

Capítulo 38

Fármacos en acúfenos (I)

Juan Manuel Espinosa Sánchez, Alejandro Ayala Zeitner

Desafortunadamente, hoy día no contamos con una píldora mágica que haga desaparecer los acúfenos o que simplemente los alivie como hacen los analgésicos o los antitérmicos con el dolor o la fiebre. A excepción de la lidocaína intravenosa, en la actualidad ningún fármaco ha mostrado una eficacia suficiente en al menos dos ensayos clínicos rigurosos [Dobie RA, 1999; Darlington y Smith, 2007; Langguth et al., 2009]. Una de las causas de la escasez de buenos trabajos y de la inconsistencia de algunos resultados es la diversidad de causas y mecanismos que pueden originar acúfenos. Algunos medicamentos se emplean conforme a hipótesis sobre la fisiopatología de los acúfenos que no están suficientemente contrastadas. También hay que considerar que los estudios en animales de experimentación son interesantes pero sus conclusiones no siempre son extrapolables a humanos.

Si lo comparamos con otros síntomas y enfermedades, disponemos de pocos ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evalúen la eficacia de los fármacos que habitualmente empleamos para tratar los acúfenos. Quizás el problema más importante y que determina la calidad de los trabajos es el diseño del estudio y la metodología empleada [Dobie RA, 2004]. Muchos trabajos no están controlados con placebo o no son doble ciego, en otros el tamaño muestral es escaso o el período de seguimiento muy corto. Una de las dificultades principales de estos ensayos es la elección de las variables para la valoración de un síntoma tan subjetivo como los acúfenos. Hay que establecer de forma clara qué es lo que se pretende evaluar la investigación tras instaurar un tratamiento: el acúfeno en sí o la reacción al acúfeno [Tyler et al., 2007]. Es bien conocida la falta de correlación entre los parámetros de la acufenometría y el impacto del acúfeno en el paciente. También hay que tener presente que la variedad de cuestionarios empleados por diferentes investigadores hace que con demasiada frecuencia los resultados no sean comparables. Incluso es relativamente frecuente realizar ensayos empleando cuestionarios no validados previamente. Es más, la inmensa mayoría de los cuestionarios empleados no han sido diseñados con el fin de evaluar la eficacia de las medidas terapéuticas sino con fines diagnósticos. Por último, es frecuente encontrar como los resultados obtenidos en muchos trabajos no se han reproducido en investigaciones posteriores realizadas por otros autores.

Revisaremos a continuación los diferentes fármacos empleados en el tratamiento de los enfermos con acúfenos (Tabla I), haciendo un pequeño comentario tras una lectura crítica de los trabajos más relevantes.

Tabla I
Fármacos empleados en el tratamiento de los acúfenos.

GRUPO FARMACOLÓGICO	FÁRMACOS
Anestésicos	lidocaína, ropivacaína
Antagonistas NMDA	caroverina, memantina, flupirtina, acamprosato, gaciclidina, neramexano
Anticonvulsivantes-antiepilépticos	carbamazepina, gabapentina, vigabatrina, pregabalina
Antiespásticos	baclofén
Antidepresivos	amitriptilina, nortriptilina, paroxetina, sertralina
Antidopaminérgicos y agonistas dopaminérgicos	sulpiride piribedil
Antihistamínicos H₁	hidroxicina, terfenadina, cinarizina
Benzodiacepinas	diazepam, alprazolam, clonazepam,
Betahistina	-
Diuréticos	trimatereno, hidroclorotiazida, furosemida
Corticoides	dexametasona, metilprednisolona
Otras sustancias	
▪ anticoagulantes	enoxaparina
▪ anticolinérgicos	escopolamina, glicopirrolato
▪ estatinas	atorvastatina, simvastatina
▪ antibiótico	gentamicina intratimpánica
▪ Gingko biloba	-
▪ sustancias osmóticas	glicerol, manitol
▪ trimetazidina	-
▪ vasodilatadores y hemorreológicos	cinarizina, flunarizina, nicardipino, nimodipino, misoprostol
▪ vasoactivos y zootropos	pentoxifilina piracetam, nicergolina, dihidroergotoxina, dihidroergocristina, derivados de la Vinca

ANESTÉSICOS

La idea de emplear anestésicos para aliviar los acúfenos es antigua. Varios estudios [Martin y Colman, 1980; Otsuka et al, 2003] han puesto de manifiesto la utilidad de la lidocaína intravenosa en pacientes con tinnitus, cifrándose su eficacia entre 50-75% [Murai et al., 1992]. Se trata de un efecto dosis-dependiente y transitorio (90-200 min de anestesia cuando se infiltra) [Coles R, 1998]. No se conoce el lugar de acción, postulándose que puede actuar en la cóclea, el nervio auditivo o

en el sistema nervioso central (SNC). La escasa duración de su efecto y el riesgo de reacciones adversas a nivel cardíaco, hace que se descarte su uso en la práctica. Igual sucede con la ropivacaína intravenosa [Kallio et al., 2008].

Para evitar la aplicación intravenosa y los potenciales efectos cardiotoxicos se empleó la lidocaína vía intratimpánica, alcanzando una eficacia del 81% [Sakata et al., 2001]; sin embargo, hoy día también se ha desestimado porque los acúfenos reaparecían con el tiempo y eran frecuentes los efectos secundarios como náuseas, vómitos y vértigo. También se ha utilizado la lidocaína intradérmica y por vía nasal.

Del mismo modo, se ha recurrido a otras sustancias que se administran por vía oral como la mexiletina, que es un análogo de la lidocaína, y la tocainida. Todos estos fármacos se emplean como antiarrítmicos del grupo I por su propiedad de bloquear los canales del sodio voltaje-dependientes, deprimiendo así la conducción nerviosa. El hecho de que en la mayoría de los estudios la tocainida resulte poco eficaz ha hecho que se discuta si el papel de la lidocaína en los acúfenos realmente depende del bloqueo de los canales del sodio [Trellakis et al., 2008].

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES GLUTAMATÉRGICOS

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC de los mamíferos donde ejerce su acción a través de dos grandes tipos de receptores: los receptores ionotrópicos y los receptores metabotrópicos. Los primeros están acoplados a canales iónicos y participan en la neurotransmisión rápida (excitación en el caso del glutamato) mientras que los segundos se encuentran acoplados a la proteína G modulando la producción de segundos mensajeros. Los receptores ionotrópicos se distinguen por su afinidad a distintos análogos del glutamato: el N-metil-D-aspartato (NMDA), el ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y el kainato. Los receptores NMDA se caracterizan por su elevada permeabilidad a los iones Ca^{2+} , su bloqueo voltaje-dependiente mediante iones Mg^{2+} y una cinética de compuerta lenta. Se han descrito vías glutamatérgicas en diversas áreas del SNC incluyendo conexiones córtico-corticales, córtico-talámicas, córtico-espinales, ganglios basales, hipocampo y cerebelo.

En el caso de la vía auditiva aferente también el glutamato es el principal neurotransmisor excitador, en concreto es liberado por las células ciliadas internas ocasionando potenciales de acción excitatorios postsinápticos. Una hipótesis muy atractiva para explicar los mecanismos fisiopatológicos que conducen a los acúfenos postula la existencia de un incremento en la liberación de glutamato en las sinapsis de la vía auditiva (sobreexcitación de las sinapsis glutamatérgicas) con la consiguiente sobreestimulación de los receptores NMDA, aumentando también su expresión. Esto conduce a una apertura de los canales iónicos entrando

calcio en las neuronas con lo que éstas se edematizan, terminando en una lisis celular. Esta acción neurotóxica del glutamato se pone en marcha ante determinadas situaciones como durante la exposición al ruido causante de trauma sonoro (a través de los receptores AMPA) o la administración de salicilatos (por medio de los receptores NMDA).

Para contrarrestar esta acción excito-tóxica del glutamato podemos actuar reduciendo su síntesis y liberación presináptica o bloqueando sus receptores postsinápticos. Algunos antidepresivos como la trazodona y la venlafaxina disminuyen la liberación de glutamato. Entre los antagonistas del glutamato sobresalen los bloqueantes de los receptores NMDA como la caroverina, la memantina, la flupirtina, el acamprosato, la gaciclidina y el neramexano. En animales de experimentación se ha visto como la aplicación intracoclear de antagonistas NMDA puede frenar los acúfenos producidos tras la administración de salicilatos.

La caroverina es un derivado quinoxalino que muestra un antagonismo competitivo de los receptores AMPA y a dosis más altas un antagonismo no competitivo de los receptores NMDA. Denk et al. (1997) realizaron un estudio simple ciego, administrando caroverina intravenosa a pacientes con acúfenos, encontrando como un 63.3% de los sujetos respondían de forma inmediata, mientras que ninguno lo hacía en el grupo control, permaneciendo el efecto una semana después en el 43%. Estos resultados no pudieron ser reproducidos en un estudio posterior [Domeisen et al., 1998]. En cualquier caso, la utilidad clínica de la caroverina está limitada por sus efectos adversos psiquiátricos cuando se administra por vía sistémica. Por ello, se han realizado algunas experiencias aplicándola por vía intratimpánica.

La memantina es un derivado de la amantadina que se evaluó inicialmente en la enfermedad de Parkinson, siendo en la actualidad empleado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se trata de un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, de afinidad moderada y dependiente de voltaje. Figueiredo et al. (2008) han realizado un ensayo clínico controlado y aleatorizado en el que no aprecian evidencias de la utilidad de este fármaco en los acúfenos.

El acamprosato es un fármaco empleado en el mantenimiento de la abstinencia en pacientes con dependencia alcohólica. Por su estructura química (acetilhomotaurinato de calcio o acetilamino-propano-sulfonato de calcio) es análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el glutamato y la taurina. Actúa como agonista del GABA, aumentando la actividad inhibitoria GABA-érgica y como antagonista de los receptores de glutamato NMDA disminuyendo la actividad excitadora glutamatérgica. En el alcoholismo crónico existe una disminución de la actividad del sistema GABA-érgico mientras que aumenta la del sistema glutamatérgico. En esta situación la administración de acamprosato reestablece la actividad GABA-érgica, reduciendo la hiperexcitabilidad glutamatérgica propia de la abstinencia.

Al considerar la fisiopatología de los acúfenos, algunos autores también han apuntado hacia un desequilibrio entre la acción excitatoria del glutamato y la inhibitoria del GABA, de modo que prevalecería como hemos señalado antes una sobre-excitación neurotóxica glutamatérgica. El modo de modular este desequilibrio podría ser contrarrestar la acción del glutamato mediante antagonistas NMDA y potenciar la actividad del GABA mediante agonistas GABA-érgicos. Atendiendo a esta doble acción del acamprosato sobre los sistemas GABA-érgico y glutamatérgico, Azevedo y Figueiredo (2005) realizaron el primer ensayo doble ciego controlado con placebo en el que se empleaba esta sustancia para tratar a pacientes con acúfenos. Al cabo de 3 meses de tratamiento con 333 mg tres veces al día, un 86,9% de los enfermos refería mejoría en la puntuación en la escala analógico-visual frente a un 44,4% en el grupo del placebo alcanzando significación estadística, además la mejoría media lograda en el primer grupo (51,1%) fue significativamente mayor que el grupo control (10,8%). En la actualidad se piensa que el principal efecto del acamprosato es sobre los receptores NMDA y que su actuación sobre la neurotransmisión GABA-érgica sería secundaria [Azevedo y Figueiredo, 2007].

ANTICONVULSIVANTES - ANTIEPILÉPTICOS

Los anticonvulsivantes como la fenitoína y la carbamazepina actúan también bloqueando los canales de sodio voltaje-dependientes, inhibiendo así las descargas neuronales de alta frecuencia inducidas por una despolarización mantenida. El fundamento del empleo de estos fármacos para tratar los acúfenos se encuentra en la hipótesis que sostiene que el tinnitus se origina por una hiperactividad neuronal en el SNC, haciéndolo equivalente a una forma de epilepsia sensorial. Ya que estos anticonvulsivantes tienen un mecanismo de acción similar a la lidocaína, algunos autores como Melding y Goodey (1979) y Sánchez et al. (1999) han empleado anticonvulsivantes en aquellos enfermos cuyos acúfenos responden a la administración intravenosa de lidocaína.

El anticonvulsivante más utilizado para tratar los acúfenos hasta hace unos años ha sido la carbamazepina. En los estudios de los dos grupos de investigadores antes citados más de la mitad de los pacientes que respondían a la lidocaína intravenosa obtenían beneficio con la carbamazepina (600-1000 mg/día). Otros trabajos no han obtenido estos resultados positivos [Hulshof y Vermeij, 1985], probablemente por emplear una menor dosis del anticonvulsivante. En nuestra experiencia, la carbamazepina es útil en los somatosonidos por compresión neurovascular. También es útil en esta indicación el clonacepam, una benzodiazepina empleada como antiepileptico por su actividad facilitadora GABA-érgica.

La lamotrigina es un anticonvulsivante cuyo mecanismo de acción se relaciona con el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje y la inhibición de la liberación de glutamato. Su efectividad en

pacientes con acúfenos resultó muy pobre en un pequeño ensayo clínico [Simpson et al., 1999], sin encontrar tampoco correlación con la respuesta a lidocaína.

En el dolor neuropático se emplean fármacos antiepilépticos porque se presume también la existencia de un estado de hiperexcitabilidad neuronal. La similitud entre los acúfenos y algunos tipos de dolor crónico, como el dolor de miembro fantasma, en los que se han empleado con éxito los anticonvulsivantes de segunda generación, ha llevado a considerar el uso de estos fármacos en pacientes con acúfenos. Algunos investigadores sostienen que el estado de hiperexcitación responsable de los acúfenos, del que antes hablábamos, obedecería a una disminución en la actividad del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC y por ende de la vía auditiva. De aquí el papel que podrían desempeñar en el manejo de los pacientes con acúfenos aquellos fármacos con actividad GABA-érgica como estos nuevos antiepilépticos.

En la actualidad, el anticonvulsivante más empleado para paliar los acúfenos es la gabapentina o ácido 1-(aminometil) ciclohexanecarboxílico. Se trata de un análogo estructural del GABA que atraviesa la barrera hematoencefálica y que es empleado en las crisis parciales y en el tratamiento del dolor crónico de tipo neuropático, como la neuralgia postherpética o en el dolor de miembro fantasma. Su mecanismo de acción no es bien conocido ya que no se fija a los receptores del GABA ni tampoco los modula. Al parecer actúa a nivel presináptico, bloqueando de modo selectivo los canales de calcio voltaje-dependientes a nivel de la subunidad auxiliar $\alpha_2\delta$, inhibiendo así la liberación de neurotransmisores y por tanto la hiperexcitabilidad neuronal [Cheng y Chiou, 2006]. Inicialmente despertó esperanzas en el tratamiento de acúfenos, especialmente en los relacionados con trauma sonoro [Bauer y Brozoski, 2006]. Sin embargo, en un posterior ensayo clínico controlado a doble ciego Piccirillo et al. (2007) apreciaron como la gabapentina ocasionaba una significativa reducción en la puntuación alcanzada en el THI, especialmente durante las 4 primeras semanas de tratamiento, pero esta mejoría no mostró diferencias con significación estadística al compararla con la obtenida con placebo. También Witsell et al. (2007) y Bakhshaei et al. (2008) llegaron a los mismos resultados concluyendo que la gabapentina no es más efectiva que el placebo a la hora de aliviar los acúfenos.

La vigabatrina es otro antiepiléptico de segunda generación que actúa como un inhibidor selectivo irreversible de la GABA transaminasa, la enzima que cataboliza el GABA. Los resultados en animales de experimentación muestran que elimina la evidencia psicofísica del acúfeno; sin embargo, sus efectos adversos frenan su uso en humanos [Brozoski et al., 2006].

La pregabalina es un nuevo antiepiléptico estrechamente relacionado con la gabapentina utilizado también en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Se trata también de un análogo del GABA que

disminuye la excitabilidad neuronal en el SNC al unirse a la subunidad moduladora $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, reduciendo la liberación de glutamato. Está siendo utilizada con éxito en pacientes con acúfenos aunque los resultados no han sido publicados.

El baclofén no es un anticonvulsivante, pero lo incluimos aquí por ser un derivado del GABA que actúa como agonista de los receptores GABA_B. Se emplea como antiespástico en enfermedades como la esclerosis múltiple y en lesiones de la médula espinal, aunque también se ha utilizado en la neuralgia del trigémino, la neuralgia del glossofaríngeo y el hipo. Este fármaco no ha mostrado ser más eficaz que el placebo en el tratamiento de los acúfenos, describiéndose frecuentes efectos secundarios [Westerberg et al., 1996].

ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos representan un grupo numeroso de fármacos muy heterogéneos empleados en psiquiatría. Se pueden clasificar según figura en la Tabla II. Este grupo farmacológico ha sido uno de los más empleados para tratar los acúfenos, y por tanto es uno de los que más estudios disponemos. Por ello resulta paradójico que muchos antidepresivos tengan entre sus efectos secundarios la generación de acúfenos (Tabla III).

A la hora de revisar los distintos antidepresivos empleados en pacientes con acúfenos es importante considerar la elevada comorbilidad de ansiedad y depresión en este tipo de enfermos [Robinson et al., 2004]. En un trabajo de nuestro grupo con 71 pacientes consecutivos que consultaban por acúfenos, empleando el inventario para depresión de Beck, el 38% mostraba un estado de ánimo bajo y el 29,6 % depresión moderada o severa. Desconocemos si se trata de una simple co-morbilidad o si hay una verdadera relación entre acúfenos y ansiedad-depresión, y en tal caso es difícil apuntar la dirección de esta relación. En cualquier caso, resulta comprometido desligar el efecto del antidepresivo sobre el acúfeno del que tiene sobre la depresión, a menos que en los ensayos clínicos estratifiquemos a los pacientes según padezcan o no depresión. Igualmente hay que subrayar que la mayoría de los cuestionarios de acúfenos utilizados en los ensayos clínicos incluyen ítems extraídos de escalas de depresión, por lo que si el antidepresivo mejora la depresión, el enfermo obtendrá entonces una menor puntuación en el cuestionario de acúfenos.

Los estudios iniciales se realizaron con antidepresivos tricíclicos. La amitriptilina resultó eficaz en algunos estudios en pacientes con acúfenos y depresión, existiendo una correlación significativa entre la reducción en la puntuación en los cuestionarios de acúfenos y las escalas de depresión [Bayar et al., 2001], por lo que se postula que esa eficacia en los acúfenos dependería de su efecto antidepresivo como

antes señalábamos. Un ensayo controlado doble ciego con nortriptilina en pacientes con acúfenos severos de más de 6 meses de duración y depresión, no encontró diferencias significativas en la puntuación del THQ ni en la pregunta directa de si había mejorado el acúfeno, sin embargo, sí hubo una mejoría en la acufenometría, en cuestionarios de dolor y en la escala de Hamilton de la depresión [Sullivan et al., 1993]. Con la trimipramina no se han apreciado diferencias significativas respecto al placebo [Mihail et al., 1988].

Tabla II
Fármacos antidepresivos.

Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos	amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina, protilina, trimipramina maprotilina y mianserina
Inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina	trazodona
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina – noradrenalina	venlafaxina, duloxetina, milnacipram sibutramina
Antidepresivos específicos serotoninérgicos y noradrenérgicos	mirtazapina
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina	reboxetina, atomoxetina
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	fenelcina, trancilcipromina, moclobemida selegilina, pargilina

En los últimos años se han prodigado los trabajos empleando ISRS (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina), al ser mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos. La paroxetina fue evaluada en un ensayo clínico controlado con placebo aleatorizado y doble ciego en pacientes con acúfenos sin depresión asociada, no apreciando diferencias frente a placebo en la puntuación del THQ ni en la intensidad del acúfeno [Robinson et al., 2005]. El mismo estudio apunta la posibilidad de que en un subgrupo de pacientes que recibió una dosis más alta de paroxetina (50 mg/día), sí se aprecie una cierta mejoría en algunas de las medidas. La sertralina también ha sido estudiada en un

ensayo clínico [Zoger et al., 2006], encontrando una mejoría significativa frente a placebo en la severidad de los acúfenos medida con el TSQ y en su intensidad, apreciando también como la mejoría en el TSQ se correlaciona con una mejoría en los parámetros de ansiedad y depresión.

Tabla III.

Fármacos que pueden ocasionar acúfenos.

- AINEs: ASA, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, sulindac, ketoprofeno, desketoprofeno, diclofenaco, celecoxib, etorocoxib
- Aminoglucósidos
- Antidepresivos:
 - tricíclicos: amitriptilina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protilina, trimipramina
 - heterocíclicos: amoxapina, maprotilina, mianserina, trazodona
 - ISRS: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina
 - IMAO: moclobemida, fenelzina, nialamida, tranilcipromina
- Anticonvulsivantes: carbamacepina, pregabalina
- Antiparkinsonianos: levodopa
- Psicoestimulantes: cafeína

Robinson S. (2007) afirma que responden mejor a los antidepresivos los pacientes con acúfenos que también tienen depresión o ansiedad, los que tienen acúfenos más severos o los que son tratados durante más tiempo con una dosis adecuada de medicación.

En la revisión sistemática de Baldo et al. (2006) para la Cochrane Library se concluye que no hay suficiente evidencia para afirmar que los antidepresivos mejoren los acúfenos. Savage et al. (2009) también sostiene que hay insuficiente evidencia para afirmar que los antidepresivos mejoran los acúfenos, aunque pueden mejorar los síntomas de depresión, si bien se asocian a efectos adversos como sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento.

ANTIDOPAMINÉRGICOS Y AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

La dopamina es una catecolamina que actúa como neurotransmisor en diversos sitios del sistema nervioso, tanto periférico como central, si

bien es cierto que las neuronas dopaminérgicas se encuentran localizadas sobre todo en el SNC, destacando las del sistema nigro-estriado, sistema mesolímbico, sistema mesocortical y sistema tuberoinfundibular. Se han identificado cinco tipos de receptores dopaminérgicos: D₁, D₂, D₃, D₄ y D₅.

La vía dopaminérgica del acúfeno propuesta recientemente por López-González y Esteban-Ortega (2005) ha abierto nuevas perspectivas en el tratamiento de los acúfenos. Estos autores señalan que las áreas del SNC en las que se perciben los acúfenos son las mismas que participan en esta vía dopaminérgica: el área prefrontal, el área primaria temporal, el área asociativa tèmpro-parietal y el sistema límbico (donde se producen asociaciones emocionales).

Atendiendo a este modelo, estos investigadores han estudiado la forma de modular esta vía dopaminérgica del acúfeno por medio de fármacos como el sulpiride, un neuroléptico de la familia de las ortopramidas o benzamidas que actúa bloqueando los receptores D₂, sobre todo a nivel límbico y cortical más que estriatal. En un ensayo clínico a simple ciego controlado con placebo estudiaron la respuesta a tratamiento durante un mes con sulpiride (50 mg/8 horas) más placebo y sulpiride junto a hidroxicina (25 mg/12 horas) mediante la graduación subjetiva de percepción de acúfenos y la escala analógico-visual [López-González et al., 2007a]. Los resultados con el cuestionario muestran como la percepción de acúfenos mejoró en el 81% de los pacientes con sulpiride e hidroxicina, y 56% en el grupo con sulpiride y placebo, frente a 21 % con placebo solo, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Similares resultados encuentran con la escala analógico-visual. El mismo grupo en otro ensayo clínico ha evaluado el tratamiento combinando sulpiride y melatonina, encontrando una reducción del acúfeno en 40% de los sujetos del grupo de melatonina solo y 85% en sulpiride más melatonina [López-González et al., 2007b]. Los autores resaltan que este tipo de tratamiento farmacológico se inscribe dentro de un abordaje más amplio del acúfeno empleando la Terapia Sonora Secuencial y en el que estas sustancias son utilizadas en las fases iniciales de la terapia.

La melatonina es una hormona sintetizada en la glándula pineal a partir de la serotonina, tiene una cierta actividad antidopaminérgica lo que podría guardar relación con sus efectos sobre los acúfenos como se describe más adelante en este capítulo.

El piribedil es un derivado piperacínico empleado en la enfermedad de Parkinson al actuar como agonista dopaminérgico de los receptores D₂-D₃, parece que no tiene actividad anticolinérgica, señalando algunos autores una cierta actividad antagonista sobre los receptores adrenérgicos α₂. El piribedil podría reducir los acúfenos al modular la actividad de las fibras nerviosas auditivas a través de los receptores cocleares de dopamina. Aunque algunos estudios habían mostrado resultados esperanzadores, Azevedo et al. (2009) en un estudio controlado con asigna-

ción aleatoria han determinado que el piribedil no resulta superior al placebo en pacientes con acúfenos, si bien en un subgrupo con un determinado perfil en la electrococleografía y en los productos de distorsión podría obtener beneficio.

ANTIISTAMÍNICOS H₁

La histamina tiene cuatro tipos de receptores: H₁, H₂, H₃ y H₄. En síntesis podemos decir que fuera del sistema nervioso central la estimulación de los receptores H₁ es responsable de la dilatación de vasos de pequeño calibre y de la constricción bronquial, participando también en la respuesta inflamatoria-alérgica, mientras que los receptores H₂ de las células parietales gástricas intervienen en la regulación de la secreción ácida. En el SNC la histamina es un neurotransmisor habiéndose encontrado receptores en diversas estructuras; los receptores H₁ y H₂ son postsinápticos mientras que la mayoría de los H₃ son presinápticos. Los receptores H₄ son periféricos y parece que intervienen en la respuesta inflamatoria.

Los antihistamínicos H₁ son fármacos empleados fundamentalmente en el tratamiento de las enfermedades de carácter alérgico porque antagonizan la acción de la histamina, realizando una inhibición competitiva sobre los receptores H₁; sin embargo, esta acción no es selectiva, ya que también pueden inhibir, en mayor o menor medida, otro tipo de receptores (colinérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos e incluso α -adrenérgicos), lo que da lugar a efectos adversos variados. La cinarizina y la flunaricina tienen además acción vasodilatadora al bloquear los canales del calcio, por lo que se incluyen entre los antagonistas del calcio.

La hidroxicina es un derivado piperacínico empleado en el tratamiento de enfermedades alérgicas por sus propiedades como antihistamínico H₁. Adicionalmente, tiene una acción sedante central ligada a su capacidad para atravesar la barrera hemato-encefálica y actividad anticolinérgica. La hidroxicina ha sido empleada en pacientes con acúfenos por su efecto sedativo subcortical, contribuyendo a disminuir la percepción del acúfeno en sujetos tratados con sulpiride [López-González et al., 2007a].

Los antihistamínicos de segunda generación como el astemizol y la terfenadina atraviesan mal la barrera hemato-encefálica y tiene escasa actividad anticolinérgica. Guth et al. (1998) refieren una mejoría del acúfeno en el 47% de los pacientes tratados con terfenadina, siendo esta respuesta más marcada en los sujetos con historia previa de enfermedad alérgica. En algunos casos inusuales, el astemizol y la terfenadina se han relacionado con arritmias tipo *torsade de pointes* con resultados fatales, por lo que en algunos países se han retirado del mercado.

Un ensayo clínico con cinarizina (25 mg/ 3 veces al día) no encontró diferencias significativas frente a placebo después de 10 semanas de tratamiento [Podoshin et al., 1991]. La combinación de cinarizina con dimenhidrinato (20/40 mg) fue empleada por Novotny y Kostrica (2002), refiriendo una reducción de los acúfenos en aproximadamente el 60% de los pacientes.

BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas favorecen los fenómenos de inhibición de la transmisión sináptica al facilitar la interacción con su receptor del GABA, el neurotransmisor inhibitorio por excelencia. Su efecto ansiolítico se debe tanto a esta potenciación de la acción del GABA en el sistema límbico como a una depresión de la actividad serotoninérgica rafe-límbica y dopaminérgica en la corteza prefrontal.

Como se ha señalado con anterioridad, uno de los mecanismos propuestos en la generación de acúfenos es una posible pérdida de la actividad inhibitoria GABA-érgica en las neuronas de la vía auditiva con la consiguiente sobreexcitación de estructuras centrales. Estudios con animales de experimentación sugieren que esta acción ocurriría en concreto en el núcleo coclear dorsal y el colículo inferior. Aparte de este efecto específico restaurando la actividad inhibitoria GABA-érgica, las benzodiazepinas podrían obviamente actuar de un modo más general reduciendo la ansiedad tan frecuente en estos enfermos.

El diazepam no mostró ningún efecto sobre la intensidad del acúfeno en un pequeño ensayo clínico [Kay NJ, 1981]. Con respecto al alprazolam, sólo un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo ha mostrado su eficacia, disminuyendo la intensidad del acúfeno en el 76 % de los sujetos [Johnson et al., 1993]; sin embargo, el pequeño tamaño muestral resta potencia estadística a este estudio [Huynh y Fields, 1995]. Recientemente, Jalali et al. (2003) evaluaron la eficacia del alprazolam para aliviar los acúfenos por medio del THI, la intensidad de acúfeno y la escala analógica visual; no hubo diferencias significativas frente a placebo en las dos primeras variables pero sí en la tercera. El estudio es interesante pues, aunque la muestra es pequeña, excluye a pacientes con ansiedad o depresión. El clonazepam es otra benzodiazepina que se ha empleado para tratar los acúfenos, especialmente somatostomas pulsátiles como las palatomioclonías. Los resultados han sido favorables en estudios retrospectivos o en casos clínicos anecdóticos; sin embargo, solo hemos encontrado un ensayo clínico prospectivo que considere el papel del clonazepam en pacientes con acúfenos [Bahmad et al., 2006]. En este trabajo sus autores encuentran una mejoría estadísticamente significativa frente al grupo control, si bien hay que tener en cuenta que es un estudio simple ciego y con una muestra muy pequeña.

Así pues, aunque algunos autores han señalado una cierta eficacia de las benzodiazepinas en los acúfenos, se necesitan más ensayos

clínicos bien controlados que reproduzcan esos resultados También es importante individualizar la dosis. En cualquier caso no hay que olvidar los posibles efectos adversos (sedación, somnolencia, ataxia, descoordinación motora, dependencia) y la posibilidad de reaparecer los acúfenos al suspender el tratamiento.

BETAHISTINA

La betahistina, o dihidrocloruro de N-metil-N-β-[2-piridil]etilamina, es un análogo de la histamina que se comporta como un débil agonista de los receptores H₁ con actividad sobre todo como antagonista parcial H₃ y sin efecto sobre los receptores H₂. Tras administrarlo por vía oral atraviesa bien la barrera hematoencefálica. En otorrinolaringología se emplea ampliamente en pacientes con hipoacusia neurosensorial, vértigo y acúfenos, especialmente en la enfermedad de Ménière. De hecho, es el tercer fármaco más prescrito por los médicos de Atención Primaria en Europa occidental para tratar los acúfenos [Vio M, 2003]. Como mecanismo de acción se ha propuesto la reducción de la presión endolinfática a través de una mejoría de la microcirculación en la estría vascular de la cóclea y una reducción en la asimetría de las aferencias vestibulares, también se postula una potenciación de la actividad histaminérgica en los núcleos vestibulares que promovería y facilitaría la compensación vestibular central modulando la liberación de glicina y GABA [Lacour y Sterkers, 2001; Bergquist et al. 2006]. Cabe decir que la betahistina también se ha empleado en la cefalea en racimos, en la demencia vascular y recientemente en el manejo de la obesidad [Barak N, 2008].

Algunos estudios recogen una disminución de los acúfenos tras instaurar tratamiento con betahistina; sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos realizados con betahistina adolecen de serios problemas metodológicos. Un estudio riguroso no encontró diferencias de la betahistina frente a placebo en relación con los acúfenos [Schmidt y Huizing, 1992]. En la revisión para la Cochrane Library, James y Burton (2001) concluyen que no hay evidencia suficiente para poder afirmar que la betahistina tenga algún efecto en la enfermedad de Ménière. En cualquier caso, la betahistina es un fármaco muy seguro, con una tasa de reacciones adversas menor de 1:100 000.

DIURÉTICOS

Los diuréticos han sido utilizados para tratar la enfermedad de Ménière por su supuesta capacidad para regular el balance electrolítico de la endolinfa, lo que resultaría en una disminución del hydrops endolinfático.

La combinación triamtereno más hidroclorotiazida no parece influir sobre los acúfenos en la enfermedad de Ménière, si bien el ensayo clínico

no permite extraer conclusiones con validez estadística [van Deelen y Huizing, 1986].

Los diuréticos de asa como la furosemida, el ácido etacrínico y la bumetanida, actúan inhibiendo el cotransportador Na-K-Cl presente no solo en el asa de Henle sino también en el oído interno y en el cerebro. Estos diuréticos se ha visto que reducen el potencial endococlear lo que se correlaciona con una disminución en la actividad del nervio auditivo. Guth et al. (1998) han reseñado una mejoría de los acúfenos en el 50% de los pacientes tras la administración intravenosa de furosemida, cifra que alcanza el 83% con furosemida oral en el subgrupo que respondió al tratamiento intravenoso. Respecto a la acetazolamida, un diurético inhibidor de la anhidrasa carbónica, también es empleado en la enfermedad de Ménière pero no se disponen de datos referentes a su eficacia en los acúfenos.

Thirwall y Kundu (2006) han realizado una revisión sistemática para la Colaboración Cochrane del papel de los diuréticos en la enfermedad de Ménière, no encontrando ensayos clínicos de suficiente calidad metodológica, por lo que concluyen que no existen pruebas adecuadas suficientes acerca del efecto de los diuréticos sobre el vértigo, la pérdida de audición, los acúfenos o la plenitud auditiva en la enfermedad de Ménière claramente definida.

CORTICOIDES

Los corticoides sistémicos se han empleado desde hace décadas en otología en el tratamiento de la hipoacusia súbita o la enfermedad autoinmune del oído interno. Varios autores han encontrado receptores para corticoides en oído interno tanto en animales de experimentación como en humanos. Como posibles mecanismos de acción de los corticoides se han propuesto, además del efecto antiinflamatorio en la cóclea y la estría vascular, la posibilidad de ocasionar una alteración electrolítica intracoclear a través de modificaciones en el transporte de potasio, y el aumento del flujo sanguíneo en la microcirculación coclear. Con objeto de obviar los efectos secundarios de los corticoides sistémicos y alcanzar mayores concentraciones del fármaco en la cóclea, se consideró su administración intratimpánica. Los fármacos administrados por vía intratimpánica alcanzan el oído interno fundamentalmente a través de la membrana de la ventana redonda desde donde pasan a la perilinfa de la escala timpánica. Los factores que condicionan este paso dependen tanto de la propia sustancia (peso molecular, liposolubilidad, concentración, cantidad infiltrada, polaridad), como de características de la membrana de la ventana redonda (espesor, posible existencia de fibrosis, bridas cicatriciales o afectación inflamatoria), aunque también hay que considerar el tiempo de permanencia del fármaco en el oído medio que depende sobre todo del aclaramiento tubárico [Dodson y Sismanis, 2004]. Habitualmente se trata de un procedimiento que se realiza en la propia consulta y que conlleva pocas

molestias para el enfermo, el principal riesgo es el de perforación timpánica. La técnica convencional de infiltración en el oído medio se ha ido modificando con la introducción de dispositivos como microcatéteres o el uso de hidrogeles y nanopartículas; también se investiga la aplicación de fármacos directamente en la cóclea a través de una cocleostomía [Swan et al., 2008; Salt y Plontke, 2009; McCall et al., 2010].

El primer autor que empleó un corticoide intratimpánico, la dexametasona, fue Sakata y precisamente en pacientes con acúfenos. En un estudio retrospectivo realizado por este investigador japonés, donde reúne 3978 oídos de 3041 enfermos, describe una mejoría inmediata de los acúfenos en el 75% de los pacientes y del 68% a los 6 meses del tratamiento [Sakata et al., 1997]. Sostiene que la eficacia del tratamiento es mayor en la enfermedad de Ménière que en pacientes con acúfenos por ototoxicidad o trauma sonoro, también es mayor la eficacia en aquellos sujetos con acúfenos agudos que en los de tonalidad grave; no apreció diferencias respecto de la intensidad del acúfeno. Diversos estudios han estudiado la utilidad del tratamiento con dexametasona en la enfermedad de Ménière y en la hipoacusia súbita, aunque la mayoría no hacen referencia a los acúfenos. Silverstein et al. (1998) en un ensayo clínico riguroso en individuos con enfermedad de Ménière no apreciaron diferencias frente a placebo al considerar el efecto de la dexametasona intratimpánica sobre los acúfenos o la hipoacusia. Garduño-Anaya et al. (2005) al comunicar sus resultados en pacientes con enfermedad de Ménière unilateral tratados con dexametasona señalan una mejoría subjetiva media del acúfeno a los dos años en 48,1% de los enfermos frente a 20% en el grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, con el THI no observan estas diferencias. Para subsanar las deficiencias metodológicas de diversos estudios previos, Araújo et al. (2005) elaboraron un ensayo clínico prospectivo controlado con placebo simple ciego y con asignación aleatoria en el que evaluaron la eficacia de la dexametasona intratimpánica en 36 pacientes con acúfenos severos incapacitantes, utilizando la escala analógico-visual. Los resultados mostraron una mejoría inmediata en 33% de los oídos tratados con dexametasona frente a 29% en el grupo control, estas diferencias no fueron significativas, siendo la mejoría atribuible al efecto placebo. Es más, aquellos pacientes que mejoraron volvieron meses después a la situación inicial.

Algunos estudios en animales apuntan hacia la metilprednisolona como el corticoide que muestra un mejor perfil farmacocinético para su administración intratimpánica, ya que alcanza mayores concentraciones en perilinfa y endolinfa. Herráiz et al. (2010) acaban de publicar un estudio prospectivo descriptivo con una serie de 34 pacientes con enfermedad de Ménière tratados con metilprednisolona intratimpánica. Señalan que un 78% de los pacientes refieren control del acúfeno en la escala analógico-visual tras un seguimiento de 24 meses.

Estos estudios son heterogéneos y muestran resultados contradictorios. Parece existir una débil evidencia de que los corticoides intratim-

pánicos puedan ser eficaces para tratar los síntomas de la enfermedad de Ménière, incluyendo los acúfenos, aunque se necesitarían más ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con series amplias y con un seguimiento prolongado, para poder establecer conclusiones y establecer un grado de recomendación [Doyle et al., 2004; Hamid y Trune, 2008; Hu y Parnes, 2009].

OTRAS SUSTANCIAS

Anticoagulantes

Atendiendo a la posible participación de factores microtrombóticos en la génesis de los acúfenos, Mora et al. (2003) propusieron el empleo de enoxaparina sódica, una heparina de bajo peso molecular. En este trabajo refieren que los 20 pacientes tratados con enoxaparina experimentaron mejoría de su acúfeno. Posteriormente, estos mismos autores han publicado otro estudio en pacientes con hipoacusia súbita y acúfenos en el que asocian una hemofiltración a la enoxaparina, encontrando mejoría frente al tratamiento convencional [Mora et al., 2006].

Anticolinérgicos

Algunas investigaciones con animales de experimentación han apuntado la posibilidad de un aumento de la producción de acetilcolina tras la exposición a ruidos intensos. De ahí que se haya propuesto el empleo de la escopolamina, un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos de acetilcolina, para tratar los acúfenos [Wallhausser-Franke et al. 2006].

El glicopirrolato, otro anticolinérgico, se ha empleado en la enfermedad de Ménière con cierto éxito para controlar el vértigo aunque no se dispone de datos relativos a su eficacia en los acúfenos.

Estatinas

La atorvastatina es un fármaco empleado para reducir las concentraciones plasmáticas de colesterol y lipoproteínas, al inhibir en el hígado la HMG-CoA reductasa. Además del conocido papel de las estatinas frenando la oclusión de la luz arterial por la placa de aterosclerosis, se sabe que también actúan favoreciendo la liberación de óxido nítrico por el endotelio con la consiguiente vasodilatación, así como reduciendo la viscosidad plasmática. Se ha postulado que la hiperlipidemia favorece la hipoacusia y sería unos de los factores que contribuirían al desarrollo de hipoacusia súbita, trauma sonoro y presbiacusia, todas ellas causas frecuentes de acúfenos. De ahí que se haya propuesto que la atorvastatina favorecería la microcirculación coclear, enlenteciendo la progresión de hipoacusia neurosensorial y acúfenos en ancianos. Para ello Olzowy et al. (2007) diseñaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 50 pacientes entre 60 y 75 años de edad con presbiacusia e

hipercolesterolemia moderada a los que se les administró atorvastatina (40 mg/día). A los 7 y 13 meses no se apreció ningún efecto sobre los umbrales auditivos, pero sí una mejoría continua, aunque sin significación estadística, en la puntuación de los acúfenos, mientras que en el grupo control empeoraba ligeramente. Un estudio retrospectivo con simvastatina no evidenció diferencias significativas en las puntuaciones de los cuestionarios para acúfenos tras 4 meses de tratamiento [Canis et al., 2009].

Gentamicina intratimpánica

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido ampliamente empleado por vía intratimpánica en pacientes con enfermedad de Ménière incapacitante, para realizar una ablación química del laberinto posterior gracias a su efecto más vestibulotóxico que cocleotóxico. Aunque la mayoría de las series y ensayos se refieren a resultados en cuanto a control del vértigo, algunas recogen datos referentes a acúfenos. Así, Diamond et al. (2003) realizaron una revisión sistemática encontrando que los acúfenos mejoraban en una media del 57% (0-82%) de los pacientes tratados con gentamicina. Lange et al. (2004) describen una serie de 57 pacientes con enfermedad de Ménière en la que refieren una mejoría de los acúfenos y el taponamiento ótico en aproximadamente el 50% de los enfermos. Suryanarayanan y Cook (2004) también emplean la gentamicina intratimpánica en 22 pacientes con enfermedad de Ménière, apreciando una mejoría de los acúfenos y el taponamiento ótico en el 68% de ellos. Postema et al. (2008) llevaron a cabo un ensayo clínico controlado doble ciego y con asignación aleatoria en pacientes con enfermedad de Ménière unilateral encontrando como con la gentamicina mejoraba significativamente el vértigo y la plenitud ótica, pero no los acúfenos.

Ginkgo biloba

El extracto de Ginkgo biloba es utilizado en la medicina tradicional China desde hace miles de años. En la actualidad el extracto estandarizado EGb-761 es empleado ampliamente para tratar el tinnitus, de hecho en 2001 fue el fármaco más prescrito en Europa occidental por los médicos de Atención Primaria para tratar los acúfenos [Vio M, 2003]. Los compuestos más activos de este extracto son glucósidos flavonoides y terpenoides (ginkgólidos A, B, C, J y bilobalida). Como mecanismo de acción se han propuesto varios mecanismos: efecto vasodilatador, hemorreológico, antiagregante plaquetario, antioxidante, y neuroprotector. Además de para los acúfenos, se emplea para la “insuficiencia circulatoria cerebral”, trastornos vasculares periféricas y en diversas formas de pérdida de memoria.

A partir de la década de los 80 del pasado siglo, se empezó a sospechar que buena parte de la supuesta eficacia del extracto se debía a su efecto placebo, apareciendo en la literatura resultados contradictorios. El estudio de Drew y Davies (2001), un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo y realizado con una serie amplia de pacientes,

puso de manifiesto que en los acúfenos el Ginkgo biloba no es más eficaz que el placebo. El trabajo de Rejali et al. (2004) recoge ya en el mismo título del artículo la conclusión de que el Ginkgo biloba no beneficia a los pacientes con acúfenos. Estos autores realizan primeramente un ensayo clínico doble ciego aleatorizado en el que resulta que no hay diferencias significativas frente a placebo en las puntuaciones alcanzadas en el THI, el Glasgow Health Status Inventory (GHSI) y el umbral tonal medio en las frecuencias de 0.5, 1, 2 y 4 kHz. Después efectúan un metanálisis de 6 ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo y aleatorizados, en el que incluyen el suyo propio, mostrando como un 21.6% de los sujetos tratados con Ginkgo biloba obtenían beneficio frente a 18.4% de los que se les administró placebo sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas con una odds ratio de 1.24 (IC: 0.89 -1.71). Igualmente, en la revisión sistemática efectuada para la Cochrane Collaboration [Hilton y Stuart, 2004] también se subraya que no hay pruebas que sugieran que Ginkgo biloba sea eficaz para el tinnitus como trastorno principal. A pesar de estas conclusiones, lo cierto es que se sigue utilizando, probablemente por su baja incidencia de efectos secundarios.

Sustancias osmóticas

El glicerol y el manitol se han empleado en el tratamiento de la enfermedad de Ménière. Un ensayo clínico con glicerol al 10% y manitol al 18% encontró que solo el 13,1% de los pacientes del primer grupo y el 5,8% del segundo mejoraban con la administración intravenosa de la sustancia osmótica [Filipo et al., 1997].

Trimetazidina

La trimetazidina o diclorhidrato de 1-[2,3,4-trimetoxibenzil] piperacina es un fármaco muy utilizado en Europa desde 1987 para tratar problemas cócleo-vestibulares, situándose en el segundo puesto de los medicamentos más prescritos en Atención Primaria para paliar los acúfenos. En la última década ha habido una profusión de trabajos en el ámbito de la cardiología que han llevado a plantear si esta sustancia es “el futuro de la función cardiaca” por su eficacia en el tratamiento de la angina crónica estable y la disfunción ventricular izquierda [Marzilli M, 2003; Di Napoli y Taccardi, 2009]. Estudios experimentales han demostrado que la trimetazidina tiene un efecto antiisquémico y antioxidante basado en la disminución de la producción de radicales libres derivados del oxígeno y el daño inducido por éstos, lo cual confiere a las células mayor resistencia frente a la hipoxia y capacidad de recuperación funcional en la reperfusión. La trimetazidina actúa potenciando el metabolismo oxidativo de la glucosa, disminuyendo la acidosis y la hipercalcemia intracelular y también atenuando la respuesta inflamatoria. Recientemente se ha propuesto una acción como modulador metabólico que se reflejaría en una elevación de la fracción HDL-colesterol y en una disminución de la resistencia insulínica.

Frente a la profusión de rigurosos estudios de la trimetazidina en el ámbito de la cardiología, no disponemos de ensayos clínicos controlados con placebo y con asignación aleatoria que apoyen el empleo de este fármaco en pacientes con acúfenos.

Vasodilatadores y hemorreológicos

La cinarizina, la flunarizina, el nicardipino y el nimodipino son antagonistas del calcio. La cinarizina y la flunarizina derivan de la piperazina mientras que el nicardipino y el nimodipino son derivados dihidropiridínicos. La cinarizina y la flunarizina tienen además actividad como antihistamínicos H₁. Todos estos fármacos actúan como vasodilatadores, aunque nicardipino y nimodipino tienen un efecto vasodilatador más cerebroselectivo que los otros. Los calcioantagonistas se encuentran entre los fármacos indicados con más asiduidad en pacientes con acúfenos; sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre su eficacia.

El ciclandelato es un vasodilatador periférico que también ha sido ensayado para los acúfenos, aunque sin mostrar beneficio [Hester et al., 1998]. El misoprostol es un análogo semisintético de la prostaglandina E1, empleado fundamentalmente en el tratamiento de la úlcera duodenal y en la prevención de las lesiones gastrointestinales inducidas por antiinflamatorios no esteroideos por su capacidad para inhibir la secreción ácida gástrica por efecto antagonista sobre los receptores prostaglandínicos de las células parietales. El misoprostol también tiene propiedades vasodilatadoras por lo que se consideró su uso en pacientes con acúfenos. Un primer estudio piloto controlado con placebo mostró una mejoría en la severidad del acúfeno en el 33% de los pacientes [Briner et al., 1993]. Otro trabajo, también con una serie pequeña de pacientes, evidenció una mejoría significativa en la intensidad del acúfeno, pero no en cuestionarios subjetivos [Yilmaz et al., 2004]. Estos resultados pueden ser prometedores, pero sin duda es necesario realizar ensayos con series más amplias de pacientes para obtener conclusiones definitivas.

La pentoxilina es un derivado de las xantinas con propiedades hemorreológicas, es decir, modifica la viscosidad de la sangre mejorando el flujo sanguíneo periférico. No ha mostrado ser eficaz en pacientes con acúfenos.

Otros fármacos vasoactivos y nootropos empleados en la “insuficiencia cerebral” como el piracetam, los derivados ergóticos (nicergolina, dihidroergotoxina, dihidroergocristina), o los derivados de la Vinca, tienen una eficacia clínica al menos controvertida y no se dispone de ensayos clínicos rigurosos que apoyen su empleo en pacientes con acúfenos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

El tratamiento farmacológico del acúfeno es prometedor. Prueba de ello es que estamos investigando moléculas como el neramexano, un antagonista de los receptores NMDA y bloqueante de los receptores colinérgicos nicotínicos $\alpha 9$ y $\alpha 10$, que se encuentra en fase III de desarrollo. También se está probando la combinación de paroxetina con vestipitant, un antagonista selectivo del receptor de taquikinina neurokinina-1.

Asistimos a un auge en los estudios con animales de experimentación y de neuroimagen; aún cuando es difícil valorar si los resultados en animales son extrapolables a humanos, estamos logrando modelos válidos para estudiar el sustrato anatomofisiológico de los acúfenos. Según profundicemos en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos responsables de la génesis y mantenimiento de los acúfenos, de las vías y centros neurales implicados, y sobre todo, de los neurotransmisores y neuromoduladores involucrados, estaremos más cerca de poder ofrecer a nuestros enfermos fármacos más eficaces y seguros.

Una línea de investigación prioritaria es aquella que trata de diferenciar entre varias clases de acúfenos para poder aplicar en cada tipo el fármaco más adecuado. En nuestro parecer, resulta fundamental poder seleccionar y clasificar a los pacientes agrupándolos en clases según la etiología (p.ej. distinguiendo los acúfenos ocasionados por trauma sonoro de los inducidos por medicamentos o el envejecimiento) o las características del acúfeno (los acúfenos somatosensoriales son un subtipo bien definido), o la sintomatología asociada. De este modo sería más fácil encontrar un tratamiento más específico. Igualmente es necesario estadiar los enfermos según la severidad del acúfeno para poder comparar un tratamiento con muestras más homogéneas de pacientes seleccionados según determinados criterios.

Sin duda, irán apareciendo publicaciones en las que mediante ensayos clínicos rigurosos se podrá establecer el nivel de evidencia y el grado de recomendación de diversas opciones terapéuticas que ahora muestran resultados contradictorios o no reproducibles.

En nuestra opinión, el tratamiento farmacológico en los pacientes con acúfenos es una modalidad terapéutica que hay tener en cuenta dentro de un marco conceptual más amplio, que incluye un abordaje con las siguientes características:

- individualizado, adaptado a las características de cada paciente y a las peculiaridades de su acúfeno,
- multidisciplinar, en el que participen diversos profesionales como médicos de familia, otorrinolaringólogos, psicólogos, audiólogos y audioprotesistas, pudiendo participar también otros especialistas como internistas, neurólogos, rehabilitadores, psiquiatras,

cirujanos máxilo-faciales, endocrinólogos o protésicos dentales, dependiendo de cada situación,

- e integral, comprendiendo todos los aspectos necesarios para una completa atención al paciente.

REFERENCIAS

- Araújo MF, Oliveira CA, Bahmad FM Jr. Intratympanic dexamethasone injections as a treatment for severe, disabling tinnitus: does it work? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:113-7.
- Azevedo AA, Figueiredo RR. Tinnitus treatment with acamprosate: double-blind study. *Braz J Otorhinolaryngol (Engl. Ed.)* 2005;71: 618-623.
- Azevedo AA, Figueiredo RR. Treatment of tinnitus with acamprosate. *Prog Brain Res* 2007;166:273-7.
- Azevedo AA, Langguth B, de Oliveira PM, Rodrigues Figueiredo R. Tinnitus treatment with piribedil guided by electrocochleography and acoustic otoemissions. *Otol Neurotol* 2009;30:676-80.
- Bahmad FM Jr, Venosa AR, Oliveira CA. Benzodiazepines and GABAergics in treating severe disabling tinnitus of predominantly cochlear origin. *Int Tinnitus J* 2006;12:140-4.
- Bakhshae M, Ghasemi M, Azarpazhooh M, Khadivi E, Rezaei S, Shakeri M, Tale M. Gabapentin effectiveness on the sensation of subjective idiopathic tinnitus: a pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008; 265:525-30.
- Baldo P, Doree C, Lazzarini R, et al. Antidepressants for patients with tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003853.
- Barak N. Betahistine: what's new on the agenda? *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:795-804.
- Bauer CA, Brozoski TJ. Effect of gabapentin on the sensation and impact of tinnitus. *Laryngoscope* 2006;116:675-81.
- Bayar N, Boke B, Turan E, Belgin E. Efficacy of amitriptyline in the treatment of subjective tinnitus. *J Otolaryngol* 2001;30:300-304.
- Bergquist F, Ruthven A, Ludwig M, Dutia MB. Histaminergic and glycinergic modulation of GABA release in the vestibular nuclei of normal and labyrinthectomised rats. *J Physiol* 2006;577:857-68.
- Briner W, House J, O'leary M. Synthetic prostaglandin E1 misoprostol as a treatment for tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119: 652-4.
- Brozoski TJ, Spires TJ, Bauer CA. Vigabatrin, a GABA transaminase inhibitor, reversibly eliminates tinnitus in an animal model. *J Assoc Res Otolaryngol* 2007;8:105-18.
- Canis M, Olzowy B, Welz C, Suckfüll M, Stelter K. Simvastatin and Ginkgo biloba in the treatment of subacute tinnitus: a retrospective study of 94 patients. *Am J Otolaryngol* 2010 (en prensa).
- Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *J Pharmacol Sci* 2006;100:471-86.

- Coles R. Therapeutic blind alleys. En: Vernon JA. Tinnitus: treatment and relief. Boston: Allyn and Bacon, 1998,:8–19.
- Darlington CL, Smith PF. Drug treatments for tinnitus. Prog Brain Res. 2007;166:249-62.
- Denk DM, Heinzl H, Franz P, et al. Caroverine in tinnitus treatment. A placebo-controlled blind study. Acta Otolaryngol 1997;117:827–30.
- Di Napoli P, Taccardi AA. Trimetazidine: the future of cardiac function? Future Cardiol 2009;5:421-4.
- Diamond C, O'Connell DA, Hornig JD, Liu R. Systematic review of intratympanic gentamicin in Meniere's disease. J Otolaryngol 2003; 32:351-61.
- Dobie RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. Laryngoscope 1999;109:1202-11.
- Dobie RA. Clinical trials and drug therapy for tinnitus. En: JB Snow. Tinnitus: theory and management. Toronto: BC Decker, 2004, pp. 267–77.
- Dodson KM, Sismanis A. Intratympanic perfusion for the treatment of tinnitus. Otolaryngol Clin North Am 2004;37: 991–1000.
- Domeisen H, Hotz MA, Häusler R. Caroverine in tinnitus treatment. Acta Otolaryngol (Stockh) 1998;118:606-8.
- Doyle KJ, Bauch C, Battista R, Beatty C, Hughes GB, Mason J, Maw J, Musiek FL. Intratympanic steroid treatment: a review. Otol Neurotol 2004;25:1034-9.
- Drew S, Davies E. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. BMJ 2001;322:73.
- Figueiredo RR, Langguth B, Mello de Oliveira P, Aparecida de Azevedo A. Tinnitus treatment with memantine. Otolaryngol Head Neck Surg 2008;138:492-6.
- Filipo R, Barbara M, Cordier A, Mafera B, Romeo R, Attanasio G, Mancini P, Marzetti A. Osmotic drugs in the treatment of cochlear disorders: a clinical and experimental study. Acta Otolaryngol 1997;117:229-31.
- Garduño-Anaya MA, Couthino De Toledo H, Hinojosa-González R, Pane-Pianese C, Rios-Castañeda LC. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Ménière's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;133:285-94.
- Guth PS, Risey J, Amedee R. Drug treatments for tinnitus at Tulane University School of Medicine. En: Vernon JA. Tinnitus: treatment and relief. Boston: Allyn and Bacon, 1998, pp.52-9.
- Hamid M, Trune D. Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2008;16:434-40.
- Hester TO, Theilman G, Green W, Jones RO. Cyclandelate in the management of tinnitus: a randomized, placebo-controlled study. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;118:329-32.
- Herráiz C, Plaza G, Aparicio JM, Gallego I, Marcos S, Ruíz C. Transtympanic steroids for Ménière's disease. Otol Neurotol 2010;31:162-7.

- Hilton M, Stuart E. Ginkgo biloba for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD003852.
- Hu A, Parnes LS. Intratympanic steroids for inner ear disorders: a review. *Audiol Neurootol* 2009;14:373-82.
- Hulshof JH, Vermeij P. The value of carbamazepine in the treatment of tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1985;47:262-6.
- Huynh L, Fields S. Alprazolam for tinnitus. *Ann Pharmacother* 1995;29:311-2.
- Jalali MM, Kousha A, Naghavi SE, Soleimani R, Banan R. The effects of alprazolam on tinnitus: a cross-over randomized clinical trial. *Med Sci Monit* 2009;15:PI55-60.
- James A, Burton MJ. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001,1: CD001873 (actualizado a 25 de junio de 2007).
- Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. Use of alprazolam for relief of tinnitus. A double-blind study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:842-5.
- Kallio H, Niskanen ML, Havia M, Neuvonen PJ, Rosenberg PH, Kentala E. i.V. ropivacaine compared with lidocaine for the treatment of tinnitus. *Br J Anaesth* 2008;101:261-5.
- Kay NJ. Oral chemotherapy in tinnitus. *Br J Audiol* 1981;15:123-4.
- Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo: elucidation of mechanisms of action. *CNS Drugs* 2001;15:853 -70.
- Lange G, Maurer J, Mann W. Long-term results after interval therapy with intratympanic gentamicin for Menière's disease. *Laryngoscope* 2004;114:102-5.
- Langguth B, Salvi R, Elgoyhen AB. Emerging pharmacotherapy of tinnitus. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009;14:687-702.
- López-González MA, Esteban-Ortega F. Tinnitus dopaminergic pathway. Ear noises treatment by dopamine modulation. *Med Hypotheses* 2005;65:349-52.
- López-González MA, Moliner-Peiró F, Alfaro-García J, Esteban-Ortega F. Sulpiride plus hydroxyzine decrease tinnitus perception. *Auris Nasus Larynx* 2007;34:23-7.
- López-González MA, Santiago AM, Esteban-Ortega F. Sulpiride and melatonin decrease tinnitus perception modulating the auditolimbic dopaminergic pathway. *J Otolaryngol* 2007;36:213-9.
- Martin FW, Colman BH. Tinnitus: a double-blind crossover controlled trial to evaluate the use of lignocaine. *Clin Otolaryngol* 1980;5:3-11.
- Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003;19:661-72.
- McCall AA, Swan EE, Borenstein JT, Sewell WF, Kujawa SG, McKenna MJ. Drug delivery for treatment of inner ear disease: current state of knowledge. *Ear Hear* 2010;31:1-10.
- Melding PS, Goodey RJ. The treatment of tinnitus with oral anticonvulsants. *J Laryngol Otol* 1979;93: 111-22.
- Mihail RC, Crowley JM, Walden BE, et al. The tricyclic trimipramine in the treatment of subjective tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97:120-3.

- Mora R, Salami A, Barbieri M, Mora F, Passali GC, Capobianco S, Magnan J. The use of sodium enoxaparin in the treatment of tinnitus. *Int Tinnitus J* 2003;9:109-11.
- Mora R, Dellepiane M, Mora F, Jankowska B. Sodium enoxaparin and venovenous hemofiltration in treating sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Int Tinnitus J* 2006;12:83-6.
- Murai K, Tyler RS, Harker LA, Stouffer JL. Review of pharmacologic treatment of tinnitus. *Am J Otol* 1992;13: 454-64.
- Novotny M, Kostrica R. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine in the treatment of Meniere's disease: a randomized, double blind, parallel group clinical study. *Int Tinnitus J* 2002;8:115-23.
- Olzowy B, Canis M, Hempel JM, Mazurek B, Suckfüll M. Effect of atorvastatin on progression of sensorineural hearing loss and tinnitus in the elderly: results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Otol Neurotol* 2007;28:455-8.
- Otsuka K, Pulec JL, Suzuki M. Assessment of intravenous lidocaine for the treatment of subjective tinnitus. *Ear Nose Throat J* 2003;82:781-4.
- Piccirillo JF, Finnell J, Vlahiotis A, Chole RA, Spitznagel E Jr. Relief of idiopathic subjective tinnitus: is gabapentin effective? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:390-7.
- Podoshin L, Ben-David Y, Fradis M, Gerstel R, Felner H. Idiopathic subjective tinnitus treated by biofeedback, acupuncture and drug therapy. *Ear Nose Throat J* 1991;70:284-9.
- Postema RJ, Kingma CM, Wit HP, Albers FW, Van Der Laan BF. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol* 2008;128:876-80.
- Rejali D, Sivakumar A, Balaji N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004;29:226-31.
- Robinson SK, Viirre ES, Stein MB. Antidepressant therapy for tinnitus. En: JB Snow. *Tinnitus: theory and management*. Toronto: BC Decker, 2004, pp. 278-93.
- Robinson SK, Viirre ES, Bailey KA, Gerke MA, Harris JP, Stein MB. Randomized placebo-controlled trial of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of nondepressed tinnitus subjects. *Psychosom Med* 2005;67:981.
- Robinson S. Antidepressants for treatment of tinnitus. *Prog Brain Res* 2007;166:263-71.
- Sakata H, Kojima Y, Koyama S, Furuya N, Sakata E. Treatment of cochlear tinnitus with transtympanic infusion of 4% lidocaine into the tympanic cavity. *Int Tinnitus J* 2001;7:46-50.
- Sakata E, Ito Y, Itoh A. Clinical experiences of steroid targeting therapy to inner ear for control of tinnitus. *Int Tinnitus J* 1997;3:117-21.
- Salembier L, De Ridder D, Van de Heyning PH. The use of flupirtine in treatment of tinnitus. *Acta Otolaryngol* 2006(suppl);556:93-5.

- Salt AN, Plontke SK. Principles of local drug delivery to the inner ear. *Audiol Neurootol* 2009;14:350-60.
- Sánchez TG, Balbani AP, Bittar RS, et al. Lidocaine test in patients with tinnitus: rationale of accomplishment and relation to the treatment with carbamazepine. *Auris Nasus Larynx* 1999; 26:411.
- Schmidt JT, Huizing EH. The clinical drug trial in Ménière's disease with emphasis on the effect of betahistine SR. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1992;497:1-189.
- Silverstein H, Isaacson JE, Olds MJ, Rowan PT, Rosenberg S. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol* 1998;19:196-201.
- Simpson JJ, Gilbert AM, Weiner GM, Davies WE. The assessment of lamotrigine, an antiepileptic drug, in the treatment of tinnitus. *Am J Otol* 1999;20:627-31.
- Sullivan M, Katon W, Russo J, Dobie R, Sakai C. A randomized trial of nortriptyline for severe chronic tinnitus. Effects on depression, disability, and tinnitus symptoms. *Arch Intern Med* 1993;153:2251-9.
- Suryanarayanan R, Cook JA. Long-term results of gentamicin inner ear perfusion in Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 2004;118:489-95.
- Swan EE, Mescher MJ, Sewell WF, Tao SL, Borenstein JT. Inner ear drug delivery for auditory applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60: 1583-99.
- Thirlwall AS, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003599.
- Trellakis S, Lautermann J, Lehnerdt G. Lidocaine: neurobiological targets and effects on the auditory system. *Prog Brain Res* 2007;166:303-22.
- Tyler RS, Oleson J, Noble W, Coelho C, Ji H. Clinical trials for tinnitus: study populations, designs, measurement variables, and data analysis. *Prog Brain Res* 2007;166:499-509.
- van Deelen GW, Huizing EH. Use of a diuretic (Dyazide) in the treatment of Ménière's disease. A double-blind cross-over placebo-controlled study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1986;48:287-92.
- Vio M. Tinnitus market situation analysis. London: RNID, 2003.
- Wallhäusser-Franke E, Cuautle-Heck B, Wenz G, Langner G, Mahlke C. Scopolamine attenuates tinnitus-related plasticity in the auditory cortex. *Neuroreport* 2006;17:1487-91.
- Westerberg BD, Roberson JB Jr, Stach BA. A double-blind placebo-controlled trial of baclofen in the treatment of tinnitus. *Am J Otol* 1996;17:896-903.
- Witsell DL, Hannley MT, Stinnet S, Tucci DL. Treatment of tinnitus with gabapentin: a pilot study. *Otol Neurotol* 2007;28:11-5.
- Yilmaz I, Akkuzu B, Cakmak O, Ozluoglu LN. Misoprostol in the treatment of tinnitus: a double-blind study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:604-10.
- Zoger S, Svedlund J, Holgers KM. The effects of sertraline on severe tinnitus suffering—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:32-9.

Fármacos en acúfenos (y II)

Miguel A. López González

Los fines a conseguir, de la farmacoterapia en acúfenos, son:

1. Eliminar la conducta estresante
2. Controlar la ansiedad y depresión
3. Favorecer un sueño natural
4. Eliminar la hiperacusia
5. Disminuir la intensidad del acúfeno
6. Cambiar el acúfeno de altas frecuencias a bajas frecuencias

Se propone la utilización del modelo otoneurotransmisor (Figura 1) de acúfenos que se basa en la vía dopaminérgica auditivolímbica (Figura 2).

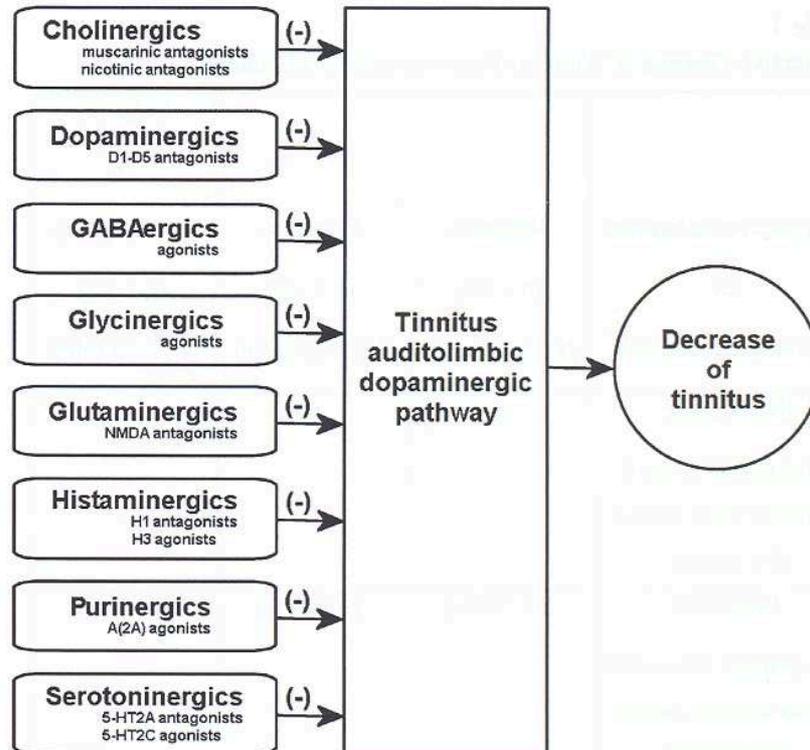


Figura 1
Modelo otoneurotransmisor dopaminérgico de acúfenos
(tomado de López-González et al., 2007).

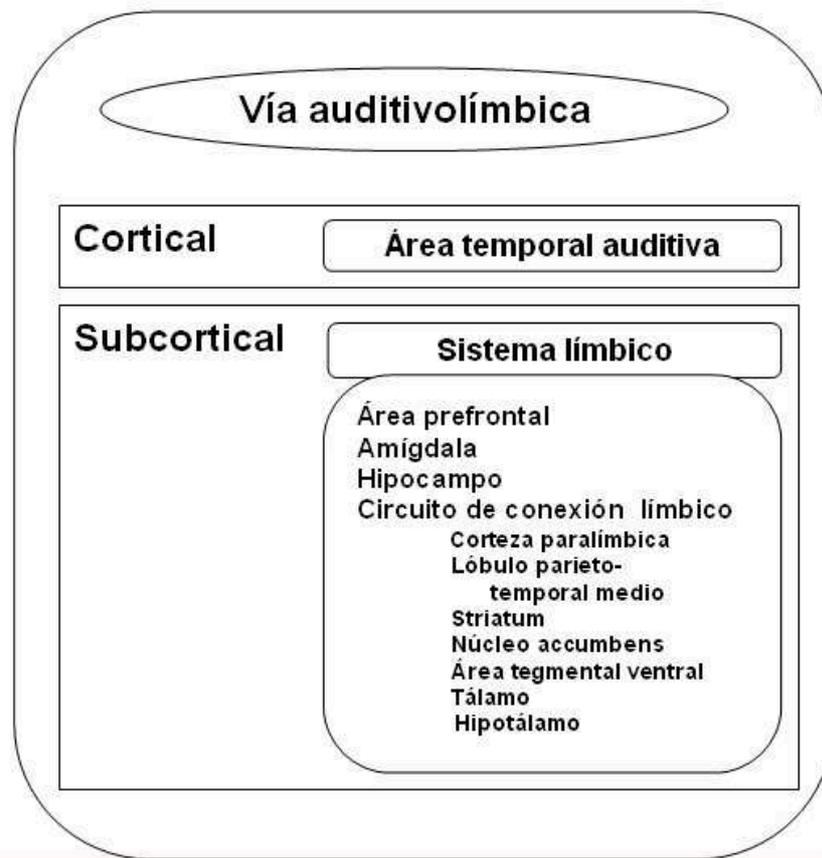


Figura 2
Vía dopaminérgica auditivolímbica de acúfenos
(tomado de López-González y Esteban, 2005).

Hay neurotransmisores que modulan la vía dopaminérgica auditivo-límbica, inhibiendo la actividad de dopamina, lo que abre un campo terapéutico muy amplio (Tabla I) para el tratamiento farmacológico de acúfenos e hiperacusia. Los medicamentos utilizables los podemos clasificar en varios grupos: 1. Colinérgicos, clasificados en antagonistas muscarínicos y nicotínicos; 2. Dopaminérgicos (antagonistas), que a su vez se dividen en procinéticos-antieméticos, bloqueantes de los canales de calcio, neurolépticos y estabilizadores dopaminérgicos; 3. GABAérgicos; 4. Glicinérgicos; 5. Glutaminérgicos (antagonistas NMDA); 6. Histaminérgicos, clasificados como antagonistas H1 y agonistas H3; 7. Purinérgicos, agonistas 2(2A); 8. Serotoninérgicos, antagonistas 5-HT2A y agonistas 5-HT2C; 9. Analgésicos narcóticos; y los 10. Anestésicos.

1. Colinérgicos

1a. Antagonistas muscarínicos y nicotínicos. Los antagonistas muscarínicos y nicotínicos disminuyen la actividad de dopamina [Oliver et al., 2001; Rossi et al., 2005; Miller y Blaha, 2005; Miller et al., 2005].

2. Dopaminérgicos (antagonistas)

2a. Procinéticos y antieméticos: Son antagonistas de los receptores D2 de dopamina periféricos y centrales. Lo componen la cleboprida, levosulpirida, metoclopramida y tietilperacina. Estos medicamentos se unen a los receptores periféricos de dopamina en aparato digestivo y como pasan la barrera hematoencefálica también se unen a los receptores de dopamina centrales, realizando una acción en el sistema nervioso central. Los procinéticos-antieméticos se utilizan en acúfenos e hiperacusia por su acción en el sistema nervioso central. Otro procinético como la domperidona atraviesa la barrera hematoencefálica pobremente, no estando indicada su utilización en acúfenos e hiperacusia. [Vademecum internacional, 2008].

2b. Bloqueantes de los canales de calcio: Cinarizina y flunarizina, antagonizan los receptores D2 de dopamina en sistema nervioso central [Brücke et al., 1995; Mena et al., 1995; Dall'Igna et al., 2005].

2c. Neurolépticos: Actúan en el sistema nervioso central. Amisulpride, antagonista de los receptores D2 y D3 de dopamina. Olanzapina, antagonista de los receptores D1, D2, D3, D4 y D5 de dopamina. Quetiapina, antagonista de los receptores D1 y D2 de dopamina. Sulpirida, antagonista de los receptores D2 de dopamina. Ziprasidona, antagonista de los receptores D2 de dopamina y Zuclopentixol, antagonista de los receptores D2 y D1 de dopamina. Casi todos estos medicamentos tienen también acciones de diferente grado sobre los receptores de serotonina [Vademecum internacional, 2008].

2d. Estabilizador dopaminérgico: En la actualidad el único medicamento considerado estabilizador dopaminérgico es el aripiprazol, agonista parcial de dopamina [Otsuka pharmaceuticals, 2005].

3. GABAérgicos

GABA (gamma aminobutiric acid), neurotransmisor inhibitorio que se une al sitio b del receptor GABA [Eichhammer et al. 2004;]. Baclofen, agonista GABA, se une al sitio b del receptor GABA [Brebner et al., 2005]. Acamprosato, GABAérgico e inhibidor glutaminérgico [Boeijsinga et al., 2004]. Antiepilépticos de potenciación GABAérgica que inhiben la dopamina como la gabapentina, levetiracetam, pregabalina, tiagabina, topiramato y valproato así como la lamotrigina que inhibe también la dopamina. De estos, tienen acción antagonista glutaminérgica, la gabapentina, lamotrigina y topiramato, e inhibición de los canales iónicos la pregabalina, gabapentina, levetiracetam, lamotrigina, topiramato y valproato [Andrews et al., 2001; Vademecum internacional, 2008]. Nootrópicos como el piracetam que inhibe la dopamina mediante su mecanismo de acción GABAérgico [Kulkarni y Jog, 1983]. Indoles como la melatonina, producida por la glándula pineal, tienen actividad antidopaminérgica [Iuvone y Gan, 1995]. El mecanismo de acción

propuesto para su actividad antidopaminérgica es mediante la vía GABAérgica [Tenn y Niles, 1995]. Es posible que la acción dopaminérgica de melatonina suprima la adenilato ciclasa [Tenn y Niles, 1997].

4. Glicinérgicos

Glicina, neurotransmisor inhibitorio. Se une al sitio b del receptor glutaminérgico NMDA (N-methyl-D-aspartate). [Heresco-Levy et al., 1999]. D-serina, neurotransmisor modulador alostérico del receptor NMDA, así como precursor de glicina [Heresco-Levy et al., 2005]. Beta-alanina [Frosini et al., 2003]. Taurina y homotaurina [Ghisolfi et al., 1988]. GTI (glycine transporter inhibitor). Los inhibidores del transportador de glicina favorecen la acumulación de glicina en el ambiente sináptico, potenciando la acción de la glicina. Entre los GTI están:

4a. Sarcosina (N-metil glicina): Inhibidor competitivo de la glicina [Tsai et al., 2004].

4b. NFPS/ALX 5407: Derivado de sarcosina (R)-(N-[3-(4'-fluorofenil)-3-(4'-fenilfenoxi) propil]). Inhibidor del transportador de glicina tipo 1 [Mallorga et al., 2003].

4c. Antidepresivos: La doxepina, amitriptilina y nortriptilina inhiben los transportadores de glicina tipos 1b y 2a. La amoxapina inhibe el transportador de glicina tipo 2a [Núñez et al., 2000].

4d. Análogos estructurales de glicina: Beta-alanina, ácido pipercolico, ácido dicarboxílico 2,3-pirazina y ácido dicarboxílico 3,5-pirazol [Achterhof y Tunnickliff, 2002].

4e. Ácido araquidónico: Inhibe el transportador de glicina tipo 1 [Pearlman et al., 2003].

4f. Inhibidor del canal iónico de Na: Harmalina [Achterhof y Tunnickliff, 2002].

4g. Derivados de piperacina: Conteniendo 2-arilsulfanil-fenilpiperazina como es el (R)-4-[5-cloro-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-2-metil-piperacina-1-il-ácido acético que inhibe el transportador de glicina tipo 1 [Smith et al., 2004].

4h. GDA (glycyldodecylamide): Inhibe el transportador de glicina tipo 1 [Javitt et al., 2000].

4i. N-dodecilsarcosina: Inhibe el transportador de glicina tipo 1 [Harsing et al., 2001].

4j. TPA (12-O-tetradecanoilforbolester): Inhibe el transportador de glicina tipo 1 [Gomez et al., 1995].

4k. Oleoilacetilglicerol: Inhibe el transportador de glicina tipo 1 [Gomez et al., 1995].

4l. Fosfolipasa C: Inhibe el transportador de glicina tipo 1 [Gomez et al., 1995].

4m. Cinc (Zn²⁺): Es un inhibidor no competitivo del transportador de glicina 1b [Ju et al., 2004].

5. Glutaminérgicos (antagonistas NMDA)

Forman parte los glicinérgicos (glicina, D-serina, beta-alanina, taurina, homotaurina y los GTIs), así como los anticonvulsivantes (gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, tiagabina, topiramato y valproato) y los compuestos GABAérgicos (GABA-gamma aminobutiric acid, baclofen, acamprosato, nootrópicos, anestésicos e indoles) que inhiben el receptor NMDA del glutamato. Dextrometorfano [Trube y Netzer, 1994], ketamina tópica [Pöyhiä y Vainio, 2006], memantina [Li et al., 2004] y riluzol [Ruel et al., 2005] inhiben la actividad del glutamato.

6. Histaminérgicos

6a. Antagonistas H1 de primera generación. Mepiramina, pirilamina, triprolidina, inhiben la dopamina en sistema nervioso central [Fleckenstein et al., 1994; Galosi et al., 2001; Choksi et al., 2000]. Hidroxicina, relajante subcortical [Vademecum internacional, 2008]. Las áreas subcorticales son las zonas donde se produce la activación más intensa por el acúfeno [Wallhausser-Franke et al., 2003; Zhang et al., 2003].

6b. Agonistas H3. Immepip, imetit, N-alfa-metilhistamina, (R)-alfa-metilhistamina, SCH5097, inhiben la dopamina en sistema nervioso central [García et al., 1997; Farzin y Attarzadeh, 2000; Molina-Hernández et al., 2000; Schlicker et al., 1993; Hey et al., 1998].

7. Purinérgicos

7a. Agonistas A(2A). Inhiben la dopamina [Filip et al., 2006]. Como agonistas A(2A) se encuentra la adenosina y ATP (adenosin-tri-fosfato).

8. Serotoninérgicos

8a. Antagonistas 5-HT2A. Inhiben la dopamina en sistema nervioso central [Pehek et al., 2006]. Entre ellos, ketanserina [Yamauchi et al.,

2006], piperidina [Tryba et al., 2006], sarpogrelato [Nishihira et al., 2006] y M100907 [Taylor et al., 2006].

9. Analgésicos narcóticos

El fentanilo inhibe la actividad de dopamina [Kania BF, 1985; Malec et al., 1977] y también tiene una acción inhibitoria de la atención selectiva [Castañeda-Trujillo R, 1989].

10. Anestésicos

10a. Lidocaina. Se conoce que la lidocaina suprime los acúfenos a nivel del sistema nervioso central [Baguley et al., 2005]. La lidocaina administrada tópicamente tiene efectos sobre el sistema nervioso central [Perney et al., 2004]. Se han visto cambios en el electroencefalograma tras la administración de lidocaina, en las áreas frontotemporal y occipital, obteniéndose cambios del espectro de ondas beta-delta junto con cambios del estado psicomotor [Detsch et al., 1997]. Los niveles plasmáticos de lidocaina se han detectado a las 4 horas y a las 48 horas después de su aplicación tópica mediante sprays [Sinclair et al., 1996]. También puede administrarse la lidocaina en forma de parche [Galer et al., 2004]. La administración intradérmica, el bloqueo nervioso y la iontoforesis de lidocaina mejoran los acúfenos sin los efectos secundarios de la aplicación intravenosa [Brusis y Loennecken, 1985; Weinmeister KP, 2000; Savastano M, 2004]. En relación con el mecanismo de acción, se sabe que la lidocaina inhibe la vía dopaminérgica central [Ciarlone y Smudski, 1976], altera la afinidad del receptor de dopamina [Chrzanowski et al., 1985] y atenúa el flujo de dopamina central [Ahn y Phillips, 2003].

10b. Propofol. El anestésico propofol también inhibe la dopamina [Schulte et al., 2000; Grasshoff et al., 2005] y suprime acúfenos [Finsterer et al., 2004].

Tabla I
La vía dopaminérgica auditivolímbica puede ser modulada por estos medicamentos, inhibiendo la actividad de dopamina.

Colinérgicos	Antagonistas muscarínicos	Atropina Escopolamina Diciclomina Pirenzepina Metocramina Tropicamida
	Antagonistas nicotínicos	Mecamilamina Metil-licaconitina Bungarotoxinas Dihidro-beta-eritroidina D-tubocurarina Conotoxinas Hexametonio Proadifeno Memantina
Dopaminérgicos (antagonistas)	Procinéticos-antieméticos	Cleboprida Levosulpirida Metoclopramida Tietilperacina
	Bloqueantes del canal del calcio	Cinarizina Flunarizina
	Neurolépticos	Amisulprida Olanzapina Quetiapina Sulpirida Ziprasidona Zuclopentixol
	Estabilizador dopaminérgico	Aripiprazol
GABAérgicos	GABA (gamma aminobutiric acid) Baclofen Acamprosato Gabapentina Lamotrigina Levetiracetam Pregabalina Tiagabina Topiramato Valproato Piracetam Melatonina	
Glicinérgicos	Glicina Beta-alanina Taurina Homotaurina GTI (glycine transporter inhibitor): Sarcosina	

Tabla I (continuación)

Glutaminérgicos (NMDA antagonistas)	Dextrometorfano Caroverina Ketamina tópica Memantina Riluzol	
Histaminérgicos	Antagonistas H1	<u>Primera generación</u> Alimemacina (Trimepracina) Antazolina Azatadina Bromfeniramina Carbinoxamina Ciclicina Ciproheptadina Clemastina Clorfenamina (Clorfeniramina) Dexclorfenamina (Dexclorfeniramina) Difenhidramina Dimenhidrinato Doxilamina Feniramina Hidroxicina Medicina Mepiramina (Pirilamina) Prometacina Triprolidina
	Agonistas H3	Immepip Imetit N-alfa-metilhistamina (R)-alfa-metilhistamina SCH50971
Purinérgicos	Agonistas A(2A)	Adenosina ATP (adenosin-tri- fosfato) CGS 21680 ATL-146e
Serotoninérgicos	Antagonistas 5-HT2A	Ketanserina Piperidina Sarpogrelato M100907
	Agonistas 5-HT2C	mCPP (m- clorofenilpiperizina) MK212 Ro600175 1-metilsilocibina VER3323 WAY161503 SCH23390
Otros compuestos y métodos	Analgésicos narcóticos	Fentanilo
	Anestésicos	Lidocaina intradérmica, spray, parche Propofol

Muchos de los medicamentos listados anteriormente pueden encontrarse en el Vademecum español con sus correspondientes nombres comerciales. Otros no están comercializados en España y se obtendrían en otros países europeos o americanos donde se dispensan normalmente en farmacias. También hay otros que están aún bajo investigación básica.

Existen publicaciones sobre la utilización de algunos de estos medicamentos en acúfenos: gabapentina [Zapp JJ, 2001], hidroxicina [Keller AP, 1974], lamotrigina [Simpson et al., 1999], piracetam [Gutmann y Mees, 1995] y valproato sódico [Menkes y Larson, 1998].

Otros tratamientos farmacológicos

Otros fármacos se han utilizado como medicación de acúfenos por diferentes autores:

- Ansiolíticos, tranquilizantes, derivados de benzodiacepinas
Alprazolam [Johnson et al., 1993; Vernon y Meikle, 2003].
- Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Fluoxetina [Shemen L, 1998].
- Antiepilépticos
Carbamazepina [Sánchez et al., 1999].
Clonazepam [Murai et al., 1992; Ganança et al., 2002].
Misoprostol [Briner et al., 1993; Yilmaz et al., 2004].

Neurotransmisores orales

La administración de neurotransmisores por vía oral constituye un tratamiento de acúfenos e hiperacusia. Los neurotransmisores utilizables son aminoácidos inhibitorios y derivados. El mecanismo de acción (Figura 3) es la inhibición de la vía dopaminérgica auditivolímbica a través de sus efectos GABAérgicos y glicinérgicos.

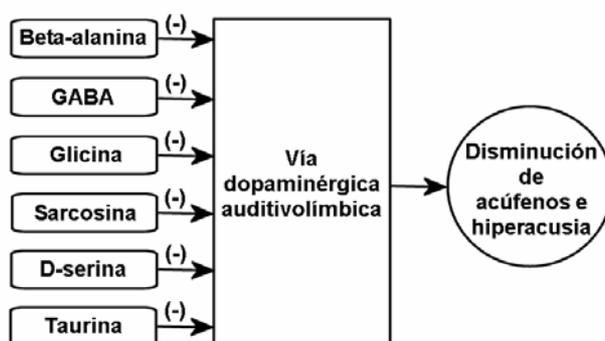


Figura 3
Neurotransmisores inhibitorios actuando en la vía dopaminérgica auditivolímbica (fuente: el autor).

Las dosis de neurotransmisores orales publicadas en la literatura se exponen en la Tabla II, pero evidentemente, cada paciente tendrá su umbral individual en función de sus propias características personales. Lo idóneo sería conseguir un efecto terapéutico adecuado (disminución o desaparición de los acúfenos e hiperacusia).

Tabla II
Dosis por vía oral de neurotransmisores.

COMPUESTO	DOSIS POR DÍA	PUBLICACIÓN
Beta-alanina	7 gramos	Dunnett y Harris, 1999.
GABA	2 gramos	Inagawa et al., 2005.
Glicina	50 gramos	Heresco-Levy et al., 2004.
Sarcosina	2 gramos	Tsai et al., 2004
D-serina	2 gramos	Heresco-Levy et al., 2005.
Taurina	6 gramos	Militante y Lombardini, 2002.

Referencias

- Achterhof RA, Tunnicliff G. Kinetics of binding of [(3)H]glycine to transport proteins in channel catfish brain. *Neurosignals* 2002; 11:67-72.
- Ahn S, Phillips AG. Independent modulation of basal and feeding-evoked dopamine efflux in the nucleus accumbens and medial prefrontal cortex by the central and basolateral amygdalar nuclei in the rat. *Neuroscience* 2003;116:295-305.
- Andrews N, Loomis S, Blake R, Ferrigan L, Singh L, McKnight AT. Effect of gabapentin-like compounds on development and maintenance of morphine-induced conditioned place preference. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;157:381-7.
- Baguley DM, Jones S, Wilkins I, Axon PR, Moffat DA. The inhibitory effect of intravenous lidocaine infusion on tinnitus after translabyrinthine removal of vestibular schwannoma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Otol Neurotol* 2005;26:169-76.
- Boeijinga PH, Parot P, Soufflet L, Landron F, Danel T, Gendre I, Muzet M, Demazières A, Luthringer R. Pharmacodynamic effects of acamprosate on markers of cerebral function in alcohol-dependent subjects administered as pretreatment and during alcohol abstinence. *Neuropsychobiology* 2004;50:71-7.
- Brebner K, Ahn S, Phillips AG. Attenuation of d-amphetamine self-administration by baclofen in the rat: behavioral and neurochemical correlates. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;177:409-17.

- Briner W, House J, O'Leary M. Synthetic prostaglandin E1 misoprostol as a treatment for tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119:652-4.
- Brücke T, Wöber C, Podreka I, Wöber-Bingöl C, Asenbaum S, Aull S, Wenger S, Ilieva D, Harasko-van der Meer C, Wessely P, et al. D2 receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explains extrapyramidal side effects. A SPECT study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:513-8.
- Brusis T, Loenneken I. Treatment of tinnitus with iontophoresis and local anesthesia. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1985;64:355-8.
- Castañeda-Trujillo R. The endogenous opioid system and selective attention. *Gac Med Mex* 1989;125:89-95.
- Choksi NY, Nix WB, Wyrick SD, Booth RG. A novel phenylaminotetralin (PAT) recognizes histamine H1 receptors and stimulates dopamine synthesis in vivo in rat brain. *Brain Res* 2000;852:151-60.
- Chrzanowski FA, McGrogan BA, Maryanoff BE. The pKa of butaclamol and the mode of butaclamol binding to central dopamine receptors. *J Med Chem* 1985;28:399-400.
- Ciarlone AE, Smudski JW. Lidocaine's influence on brain amines in mice. *J Dent Res* 1976;55:465-9.
- Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U, Amark P. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2005;64:115-25.
- Dall'igna OP, Tort AB, Souza DO, Lara DR. Cinnarizine has an atypical antipsychotic profile in animal models of psychosis. *J Psychopharmacol* 2005;19:342-6.
- Detsch O, Erkens U, Jacofsky U, Thiel A, Kochs E, Hempelmann G. Topographical analysis of the EEG effects of a subconvulsive dose of lidocaine in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1039-46.
- Dunnett M, Harris RC. Influence of oral beta-alanine and L-histidine supplementation on the carnosine content of the gluteus medius. *Equine Vet J Suppl* 1999;30:499-504.
- Eichhammer P, Langguth B, Zowe M, Kleinjung T, Jacob P, Sand P, Hajak G. GABA-B-associated neuropsychiatric disorders. *Psychiatr Prax* 2004;31 Suppl 1:S44-6.
- Farzin D, Attarzadeh M. Influence of different histamine receptor agonists and antagonists on apomorphine-induced licking behavior in rat. *Eur J Pharmacol* 2000;404:169-74.
- Filip M, Frankowska M, Zaniewska M, Przegaliński E, Muller CE, Agnati L, Franco R, Roberts DC, Fuxe K. Involvement of adenosine A2A and dopamine receptors in the locomotor and sensitizing effects of cocaine. *Brain Res* 2006;1077:67-80.
- Finsterer J, Gatterer E, Stöllberger C. Transient interruption of unilateral tinnitus by fentanyl and propofol in a patient with neuromuscular disorder. *Int Tinnitus J* 2004;10:194-6.
- Fleckenstein AE, Lookingland KJ, Moore KE. Differential effects of histamine on the activity of hypothalamic dopaminergic neurons in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;268:270-6.

- Frosini M, Sesti C, Dragoni S, Valoti M, Palmi M, Dixon HB, Machetti F, Sgaragli G. Interactions of taurine and structurally related analogues with the GABAergic system and taurine binding sites of rabbit brain. *Br J Pharmacol* 2003;138:1163-71.
- Galer BS, Sheldon E, Patel N, Coddling C, Burch F, Gammaitoni AR. Topical lidocaine patch 5% may target a novel underlying pain mechanism in osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1455-8.
- Galosi R, Lenard L, Knoche A, Haas H, Huston JP, Schwarting RK. Dopaminergic effects of histamine administration in the nucleus accumbens and the impact of H1-receptor blockade. *Neuropharmacology* 2001;40:624-33.
- Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF, Ganança CF, Munhoz MS, da Silva ML, Serafini F. Clonazepam in the pharmacological treatment of vertigo and tinnitus. *Int Tinnitus J* 2002;8:50-3.
- García M, Florán B, Arias-Montaña JA, Young JM, Aceves J. Histamine H3 receptor activation selectively inhibits dopamine D1 receptor-dependent [3H]GABA release from depolarization-stimulated slices of rat substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience* 1997;80:241-9.
- Ghisolfi J, Lapalu-Traon C, Couvaras O, Olives JP, Thouvenot JP. Influence of oral taurine supplementation on the intraduodenal concentration and conjugation of bile acids in full-term newborn infants. *Presse Med* 1988;17:1621-4.
- Gomez J, Zafra F, Olivares L, Giménez C, Aragón C. Regulation by phorbol esters of the glycine transporter (GLYT1) in glioblastoma cells. *Biochim Biophys Acta* 1995;1233:41-6.
- Grasshoff C, Herrera-Marschitz M, Goiny M, Kretschmer BD. Modulation of ventral pallidal dopamine and glutamate release by the intravenous anesthetic propofol studied by in vivo microdialysis. *Amino Acids* 2005;28:145-8.
- Gutmann R, Mees K. Piracetam infusions in acute tinnitus and sudden deafness. *Fortschr Med* 1995;113:288-90.
- Harsing LG Jr, Solyom S, Salamon C. The role of glycineB binding site and glycine transporter (GlyT1) in the regulation of [3H]GABA and [3H]glycine release in the rat brain. *Neurochem Res* 2001;26:915-23.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:29-36.
- Heresco-Levy U, Ermilov M, Lichtenberg P, Bar G, Javitt DC. High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:165-71.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ebstein R, Vass A, Lichtenberg P, Bar G, Catinari S, Ermilov M. D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:577-85.
- Hey JA, Aslanian R, Bolser DC, Chapman RW, Egan RW, Rizzo CA, Shih NY, Fernandez X, McLeod RL, West R, Kreutner W. Studies on the pharmacology of the novel histamine H3 receptor agonist Sch 50971. *Arzneimittelforschung* 1998;48:881-8.

- Inagawa K, Seki S, Bannai M, Takeuchi Y, Mori Y, Takahashi M. Alleviative effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) on behavioral abnormalities in aged dogs. *J Vet Med Sci* 2005;67:1063-6.
- Iuvone PM, Gan J. Functional interaction of melatonin receptors and D1 dopamine receptors in cultured chick retinal neurons. *J Neurosci* 1995;15:2179-85.
- Javitt DC, Sershen H, Hashim A, Lajtha A. Inhibition of striatal dopamine release by glycine and glycyldodecylamide. *Brain Res Bull* 2000; 52:213-6.
- Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. Use of alprazolam for relief of tinnitus. A double-blind study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:842-5.
- Ju P, Aubrey KR, Vandenberg RJ. Zn²⁺ inhibits glycine transport by glycine transporter subtype 1b. *J Biol Chem* 2004;279:22983-91.
- Kania BF. Presynaptic stimulation of dopaminergic CNS structures in sheep as a mechanism of immobilising action of Immobyl (fentanyl + azaperone). *Res Vet Sci* 1985;38:179-83.
- Keller AP Jr. An oscillographic study of an objective tinnitus. *Laryngoscope* 1974;84:998-1003.
- Kulkarni SK, Jog MV. Facilitation of diazepam action by anticonvulsant agents against picrotoxin induced convulsions. *Psychopharmacology (Berl)* 1983;81:332-4.
- Li L, Sengupta A, Haque N, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Lett* 2004;566:261-9.
- López-González MA, Esteban F. Tinnitus dopaminergic pathway. Ear noises treatment by dopamine modulation. *Med hypotheses* 2005; 65:349-52.
- López-González MA, Moliner-Peiró F, Alfaro-García J, Esteban F. Sulpiride plus hydroxyzine decrease tinnitus perception. *Auris Nasus Larynx* 2007;34:23-7.
- Malec D, Fidecka S, Langwiński R. Central action of narcotic analgesics. I. Catalepsy and stereotypy in rats and narcotic analgesics. *Pol J Pharmacol Pharm* 1977;29:177-93.
- Mallorga PJ, Williams JB, Jacobson M, Marques R, Chaudhary A, Conn PJ, Pettibone DJ, Sur C. Pharmacology and expression analysis of glycine transporter GlyT1 with [3H]-(N-[3-(4'-fluorophenyl)-3-(4'phenylphenoxy)propyl])sarcosine. *Neuropharmacology* 2003;45: 585-93.
- Mena MA, Garcia de Yébenes MJ, Taberner C, Casarejos MJ, Pardo B, Garcia de Yébenes J. Effects of calcium antagonists on the dopamine system. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:410-26.
- Menkes DB, Larson PM. Sodium valproate for tinnitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:803.
- Militante JD, Lombardini JB. Treatment of hypertension with oral taurine: experimental and clinical studies. *Amino Acids* 2002;23:381-93.
- Miller AD, Blaha CD. Midbrain muscarinic receptor mechanisms underlying regulation of mesoaccumbens and nigrostriatal dopaminergic transmission in the rat. *Eur J Neurosci* 2005;21:1837-46.

- Miller AD, Forster GL, Yeomans JS, Blaha CD. Midbrain muscarinic receptors modulate morphine-induced accumbal and striatal dopamine efflux in the rat. *Neuroscience* 2005;136:531-8.
- Molina-Hernández A, Nuñez A, Arias-Montaña JA. Histamine H3-receptor activation inhibits dopamine synthesis in rat striatum. *Neuroreport* 2000;11:163-6.
- Murai K, Tyler RS, Harker LA, Stouffer JL. Review of pharmacologic treatment of tinnitus. *Am J Otol* 1992;13:454-64.
- Nishihira K, Yamashita A, Tanaka N, Kawamoto R, Imamura T, Yamamoto R, Eto T, Asada Y. Inhibition of 5-hydroxytryptamine receptor prevents occlusive thrombus formation on neointima of the rabbit femoral artery. *J Thromb Haemost* 2006;4:247-55.
- Núñez E, López-Corcuera B, Vázquez J, Giménez C, Aragón C. Differential effects of the tricyclic antidepressant amoxapine on glycine uptake mediated by the recombinant GLYT1 and GLYT2 glycine transporters. *Br J Pharmacol* 2000;129:200-6.
- Oliver D, Ludwig J, Reisinger E, Zoellner W, Ruppertsberg JP, Fakler B. Memantine inhibits efferent cholinergic transmission in the cochlea by blocking nicotinic acetylcholine receptors of outer hair cells. *Mol Pharmacol* 2001;60:183-9.
- Otsuka pharmaceuticals. Documentación científica, 2005.
- Pearlman RJ, Aubrey KR, Vandenberg RJ. Arachidonic acid and anandamide have opposite modulatory actions at the glycine transporter, GLYT1a. *J Neurochem* 2003;84:592-601.
- Pehek EA, Nocjar C, Roth BL, Byrd TA, Mabrouk OS. Evidence for the preferential involvement of 5-HT2A serotonin receptors in stress- and drug-induced dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:265-77.
- Perney P, Blanc F, Mourad G, Blayac JP, Hillaire-Buys D. Transitory ataxia related to topically administered lidocaine. *Ann Pharmacother* 2004;38:828-30.
- Pöyhiä R, Vainio A. Topically administered ketamine reduces capsaicin-evoked mechanical hyperalgesia. *Clin J Pain* 2006;22:32-6.
- Rossi S, Singer S, Shearman E, Sershen H, Lajtha A. The effects of cholinergic and dopaminergic antagonists on nicotine-induced cerebral neurotransmitter changes. *Neurochem Res* 2005;30:541-58.
- Ruel J, Wang J, Pujol R, Hameg A, Dib M, Puel JL. Neuroprotective effect of riluzole in acute noise-induced hearing loss. *Neuroreport* 2005;16:1087-90.
- Sánchez TG, Balbani AP, Bittar RS, Bento RF, Câmara J. Lidocaine test in patients with tinnitus: rationale of accomplishment and relation to the treatment with carbamazepine. *Auris Nasus Larynx* 1999;26:411-7.
- Savastano M. Lidocaine intradermal injection--a new approach in tinnitus therapy: preliminary report. *Adv Ther* 2004;21:13-20.
- Schlicker E, Fink K, Detzner M, Göthert M. Histamine inhibits dopamine release in the mouse striatum via presynaptic H3 receptors. *J Neural Transm Gen Sect* 1993;93:1-10.
- Schulte D, Callado LF, Davidson C, Phillips PE, Roewer N, Schulte am Esch J, Stamford JA. Propofol decreases stimulated dopamine

- release in the rat nucleus accumbens by a mechanism independent of dopamine D2, GABAA and NMDA receptors. *Br J Anaesth* 2000;84:250-3.
- Shemen L. Fluoxetine for treatment of tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:421.
- Simpson JJ, Gilbert AM, Weiner GM, Davies WE. The assessment of lamotrigine, an antiepileptic drug, in the treatment of tinnitus. *Am J Otol* 1999;20:627-31.
- Sinclair R, Westlander G, Cassuto J, Hedner T. Postoperative pain relief by topical lidocaine in the surgical wound of hysterectomized patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:589.
- Smith G, Ruhland T, Mikkelsen G, Andersen K, Christoffersen CT, Alifrangis LH, Mørk A, Wren SP, Harris N, Wyman BM, Brandt G. The synthesis and SAR of 2-arylsulfanyl-phenyl piperazinyl acetic acids as glyT-1 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2004;14:4027-30.
- Taylor JL, Bishop C, Ullrich T, Rice KC, Walker PD. Serotonin 2A receptor antagonist treatment reduces dopamine D1 receptor-mediated rotational behavior but not L-DOPA-induced abnormal involuntary movements in the unilateral dopamine-depleted rat. *Neuropharmacology* 2006;50:761-8.
- Tenn CC, Niles LP. Central-type benzodiazepine receptors mediate the antidopaminergic effect of clonazepam and melatonin in 6-hydroxydopamine lesioned rats: involvement of a GABAergic mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:84-9.
- Tenn CC, Niles LP. Mechanisms underlying the antidopaminergic effect of clonazepam and melatonin in striatum. *Neuropharmacology* 1997;36:1659-63.
- Trube G, Netzer R. Dextromethorphan: cellular effects reducing neuronal hyperactivity. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 5:S62-7.
- Tryba AK, Peña F, Ramirez JM. Gasping activity in vitro: a rhythm dependent on 5-HT2A receptors. *J Neurosci* 2006;26:2623-34.
- Tsai G, Lane HY, Yang P, Chong MY, Lange N. Glycine transporter 1 inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55:452-6.
- Vernon JA, Meikle MB. Masking devices and alprazolam treatment for tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:307-20.
- Wallhäusser-Franke E, Mahlke C, Oliva R, Braun S, Wenz G, Langner G. Expression of c-fos in auditory and non-auditory brain regions of the gerbil after manipulations that induce tinnitus. *Exp Brain Res* 2003;153:649-54.
- Weinmeister KP. Prolonged suppression of tinnitus after peripheral nerve block using bupivacaine and lidocaine. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:67-8.
- Yamauchi M, Miyara T, Matsushima T, Imanishi T. Desensitization of 5-HT2A receptor function by chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitors. *Brain Res* 2006;1067:164-9.
- Yilmaz I, Akkuzu B, Cakmak O, Ozlüoglu LN. Misoprostol in the treatment of tinnitus: a double-blind study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:604-10.

Zapp JJ. Gabapentin for the treatment of tinnitus: a case report. Ear Nose Throat J 2001;80:114-6.

Zhang JS, Kaltenbach JA, Wang J, Kim SA. Fos-like immunoreactivity in auditory and nonauditory brain structures of hamsters previously exposed to intense sound. Exp Brain Res 2003;153:655-60.

-----oooOooo-----

Melatonina en acúfenos

Miguel A. López González

La glándula pineal o “epifisis cerebri” secreta melatonina. La glándula pineal se encuentra en el centro del cerebro (Figura 1).

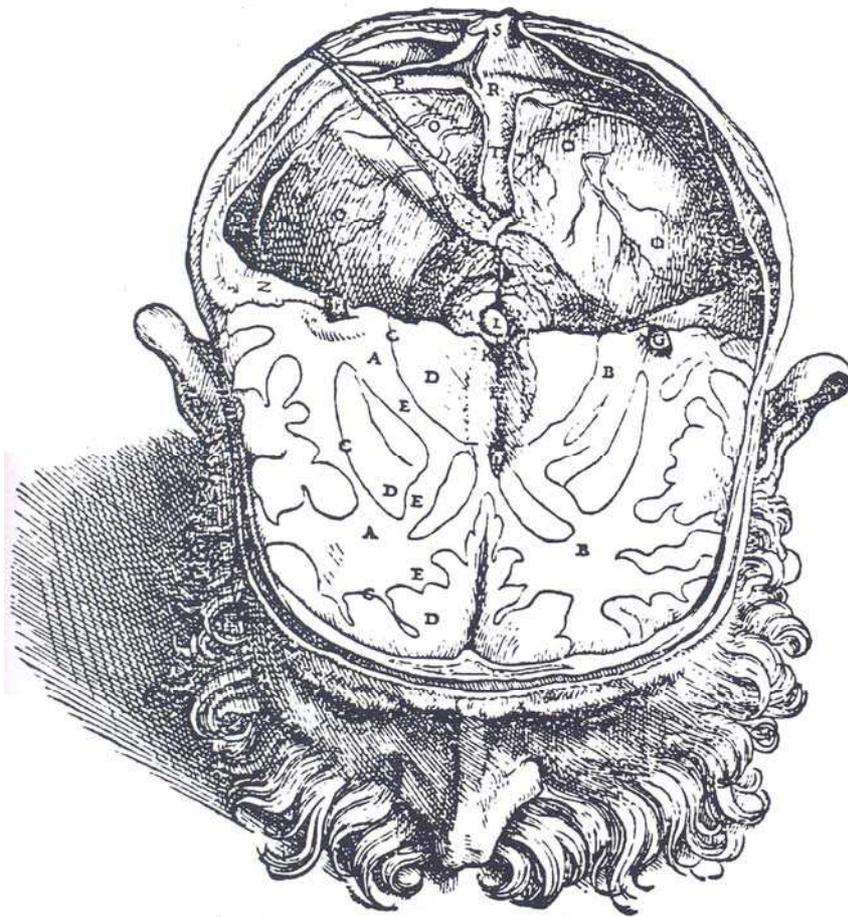


Figura 1
Representación gráfica de la glándula pineal (L), de la “Fabrica” de
Andreas Vesalius (Huard e Imbault-Huard, 1980).

La melatonina, aparte de su función en el ciclo vigilia-sueño, modula el sistema inmune, es antioxidante y disminuye la actividad de dopamina. La melatonina actúa en el sistema nervioso central [Reppert et

al., 1988; López-González et al., 1991a], retina [Dubocovich y Takahashi, 1987] y a nivel periférico en glándula Harderiana [López-González et al., 1991a; 1991b; Menéndez-Peláez et al., 1993; Guerrero et al., 1994a] y sistema inmune [Guerrero et al., 1994b]. La melatonina está presente en linfocitos humanos [López-González et al., 1992a], neutrófilos humanos [López-González et al., 1993a], bazo [Pang y Pang, 1992] y timo [López-González et al., 1993b; Martín-Cacao et al., 1993; 1995], así como en el acoplamiento de los receptores de linfocitos humanos con los segundos mensajeros [López-González et al., 1992a; 1992b; 1992c].

La melatonina está presente en la cóclea, siguiendo un ritmo circadiano con niveles más altos durante la noche [López-González et al., 1997a]. Este indol puede estar involucrado en la sordera neurosensorial [López-González et al., 1997b]. Además, la cóclea genera radicales libres de oxígeno y óxido nítrico [López-González et al., 1998; 1999]. Es bien conocida la acción protectora de la melatonina contra el estrés oxidativo y en los tejidos nerviosos [Reiter RJ, 1995; Thomas et al., 2004; Lee et al., 2005; León et al., 2005; Lee et al., 2008]. La melatonina y sus metabolitos tienen un papel como antioxidantes, donadores de electrones y neutralizantes de radicales libres [Tan et al., 2002; Guenther et al., 2005; Mekhloufi et al., 2005]. Aparte de esto, la melatonina estimula la actividad de la superóxido dismutasa, así como de la glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenada, incrementado su capacidad antioxidante [Rodríguez et al., 2004]. La melatonina inhibe la óxido sintetasa, reduce la peroxidación lipídica y el daño oxidativo a los ácidos nucleicos nucleares [Reiter RJ, 1998].

Cualquier concentración de melatonina inhibe el efecto de la dopamina, suprimiendo la respuesta máxima del neurotransmisor aproximadamente el 70%. La melatonina también inhibe la estimulación de la acumulación de segundos mensajeros producidos por agonistas de los receptores D1 de dopamina. El pretratamiento de los cultivos con toxina pertussis no tiene efecto significativo sobre la acumulación de segundos mensajeros estimulados por dopamina, pero inhibe la respuesta a la melatonina. En contraste a su efecto sobre la acumulación de segundos mensajeros, la melatonina no tiene efecto sobre la acumulación de inositol fosfato estimulado por melatonina [Iuvone et al., 1995]. La inhibición de la liberación de dopamina por melatonina ocurre en diferentes áreas del sistema nervioso central (hipotálamo, hipocampo, médula pons y retina). Otros hallazgos indican que la melatonina puede modular las vía dopaminérgica implicada en los trastornos de movimiento. La interacción de la melatonina con el sistema dopaminérgico juega un papel importante en el entrenamiento no-fótico y fótico del reloj biológico, así como en la sincronización fina de la coordinación motora del striatum. Estas interacciones y la naturaleza antioxidante de la melatonina puede ser beneficioso para el tratamiento de los trastornos asociados con la dopamina [Zisapel N, 2001]. La melatonina tiene efectos antidopaminérgicos y su repetida administración modifica la plasticidad de la conducta mediada por los sistemas de dopamina centrales [Abilio et al., 2003]. Una relación melatonina /

dopamina se ha establecido en sistemas no-motores y motores, donde la dopamina y la melatonina comparten relaciones antagonistas por medio de los receptores D2 de dopamina, que parecen ser dependiente del estatus luz-oscuridad del sistema dopaminérgico [Sumaya et al., 2004].

Se ha propuesto que el mecanismo de acción del efecto antidopaminérgico de la melatonina puede estar mediado por receptores benzodiazepínicos centrales a través de un mecanismo GABAérgico [Tenn y Niles, 1995]. La acción antidopaminérgica de la melatonina en el striatum afecta dos distintos mecanismos: una activación predominante GABAérgica a través del complejo de receptor benzodiazepina/GABA(A) y un mecanismo secundario unido al receptor de benzodiazepina. Es posible que la acción antidopaminérgica de melatonina tenga que ver con la supresión de las ciclasas de segundos mensajeros [Tenn y Niles, 1997].

En resumen, podemos decir que el mecanismo de acción de la melatonina, en relación con la vía dopaminérgica auditivolímbica, es una mediación GABAérgica [Tenn y Niles, 1995], disminuyendo la actividad de la dopamina [Iuvone et al., 1995; Tenn y Niles, 1997].

Melatonina y ototoxicidad

La melatonina revierte la toxicidad producida por aminoglucósidos (Figuras 2 y 3) como gentamicina y tobramicina [López-González et al., 2000a], así como por quimioterápicos (Figuras 3 y 4) como cisplatino [López-González et al., 2000b], mediante una acción antioxidante.

En la Figura 2 se muestran los DPgramas (productos de distorsión) de ratas tratadas con gentamicina y melatonina. Se determinaron los DPOAE (productos de distorsión de las otoemisiones acústicas) los días 1, 3 y 5 post-tratamiento. Grupo control (●); ratas tratadas con gentamicina (■); gentamicina más melatonina en agua de bebida (▽); gentamicina más melatonina subcutánea (□); gentamicina más melatonina intramuscular (△). Las líneas punteadas son los niveles de ruido. Los valores se expresan como la media \pm desviación estándar. Día 3, * (asterisco) versus control, $p < 0,001$. Día 5, * (asterisco) versus gentamicina, $p < 0,001$.

En la Figura 3 se representa la evolución a lo largo del tiempo de las DPOAE para cada frecuencia de ratas tratadas con gentamicina y melatonina. Grupo control (●); ratas tratadas con gentamicina (■); gentamicina más melatonina en agua de bebida (▽); gentamicina más melatonina subcutánea (□); gentamicina más melatonina intramuscular (△). Las líneas punteadas son los niveles de ruido. Los valores se expresan como la media \pm desviación estándar. Para todas las frecuencias, * (asterisco) versus gentamicina, $p < 0,001$.

En la Figura 4 se muestran los DPgramas (productos de distorsión) de ratas tratadas con cisplatino, melatonina y mezcla de antioxidantes. Se determinaron los DPOAE (productos de distorsión de las otoemisiones acústicas) los días 0, 7 y 15 post-tratamiento. Grupo control (●); ratas tratadas con cisplatino (■); cisplatino más melatonina en agua de bebida (▽); cisplatino más melatonina subcutánea (□); cisplatino más mezcla de antioxidantes (○); cisplatino más melatonina subcutánea más mezcla de antioxidantes (◇). Las líneas punteadas son los niveles de ruido. Los valores se expresan como la media \pm desviación estándar. Día 7, * (asterisco) versus control, $p < 0,001$. Día 15, * (asterisco) versus cisplatino, $p < 0,001$.

En la Figura 5 se representa la evolución a lo largo del tiempo de las DPOAE para cada frecuencia de ratas tratadas con cisplatino, melatonina y mezcla de antioxidantes. Grupo control (●); ratas tratadas con cisplatino (■); cisplatino más melatonina en agua de bebida (▽); cisplatino más melatonina subcutánea (□); cisplatino más mezcla de antioxidantes (○); cisplatino más melatonina subcutánea más mezcla de antioxidantes (◇). Las líneas punteadas son los niveles de ruido. Los valores se expresan como la media \pm desviación estándar. Para todas las frecuencias, * (asterisco) versus cisplatino, $p < 0,001$.

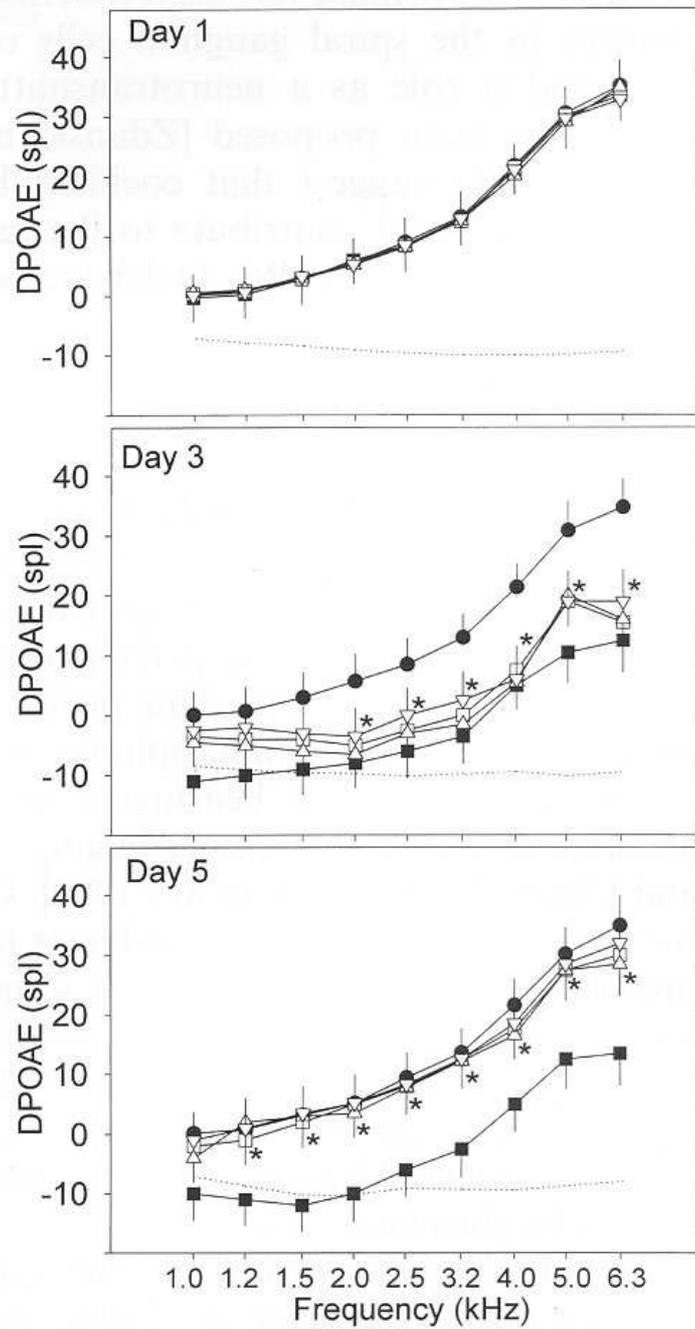


Figura 2
Ototoxicidad aminoglucósidos revertida por melatonina
(tomado de López-González et al., 2000a).

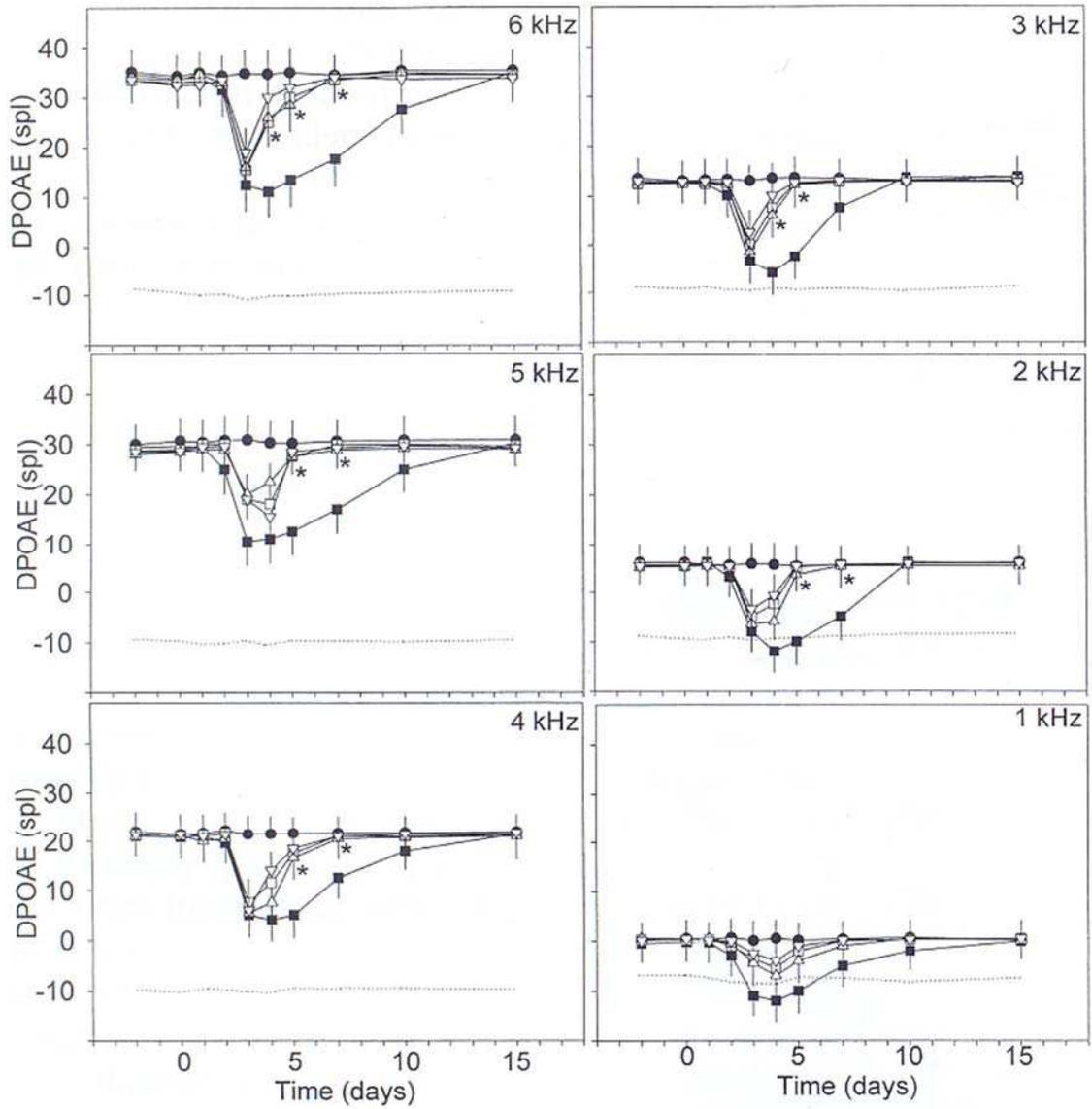


Figura 3
Ototoxicidad de aminoglucósidos revertida por melatonina.
Se representan los valores para cada frecuencia
(tomado de López-González et al., 2000a).

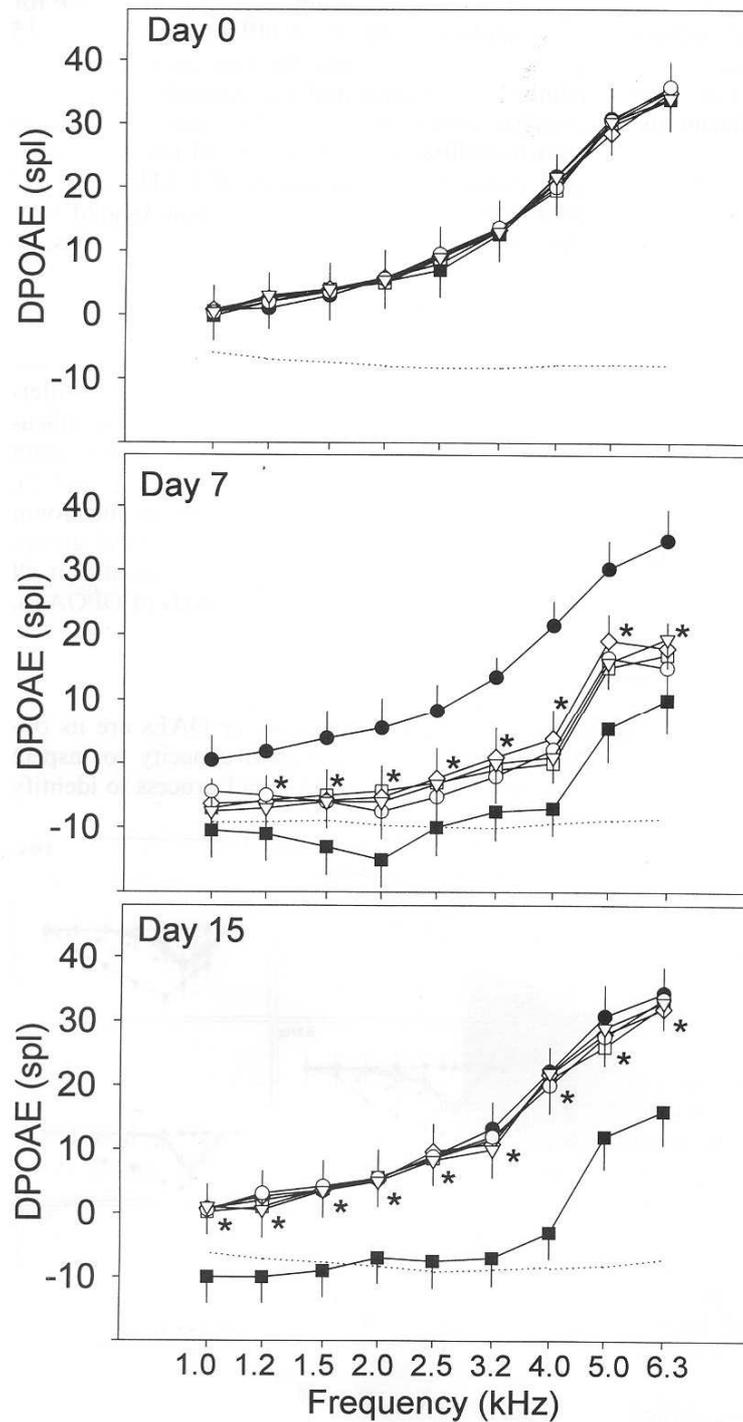


Figura 4
Ototoxicidad de cisplatino revertida por melatonina
(tomado de López-González et al., 2000b).

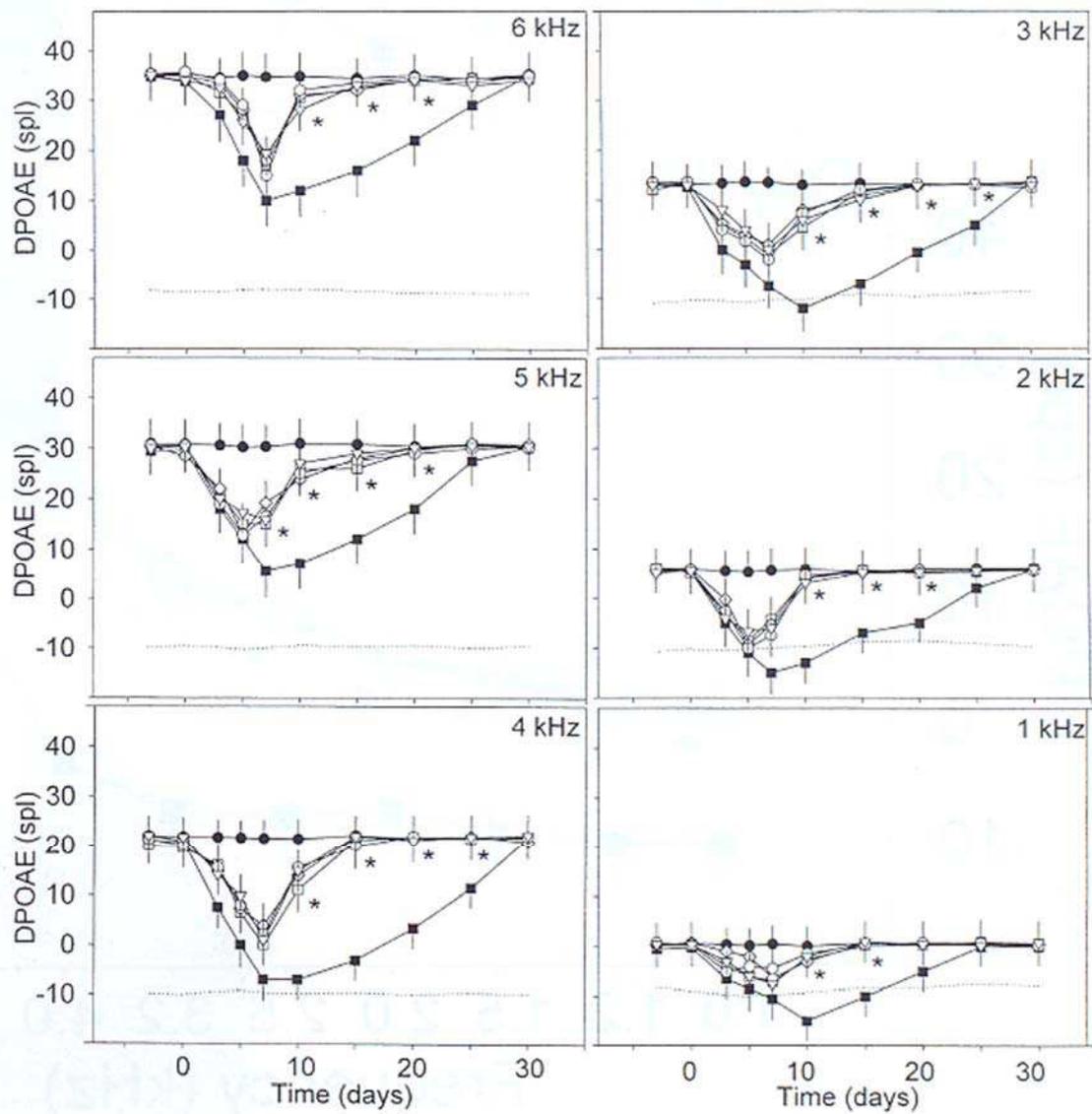


Figura 5
Ototoxicidad de cisplatino revertida por melatonina.
Se representan los valores para cada frecuencia
(tomado de López-González et al., 2000b).