferentes colinérgicas inhibitorias, que se intentan estimular en el oído interno vía ventana redonda, se dañan primero que las vías aferentes. El uso de la pilocarpina presupone un buen funcionamiento colinérgico, ya que su acción es agonista indirecta anulando las enzimas colinoesterasas.

Palabras Claves: tinnitus, pilocarpina, carbachol, inyección intratimpánica, eferencias colinérgicas inhibitorias.

SUMMARY

33 patients out of 48 with sensorineural hearing loss, whose main discomfort is tinnitus, have a 1% pilocarpine solution placed in the tympanic cavity, by means of a No 6 lumbar puncture needle, pencil tip, while the others receive a 2% carbachol isopto solution. This is performed through the anterior quadrant of the tympanic membrane.

Both groups are chosen at random without consideration to age, sex or topographic damage of the acoustic pathway. The evaluation of its effect is performed audiometrically 30 minutes after the intratympanic injection and by comparing the tinnitus before and after the procedure, with the minimum intensity of pure sound or narrow band, which mostly resemble

the patient's own noises. The results are positive and range from the complete annulment to different degrees of tinnitus attenuation, enough as to be able to check it with the audiometric test. The cases with positive results are over half of them. The results would have been better had the cases of noise induced hearing loss or of presbycusis sent by the Accident Mutual Insurance Companies and Occupational Diseases been discarded. These results would have been good had it not been for the short duration of the effect of the drug, which doesn't last over 12 to 72 hours after the procedure. The tinnitus reappears shortly thereafter, and in its original intensity. The best results are those achieved by using carbachol as compared to the pilocarpine. The substitution of pilocarpine instead of carbachol is based in the thesis that the deterioration of the inhibitory cholinergic efferent pathways, that are intended to be stimulated in the inner ear through the round window, are damaged before the afferent pathways. The use of pilocarpine presupposes an efficient cholinergic function, since its action is indirectly agonist, annulling the cholinesterase enzymes.

Key words: *tinnitus, pilocarpine, carbachol, intratympanic injections, inhibitor cholinergic efferences.*

INTRODUCCIÓN

Se va imponiendo la aceptación y el reconocimiento de que las eferencias nerviosas desde el SNC hacia la periferia auditiva actúan como control gracias a su función inhibitoria. Este control va dirigido principalmente a las células ciliadas internas y externas del órgano de Corti, además a las dendritas del nervio coclear y los músculos del oído medio. Se ha demostrado indirectamente con tinción histoquímica de la enzima acetilcolinoesterasa que se manifiesta al estimular las ramas nerviosas del fascículo eferente olivococlear (Figura 1-2)¹ y de ahí que tendríamos controles centrales sobre el oído interno y oído medio, faltando aún un tercer control, el simpático en el lecho vascular, también en el oído interno y medio. La vía olivococlear eferente con su neurotransmisor, la acetil-beta-metil colina, que actúan en receptores nicotínicos de las células ciliadas externas², pueden ser bloqueadas por la estricnina y la bicuculina³.

Basado en tres afirmaciones previamente conocidas: a) que es posible influir farmacológicamente en la función del oído interno a través de la ventana redonda (anestésicos, ototóxicos, corticoides, etc.); b) que el *tinnitus* es una expresión anormal de la función de cualquier elemento que componen la vía acústica, y c) que existe una vía de control eferente, con cualidades inhibitorias y que acciona con

neurotransmisores colinérgicos sobre los receptores nicotínicos. Desde luego sabemos que la presencia de las vías eferentes no tienen por función controlar el *tinnitus*, sino una función mucho más compleja, como entre ellas seleccionar, filtrar y reforzar ciertas frecuencias frente a otras frecuencias, para entender mejor el mundo acústico. El presente trabajo se hizo pensando en reforzar la acción inhibitoria colinérgica de la vía eferente cuyo asiento neural está en los núcleos de la oliva superior del tronco encefálico.

Se comenzó por colocar en la ventana redonda un fármaco conocido, que anula la acción de la enzima colinoesterasa y que a su vez destruye la acetilcolina, para reforzar la acción de la acetilcolina en el órgano de Corti. Por eso se partió con el simple colirio de Pilocarpina, usado por los oftalmólogos. Posteriormente, se cambió por el carbachol también en forma de colirio, siguiendo el mismo razonamiento de los oftalmólogos que es reforzar directamente la acetilcolina en vez de indirectamente anulando la enzima destructora.

Nuestro objetivo clínico es aliviar a los pacientes de su *tinnitus*, que en algunos casos es insoportable y aún conducente al suicidio. Por lo tanto, encontrar una solución al síntoma *tinnitus* tiene prioridad dada la observación de que el 50% de un total de 300 pacientes que consultaron al autor y que eran portadores de hipoacusia

neurosensorial de cualquier etiología, la queja principal fue el *tinnitus* y no la hipocusia.

MATERIAL Y MÉTODO

El total de pacientes intervenidos fue de 48, sin ninguna discriminación del lugar probable del origen del *tinnitus* a lo largo de la vía acústica o alteración de centros inhibitorios de la misma vía. Tampoco se consideró sexo, edad u otras variables. A los 48 pacientes con *tinnitus* seleccionados para el experimento se les explicó el objeto de esta maniobra, más los riesgos que podría implicar, de acuerdo con las especificaciones del reglamento de ética del Colegio Médico de Chile, y estuvieron conformes con el procedimiento de la intervención.

En 33 pacientes se inyectó colirio de pilocarpina al 1% y en los otros 15 la solución inyectada fue de isopto de carbachol al 2%.

Bajo anestesia local tópica con licor de Bonain, sobre la membrana timpánica, se inyecta la solución deseada atravesando la membrana por su cuadrante anterior, con una aguja de punción lumbar calibre N° 26, punta de lápiz y con jeringa de tuberculina, alrededor de 0,60 ml. Posteriormente, las últimas intervenciones y con pacientes más tranquilos no fue necesario anestesia alguna, siempre que no se toque la mucosa de la caja timpánica sobre el hueso. La posición del paciente es acostada con la cabeza levemente girada hacia el lado contrario al oído intervenido. Esta posición se mantiene por media hora.

La evaluación del efecto real de la droga, vía ventana redonda, se hizo audiométricamente buscando la intensidad mínima de algún tono puro o de un ruido enmascarador de banda angosta, que fuera lo más parecido al que tiene el paciente y que fuera capaz de enmascararlo. Este procedimiento se realizó antes de colocar la inyección y media hora después. Sin atender que el paciente insiste que tiene el *tinnitus* con menor intensidad. La frecuencia había sido localizada previamente, con esto se ahorra el tiempo de medición y nos aseguramos si es real el alivio o no hay ninguno. Algunos al medirlo notan que se les desapareció el propio.

RESULTADOS

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Entre ellos hay algunos con *tinnitus* posterior a un trauma encéfalo craneano (TEC), perteneciente a empresas de seguros contra accidentes del trabajo y que consultaron para obtener alguna indemnización. De éstos sólo uno tuvo resultado beneficioso con el tratamiento. El caso más sorprendente fue el de un sujeto con antigua lesión de TEC y con atrofia de ambos lóbulos temporales en el que desapareció el *tinnitus* por 12 horas y en el que la prueba de la inhibición del *tinnitus* con el audiómetro no había sido posible a mayores intensidades.

Todos los pacientes con clara patología de hidropesía laberíntica mejoraron o aliviaron transitoriamente.

A la mayoría de los pacientes, no les desapareció el *tinnitus* completamente, sino que sólo bajó la intensidad. En general el alivio fue desde unos 60 a 40 dB después de la intervención. Desde el punto de vista del paciente, tiene gran importancia porque bajar sólo 20 dB en intensidades previamente intensas tiene gran importancia.

La duración del efecto de la pilocarpina o carbachol fue entre las 12 a 72 horas. No se prolongaron más de ese tiempo. En uno de los pacientes, que no podía volver a colocarse una nueva dosis, a solicitud de ella misma y por ser de una localidad remota, se le colocó un tubo de ventilación, para que ella misma se instilase en el oído el colirio de pilocarpina cada 3 días y por varios meses.

Con ambas drogas los pacientes acusaron vértigo giratorio. El nistagmo que se observó fue hacia el oído contralateral y duró más de 15 minutos, por lo tanto no permanente, pero explica el efecto inhibitorio sobre los receptores vestibulares y que no se trata del efecto de la temperatura fría del líquido inyectado, ya que en este caso dura menos tiempo y es de menor intensidad.

Los pacientes a los cuales se les practicó el tratamiento, fueron seleccionados por su voluntad de colaborar en el experimento. No fue posible tener un grupo más homogéneo. Se obtendrían mejores resultados si no considerásemos los ca-

Tabla 1. Efecto de la pilocarpina y carbacol intratimpánica en el *tinnitus*

Tratados con pilocarpina					
Nº	Edad	Diagnóstico	<i>Tinnitus</i> (dB)	Efecto Inmediato (dB)	Efecto al 2º día (dB)
1	45	TEC	65	40	Anulación
2	60	Atrofia Encefal	65	55	65
3	50	TEC	80	80	80
4	35	Sordera Súbita	50	20	15
5	28	Paraplejía	30	30	30
6	45	Otitis Med Cron	90	20	20
7	55	Encefalop Vascul	60	40	40
8	60	Trauma acústic	55	55	55
9	53	Sordera Súbita	90	95	60
10	40	TEC	55	55	55
11	52	TEC	65	65	65
12	49	Trauma Acúst	70	70	70
13	47	Trauma Acúst	45	45	45
14	60	Hiperts Art Cron	60	Anulación	Anulación
15	41	Trauma Acúst	35	15	15
16	68	Diabetes	40	40	40
17	50	Trauma Acúst+TEC	75	75	75
18	38	Trauma Acústx exposición	30	Anulación	Anulación
19	55	Trauma Acúst	75	Anulación	Anulación
20	57	Diabetes+Intox x estreptomycin	65	65	65
21	58	Trauma Acústic +Hipercolesterol	80	80	80
22	57	Trauma Acúst	70	40	40
23	52	Otitis Med Cron	110	90	90
24	67	Hipercolesterol	75	30	30
25	53	Otitis Med Cr	70	70	70
26	36	Enf Menière	50	Anulación	Anulación
27	72	Presbiacusia	55	50	50
28	65	Trauma Acúst + Artritis cervical	75	75	75
29	48	Trauma Acúst	60	25	30
30	56	Trauma Acúst + Otitis media cron	45	Anulación	Anulación
31	25	Sordera Súbita	55	55	55
32	74	Disfunción Temp Mandibular	45	Anulación	Anulación
33	39	Trauma Acústico	65	30	30
Tratados con carbacol					
Nº	Edad	Diagnóstico	<i>Tinnitus</i> (dB)	Efecto Inmediato (dB)	Efecto al 2º día (dB)
34	30	Otitis Med Cron	65	40	40
35	82	Presbiacusia+Otitis Med Cronc	90	40	60
36	55	Sordera Súbita	65	Anulación	Anulación
37	43	Enf Menière	45	65	Anulación
38	55	Hiperuricemia	60	50	50
39	76	Enf Menière	65	65	Anulación
40	56	Atrof Encefalic	100	100	65
41	56	Hiperuricemia	65	65	65
42	41	TEC	85	75	70
43	36	Enf Menière	65	70	65
44	65	VPPB+Presbiac	50	Anulación	Anulación
45	76	Artrosis Cervical	65	35	65
46	67	Otitis Med Cron	80	Anulación	Anulación
47	54	Artritis Cervical	80	50	30
48	45	Enf Menière	30	Anulación	25

sos con diabetes que sabemos que afecta principalmente el nervio acústico y poco al receptor. Además no deberíamos considerar los pacientes que quedan con *tinnitus* e hipoacusia después de un trauma encefálico enviados por la compañía de seguros por accidentes del trabajo, ya que no se alivió ninguno. Si se eliminaran estos casos más los diabéticos, y se consideran sólo los que tuvieron un cambio de más de 10 dB, solo se tendrían 5 casos fracasados para la pilocarpina (22,7%) y 3 para el carbachol (23%).

COMENTARIOS

Las consideraciones básicas para plantear un tratamiento farmacológico directo en el oído interno fueron tres: la enorme cantidad de citas bibliográficas de autores que han estado trabajando en el tema sobre el efecto inhibitorio de las vías eferentes, cuyo fundamento químico principal es la acetilcolina la que se encuentra a lo largo de toda la vía inhibitoria eferente acústica, desde el lóbulo frontal hacia los centros más inferiores⁷. Como segunda consideración, está el mecanismo fisiológico que existe para modular la sonoridad del estímulo hacia centros auditivos superiores, que se demuestra en experimentos de la función de las neuronas eferentes olivococleares, que mejora la función cuando se pasa de un ambiente de silencio a uno de ambiente ruidoso⁸. Entendiendo que las aferencias tienen como función mejorar la discriminación y no la anulación de un "artificio" ruidoso como sería el *tinnitus*. Lo que se está haciendo, con estos experimentos, es aprovechar este mecanismo inhibitorio, en el entendido que, en todo caso, no sería posible anular completamente el *tinnitus*. Por último, el conocimiento que se tiene sobre la influencia sobre la función coclear, vía ventana redonda, de drogas ototóxicas, anestésicos, soluciones hipertónicas, vasodilatadores, corticoides u otras drogas. Se escogió la pilocarpina primero en solución colirio por ser accesible, económica, estable y de conocido efecto de anulación de la enzima colinoesterasa.

En esta casuística no se encontraron pacientes menores de 18 años con hipoacusia neurosensorial y *tinnitus* y el número de pacientes aumenta con la edad. Al deteriorarse la audición habría una menor actividad de acetilcolina y menor necesidad de efectos inhibitorios por lo que desaparecería la acetilcolinesterasa. Entonces se cambió la pilocarpina por el colirio de carbachol que es una acetilcolina sintética para apoyar directamente el efecto inhibitorio de la acetilcolina, en vez de anular la enzima destructora, que ya probablemente le quedaría poco que inhibir.

Aparentemente, por los resultados, sería el carbachol más efectivo que la pilocarpina. Por último, nos queda el último razonamiento lógico, según los resultados positivos, aunque de corta duración, ¿qué objeto tiene un tratamiento paliativo e intervencionista aunque sea inocuo, como la instilación intratimpánica, si ha de durar su efecto sólo 24 a 72 horas?

A pesar del razonamiento negativo, éste demostraría un camino diferente, pero evidente, aunque fuese un solo caso, de un tratamiento farmacológico, siguiendo la línea de la acetilcolina. La investigación actual de la enfermedad de Alzheimer revela que igualmente hay destrucción de neuronas de la acetilcolina y la investigación farmacológica actual sólo ha encontrado drogas agonistas indirectas como la tacrina que en los pocos pacientes con *tinnitus* en que los he usado, no les disminuye el *tinnitus*.

BIBLIOGRAFÍA

1. BALOGH K, NOMURA Y. A technique for demonstration of acetyl cholinesterase activity in the inner ear after decalcification with EDTA. *J Histochemistry and Cytochemistry* 1964; 12: 931-3.
2. ELGOYHEN AB, JOHNSON DS, BOULTER J, ET AL. An acetylcholine receptor with novel pharmacological properties expressed in rat cochlear hair cells. *Cell* 1994; 79: 705-15.
3. BOBBIN RP, KONISI T. Action of cholinergic and anticholinergic drugs at the crossed

- olivocochlear bundle hair-cell junction. *Acta Otolaryngology* (Stockh) 1996; 77: 55-65.
4. AMARO J, GUTH PS, WANDERLINDER I. Inhibition of auditory nerve action potential by acetylcholine and physostigmine. *Br J Pharmacol Chemother* 1966; 28: 207-10.
 5. NUTTAL AL, MURIEL DR. Auditory Physiol, 1997, Vol 1, Chap 3,63-68, *Otolaryngology* Edit, English, Lippincott-Raven, Philadelphia. Pen, USA.
 6. KAWASE T, LIBERMAN MC. Antimasking effects of the olivo-cochlear reflex enhancement of compound action potential to masked tones. *J Neurophysiol* 1993; 70: 2519-32.