

## Tratamiento médico del vértigo

**N. Pérez Fernández, F. Vázquez de la Iglesia**

*Departamento de Otorrinolaringología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra*

Correspondencia:

Dr. N. Pérez

Dpto de ORL

Clínica Universitaria de Navarra

Avda. Pío XII, 36

31008 Pamplona

(nperezfer@unav.es)

### Resumen

La actuación ante un paciente con una crisis de vértigo impone la utilización racional de una serie de fármacos especialmente eficaces; esto no quita la necesidad de llevar a cabo una valoración en extenso de la enfermedad del paciente una vez resuelta la crisis. En cuanto a las formas de vértigo recurrente, posicional o espontáneo, con o sin sintomatología auditiva, el tratamiento médico debe tener unas garantías de seguridad y eficacia así como de idoneidad para el paciente y su particular problema.

**Palabras clave:** Acetazolamida. Betahistina. Trimetazidina. Antagonistas del calcio. Gentamicina intratimpánica.

La forma más eficaz de llevar a cabo el tratamiento de una enfermedad es la etiológica; cuando hay dudas acerca del diagnóstico, el tratamiento etiológico no es posible o resulta ineficaz, es preciso acudir al tratamiento sintomático. Ambas modalidades son frecuentes en el tratamiento de los pacientes con mareo y vértigo, utilizando una u otra estrategia según la evolución del enfermo. Ahora bien el resultado más o menos satisfactorio que se logre no excluye la necesidad de profundizar en la clínica y llevar a cabo en todos los pacientes un estudio vestibular y/o radiológico complementario para descartar patologías potencialmente serias para su salud.

Al analizar los diversos métodos de tratamiento médico del vértigo no podemos dejar de hacer mención de una serie de aspectos comunes:

- dificultad para determinar el mecanismo de acción específico antivertiginoso de un fármaco.
- ausencia de ensayos clínicos correctamente diseñados que evalúen la eficacia del tratamiento en la crisis de vértigo debido, probablemente, a la propia naturaleza del episodio que exige su resolución inmediata y la imposibilidad por parte del paciente para poder dar un consentimiento informado en esa situación. Esta ausencia de experimentación clínica, correctamente diseñada, se extiende a los muy diversos tratamientos que existen en el mercado para prevenir la recurrencia del vértigo.
- dificultad para correlacionar adecuadamente las diversas medidas objetivas de la función vestibular compen-

### Summary

When confronted with a patient suffering an attack of vertigo, one must rely upon the rational use of a particularly effective series of drugs. However, this does not remove the necessity to carry out an extensive evaluation of the patient's condition once the attack of vertigo has remitted. In terms of the different types of vertigo: recurrent, positional or spontaneous, with or without auditive symptoms, the medical treatment should be as safe and efficient as possible, as well as being adapted to the individual patient and their particular problem.

**Key words:** Acetazolamide. Betahistine. Trimetazidine. Calcium Antagonists. Intratympanic Gentamicin.

sada (correcta o incorrectamente) con las manifestaciones clínicas<sup>1</sup>.

- necesidad de aclarar la acción farmacológica en diferentes modelos experimentales de enfermedad y tratamiento, que pueda ser específica de cada especie y no equiparable en el ser humano.

Esto hace necesario considerar que en gran parte el tratamiento médico del vértigo tiene una base eminentemente empírica. De todas maneras, no deja de sorprender el avance tan espectacular que en los últimos años ha habido en el campo de la fisiología y neuroquímica del sistema vestibular frente a los escasos y cortos desarrollos en la farmacología aplicada a estos trastornos.

### Tratamiento de la crisis

Durante la fase aguda, se instaura un tratamiento sintomático que tiene como objetivo suprimir la sensación de movimiento y todo el cortejo vegetativo sin dificultar el mecanismo fisiológico de compensación vestibular central. Puede ser necesario un tratamiento de soporte que evite la deshidratación y desnutrición secundarias a toda la sintomatología vegetativa y mal estado general del paciente.

Los medicamentos antivertiginosos se conocen genéricamente como sedantes del aparato vestibular. Modifican la transmisión nerviosa en algún punto de la vía vestibular al bloquear receptores de neurotransmisores. Se utilizan sustancias de dife-

rentes grupos farmacológicos como los antihistamínicos, anticolinérgicos, antagonistas dopaminérgicos, monoaminas y benzodiacepinas.

Los antihistamínicos más comúnmente utilizados son los anti-H1, *difenhidramina* y *dimenidrinato*, por su efecto sedante y la *ciclina* y *meclizina* por sus propiedades antieméticas. De los anticolinérgicos, la *escopolamina* se utiliza fundamentalmente en la cinetosis, tanto por vía oral como vehiculizado en un parche que se adhiere a la piel. Los efectos secundarios frecuentes en ambos grupos farmacológicos hace que deban ser utilizados con prudencia sobre todo si es preciso llevar a cabo una actividad que exige mantener la atención. Los neurolepticos (*fenotiacinas* y *benzamidás*) se emplean también por su efecto antiemético al actuar sobre la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema. Las monoaminas (*efedrina*, *anfetamina*) tienen efectos similares a la escopolamina y pueden utilizarse en episodios intensos. Las benzodiazepinas (*diazepam*) son recomendables por su efecto supresor vestibular y porque reducen además el nivel de ansiedad asociado al episodio de vértigo.

La estrategia para decidir qué fármaco debe utilizarse se basa en el conocimiento de los efectos del mismo, de la severidad del episodio de vértigo y su evolución. En una crisis leve o moderada es suficiente utilizar el sulpiride (50 mg/8h por vía oral) o dimenhidrinato a idéntica dosis y vía. Si la sintomatología vegetativa fuese intensa puede optarse por utilizar tietilperacina 6.5 mg/8h por vía rectal o dimenhidrinato 100mg/8h. En crisis severas el sulpiride puede utilizarse por vía intramuscular (100mg/8-12h) asociando diazepam 5 mg/8h. Si los vómitos son persistentes se debe asociar domperidona o metoclopramida.

Sea cual sea el fármaco utilizado es preciso seguir estrechamente al paciente para detectar cualquier efecto secundario lo más precozmente posible y reducir la dosis o eliminarlo lo más rápidamente posible para impedir interferencias en el proceso de compensación.

Respecto al tratamiento etiológico, la utilización de corticoides durante la fase aguda de una neuritis vestibular parece facilitar no solo la recuperación funcional del receptor periférico sino también la compensación central y la percepción de mejoría clínica<sup>2</sup>. En cuanto a los antivirales solo están indicados cuando la clínica sugiere la infección o reactivación del virus varicela-zoster (vesículas en región auricular, parálisis facial, hipoacusia y acúfeno) asociada al episodio de vértigo característico de la neuritis vestibular<sup>3</sup>.

## Tratamiento en la intercrisis

El tratamiento de los pacientes fuera de la crisis aguda pretende reducir la sintomatología residual (mareo e inestabilidad) o asociada (deterioro auditivo, acúfeno, presión ótica o cefalea) y, prevenir la recurrencia de las crisis. No está claro el mecanismo de acción, esto es si facilita la recuperación funcional en el receptor periférico o la compensación central. Menos claro está la estrategia terapéutica más eficaz que, además, lógicamente debe individualizarse para la enfermedad en tratamiento. De todas maneras la eficacia terapéutica de los diversos fármacos que vamos a analizar es ampliamente reconocida. Adolecen, en líneas generales, de estudios controlados y estadísticamente validados, motivo por lo cual no sólo es preciso

analizar detalladamente la información que se recibe en la bibliografía especializada sino también hacer una llamada a la puesta en marcha de estudios controlados, independientes que permitan conocer la eficacia exacta de cada tratamiento<sup>4</sup>.

## Diuréticos

Están indicados en el tratamiento de la enfermedad de Ménière para reducir la sintomatología asociada y prevenir la recurrencia de las crisis. Fundamentalmente los fármacos utilizados son la furosemida, acetazolamida e hidroclorotiazida. Todos ellos resultan eficaces en el período inmediato a la crisis de tal manera que facilitan la resolución de los síntomas agudos y residuales. A medio (2 años) y largo plazo hay un control completo y sustancial del vértigo en el 78% de los pacientes. En cuanto a la audición, a medio plazo hay una mejoría y estabilización del nivel auditivo en las frecuencias graves y medias en el 73% de los pacientes, sin mejoría en las frecuencias agudas (>4kHz); a largo plazo no logran prevenir el deterioro auditivo estimado, como valor medio, en 1.5-2 dB por año<sup>5,6</sup>. Se han utilizado también en la neuritis vestibular para el tratamiento de los síntomas residuales y en el síndrome vestibular central: acetazolamida en pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 6 y vértigo posicional<sup>7</sup>.

## Corticoides

Están indicados en el tratamiento de la enfermedad de Ménière bilateral así como en aquellos casos de enfermedad vestibular inmunomediada<sup>8</sup>. En la neuritis vestibular, con el objeto de eliminar los síntomas vegetativos intensos, la utilización de corticoides es más eficaz que el placebo durante la fase aguda<sup>9</sup>.

## Betahistina

Este es un fármaco que posee una acción agonista parcial sobre los receptores H1 y H2 y antagonista sobre H3. En el oído interno sus efectos consisten en una vasodilatación que tiene lugar primero en las arteriolas y luego en capilares y vénulas de la estra vascular y ligamento espiral, documentando un aumento de flujo vascular en el vestíbulo, mayor en el animal de experimentación control que en el que se ha inducido un hidrops experimental<sup>10</sup>. El incremento de flujo en los capilares de la estra vascular tiene lugar sin modificaciones del diámetro, su valor relativo es del 15% y depende de la vasodilatación que ocurre en la AICA, efecto mediado por receptores presinápticos H3 y autonómicos  $\alpha 2$ <sup>11</sup>. En el núcleo vestibular se produce una disminución de la excitabilidad por medio de una inhibición dosis-dependiente de las neuronas que responden en el componente polisináptico del potencial global del núcleo, neuronas tónicas tipo I, lo cual explica parte del efecto antivertiginoso y la reducción de la duración del nistagmus per-rotatorio<sup>12</sup>. La tolerancia al fármaco es buena y los efectos secundarios de tipo gástrico infrecuentes (4%). En un estudio reciente la betahistina reduce el número de episodios de vértigo, su intensidad y duración en pacientes con enfermedad de Ménière y VPPB durante un período de tratamiento y seguimiento de 3 meses<sup>13</sup> y facilita la recuperación postural durante la fase de compensación vestibular en el animal de experimentación<sup>14</sup>. Similares resultados ya han sido referidos en trabajos anteriores y es experiencia habitual en la práctica diaria, lo cual contrasta con los resultados de la revisión publicada por la agencia Cochrane<sup>15</sup>.

### Trimetazidina

La acción de este fármaco parece tener lugar en la terminación nerviosa aferente donde previene el daño mediado por el ácido glutámico liberado por la célula ciliada<sup>16</sup>. Esto tiene lugar gracias a un mecanismo protector en la transmisión sináptica o al control del pH intracelular en la primera neurona de la vía auditiva. En un modelo experimental de canal semicircular aislado la trimetazidina es capaz de proteger directa o indirectamente la integridad de las proteínas implicadas en la transmisión sináptica por medio de un incremento de la producción de los fosfolípidos de la membrana celular, de tal manera que, expuesto a sustancias generadoras de radicales libres no se produce la alteración esperada en el potencial bioeléctrico<sup>17</sup>. En diversos trabajos clínicos se ha podido demostrar que la trimetazidina reduce la frecuencia y duración del vértigo<sup>18</sup> y, mejora los síntomas de la enfermedad de Ménière<sup>19</sup>. Las mediciones utilizadas para definir la eficacia del fármaco son muy variadas pero, en líneas generales muestran cambios significativos discretos como para tener valor clínico relevante.

### Antagonistas del calcio

Este grupo de fármacos se comenzaron a utilizar a partir de una serie de trabajos experimentales en los que mostraban que la regulación del calcio intra-extracelular podía ser un fenómeno vital para la aparición del hidrops endolinfático<sup>20</sup>. Ahora bien, uno de los más utilizados, el nimodipino, posee efectos aditivos en el modelo quirúrgico experimental convencional de hidrops endolinfático<sup>21</sup>. Esto quizás explica los resultados obtenidos en una pequeña muestra de pacientes con enfermedad de Ménière: 58% clase A y B (control completo y sustancial del vértigo), 9% clase C, 33% clase D<sup>22</sup>; resultados similares se han obtenido con el nifedipino. Otro antagonista del calcio lipofílico, capaz de atravesar la barrera hematoencefálica es la flunarizina. Su acción central tiene que ver con la capacidad que posee de estabilizar la despolarización inhibiendo la transmisión sináptica lo cual facilita la recuperación de las características funcionales del reflejo vestibulo-oculomotor en la fase aguda de la neuritis vestibular, si bien las características del estudio no permiten diferenciar la porción de recuperación debida a la evolución natural de la enfermedad<sup>23</sup>.

Un capítulo aparte merece el análisis de los resultados terapéuticos en la migraña vestibular. El diagnóstico de migraña vestibular definitiva necesita que el paciente cumpla los criterios de migraña definidos por la IHS, los propios de un síndrome vestibular (vértigo e inestabilidad y/o mareo) en crisis espontáneas recurrentes y, que presente al menos un episodio típicamente migrañoso en el contexto de una crisis vestibular. Cuando la clínica migrañosa sólo es sugerente pero no cumple los criterios exactamente se habla de una migraña vestibular probable<sup>24</sup>. No existen estudios adecuadamente diseñados y controlados que evalúen el efecto del tratamiento médico profiláctico o de las crisis en estos pacientes. En cuanto al primero siempre que las crisis se repitan más de dos veces al mes merece la pena utilizar (siempre que las condiciones médicas del paciente no lo contraindiquen) beta-bloqueantes como el propanolol (iniciando con 40 mg/día y progresando poco a poco a lo largo de una semana hasta la dosis eficaz de 80-200 mg/día), acetazolamida (250 mg/12hrs), amitriptilina (para algunos el fármaco de elección inicial en estos pacientes a una dosis inicial de 10 mg a la noche, incrementando en 10 mg

cada dos semanas hasta 50 mg), inhibidores de la recaptación de serotonina o flunarizina<sup>25</sup>.

### Aminoglucósidos

Se utilizan en la enfermedad de Ménière, por vía intratimpánica e intramuscular. La estreptomina y la gentamicina son los antibióticos más utilizados. El método variable utiliza una dosis fija del fármaco hasta la aparición de efectos tóxicos terapéuticos (vértigo, inestabilidad, etc) o adversos (hipoacusia) y, pretende ser sub-ablativo de la función vestibular. Siguiendo un protocolo ambulatorio, en el que se aplica gentamicina a la dosis de 27 mg/ml por vía intratimpánica en pacientes con enfermedad de Ménière unilateral que no responde al tratamiento médico convencional, monitorizando los cambios auditivos y de la exploración clínica del reflejo vestibulo-oculomotor y espinal que permite definir el final del tratamiento ante la aparición de signos de disfunción vestibular unilateral o de ototoxicidad, se logra controlar el vértigo en el 83% de los pacientes. Para esto se necesitan 2-4 inyecciones y la situación auditiva de los pacientes, en líneas generales es invariable, aunque hay un riesgo de empeoramiento auditivo, ocasionalmente pasajero, en los pacientes con mejor audición (estadios 1y 2 de la AAO). En un 3% puede producirse cofosis. El índice de inestabilidad o insuficiencia vestibular residual es del 4%, y sólo en el 1% es severa<sup>26</sup>. En la enfermedad de Ménière bilateral, se utiliza la estreptomina (sulfato) a la dosis de 1gr/12h por vía intramuscular, cinco días por semana durante dos semanas; se produce una ablación completa de ambos sistemas vestibulares que elimina los vértigos pero deja al paciente en una situación de inestabilidad severa manifestada por ataxia vestibular y oscilopsia que tarda años en recuperar y compensar. Con el objeto de lograr una ablación parcial, más fácil de compensar, puede espaciarse el tratamiento en dosis semanales, atendiendo a la aparición de inestabilidad o nistagmus espontáneo monitorizando la agudeza visual dinámica o los reflejos vestibulo-oculomotores en la exploración calórica y rotatoria. Con el objeto de minimizar la inestabilidad también podemos realizar instilaciones de gentamicina intratimpánica en uno de los oídos, seleccionando para esto el más sintomático.

### Otros

Existen diversas asociaciones farmacológicas basadas en la utilización de derivados ergóticos (*dihidroergocristina*, *dihidroergotoxina*) con antagonistas del calcio, nootropos, etc. Los primeros son agonistas adrenérgicos parciales, con reducida acción sobre la fibra muscular lisa y se comportan además como agonistas parciales dopaminérgicos. Los estudios que analizan los resultados con estos fármacos reflejan una mejoría sintomática importante y rápida, aunque la gran variedad de pacientes incluidos no permite hacer una indicación precisa<sup>27</sup>. Llama a atención la mejoría en un grupo de pacientes que podrían ser incluidos dentro del grupo de la migraña vestibular<sup>28</sup> y otros dentro del complejo cuadro de vértigo cervicógeno<sup>29</sup>.

### Bibliografía

1. Pérez N, Martín E, García-Tapia R. Dizziness: relating the severity of vertigo to the degree of handicap by measuring vestibular impairment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:372-81.

2. Kitahara T, Kondoh K, Morihana T, *et al.* Steroid effects on vestibular compensation in human. *Neurol Res* 2003;25:287-91.
3. Lu YC, Young YH. Vertigo from herpes zoster oticus: superior or inferior vestibular nerve origin? *Laryngoscope* 2003;113:307-11.
4. Yueh B, Piccirillo. On equivalence trials and alternative medicine. Commentary. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:403-4.
5. Corvera J, Corvera G. Long-term effect of acetazolamide and chlorthalidone on the hearing loss of Meniere's disease. *Am J Otol* 1989;10:142-5.
6. Santos PM, Hall RA, Snyder JM, Hughes LF, Dobie RA. Diuretic and diet effect on Meniere's disease. *Otolaryngology Head and Neck Surg* 1993;109:680-9.
7. Jen JC, Yue Q, Karrim J, Nelson SF, Baloh RW. Spinocerebellar ataxia type 6 with positional vertigo and acetazolamide responsive episodic ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:565-8.
8. Berrocal JR, Ramirez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:989-97.
9. Ariyasu L, Byl FM, Sprague MS, Adour KK. The beneficial effect of methylprednisolone in acute vestibular vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:700-3.
10. Santos DM. The effect of SERC (betahistine hydrochloride) on the circulation of the inner ear in experimental animal. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1972;Suppl 305:29-47.
11. Tighilet B, Trottier S, Mourre C, Chotard C, Lacour M. Betahistine dihydrochloride interaction with the histaminergic system in the cat: neurochemical and molecular mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2002;446:63-73.
12. Soto E, Chavez H, Valli P, Benvenuti C, Vega R. Betahistine produces post-synaptic inhibition of the excitability of the primary afferent neurons in the vestibular endorgans. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2001;Suppl 545:19-24.
13. Mira E, Guidetti G, Ghilardi PL, *et al.* Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260:73-7.
14. Tighilet B, Leonard J, Lacour M. Betahistine dihydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the cat. *J Vestib Res* 1995;5:53-66.
15. James AL, Burton MJ. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001873.
16. Gil-Loyzaga P, Hernández E, Carricondo F, Simón F, Poch-Broto J. Trimetazidine prevents cochlear lesions induced by intraperitoneal and perilymphatic administration of kainic acid. *Brain Res* 1999;826:93-103.
17. Sentex E, Sergiel JP, Lucien A, Grynberg A. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocyte. *Mol Cell Biochem* 1997;175:153-62.
18. Martini A, De Domenico F. Trimetazidine versus betahistine in Meniere's disease. A double blins study. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1990;107 Suppl 1:20-7.
19. Vitte E, Semont A, Paolino M, Pennaforte S. Evaluation des effets de Vastarel30 mg chez les patients présentant une atteinte vestibulaire périphérique. *J Francais D'Oto-Rhino-Laryngologie* 2002;51:2-7.
20. Meyer zum Göttesberge AM. Imbalanced calcium homeostasis and endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988;Suppl 460:18-27.
21. van Benthem PP, Klis SF, Albers FW, *et al.* The effect of nimodipine on cochlear potentials and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity in normal and hydropic cochleas of the albino guinea pig. *Hear Res* 1994;77:9-18.
22. Lassen L, Hirsch BE, Kameroner DB. Use of nimodipine in the medical treatment of Meniere's disease. Clinical experience. *Am J Otol* 1996;17:577-80.
23. Corvera J, Corvera-Behar G, Lapilover V, Ysunza A. Objective evaluation of the effect of Flunarizine on vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 2002;23:933-7.
24. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview. *Curr Opin neurology* 2003;16:5-13.
25. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. Yje interrelations of migraine, vertigo and migrainous vertigo. *Neurology* 2001;56:436-41.
26. Pérez N, Martín E, García-Tapia R. Intratympanic gentamicin for intractable Meniere's disease. *Laryngoscope* 2003;113:456-64.
27. Ordosgoitia H, Castro C, Carbayeda M, Labella T. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1989;16:271-9.
28. López R. Evaluación de la eficacia terapéutica de la asociación piracetam-dihidroergocristina en el tratamiento del vértigo. *Acta Otorrinolaring Esp* 1988;39:287-8.
29. Bartual J, Vidal J, Magro E, Roquete J. Experiencia clínica y terapéutica en 151 casos consecutivos protocolizados con síndrome vertiginoso de origen cervical. *Acta Otorrinolaring Esp* 1988;39:331-8.