

ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGIA MEXICANA

MANEJO FARMACOLÓGICO Y REHABILITATORIO DEL VÉRTIGO Y DEL DESEQUILIBRIO

Segunda Parte

- FARMACOLOGIA DEL VESTÍBULO Y SUS CONEXIONES NEUROLÓGICAS
- FÁRMACOS ANTIVERTIGINOSOS
- ANTIHISTAMÍNICOS
- NEUROLÉPTICOS
- ANTAGONISTAS DEL CALCIO EN EL VÉRTIGO
- ANTIOXIDANTES
- AGENTES VASOACTIVOS
- NOOTRÓPICOS
- TERAPIA SISTÉMICA
- MANEJO NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON VÉRTIGO
- EFECTO PLACEBO EN LA TERAPIA NEUROTOLÓGICA



JUNIO, JULIO Y AGOSTO 1994
Vol. XXXIX No. 3, Suplemento 5

De la investigación JANSSEN

Nuevo

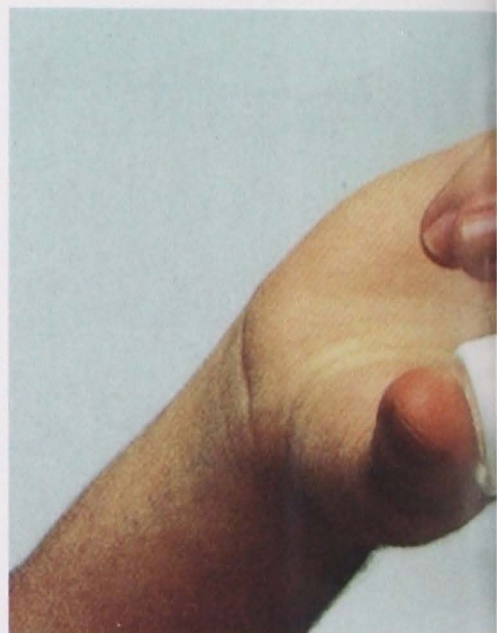
Livostin[®]
JANSSEN

EN LA RINITIS ALERGICA... PRIMER

La VIA TOPICA

La vía MAS CORTA hacia
los receptores H1...

POR PRIMERA VEZ,
SOLO DOS
APLICACIONES AL DIA

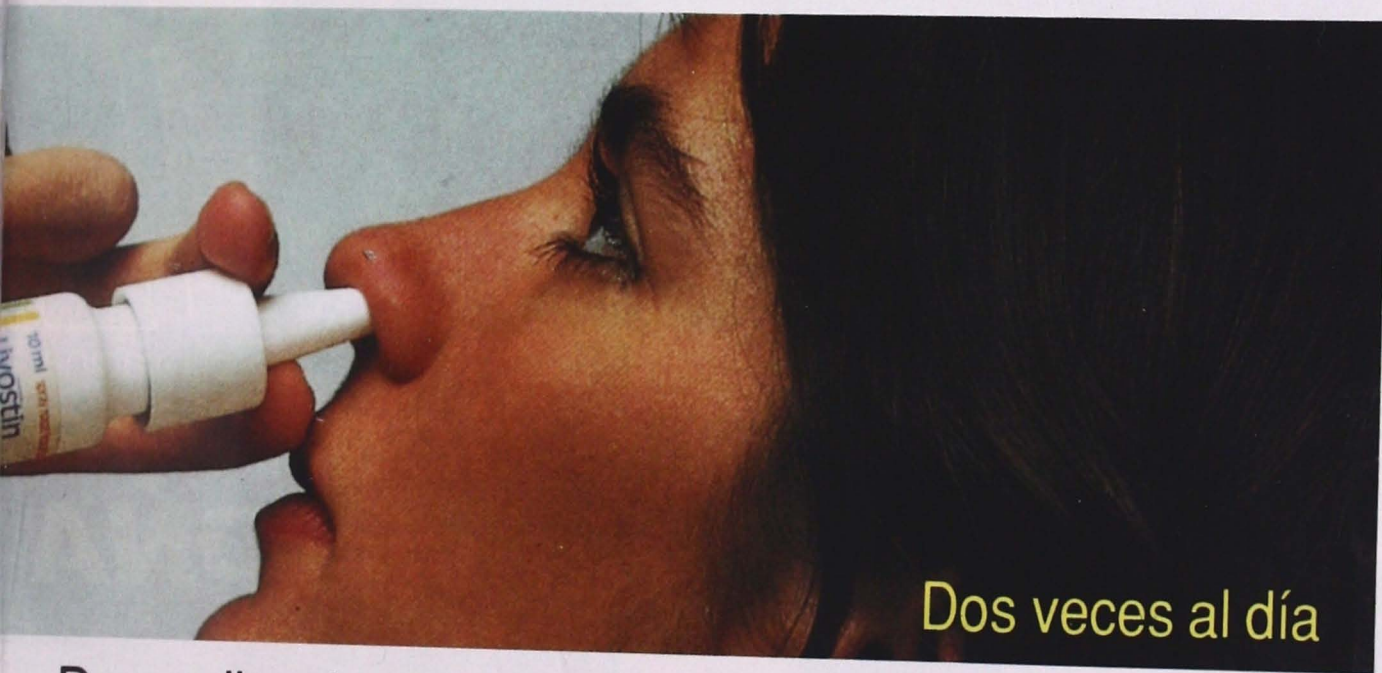


INICIO DE ACCION
CASI INSTANTANEO

nasal

(Levocabastina)

UNICO ANTIHISTAMINICO TOPICO



Dos veces al día

Dos aplicaciones en cada fosa nasal dos veces al día

TOTAL RESPETO POR EL ORGANO Y EL ORGANISMO

...en
las
**infecciones
respiratorias**

200 mg / 400 mg

JANSSEN

Floxiil MR

ofloxacina

...porque destruye
la bacteria vía DNA



92.5%
eficacia (6-10)

ANALES DE OTORRINOLARINGOLOGIA MEXICANA



Volumen 39 Número 2, Suplemento 4, 1994

DIRECTOR-EDITOR:

Jorge Corvera Bernardelli

CONSEJO EDITORIAL:

José R. Arrieta Gómez
Javier Dibildox
Armando González Romero
Francisco Hernández Orozco
Masao Kume Omine
Rafael Rivera Camacho
Martha Rosete de Díaz
Juan Felipe Sánchez Marle

Roberto Dávalos Valenzuela
Sergio Esper Dib
Mariano Hernández Goribar
Guillermo Hernández Valencia
Raul Mereles del Valle
Ramon Romero Rodriguez
Antonio Soda Merhy
Pelayo Vilar Puig

CONSEJO DE ASESORES INTERNACIONALES:

Edgar Chiossone (Venezuela)
Jorge García Gómez (Colombia)
Vicente Honrubia (E.U.A.)
Pedro L. Mangabeira Albernaz (Brasil)
Eugene N. Myers (E.U.A.)
Paul Savary (Canadá)

Antonio de la Cruz (E.U.A.)
W. Jarrard Goodwin Jr. (E.U.A.)
Robert A. Jahrsdoerfer (E.U.A.)
Anthony Maniglia (E.U.A.)
Jose Antonio Rivas (Colombia)
Mansfield F. Smith III. (E.U.A.)

Hamlet Suárez (Uruguay)

CONSEJO DE REDACCIÓN:

Alfredo Chi Chan
Gonzalo Corvera Behar
Benjamín Macías Fernández
Cecilia Moreno Betancourt
Ramón Pardo Martínez

Miguel Angel Collado
José Gánem Musi
Luis Martín Armendáriz
Rafael M. Navarro Meneses
Frank Rosengaus Leizgold

Antonio Ysunza

Publicada por la

SOCIEDAD MEXICANA DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESIDENTE: Hector Ramirez Ojeda

VICE-PRESIDENTE: Mario Barrón Soto

SECRETARIO: Edgar Novelo Guerra

TESORERO: Julio Cesar Mena Ayala

GERENTE GENERAL: David Tapia Gámez

DIRECCIÓN COMERCIAL Y OFICINA DE REDACCIÓN:

Eugenia 13-403 Colonia Nápoles, México D.F. 03810, México, Tel. 669 0263, Fax 543 9363

Registro de la Dirección General de Derechos de Autor No. 228-78

Certificado de licitud de contenido 4877, certificado de licitud de título 6442, registro I.S.S.N. 0188-8323

FRANQUEO PAGADO

Publicación periódica, permiso 073-0985, características 220241116, Autorizado por SEPOMEX

IMPRESO EN MÉXICO POR "IMPRESOS PUBLICITARIOS Y COMERCIALES S.A.D E C.V.
Cerrada de Delfín No. 264 Colonia del Mar

**MANEJO FARMACOLÓGICO Y REHABILITATORIO DEL VÉRTIGO Y DEL DESEQUILIBRIO
PHARMACOLOGICAL AND REHABILITATORY MANAGEMENT OF VERTIGO AND
DISEQUILIBRIUM**

**SEGUNDA PARTE. FARMACOLOGÍA Y TERAPÉUTICA MÉDICA
SECTION II. PHARMACOLOGY AND DRUG TREATMENT**

EDITOR: JORGE CORVERA BERNARDELLI
Profesor de Otorrinolaringología, Universidad Nacional Autónoma de México

PARTICIPANTES/ FACULTY

MARIANA AROCENA

*Directora, Clínica de Fisiatría, Facultad de Medicina,
Montevideo, Uruguay*

ANA MARIA BACCARI-KUHN

*Profesor Adjunto, Escuela Paulista de Medicina, San
Paulo, Brasil*

HELOISA HELENA CAOVILO

*Profesor Adjunto, Escuela Paulista de Medicina, San
Paulo, Brasil*

GONZALO CORVERA BEHAR

*Departamento de Otorrinolaringología, Hospital Ma-
nuel Gea González, México D.F., México*

JORGE CORVERA BERNARDELLI

*Profesor de Otorrinolaringología, Universidad Nacio-
nal Autónoma de México, México, D.F.*

LINDA DAVIS

*Coordinador Clínico, Centro de Trastornos del Equi-
librio de la Universidad del Sur de California, Los
Angeles, California*

JORGE DIAZ BARRIGA

*Presidente, Federación de Sociedades y Colegios de
Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello
de la República Mexicana.*

MAURICIO GANANCA MALAVASI

*Profesor de Otorrinolaringología, Escuela Paulista
de Medicina, San Paulo, Brasil*

CHARLES NORRIS

*Departamento de Otorrinolaringología, Escuela de
Medicina Tulane, Nueva Orleans, Louisiana*

DENNIS O'LEARY

*Director del Centro de Trastornos del Equilibrio de
la Universidad del Sur de California, Los Angeles,
California*

HECTOR RAMIREZ OJEDA

*Presidente, Sociedad Mexicana de Otorrinolaringolo-
gía y Cirugía de Cabeza y Cuello*

WALLACE RUBIN

*Profesor de Otorrinolaringología y Biocomunicación,
Escuela de Medicina de la Universidad Estatal de
Louisiana, Nueva Orleans, Louisiana, E. U. A.*

HAMLET SUAREZ

*Director del Laboratorio de Fisiopatología Vestibu-
lar, Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay*

CONTENIDO

TABLE OF CONTENTS

FARMACOLOGIA DEL VESTÍBULO Y SUS CONEXIONES NEUROLOGICAS
Charles Norris 1

FÁRMACOS ANTIVERTIGINOSOS
Charles Norris 6

ANTIISTAMÍNICOS
Jorge Díaz Barriga Herrera 9

NEUROLÉPTICOS
Jorge Díaz Barriga Herrera 10

ANTAGONISTAS DEL CALCIO EN EL VÉRTIGO
Mauricio Malavasi Ganança, Heloisa Helena Caovilla, Yotaka Fukuda, Mário Sérgio Lei Munhoz, Fernando Freitas Ganança Y Flávio Serafini 11

ANTIOXIDANTES
Wallace Rubin 13

AGENTES VASOACTIVOS
Jorge Corvera Bernardelli 17

NOOTRÓPICOS
Jorge Corvera Bernardelli 21

TERAPIA SISTÉMICA
Wallace Rubin 27

MANEJO NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON VERTIGO
Heloisa Helena Caovilla, Mauricio Malavasi Ganança, Sérgio Ramos, Rosângela Faria Ramos, Pedro Luiz Mangabeira Albernaz, Yotaka Fukuda, Mario Sérgio Lei Munhoz 32

EFEECTO PLACEBO EN LA TERAPIA NEUROTOLÓGICA
Mauricio Malavasi Ganança, Heloisa Helena Caovilla, Yotaka Fukuda, Mário Sérgio Lei Munhoz, Fernando Freitas Ganança, Flávio Serafini 34

PHARMACOLOGY OF THE VESTIBULUM AND ITS NEUROLOGICAL CONEXIONS
Charles Norris 1

ANTIVERTIGINOUS DRUGS
Charles Norris 6

ANTIISTAMINIC DRUGS
Jorge Díaz Barriga Herrera 9

NEUROLEPTICS
Jorge Díaz Barriga Herrera 10

CALCIUM ANTAGONISTS IN VERTIGO
Mauricio Malavasi Ganança, Heloisa Helena Caovilla, Yotaka Fukuda, Mário Sérgio Lei Munhoz, Fernando Freitas Ganança Y Flávio Serafini 11

ANTIOXIDANTS
Wallace Rubin 13

VASOACTIVE DRUGS
Jorge Corvera Bernardelli 17

NOOTROPIC AGENTS
Jorge Corvera Bernardelli 21

SYSTEMIC THERAPY
Wallace Rubin 27

NUTRITIONAL MANAGEMENT OF THE VERTIGO PATIENT
Heloisa Helena Caovilla, Mauricio Malavasi Ganança, Sérgio Ramos, Rosângela Faria Ramos, Pedro Luiz Mangabeira Albernaz, Yotaka Fukuda, Mario Sérgio Lei Munhoz 32

THE PLACEBO EFFECT IN NEUROTOLÓGICAL THERAPY
Mauricio Malavasi Ganança, Heloisa Helena Caovilla, Yotaka Fukuda, Mário Sérgio Lei Munhoz, Fernando Freitas Ganança, Flávio Serafini 34

TABLE OF CONTENTS

CONTENIDO

PHARMACOLOGY OF THE VESTIBULAR AND NEUROLOGICAL SYSTEMS 1

ANTHELMINTIC 2

ANTHRA 3

ANTHRA 4

ANTHRA 5

ANTHRA 6

ANTHRA 7

ANTHRA 8

ANTHRA 9

ANTHRA 10

ANTHRA 11

ANTHRA 12

ANTHRA 13

ANTHRA 14

ANTHRA 15

ANTHRA 16

ANTHRA 17

ANTHRA 18

ANTHRA 19

ANTHRA 20

ANTHRA 21

ANTHRA 22

ANTHRA 23

ANTHRA 24

ANTHRA 25

ANTHRA 26

ANTHRA 27

ANTHRA 28

ANTHRA 29

ANTHRA 30

ANTHRA 31

ANTHRA 32

ANTHRA 33

ANTHRA 34

ANTHRA 35

ANTHRA 36

ANTHRA 37

ANTHRA 38

ANTHRA 39

ANTHRA 40

ANTHRA 41

ANTHRA 42

ANTHRA 43

ANTHRA 44

ANTHRA 45

ANTHRA 46

ANTHRA 47

ANTHRA 48

ANTHRA 49

ANTHRA 50

ANTHRA 51

ANTHRA 52

ANTHRA 53

ANTHRA 54

ANTHRA 55

ANTHRA 56

ANTHRA 57

ANTHRA 58

ANTHRA 59

ANTHRA 60

ANTHRA 61

ANTHRA 62

ANTHRA 63

ANTHRA 64

ANTHRA 65

ANTHRA 66

ANTHRA 67

ANTHRA 68

ANTHRA 69

ANTHRA 70

ANTHRA 71

ANTHRA 72

ANTHRA 73

ANTHRA 74

ANTHRA 75

ANTHRA 76

ANTHRA 77

ANTHRA 78

ANTHRA 79

ANTHRA 80

ANTHRA 81

ANTHRA 82

ANTHRA 83

ANTHRA 84

ANTHRA 85

ANTHRA 86

ANTHRA 87

ANTHRA 88

ANTHRA 89

ANTHRA 90

ANTHRA 91

ANTHRA 92

ANTHRA 93

ANTHRA 94

ANTHRA 95

ANTHRA 96

ANTHRA 97

ANTHRA 98

ANTHRA 99

ANTHRA 100

PHARMACOLOGÍA DEL VESTIBULO Y SUS CONEXIONES NEUROLÓGICAS 1

ANTHRA 2

ANTHRA 3

ANTHRA 4

ANTHRA 5

ANTHRA 6

ANTHRA 7

ANTHRA 8

ANTHRA 9

ANTHRA 10

ANTHRA 11

ANTHRA 12

ANTHRA 13

ANTHRA 14

ANTHRA 15

ANTHRA 16

ANTHRA 17

ANTHRA 18

ANTHRA 19

ANTHRA 20

ANTHRA 21

ANTHRA 22

ANTHRA 23

ANTHRA 24

ANTHRA 25

ANTHRA 26

ANTHRA 27

ANTHRA 28

ANTHRA 29

ANTHRA 30

ANTHRA 31

ANTHRA 32

ANTHRA 33

ANTHRA 34

ANTHRA 35

ANTHRA 36

ANTHRA 37

ANTHRA 38

ANTHRA 39

ANTHRA 40

ANTHRA 41

ANTHRA 42

ANTHRA 43

ANTHRA 44

ANTHRA 45

ANTHRA 46

ANTHRA 47

ANTHRA 48

ANTHRA 49

ANTHRA 50

ANTHRA 51

ANTHRA 52

ANTHRA 53

ANTHRA 54

ANTHRA 55

ANTHRA 56

ANTHRA 57

ANTHRA 58

ANTHRA 59

ANTHRA 60

ANTHRA 61

ANTHRA 62

ANTHRA 63

ANTHRA 64

ANTHRA 65

ANTHRA 66

ANTHRA 67

ANTHRA 68

ANTHRA 69

ANTHRA 70

ANTHRA 71

ANTHRA 72

ANTHRA 73

ANTHRA 74

ANTHRA 75

ANTHRA 76

ANTHRA 77

ANTHRA 78

ANTHRA 79

ANTHRA 80

ANTHRA 81

ANTHRA 82

ANTHRA 83

ANTHRA 84

ANTHRA 85

ANTHRA 86

ANTHRA 87

ANTHRA 88

ANTHRA 89

ANTHRA 90

ANTHRA 91

ANTHRA 92

ANTHRA 93

ANTHRA 94

ANTHRA 95

ANTHRA 96

ANTHRA 97

ANTHRA 98

ANTHRA 99

ANTHRA 100

FARMACOLOGIA DEL VESTÍBULO Y SUS CONEXIONES NEUROLOGICAS

PHARMACOLOGY OF THE VESTIBULUM AND ITS NEUROLOGICAL CONEXIONS

CHARLES NORRIS

El tratamiento farmacológico que modifica a los sistemas sensitivos y neurales, tiene como objetivo dirigir su acción hacia las sinapsis nerviosas y a los neurotransmisores y neuromoduladores sinápticos.

Las sinapsis neuronales son uniones químicamente mediadas entre las células sensitivas y los nervios, así como entre los nervios entre sí. Los fármacos que actúan a nivel de las sinapsis neurales pueden incrementar o inhibir:

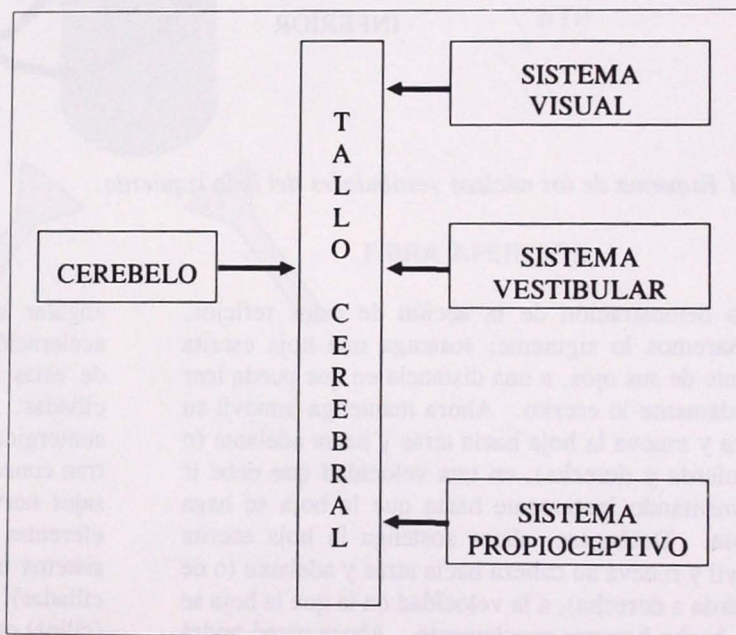
- 1. La liberación del transmisor.
- 2. La acción del transmisor en los receptores post-sinápticos.
- 3. La síntesis de neurotransmisores
- 4. La terminación de la acción de un neurotransmisor.

Por lo tanto, nuestra presentación sobre el manejo farmacológico del vértigo y el desequilibrio iniciará con una revisión de los sistemas sensitivos involucrados, así como de los transmisores utilizados por estos sistemas en los sitios que se sabe que existen. Se debe dar énfasis al sistema vestibular periférico y a su tracto nervioso. Las sinapsis a nivel de éstas vías nerviosas, son los sitios en los cuales muchos medicamentos pueden ser clínicamente efectivos.

¿Cuáles sistemas neurales sensitivos están activados cuando caminamos, corremos, patinamos o andamos en bicicleta, etc.? Con objeto de llevar a cabo estas tareas, necesitamos la información simultánea de tres sistemas sensitivos importantes: el sistema visual, el sistema propioceptivo y el sistema vestibular del oído interno. La coordinación principal de esta información (el procesamiento que se realiza en el tallo cerebral), se lleva a cabo por medio de los dos grupos de núcleos vestibulares, que se localizan a cada lado del piso del cuarto ventrículo del tallo cerebral.

Existen cuatro núcleos vestibulares principales en cada grupo: el núcleo vestibular inferior, superior, lateral y

el medio. Nuevamente, la mayor información hacia el núcleo vestibular proviene del sistema visual, del sistema propioceptivo y de manera interesante para nosotros en el momento actual, del **sistema vestibular**. La supervisión de la actividad de los núcleos vestibulares es efectuada por el cerebelo, el cual es especialmente importante para la coordinación de los movimientos musculares suaves.



La información que emerge del núcleo vestibular se dirige al núcleo oculomotor (III), al núcleo troclear (IV), al núcleo abductor (VI), a la formación reticular, al cerebelo, al tracto espinal y a los centros autónomos del tallo cerebral, así como al centro del vómito. También existen vías de regreso de todas estas áreas hacia el núcleo vestibular y lo más importante, es que ésta compleja conexión nerviosa da lugar a la generación de cuatro reflejos vestibulares:

- 1. El reflejo véstíbulo-ocular
- 2. El reflejo véstíbulo-espinal
- 3. El reflejo vestibular vegetativo
- 4. El reflejo véstíbulo-cerebeloso

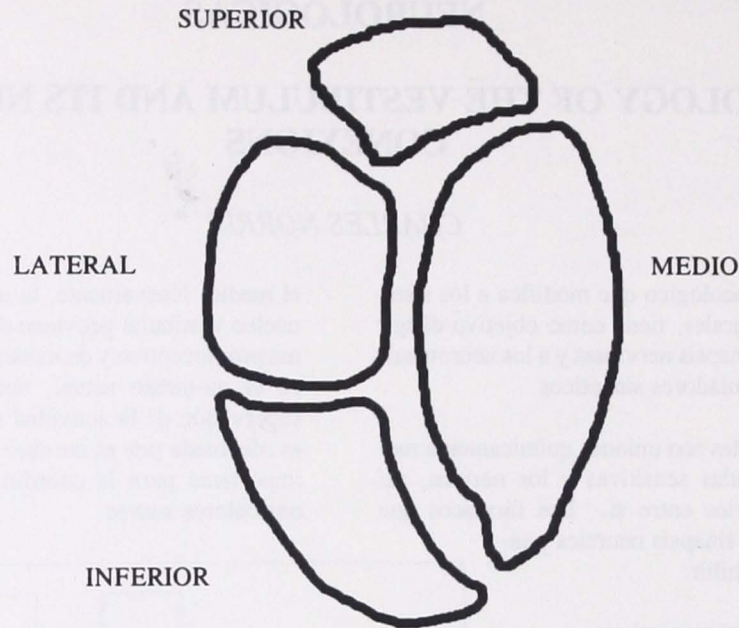


Fig. 1 Esquema de los núcleos vestibulares del lado izquierdo.

Como demostración de la acción de éstos reflejos, efectuaremos lo siguiente: sostenga una hoja escrita enfrente de sus ojos, a una distancia en que pueda leer cómodamente lo escrito. Ahora mantenga inmóvil su cabeza y mueva la hoja hacia atrás y hacia adelante (o a izquierda y derecha), en una velocidad que debe ir incrementando lentamente hasta que la hoja se haga borrosa. Deténgase, ahora sostenga la hoja escrita inmóvil y mueva su cabeza hacia atrás y adelante (o de izquierda a derecha), a la velocidad en la que la hoja se había hecho borrosa previamente. Ahora usted podrá leer lo escrito perfectamente. Esta es una demostración dinámica del reflejo vestibulo-ocular que es fisiológicamente normal.

Cuando el núcleo vestibular recibe señales no usuales, y/o descoordinadas o extremadamente intensas, puede evocarse uno o más de estos reflejos vestibulares. El resultado de recibir dichos estímulos frecuentemente, es la presencia de vértigo, náusea y vómito. El origen más frecuente de estimulación de estos reflejos, es la membrana laberíntica del órgano vestibular en el oído interno.

Existen cinco áreas sensitivas en el laberinto vestibular: los tres conductos semicirculares (para la aceleración

angular sensitiva), el utrículo y el sáculo (para la aceleración lineal sensitiva). La unidad celular básica de estas áreas sensitivas, lo constituyen las células ciliadas. El cuerpo de las células ciliadas se encuentra sumergido en la perilinfa y sinápticamente se encuentran conectados a los nervios aferentes (llevando mensajes nerviosos al núcleo vestibular) y a los nervios eferentes (que transportan los mensajes nerviosos del sistema nervioso central de regreso hacia las células ciliadas). Las protuberancias en forma de vellocidades (cilios) que emergen de las células ciliadas, se encuentran bañados en endolinfa. Los movimientos inducidos mecánicamente en este epitelio ciliado, produce que las células ciliadas se despolaricen o hiperpolaricen, dependiendo de la dirección del movimiento. En el utrículo y el sáculo, el movimiento mecánico es inducido por fuerzas de aceleración lineal aplicadas a la capa de litos (otoconia) que están embebidas en una membrana gelatinosa en la superficie del epitelio ciliado. En los tres conductos semicirculares, el movimiento mecánico es inducido por la aceleración angular, en el que las fuerzas de la inercia mueven a la masa gelatinosa (cupula) que recubre la superficie del epitelio ciliado.

Los nervios aferentes de estas células sensitivas (células ciliadas), son las neuronas bipolares con cuerpos célu-

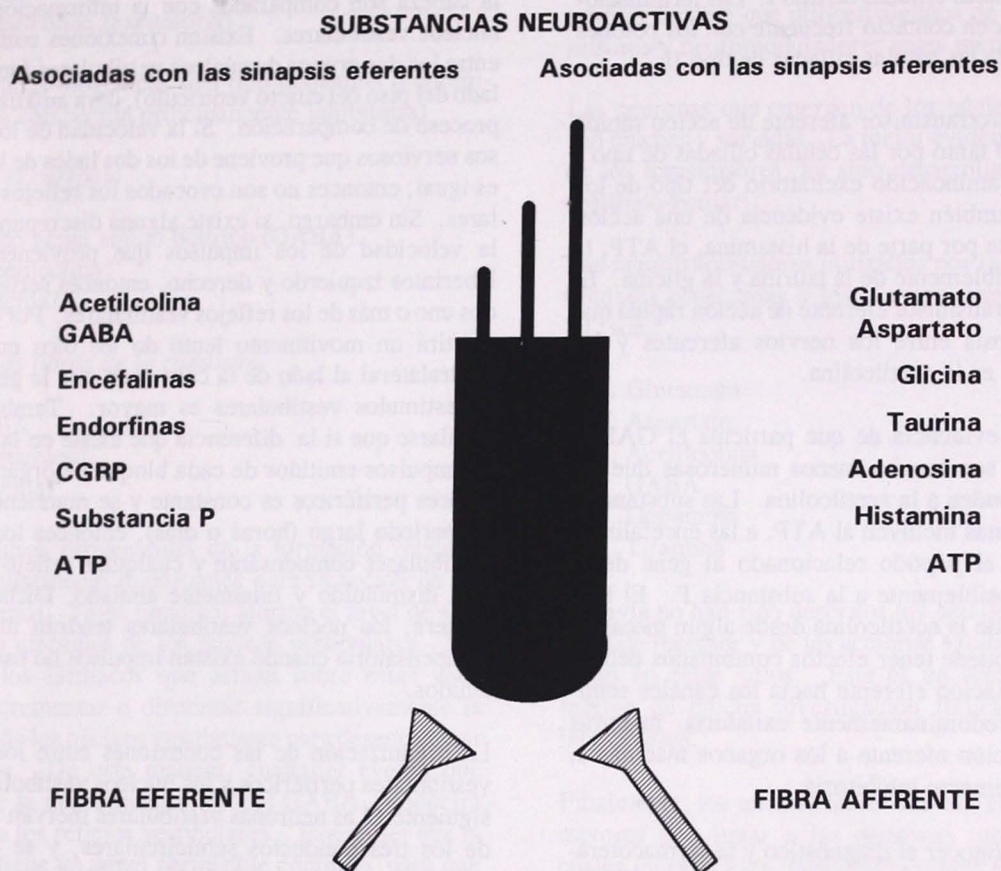


Fig. 2. Neurotransmisores vestibulares

lares localizados en el ganglio superior e inferior de Scarpa, de los cuales el inferior recubre el interior del hueso temporal. A partir de estos cuerpos celulares surge un amplio proceso de dendritas que está conectado a las células ciliadas y otro extenso proceso de axones, conectados a los núcleos vestibulares. Las fibras del nervio vestibular superior (provenientes del ganglio superior de Scarpa), inervan al canal semicircular superior, al canal semicircular horizontal, a la macula del utrículo y parte de la macula del sáculo. Las fibras del nervio vestibular inferior (provenientes del ganglio inferior de Scarpa), inervan al resto del sáculo y a la

totalidad del canal semicircular posterior (lo que lo hace un nervio singular). Existen dos vías diferentes de inervación de las células ciliadas: las terminaciones de las dendritas aferentes que encierran completamente al cuerpo de las células ciliadas tipo I en una configuración semejante a la de un cáliz, y las terminaciones de las dendritas aferentes que inervan a las células ciliadas de tipo II, que hacen mayor contacto directamente con los botones nerviosos de las células ciliadas.

Las neuronas eferentes de las células ciliadas tipo I, hacen sinapsis con las terminaciones dendríticas aferentes

tes, debido a que éstas rodean a las células ciliadas y evitan el contacto directo de las ramas eferentes con el cuerpo de las células ciliadas de tipo I. Las terminaciones eferentes hacen contacto frecuente con los botones de los cuerpos de las células ciliadas de tipo II.

El principal neurotransmisor aferente de acción rápida que es secretado tanto por las células ciliadas de tipo I como II, es un aminoácido excitatorio del tipo de los glutamatos. También existe evidencia de una acción moduladora lenta por parte de la histamina, el ATP, la adenosina y posiblemente de la taurina y la glicina. El principal neurotransmisor eferente de acción rápida que regula las sinapsis entre los nervios aferentes y las células ciliadas, es la acetilcolina.

Existe también evidencia de que participa el GABA, pero sus fibras son mucho menos numerosas que las fibras que responden a la acetilcolina. Las sustancias moduladoras lentas incluyen al ATP, a las encefalinas, las endorfinas, al péptido relacionado al gene de la calcitonina y posiblemente a la sustancia P. El bloquear la acción de la acetilcolina desde algún mecanismo periférico, puede tener efectos combinados debido a que la estimulación eferente hacia los canales semicirculares es predominantemente excitatoria, mientras que la estimulación eferente a los órganos maculares, es predominantemente inhibitoria.

Es importante conocer el diagnóstico y la farmacoterapia para comprender la forma como las células ciliadas funcionan en condiciones fisiológicas. Cuando las fuerzas mecánicas mencionadas anteriormente mueven a los cilios, de tal manera que los cilios más cortos se muevan hacia los más grandes, parcialmente se abre un canal de algún catión específico durante el reposo y se abre posteriormente durante el movimiento. Los iones de potasio, que son los principales cationes de la endolinfa, fluyen a través de dicho canal y despolarizan a las células ciliadas. Cuando se despolarizan las células, diversos canales de iones se abren en las paredes de las células ciliadas que están en contacto con la perilinfa. Uno de estos canales es el del calcio, de tal manera que al ingresar el calcio a la célula, se produce la liberación de neurotransmisores y consecuentemente el incremento de la actividad nerviosa en las neuronas aferentes. Si los cilios son movidos en dirección opuesta, entonces se cierran los canales de cationes no específicos, moviéndose lentamente el potasio hasta incluso agotarse, quedando la célula ciliada hiperpolarizada, el calcio que penetró a la célula es bloqueado y se libera lentamente el neurotransmisor o se detiene su acción, por lo que la actividad de las neuronas aferentes se reduce marcadamente.

Al ser estimuladas las células ciliadas, los impulsos nerviosos desde los órganos vestibulares a cada lado de la cabeza son comparados con la información de los núcleos vestibulares. Existen conexiones comisurales entre los dos grupos de núcleos vestibulares (uno a cada lado del piso del cuarto ventrículo), para auxiliar en éste proceso de comparación. Si la velocidad de los impulsos nerviosos que proviene de los dos lados de la cabeza es igual, entonces no son evocados los reflejos vestibulares. Sin embargo, si existe alguna discrepancia entre la velocidad de los impulsos que provienen de los laberintos izquierdo y derecho, entonces serían evocados uno o más de los reflejos vestibulares. Por ejemplo, existirá un movimiento lento de los ojos en sentido contralateral al lado de la cabeza en que la generación de estímulos vestibulares es mayor. También debe señalarse que si la diferencia que existe en la cantidad de impulsos emitidos de cada bloque de órganos vestibulares periféricos es constante y se mantiene durante un período largo (horas o días), entonces los núcleos vestibulares compensarán y cualquier reflejo asociado será disminuido y finalmente anulado. Dicho de otra manera, los núcleos vestibulares tendrán una acción compensatoria cuando existan impulsos no usuales sostenidos.

La organización de las conexiones entre los órganos vestibulares periféricos y los núcleos vestibulares, es la siguiente: Las neuronas vestibulares inervan a la cresta de los tres conductos semicirculares, y se proyectan principalmente hacia el núcleo vestibular superior y a las secciones frontales del núcleo vestibular medio. Algunas proyecciones de fibras de los conductos se dirigen a la porción frontal del núcleo vestibular inferior. Las neuronas vestibulares que inervan a la mácula del utrículo, se dirigen principalmente hacia las porciones central y caudal del núcleo vestibular medio y principalmente hacia el núcleo vestibular inferior. Las neuronas vestibulares que inervan a las porciones centrales del sáculo, se proyectan hacia las secciones dorso-laterales del núcleo vestibular inferior. Otras fibras del sáculo y del utrículo se dirigen hacia los núcleos vestibulares laterales.

Los neurotransmisores y neuromoduladores conocidos, que son secretados por las fibras que se proyectan desde el complejo de núcleos vestibulares hacia las neuronas vestibulares, son los siguientes:

1. Desde la periferia vestibular.

- a. Aminoácidos excitatorios (glutamato o aspartato)
- b. Acetilcolina
- c. Péptidos opiáceos (encefalinas)
- d. Histamina

2. Desde la formación reticular ponto-paramediana.

- a. Acetilcolina (excitatoria)
- b. Aminas biogénicas (del tipo dopamina o norepinefrina con acción principalmente inhibitoria)

3. Desde el cerebelo.

- a. Ácido gama amino butírico (GABA).
- b. ¿Acetilcolina?
- c. ¿Glicina?

4. Desde las fibras de la comisura.

- a. GABA
- b. ¿Histamina?
- c. ¿Glicina?

Los impulsos provenientes de la formación reticular son particularmente importantes para la acción de los medicamentos. Tales impulsos ajustan el nivel de sensibilidad o umbrales de los núcleos vestibulares. Por lo tanto, los fármacos que actúan sobre estas vías, pueden incrementar o disminuir significativamente la capacidad de los núcleos vestibulares para desencadenar los reflejos. De esta manera, cualquier evento que incremente la neurotransmisión del GABA, producirá o inhibirá a los reflejos vestibulares. Parece ser que la histamina tiene un papel permisible continuo, para que surja la actividad en la periferia vestibular. Por lo tanto, el bloqueo de la histamina reducirá la cantidad de información del órgano vestibular que llega a los núcleos vestibulares. Los impulsos de otros centros del

sistema nervioso central hacia el complejo de núcleos vestibulares no ha sido tan extensamente estudiado, pero es factible que utilicen algunos de los neurotransmisores y neuromoduladores antes mencionados.

Las neuronas que emergen de los núcleos vestibulares son muchas y variadas. La mejor evidencia de la acción de los transmisores, ha sido desarrollada en el tracto vestibulo-ocular:

Los neurotransmisores utilizados por las neuronas vestibulares conectadas a los nervios craneales III, IV y VI, son:

- 1. Glutamato
- 2. Aspartato
- 3. Acetilcolina
- 4. GABA
- 5. Dopamina
- 6. Tiramina

Todavía no han sido descritos los detalles acerca de los tipos de receptor y de las acciones excitatorias e inhibitorias en estos sitios. Esta es un área que debe ser motivo de mucha investigación futura, por diversos laboratorios.

Finalmente, los núcleos de los nervios craneales óculo-motores dan lugar a las neuronas motoras alfa, las cuales inervan a los músculos oculares externos. Tales sinapsis neuromusculares son las mismas que en todas las demás uniones neuromusculares del cuerpo, y están mediadas por la acetilcolina.

FÁRMACOS ANTIVERTIGINOSOS

ANTIVERTIGINOUS DRUGS

CHARLES NORRIS

El mejor tratamiento para el vértigo consiste en diagnosticar cuidadosamente su causa, para entonces poder dirigir el tratamiento hacia la misma. La mayor parte de los medicamentos antivértigo no hacen esto. Son útiles para el tratamiento sintomático del vértigo. Por lo tanto, los fármacos antivértigo deben utilizarse por tiempos relativamente cortos de tratamiento o en forma limitada a las crisis intermitentes de vértigo, hasta la conclusión del episodio agudo.

Los sitios de acción de los fármacos antivértigo más eficaces son:

- 1. Los órganos vestibulares periféricos.
- 2. Los núcleos vestibulares.
- 3. La formación reticular ponto-paramedia.

Los fármacos que actúan a nivel periférico, disminuyen o bloquean la emisión de las células sensitivas (células ciliadas) y por lo tanto reducen los estímulos que pueden llegar a los núcleos vestibulares y hacer que ellos generen los diversos reflejos.

Los medicamentos que actúan a nivel de los núcleos vestibulares, suprimen directamente tales reflejos. La formación reticular influye fuertemente en el umbral de estimulación de los núcleos vestibulares. Uno de los tractos de la formación reticular ponto-paramedia, reduce el umbral de estimulación de los núcleos vestibulares (sensibiliza a los núcleos vestibulares), lo cual está mediado por la acetilcolina. La otra vía de la formación reticular ponto-paramedia, eleva el umbral de estimulación de los núcleos vestibulares (los hace más difíciles de reaccionar a estímulos), lo cual está mediado por las aminas biogénicas (ya sea la norepinefrina o la dopamina, o posiblemente la serotonina).

Los medicamentos antivértigo pertenecen a alguna de las siguientes clases farmacológicas:

- 1. SEDANTES-ANSIOLÍTICOS
- 2. ALCALOIDES DE LA BELLADONA
- 3. ANTIHISTAMÍNICOS
- 4. SIMPATICOMIMÉTICOS

- 5. BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO
- 6. DIVERSOS (VASODILATADORES, ETC.)

Únicamente algunos de los fármacos de cada clase, es útil contra el vértigo.

Los *sedantes-ansiolíticos* son:

1. BARBITÚRICOS

- a. Fenobarbital
- b. Secobarbital - Seconal
- c. Pentobarbital - Nembutal

2. TRANQUILIZANTES - AGENTES ANSIOLÍTICOS

- a. Droperidol - Inapsine
- b. Diacepam - Valium
- c. Loracepam - Ativan
- d. Proclorperazina - Compazine

En general los barbitúricos promueven la acción del ácido gama amino butírico (GABA). El GABA es el neurotransmisor más difundido dentro del sistema nervioso central. Por lo tanto, los barbitúricos suprimen la actividad neural en muchos sitios del sistema nervioso central y pueden incluso ser utilizados como anestésicos generales. Su mecanismo de acción como fármacos antivértigo, es la de evitar el inicio de los reflejos a nivel de los núcleos vestibulares.

El droperidol es una butirofenona (compuesto neuroléptico), con mayores propiedades antieméticas que anti-vertiginosas. En ambiente hospitalario, la combinación de droperidol con un opioide (fentanil), ha demostrado ser útil en el tratamiento de las crisis agudas y severas de vértigo. Las butirofenonas tienen actividad antidopaminérgica y cierta acción antinorepinefrínica.

El diacepam y el loracepam son benzodiazepinas que estimulan a los receptores GABA sinápticos y por lo

tanto promueven la inhibición generalizada del sistema nervioso central. Son fármacos mucho más seguros que los barbitúricos, con los cuales tienen acción análoga. Tanto los barbitúricos como las benzodiazepinas son adictivos, por lo que no deben utilizarse a largo plazo.

La proclorperazina es una fenotiazina con poderosa acción anticolinérgica y antihistamínica. La prometazina y la proclorperazina son las únicas fenotiazinas que son útiles contra el vértigo.

Los únicos dos alcaloides de la belladona que son efectivos contra el vértigo son:

- 1. Atropina
- 2. Escopolamina

Desde hace más de 200 años se sabe que la atropina suprime la actividad peristáltica en el tracto gastrointestinal, y fue la primera sustancia en ser utilizada en casos de vértigo para inhibir el vómito. Sin embargo también suprime al vértigo. Posteriormente se demostró claramente que esta acción era un efecto a nivel central.

Subsecuentemente se descubrió que la escopolamina posee efectos centrales aún más pronunciados que la atropina, por lo que substituyó a ésta última en el tratamiento del vértigo. Estos dos fármacos anticolinérgicos también son excelentes bloqueadores de la actividad parasimpaticomimética y por lo tanto producen molestos efectos secundarios tales como sequedad de boca, visión borrosa, etc. Otros fármacos sintéticos y semisintéticos de la belladona que se encuentran en el comercio, no atraviesan la barrera hematoencefálica por lo que no son útiles contra el vértigo.

Únicamente los siguientes antihistamínicos han demostrado ser eficaces contra el vértigo, y todos ellos deben ser utilizados en forma profiláctica:

- 1. Difenhidramina - Benadryl
- 2. Dimenhidrinato - Dramamine
- 3. Ciclizina - Marezine
- 4. Meclizina - Bonare, Antivert
- 5. Prometazina - Fenegan
- 6. Astemizol - Hismanal

Además de sus propiedades antivértigo, el benadryl también es un excelente antihistamínico, anestésico

local, sedante y anticolinérgico, por lo que es utilizado clínicamente en todos estos efectos. El dimenhidrinato se metabólica en el organismo hacia difenhidramina.

El astemizol es un fármaco muy difícil de utilizar, debido a su extremada solubilidad en lípidos. Consecuentemente el astemizol debe administrarse durante por lo menos cinco días antes de que se manifieste su acción antivertiginosa. La propiedad común a todos estos antihistamínicos, es que también son anticolinérgicos. Ningún otro antihistamínico es útil como medicamento antivértigo ni posee eficaz acción anticolinérgica.

Los fármacos simpaticomiméticos que son útiles contra el vértigo son:

- 1. Efedrina
- 2. Metilfenidato - Ritalin
- 3. Metanfetamina - Desoxyn
- 4. Anfetamina - Bifentamine
- 5. Dextroanfetamina - Dexedrine

Este grupo de fármacos fue inicialmente utilizado en combinación con uno de los fármacos previamente descritos, con objeto de combatir los efectos sedantes indeseables de los antihistamínicos. Sin embargo se demostró que estos simpaticomiméticos específicos, también ejercían cierta acción antivertiginosa propia. Posiblemente mejoran la actividad inhibitoria a nivel del tracto entre la formación reticular y los núcleos vestibulares. Actualmente continúan siendo mejor utilizados en combinación con la belladona o con antihistamínicos.

Los medicamentos misceláneos para el tratamiento del vértigo son:

- 1. Cinarizina
- 2. Flunarizina
- 3. Betahistina

La cinarizina tiene acción antihistamínica, anticaterolamínica y anticolinérgica. Bloquea a la angiotensina y es un bloqueador de los canales del calcio.

La flunarizina es un derivado de la cinarizina que también ejerce estas propiedades, pero tiene una acción ligeramente mejor como antivertiginoso. Existen ciertas dudas acerca del mecanismo por el que el efecto antivértigo de estos dos fármacos se relaciona con sus

propiedades antihistamínicas o a su capacidad para bloquear los canales del calcio.

La betahistidina es un antagonista específico de los receptores H₃ de la histamina (retroalimentador negativo), de tal manera que promoverá la liberación de histamina. Es difícil comprender cómo un fármaco que promueve la actividad de la histamina puede ser útil contra el vértigo. Debido a lo anterior, muchos investigadores sugieren que es la capacidad bloqueadora de los canales del calcio que ejerce el medicamento, la que es importante en el tratamiento del vértigo. También puede ser importante su capacidad para incrementar la circulación microvascular.

En resumen, los fármacos antivértigo de elección, actualmente son:

PROFILÁCTICOS

- 1. Anfetamina (10 mg) más Escopolamina (0.5 mg)
- 2. Difenhidramina (25 mg - 50 mg)
- 3. Escopolamina (0.3 mg - 0.6 mg)

TRATAMIENTO AGUDO (administración i.v.)

- 1. Diacepam (5 mg - 10 mg)
- 2. Loracepam (4 mg)
- 3. Escopolamina (0.2 mg - 0.5 mg)

TABLA I
MEDICAMENTOS ANTIVERTIGINOSOS

Sedantes / Tranquilizantes	Barbitúricos	Fenobarbital Secobarbital Pentobarbital
	Atarácicos	Droperidol Diazepam Lorazepam Proclorperazina
Alcaloides de la Belladona		Atropina Escopolamina
Antihistamínicos		Difenhidramina Dimenhidrinato Ciclizina Meclizina Prometazina Astemizol
Simpaticomiméticos		Efedrina Anfetamina Dextroanfetamina Metanfetamina Metilfenidato
Diversos		Cinarizina Flunarizina Betahistina

ANTIISTAMÍNICOS

ANTIISTAMINIC DRUGS

JORGE DÍAZ BARRIGA HERRERA

MECLICINA. - Este fármaco antagoniza en forma competitiva y en grado variable a la mayoría de los efectos farmacológicos de la histamina.

Comparte con los antihistamínicos la propiedad de actuar sobre el SNC: sin embargo su acción depresora es un poco más selectiva sobre estructuras centrales, principalmente deprimiendo la excitabilidad del laberinto así como la de los nervios cerebeloso-vestibulares.

DIFENHIDRAMINA: Es una etanolamina y pertenece al grupo farmacológico de las sustancias que actúan ocupando los receptores de las células eefectoras, sin iniciar por sí mismas una respuesta. Su acción antagonista es competitiva y reversible.

La difenhidramina es un bloqueador efectivo de los receptores H₁ que además tiene actividad antimuscarínica y una tendencia a producir sedación. Posee efectos centrales cuyos mecanismos aún no son bien conocidos que la hacen útil en el control del mareo por cinetosis.

La difenhidramina se recomienda en la profilaxis de la cinetosis y puede tener un efecto beneficioso en las perturbaciones vestibulares como en el síndrome de Ménière y otros tipos de vértigo.

DIMENHIDRINATO: Es un antihistamínico anticinetótico producido por la interacción de una base (difenhidramina) y un ácido (8-cloroteofilina).

Es un compuesto antihistamínico con propiedades similares a la difenhidramina; la sal contiene un 54.3% de difenhidramina. Es útil en el tratamiento del mareo de traslación y de otros síndromes acompañados de vértigo, náusea y vómito.

No se conoce su mecanismo de acción, aunque se ha observado que la difenhidramina disminuye la excitabilidad del complejo de los núcleos vestibulares a la estimulación eferente inducida por el movimiento y por la estimulación eléctrica del nervio vestibular.

DIFENIDOL: Tiene estructura similar a la de muchos antihistamínicos posee acción antiemética mediante la inhibición de la zona desencadenante quimiorreceptora del bulbo. También tiene efecto antivértigo por inhibición selectiva del aparato vestibular.

CINARIZINA: Es un derivado antihistamínico que conserva poco de los efectos bloqueadores de H₁. Sus efectos antivertiginosos pueden deberse tanto a su efecto antihistamínico residual como a la disminución de la excitabilidad vestibular por poseer además efecto bloqueador de los canales de calcio.

NEUROLÉPTICOS

NEUROLEPTICS

JORGE DÍAZ BARRIGA

CLOROPROMACINA.

Es uno de los derivados fenotiazínicos que primero fueron usados. Tiene acción antagonista respecto a transmisores periféricos y del sistema nervioso, en el siguiente orden de importancia:

- Receptores alfa adrenérgicos
- Dopamina
- Serotonina
- Histamina (agonistas de receptor H1)
- Agonistas muscarínicos
- Bradicínina

La neurotransmisión que dependa de cualquiera de los receptores señalados estará perturbada. Se ha sugerido que la acción tranquilizante depende de bloquear la transmisión adrenérgica central, pero hay datos que hacen pensar que el bloqueo de los receptores de dopamina intervendría en el efecto antiemético y en la producción de los efectos secundarios extrapiramidales.

FENOTIACINAS CON CADENA LATERAL PIPERACÍNICA.

Las drogas de este grupo son antieméticos enérgicos; dos de ellos, la tietilperacina (Torecan) y la tioperacina se utilizan fundamentalmente para tratar náuseas y vómitos.

Es interesante recordar que todos los antihistamínicos que tienen acción antiemética presentan una cadena lateral piperacínica. Hay que considerar que las dife-

rencias en las acciones antieméticas de las fenotiacinas neurolépticas dependen de diferencias en los lugares entre las que quedan secuestradas en el SNC. Las fenotiacinas antieméticas son menos eficaces contra los vómitos laberínticos que los antieméticos de otros tipos. Se consideran que actúan sobre todo a nivel de la zona desencadenante quimiorreceptora.

TRILAFON.

El mecanismo de acción de este medicamento se atribuye al antagonismo de la transmisión dopaminérgica en el sistema mesocortical e hipotalámico. Inhibe la zona desencadenante quimiorreceptora del vómito.

TRIFLUOPERAZINA.

Tiene acciones antieméticas potentes así como efectos antimuscarínicos. El sitio antiemético se localiza en la zona quimiorreceptora del bulbo, probablemente bloqueando los receptores a dopamina.

BUTIROFENONAS.

Tienen las mismas propiedades que las fenotiacinas neurolépticas, pero son relativamente más potentes como antagonistas de la dopamina, con sus efectos consiguientes. Son antieméticos potentes. De este grupo resulta de controversial eficacia el Droperidol, utilizado principalmente en las crisis de la Enfermedad de Ménière.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO EN EL TRATAMIENTO DEL VÉRTIGO

CALCIUM ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF VERTIGO

MAURICIO MALAVASI GANANÇA, HELOISA HELENA CAOVILO, YOTAKA FUKUDA, MÁRIO SÉRGIO LEI MUNHOZ, FERNANDO FREITAS GANANÇA Y FLÁVIO SERAFINI

Debe instituirse un tratamiento etiológico específico cuando se considere que alguna patología subyacente pueda ser la causante del vértigo. Sin embargo, también debe realizarse en muchos casos un tratamiento sintomático adicional de los mareos.

Un tratamiento médico racional es sin duda útil para eliminar el vértigo y sus síntomas asociados. No podrá ser verdaderamente curativo, sino que será básicamente sintomático. No obstante, lo anterior no significa que el tratamiento farmacológico sea de valor secundario. Por el contrario, la mayoría de los pacientes que presentan afecciones vestibulares, pueden frecuentemente obtener un rápido y marcado alivio del vértigo y otros síntomas asociados, con el uso de medicamentos anti-vertigo.

Durante un período adecuado de tratamiento, los núcleos vestibulares y otros centros encefálicos pueden desarrollar mecanismos compensatorios que permitirán el restablecimiento del equilibrio normal cuando el medicamento es suspendido.

Algunos medicamentos han sido utilizados en el tratamiento del vértigo. No está completamente entendido el mecanismo de acción de tales medicamentos. Posiblemente actúan modificando la neurotransmisión en las vías vestibulares. Es muy importante considerar que la mayoría de los medicamentos poseen más de un tipo de acción, por lo que el efecto predominante dependerá de la dosis utilizada. Desafortunadamente, la dosis ideal de los medicamentos anti-vertigo no ha sido todavía establecida ni de acuerdo a cada padecimiento ni a cada paciente. El medicamento de elección depende de la institución y de la experiencia clínica del médico tratante. Es el médico quien deberá establecer la dosis apropiada, su frecuencia y la duración del tratamiento medicamentoso en cada paciente con vértigo.

De acuerdo a nuestra experiencia clínica, no se observa con frecuencia una remisión espontánea del vértigo crónico en los pacientes que no reciben tratamiento. Hemos tenido la oportunidad de evaluar la eficacia y la seguridad de diversos fármacos anti-vertigo en el tratamiento médico de padecimientos neurotológicos. Cada uno de estos fármacos fue comparado al placebo. Sor-

prendentemente, el placebo tuvo buenos resultados en el 40.1% de los pacientes. Muchos medicamentos producen resultados significativamente mejores que los del placebo. El tratamiento farmacológico mostró buenos resultados en su uso clínico a largo plazo en el 79.1% de 5,864 pacientes con vértigo. Únicamente el 20.9% de los pacientes que recibieron tratamiento, continuó sin modificación de sus síntomas.

Hemos observado que la cinarizina y la flunarizina están incluidas dentro de los fármacos anti-vertigo más efectivos. Pueden actuar directamente sobre el laberinto (suprimiendo el órgano vestibular terminal), inhibir la activación de la vía colinérgica central y también ejercer propiedades sedantes. La cinarizina y la flunarizina también son bloqueadores de los canales del calcio y adicionalmente poseen efectos antivasoconstrictores, debido a que antagonizan la entrada del ión calcio extracelular hacia el interior de las células.

Existe una relación paradójicamente inversa entre la actividad de la cinarizina y la flunarizina y sus dosis diarias. Los resultados generales de nuestros estudios indican que la dosis más apropiada de cinarizina es de aproximadamente 12.5 mg tres veces al día. La dosis diaria de 225 mg (75 mg c/8 hs) produjo resultados significativamente inferiores. La toma única de 10 mg al día de flunarizina, mostró mejores resultados que la misma dosis administrada dos veces al día, no obstante que la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Pequeñas dosis de cinarizina y flunarizina ayudan a los pacientes con las diferentes alteraciones vestibulares centrales o periféricas, mientras que el uso de dosis mayores de estos compuestos, puede inducir crisis de vértigo y el empeoramiento de los síntomas neurotológicos. Hemos encontrado que la dosis óptima, una vez establecida para cada caso, proporciona mejores resultados a largo plazo.

La flunarizina parece ser más potente que la cinarizina. La mayoría de los pacientes requirió de un mínimo de 90 a 180 días de tratamiento con éstos antagonistas del calcio, para obtener los mejores resultados. En algunos casos, sin embargo, se necesitó de un tratamiento más

prolongado e incluso permanente para que el paciente permaneciera asintomático o mejorara.

En nuestra experiencia clínica, algunas combinaciones de fármacos demostraron ser muy útiles en pacientes que habían sido tratados sin éxito con dosis apropiadas de medicamentos antivértigo. En estos casos se obtuvo una mejoría notablemente marcada con la combinación de flunarizina o cinarizina con pentoxifilina, ginkgo biloba, bencyclan, clonacepam, carbamacepina, diacepam, cloxazolam, trifluoperazina, sulpiride, clomipramina, piracetam ó dihidroergocristina. También hemos constatado que la cafeína (80 mg cada 8 horas), mejora la acción antivertiginosa de la cinarizina y la flunarizina, particularmente en el tratamiento del vértigo en los pacientes geriátricos. La cafeína posiblemente actúa facilitando o acelerando los mecanismos vestibulares compensatorios.

No es conveniente utilizar antagonistas del calcio únicamente durante algunos días o semanas en el tratamiento del vértigo crónico. En muchos casos, la mejoría del vértigo y de sus síntomas asociados, se producen únicamente después de varias semanas de tratamiento. Cuando el paciente se hace asintomático, la suspensión de estos medicamentos debe ser en forma gradual y durante un período de 30 a 60 días. Por lo general no se observan efectos de rebote con las dosis recomendadas. Los síntomas de recurrencia generalmente ocurren cuando se suspende el tratamiento medicamentoso en forma abrupta.

En relación a la cinarizina y la flunarizina, hemos encontrado que los mejores resultados se obtienen con una combinación del tratamiento médico y ejercicios físicos y de rehabilitación, recomendaciones nutricionales y el tratamiento etiológico.

Con el uso de antagonistas del calcio, existe una tendencia a obtener mejores resultados en los individuos no fumadores que en los que tienen el hábito del tabaquismo. Con el uso adicional de cafeína, los efectos antivértigo de estos medicamentos fueron significativamente mejores en los pacientes no fumadores que en los fumadores.

La incidencia de efectos secundarios con el uso de bloqueadores de los canales del calcio, es generalmente baja cuando se utilizan dosis pequeñas. Los principales efectos indeseables son somnolencia leve, aumento del apetito, depresión, fatiga, sequedad de boca, constipación, alteraciones menstruales y cambios contéstalas.

Aproximadamente el 17% de los pacientes tratados, presentó uno o más de estos efectos secundarios. Aún con el uso del placebo, el 5% de los pacientes también presentaron uno más de los mismos efectos indeseables. En la mayoría de los casos no fue necesario interrumpir la administración del medicamento. Los efectos secundarios generalmente se aminoran hasta desaparecer, conforme se continúa con el tratamiento. También pueden disminuirse al reducir la dosis utilizada.

En pacientes ancianos que reciben tratamiento a largo plazo con cinarizina o flunarizina se puede presentar parkinsonismo, generalmente con dosis que exceden el máximo recomendado por el fabricante. Al suspender el fármaco generalmente desaparece este efecto extrapiramidal, en un plazo de algunas semanas o meses.

Por los resultados encontrados en nuestros estudios, es obvio que los antagonistas del calcio, la cinarizina y flunarizina, son medicamentos efectivos y seguros para el tratamiento del vértigo y sus síntomas asociados, en dosis más pequeñas que las que generalmente se prescriben.

LECTURAS RECOMENDADAS

GANANÇA MM, CAOVIILLA HH. Treatment of dizziness and vertigo in children. In: CESARANI A, ALPINI D eds. Diagnosi e trattamento dei disturbi dell'equilibrio nell'eta evolutiva ed involutiva. Milano Bi & Gi 1990, p 84-9

GANANÇA MM, CAOVIILLA HH. A survey of modern drug treatment in presbyvertigo and presbyataxia. In: CESARANI A, ALPINI D eds. Diagnosi e trattamento dei disturbi dell'equilibrio nell'eta evolutiva ed involutiva. Milano Bi & Gi 1990, p 237-49

GANANÇA MM, CAOVIILLA HH. Pharmacology of the vestibular compensation. In: CESARANI A, ALPINI D eds. Diagnosi e trattamento dei disturbi dell'e-

quilibrio nell'ete evolutiva ed involutiva. Milano Bi & Gi 1990, p 113-8

GANANÇA MM; CAOVIILLA HH; GANANÇA FF; SERAFINI F. Calcium antagonists in the treatment of vestibular disorders. An ORL Mex, 1993; 38(2):91-7

MANGABEIRA ALBERNAZ PL. Calcium antagonist as peripherally acting labyrinthine suppressants in humans. Acta Otolaryng (Stockh), 1988; Suppl 460:99-103

OOSTERVELD WJ, HOFFERBERTH B. Ca and the vestibular system. Acta Otolaryng (Stockh) Suppl 460, 1988

ANTIOXIDANTES

ANTIOXIDANTS

WALLACE RUBIN

En todos los sistemas biológicos existen los radicales libres. Los radicales libres desempeñan papeles tanto positivos como negativos en la salud y en la enfermedad. En la defensa contra los microbios, juegan un papel positivo. Su papel negativo se observa en que generan estados patológicos tales como aterosclerosis, procesos malignos, cataratas y muchas otras enfermedades. El cuerpo, dentro de sus componentes químicos, posee antioxidantes que reducen los radicales libres. Entre estas sustancias se encuentran ciertas vitaminas, minerales y aminoácidos.

Los radicales libre se definen como moléculas que en su órbita externa tienen un número impar o non de electrones. En vista de que la reactividad química de una molécula depende de la conformación de la órbita externa (siendo su reactividad directamente proporcional a la facilidad con la cual puede aceptar o donar uno o mas electrones), los electrones en número impar hacen que el radical sea altamente reactivo ya que busca adquirir o deshacerse de un solo electrón para volverse estable. El nivel extremo de potencial reactivo que la mayoría de los radicales libres posee, desempeñó un papel principal en el origen de la vida a partir de componentes simples de la atmósfera primitiva. Los organismos aeróbicos desarrollaron defensas contra estas sustancias, pero el oxígeno sigue siendo letal para las modernas bacterias anaeróbicas obligadas, que carecen de estos sistemas neutralizantes.

El oxígeno molecular (O_2) en su órbita externa tienen dos electrones impares y técnicamente es un radical libre. Podrá volverse compuesto reduciendo su oxígeno y oxidando a los otros compuestos. Sin embargo, debido a que los dos electrones exteriores del oxígeno están girando en órbita con un eje paralelo, la reducción directa de oxígeno molecular con la suma de dos electrones, dará como resultado dos electrones girando en la misma dirección y en la misma órbita. De acuerdo con la teoría cuántica, esto es un imposible. Por lo tanto, la reducción de oxígeno en los sistemas biológicos requiere que los electrones sean agregados de uno en uno. Este proceso es el que genera los radicales libres de oxígeno.

Cuando un electrón solo se agrega al O_2 , el radical superóxido, se genera oxígeno. Si se agrega otro elec-

trón y dos iones hidrógeno, se genera peróxido de hidrógeno (H_2O_2); el combinar H_2O_2 con O_2 da como resultado la formación del radical hidroxilo, OH. El radical hidroxilo es el mas activo de todos los radicales libres en los sistemas biológicos. En cuanto se forma, reacciona con cualquier compuesto cercano. Todas las células aeróbicas tienen como primera prioridad evitar que este radical se genere.

El hecho de que existen radicales libres en los sistemas biológicos, ya no es tema de discusión. Su importancia en estados específicos de enfermedad tales como aterosclerosis, cáncer, cataratas, lesión isquémica, enfermedad de Parkinson, artritis reumatoide y el proceso mismo de envejecimiento como agentes etiológicos primarios o secundarios, es tema de amplia investigación.

Los radicales libres también desempeñan un papel positivo en la defensa mediada por la fagocitosis, contra invasores microbianos. El estallamiento respiratorio de los neutrófilos produce los radicales hidroxilo y superóxido que matan a la bacteria englobada. También se ha propuesto la teoría de que el daño por radical libre puede etiquetar células neoplásicas para ser retiradas por el sistema inmune.

Sobre una base cuantitativa, la fuente mas importante de radicales libres de oxígeno de los procesos metabólicos normales, se encuentra en las mitocondrias. En condiciones normales, el sistema del citocromo, al transferir electrones y generar ATP dentro de la seguridad de las membranas mitocondriales especializadas, es capaz de mantener a la gran mayoría de los radicales lejos de otras estructuras citoplasmáticas vitales.

Otras fuentes metabólicas adicionales de radicales libres incluyen las enzimas oxidantes tales como la ciclooxigenasa (involucrada en la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico) y la auto-oxidación de las catecolaminas. Aunado a su formación bajo estas circunstancias normales, el aumento en la producción de radicales libres acompaña a ciertos procesos patológicos tales como la activación de células fagocíticas y la reperusión del tejido isquémico.

Importantes fuentes exógenas de radicales libres son la radiación ionizante (una fuente directa de radicales hidroxilo), luz solar (la cual genera oxígeno libre), humo del cigarro, alcohol, contaminantes del aire y ciertos medicamentos anti-cancerosos.

DEFENSAS ANTIOXIDANTES

Si la peroxidación de alimentos lípidos conduce a su descomposición, que es lo que evita que los lípidos del cuerpo humano se descompongan? La respuesta es que tenemos una serie compleja de defensas antioxidantes.

Los mitocondrias y el citoplasma de las células humanas contienen enzimas dismutasas de superóxido (DSO) las cuales, al convertir el O_2 en H_2O_2 , aceleran en gran medida la velocidad con la que se retira el O_2 .

El H_2O_2 que resulta de las acciones de la DSO y otras enzimas (tales como oxidasas aminoácidas en peroxisomas) es tomado por otras dos enzimas, las peroxidasa y catalasa de glutatión. Cantidades insignificantes de selenio son esenciales en la dieta humana ya que se necesita para que la peroxidasa de glutatión funcione. Los iones de hierro y cobre potencializan mucho la toxicidad del O_2 y de otros iones reactivos. Una estrategia importante de defensa antioxidante es mantener la cantidad de iones de metal libres del cuerpo humano, en el mínimo absoluto.

Una defensa importante de las membranas y las lipoproteínas del plasma contra la peroxidación es la presencia de antioxidantes solubles lípidos, especialmente el α -tocoferol. Siendo una molécula hidrofóbica, el α -tocoferol se localiza en el interior hidrofóbico de membranas biológicas o en la capa de fosfolípidos de las lipoproteínas del plasma. Tiene un grupo hidroxilo (-OH) cuyo átomo de hidrógeno es removido fácilmente. Los radicales peroxilo generados durante la peroxidación de lípidos reaccionan mucho más rápido con el α -tocoferol que con cadenas laterales de ácidos poli-insaturados (PUFA) adyacentes, o que con proteínas de la membrana. El resultado es la producción de un radical tocoferol no-reactivo.

La presencia del α -tocoferol evita que los radicales peroxilo ataquen a las proteínas o a las cadenas laterales de PUFAs adyacentes, y así se detiene la reacción en cadena. Aun cuando el α -tocoferol actúa básicamente como un antioxidante que rompe cadenas, también puede destruir rápidamente el oxígeno libre.

La acción antioxidante rompe-cadenas de los tocoferoles los convierte en radicales tocoferol-0. Se ha sugerido que estos radicales pueden migrar hacia la superficie de

una membrana o partícula de lipoproteínas y ser reducidos de nuevo a tocoferol por la reacción con el ácido ascórbico en la fase acuosa. Por ello, tanto la vitamina C como la vitamina E pueden cooperar para reducir al mínimo la velocidad de la peroxidación de lípidos.

El cuerpo tiene entre sus componentes químicos, sustancias reductoras (antioxidantes) que neutralizan estos radicales libres. Estos antioxidantes son ciertas vitaminas tales como el ácido ascórbico (vitamina C), betacarotenos (pro vitamina A) retinol (vitamina A), α -tocoferol (vitamina E), algunos aminoácidos como la tirosina, metionina, guanina, citosina e histidina. Para esta función antioxidante también se necesitan ciertos minerales tales como el magnesio, cobre, zinc, selenio y calcio.

Aunque la oxidasa del citocromo no es una defensa específica contra los radicales libres, al secuestrar la gran mayoría del oxígeno consumido evita que la mayoría del O_2 forme los radicales libres en áreas vulnerables. Sin embargo, pequeñas cantidades de radicales libres pueden llegar al citoplasma de las mitocondrias a través de una salida univalente, aunado a las otras fuentes endógenas y exógenas ya mencionadas. Las células tienen un conjunto impresionante de sustancias tanto programadas genéticamente como derivados nutricionales, que se necesitan en sus compartimientos acuoso y lípido para protegerse de los radicales libres, cualesquiera que sea su fuente. En las células existen dos tipos distintos de dismutasas de superóxido (DSO) para interceptar el radical superóxido antes de que pueda reaccionar con otros compuestos. Las mitocondrias tienen una DSO con base de manganeso, en tanto que las enzimas de forma citoplasmática libre utilizan cobre y zinc en los sitios activos. Las secuencias de aminoácidos de los dos DSOs son diferentes, lo cual apoya la teoría de un pasaje evolutivo convergente para estas proteínas y enfatiza la importancia de esta defensa para los organismos aeróbicos. La DSO convierte O_2 en H_2O_2 , un agente oxidante poderoso, no-radical, del cual la célula necesita disponer; tiene una base acuosa de radicales libres. El ácido ascórbico (vitamina C), puede ser de especial importancia en los fluidos extracelulares en donde las enzimas arriba mencionadas están esencialmente ausentes.

En la fase lípida de la célula, el antioxidante más importante parece ser el α -tocoferol, o vitamina E. La vitamina E soluble en lípidos es capaz de romper la autopropagante reacción en cadena de la peroxidación lípida evitando así el daño a la membrana plasmática. Es interesante observar que la vitamina C ayuda a restaurar las propiedades antioxidantes de la misma

vitamina E, después de que esta última reacciona con un radical libre.

El beta-caroteno (pro-vitamina A) es uno de los más efectivos bloqueadores del oxígeno libre. Aunado a esta función, el betacaroteno también es un antioxidante eficaz que posee propiedades poco usuales. Su eficacia máxima se da en menores tensiones de oxígeno, que es una situación que se presenta a nivel de los organillos.

Mientras que todos los constituyentes orgánicos mayores de la célula corren el riesgo de sufrir daño por oxidación inducida por los radicales libres, dos de los más importantes son la peroxidación de la membrana lipídica y el daño al ADN. A la velocidad normal de generación, algunos radicales libres son útiles en el cuerpo humano. Cuando la generación de radicales libres excede la capacidad de las defensas antioxidantes, el resultado es un estrés oxidativo. El estrés oxidativo se presenta en muchas enfermedades humanas y algunas veces contribuye de manera significativa a su patogénesis. Se ha sugerido que las reacciones de radicales libres están involucradas en una larga lista de enfermedades.

Los radicales libres derivados del oxígeno pueden iniciar, cancelar y promover el desarrollo de los radicales libres. Cuando se hallan en exceso, aumentan el riesgo más de lo normal de padecer cáncer de pulmón en los fumadores (ya que el fumar impone un poderoso estrés oxidativo en el pulmón) y cáncer del intestino en los pacientes con colitis ulcerativa.

Se ha reportado que los peróxidos lipídicos, después del ataque de los radicales libres, se acumulan en placas ateroscleróticas, en tejido cerebral dañado por algún traumatismo o falta de oxígeno, y en tejidos corporales después de haber sido envenenados con ciertas toxinas, tales como el tetracloruro de carbono. Quizá más importante todavía, clínicamente hablando, es el papel que desempeñan en las secuelas de la aterosclerosis avanzada, particularmente la apoplejía y el infarto al miocardio.

Los radicales libres de distintas clases varían ampliamente en su reactividad química, pero en general son más reactivos que los no-radicales. Cuando dos radicales libres se encuentran, sus electrones impares pueden unirse para formar un par, y se pierden los dos radicales. En vista de que la mayoría de las moléculas formadas bajo condiciones fisiológicas no tienen electrones impares, los radicales libres producidos in vivo reaccionarán probablemente con no-radicales, generando nuevos radicales libres. Las reacciones de radicales libres tienden a proceder como reacciones en cadena.

La reacción en cadena de radicales libres en los sistemas de vida que ha sido más estudiada, es la peroxidación lipídica.

Uno de los blancos del ataque de los radicales libres en las células humanas son los lípidos de las membranas celulares. Los ácidos grasos consisten de una cadena de átomos de carbono con hidrógenos adheridos, que terminan en un grupo carboxilo, que se une fácilmente con el grupo (OH) de un alcohol para formar un éster. Si todos los átomos de carbono en la cadena lateral están unidos por uniones sencillas, se dice que el ácido está saturado. Ejemplos de estos son el ácido palmítico y el ácido esteárico. Un ácido graso con una unión doble carbono-carbono está monoinsaturado. Un ejemplo es el ácido oleico que prevalece especialmente en el aceite de oliva. Los ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) tienen dos o más uniones dobles. La presencia de uniones dobles en la cadena de carbón disminuye el punto de fusión, de tal manera que los PUFAs son líquidos a la temperatura del cuerpo.

La gran mayoría de los ácidos grasos en el cuerpo humano no existen en forma libre, sino que están incorporados a los lípidos, generalmente triglicéridos, fosfolípidos, o ésteres de colesterol. Los triglicéridos proporcionan una reserva de energía a largo plazo en el tejido adiposo.

Los fosfolípidos son ésteres de dos moléculas de ácidos grasos con una molécula de glicerol, el grupo hidroxilo restante del glicerol está unido a una molécula con nitrógeno por medio de un grupo fosfato, como es la colina. Los fosfolípidos proporcionan la columna vertebral de la estructura de la membrana. Muchos de los ácidos grasos de los fosfolípidos son PUFAs los cuales, debido a que generalmente son líquidos a los 37°C, son esenciales para mantener la fluidez de la membrana y, por lo tanto, la función de la misma.

El colesterol, el tercer lípido mayor, es una molécula hidrofóbica que está presente principalmente en las membranas celulares. Se le transporta en la sangre como un componente de las lipoproteínas, en las cuales generalmente es esterificado con los ácidos grasos.

Ambos ácidos poli-insaturados (PUFAs) y aquellos que son incorporados a los lípidos son rápidamente atacados por los radicales libres, siendo oxidados hacia peróxidos lipídicos. Los peróxidos lipídicos son tóxicos y dañan a la mayoría de las células del cuerpo.

Si continuamente se generan radicales libres en el cuerpo humano, y si los ácidos poli-insaturados (PUFAs) son sensibles al ataque de los radicales libres,

entonces por qué el cuerpo utiliza ácidos poli-insaturados (PUFAs)? La respuesta es simple. Porque desempeñan funciones esenciales. Su papel es mantener el grado correcto de fluidez en las membranas. El ácido araquidónico poli-insaturado actúa como el punto de arranque para la síntesis de las prostaglandinas y los leucotrienos. Las prostaglandinas tienen acciones múltiples en el cuerpo humano, incluyendo funciones gástricas y renales.

Las lipoxigenasas halladas en varios tejidos humanos (incluyendo fagocitos, piel, plaquetas, y cérvix) convierten el ácido araquidónico en leucotrienos. El leucotrieno B₄ es un agente quimotáctico que atrae a los fagocitos a un sitio de inflamación. Al igual que las prostaglandinas (y los radicales oxígeno), los leucotrienos desempeñan papeles esenciales en el cuerpo pero pueden ser molestos si hay un exceso de ellos. Se piensa que la excesiva producción de leucotrienos en el tracto respiratorio, como respuesta a alérgenos inhalados, sea uno de los factores que causan el asma.

La peroxidación enzimática y no-enzimática están íntimamente relacionadas en por lo menos dos formas. Primero, la lesión a los tejidos puede activar a las

fosfolipasas, ciclooxigenasas, y lipooxigenasas a generar peróxidos. Mas aun, la lesión puede liberar hierro intracelular y iones de cobre hacia el tejido circundante, en donde pueden descomponer los peróxidos en radicales peróxido, las cuales pueden atacar y peroxidar a los lípidos adyacentes. Segundo, los peróxidos generados por peroxidación no-enzimática de lípidos pueden estimular la acción de las ciclooxigenasas y lipooxigenasas, acelerando la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Esta activación puede transformarse en inhibición si las concentraciones de peróxido lípido se elevan mas allá de los rangos micromolares. Por lo tanto, la peroxidación lípida en los sitios de inflamación puede producir dolor, hinchazón, agregación plaquetaria, y agrupamiento de fagocitos.

CONCLUSIÓN

Es evidente que la formación de radicales libres y las capacidades antioxidantes del cuerpo están íntimamente relacionadas con muchas funciones metabólicas importantes. La perturbación de cualquiera o de todas estas funciones puede llevar a la presencia de múltiples síntomas y dar como resultado enfermedades importantes.

REFERENCIAS

1. Aruoma OL, Halliwell B, (eds): Free Radicals and Food additives. London: Taylor and Francis; 1991.
2. Bendich A, et al: The antioxidant role of vitamin C. Free Radical Biol Med. 1986;2:419-444.
3. Burton GW, Ingold KU: Beta-carotene an unusual type of lipid antioxidant. Science 1984;224:569-573.
4. Del Maestro RE: An approach to free radicals in medicine and biology. Acta Physiol Scand Suppl. 1980;492:153-168.
5. Frei B, England L, Ames BN: Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. Pro Natl Acad Sci USA 1989;86:6377-6381.
6. Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE: Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Biochem J. 1991;277:133-138.
7. Hall ED, Brauhler JM: Central nervous system trauma and stroke, II: physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. Free Rad Biol Med. 1989;6:303-313.
8. Halliwell B, Gutteridge JMC: "Free Radicals in Biology and Medicine". 2nd ed. Oxford: Clarendon Press. 1989.
9. Harman D: Free radicals: aging and disease. In: Cross CE, moderator, Oxygen radicals and human disease. Ann Intern Med. 1987;107:526-545.
10. Imaly JA, Linn S: DNA damage and oxygen radical toxicity. Science 1988;240:1302-1309.
11. Southorn PA, Powis G: Free radicals in medicine I. Chemical nature and biologic reactions. Mayo Clin Proc 1988;63:381-389.
12. Stahelin HB, Gey KF, Eichholzer M, Ludin EB: Carotene and cancer prevention: the Basel study. Am J Clin Nutr. 1991 53:(suppl):265S-269S.
13. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL: Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med. 1989;320:915-924.
14. Warso MA, Lands WEM: Lipid peroxidation in relation to prostacyclin and thromboxane physiology pathophysiology. Br Med Bull. 1983;39:277-280.

AGENTES VASOACTIVOS

VASOACTIVE DRUGS

JORGE CORVERA

ENFERMEDAD VASCULAR Y ENVEJECIMIENTO CEREBRAL

Tanto las enfermedades primarias del sistema circulatorio, como las enfermedades metabólicas que lo afectan en forma secundaria, causan vértigo y desequilibrio. Entre ellas destacan la hipertensión arterial, la diabetes y la aterosclerosis.

Independientemente, el cerebro sufre cambios con la edad que ocasionan limitaciones y molestias, y entre estas aparecen el vértigo momentáneo recurrente y el desequilibrio.

ISQUEMIA CEREBRAL.

La isquemia cerebral, transitoria o permanente, ocasiona zonas de infarto en el tejido nervioso, con el consecuente déficit neurológico. Normalmente el flujo sanguíneo del cerebro está autoregulado y es constante, independiente de la presión arterial, dentro de límites amplios. El riego local también está regulado muy precisamente, aumentando con la actividad de la zona. Es posible demostrar su incremento en las áreas correspondientes durante actividades como el trabajo manual, en que el flujo aumenta en la circunvolución perrolándica, en la lectura, en que aumenta en los lóbulos occipitales etc. Esta regulación se pierde por la isquemia resultante de un infarto cerebral. La aterosclerosis es una enfermedad sistémica, evolutiva y de localización múltiple, de etiología desconocida, cuyo progreso depende de diversos factores, especialmente hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndromes hiperlipídicos, tabaquismo, obesidad y muchos otros más. También influyen las costumbres alimenticias, la configuración emocional y la actividad física del sujeto.

Pero en última instancia, el endurecimiento de las arterias, mas pronto o mas tarde, aparece en todos en función del tiempo. La única manera de evitarlo es morir antes.

ENVEJECIMIENTO.

El aumento de la expectativa de vida y el envejecimiento progresivo de la población humana, especialmente en los países ricos, ha enfocado los problemas del deterioro fisiológico del sistema nervioso central que se inicia desde los 18-20 años de edad. Anatómicamente

ocurre pérdida progresiva del número de neuronas y deterioro de las restantes, que acumulan lipofuscinas. Hay disminución de los contactos sinápticos. Bioquímicamente se demuestra reducción global de receptores para neurotransmisores y de la producción de los neurotransmisores mismos, especialmente dopamina, catecolaminas y receptores beta-adrenérgicos. Además, en todos los viejos hay deterioro arterial.

Aparte de los específicos de focalización en los infartos, el deterioro vascular cerebral y las manifestaciones de senescencia cerebral causa síntomas semejantes, cosa que no es de sorprender porque ambos procesos coexisten las mas de las veces y progresan juntos. Los principales son:

- 1. Deficiencia de la capacidad de atención
- 2. Pérdida de la memoria reciente
- 3. Confusión
- 4. Depresión psicológica
- 5. Retracción social
- 6. Mareo y desequilibrio

Por ello, el diagnóstico fundamental, que condiciona toda la conducta terapéutica posible, debe contestar una sola pregunta:

Los síntomas y las incapacidades ¿Se mejorarán aumentando el aporte sanguíneo al cerebro?

Puesto que con raras excepciones, todo paciente viejo va a tener aterosclerosis, y para los fines prácticos, todo ateroscleroso va a ser viejo, la pregunta deberá contestarla cada médico en base de juicio subjetivo: al antiguo ojo clínico. En base de él se deberá escoger entre un tratamiento con agentes vasoactivos y uno que sea exclusivamente con "nootrópicos".

Por otra parte, existe mucha confusión en la indudable coexistencia de varias patologías en el vértigo intermitente, el mareo y en el desequilibrio crónico, complicado por la propaganda de los medicamentos que pretenden efectos no sustentados racionalmente por principios farmacológicos establecidos y a veces, ni por estudios clínicos serios.

Como ilustración de esto, presentamos una tabla de medicamentos que potencialmente tendrían un efecto sobre la circulación sanguínea o sobre el metabolismo cerebral. Muchos son bien conocidos y su uso está establecido, otros son controversiales y otros más son cuestionables porque no aparecen en farmacopeas nacionales importantes y a veces ni siquiera en libros de farmacología.

En esta presentación no hablaremos de los medicamentos comunes, ni tampoco de los que a nuestro juicio no son aportaciones sólidas; solo trataremos de los que a nuestro juicio ameritan ser conocidos por todos los médicos que manejen el vértigo intermitente, el mareo y el desequilibrio crónico. Estos se hayan subrayados en la tabla I.

MEDICAMENTOS VASOACTIVOS

HIDROCLOROTIAZIDA, CLORTALIDONA.

Son derivados benzotiadiazídicos con acciones semejantes, excepto que la clortalidona tiene un efecto más prolongado. Son diuréticos y antihipertensivos que actúan modificando la reabsorción de electrolitos en el tubo distal del nefrón. Aumentan la excreción de sodio y cloruros acompañados de agua.

La acción diurética es independiente del balance ácido-básico. También aumentan la excreción de potasio, magnesio y bicarbonatos en cantidades suficientes para producir hipocalemia.

Tienen un efecto antihipertensivo directo independiente, por reducción persistente de la resistencia vascular periférica. No afectan a la presión arterial cuando esta es normal.

Además del efecto antivértigo posiblemente de etiología vascular, por acciones en todo el organismo, ciertos diuréticos actúan en vértigo de origen laberíntico, especialmente la clortalidona y la acetazolamida (Véase más abajo).

ACETAZOLAMIDA.

Es una sulfonamida heterocíclica que inhibe profundamente la acción de la anhidrasa carbónica (AC). Esta enzima cataliza reversiblemente la hidratación del bióxido de carbono y la deshidratación del ácido carbónico en todos los tejidos del cuerpo.

Se comporta como diurético porque en el túbulo renal disminuye la reabsorción de bicarbonato, ocasionando excreción de bicarbonato de sodio, de bicarbonato de

potasio y de una cantidad isosmótica de agua. Esto produce una pérdida de líquido extracelular.

Además de su uso como diurético, la acetazolamida se ha empleado como antiepiléptico, pudiendo actuar directamente por inhibición de la AC cerebral o por acidosis generalizada.

La acetazolamida se usa extensamente en el tratamiento del glaucoma, debido a que deprime la producción de humor acuoso y por lo tanto, de la presión intraocular. En bases empíricas, la acetazolamida y la clortalidona se han usado en la enfermedad de Ménière desde 1956¹, habiéndose demostrado que a corto plazo mejoran la hipoacusia y el vértigo, aunque no han mostrado efectos preventivos sobre el deterioro del oído a largo plazo².

La acetazolamida presenta frecuentes, aunque no serios efectos secundarios, especialmente parestesias en cara y extremidades, polidipsia y fatiga.

ASPIRINA.

Usado desde su introducción en 1899 como analgésico, antipirético y antiinflamatorio, la aspirina en dosis bajas (de 250 a 85 mg diarios) ha mostrado un efecto protector de la circulación coronaria. Estudios prolongados señalan una disminución en la incidencia de aparición de infartos del miocardio, así como una supervivencia mayor de los pacientes que sufrieron ya un infarto, en poblaciones tratados en forma permanente con aspirina, que en los que no la recibieron.

El efecto se explica por la acción antagonista de la aspirina sobre las prostaglandinas, y su efecto marcado como antiagregante plaquetario. Esto hace que se prolongue el tiempo de sangrado.

No se han comunicado estudios semejantes respecto a la circulación cerebral, ni efectos sobre el mareo o el desequilibrio, pero se usa en estos problemas por la posible analogía de acciones sobre la isquemia cardíaca y la isquemia cerebral.

DIPIRIDAMOL.

Es un vasodilatador que presenta efecto antiagregante plaquetario. Actúa por un efecto inespecífico relajando el músculo liso.

Aunque potencia la acción dilatación coronaria por adenosina y por nucleótidos de adenina, inhibe la adhesión y la agregación de las plaquetas causada por difosfato de adenosina. Aún cuando es una sustancia con muy poca toxicidad, puede exacerbar tendencias a la hemorragia.

AGENTES VASOACTIVOS

ANTIHIPERTENSIVOS

Hidralazina
 Metildopa
 Clonidina
 Guanetidina
 Propanolol
 Diuréticos:
 Hidroclorotiazida
 Clortalidona
 Diazoxida
 Espironolactona

Nitroprusiato
 Inhibidores MAO
 Reserpina
 Alcaloides veratrum
 Tiocianato

VASODILADORES

Nitritos
 Nitrito de amilo
 Nitroglicerina
 Isosorbide, etc.
 Papaverina
 Dipyridamol
 Ciclandelato
 Ácido nicotínico
 Isoxuprina

Naftidrofurilo

Nilidrina

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Aspirina

Dipyridamol

Pentoxifilina

ANTICOAGULANTES

Heparina

Cumarínicos:

Dicumarol

Warfarina

Difenadiona etc.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Piperazínicos:

Cinarizina

Flunarizina

Difenilalquilaminas:

Verapamil, etc.

Dihidropiridinas:

Nifedipina

Nimodipino

Misceláneos:

Bepidil

Lidoflacina

AGENTES "NOOTRÓPICOS"

Extracto de Gingko biloba

Codergocrina

Nicergolina

Vincamina

Piritinol

Piracetam

Al igual que con la aspirina, no hay estudios definitivos sobre su efecto sobre los trastornos de la circulación cerebral.

PENTOXIFILINA.

Es un agente "hemorreológico" que activa la microcirculación por aumento de la capacidad de deformación eritrocítica, inhibición de la agregación eritrocítica y plaquetaria y reducción de la fibrina aumentada patológicamente.

CINARIZINA, FLUNARIZINA.

Son derivados piperazínicos con actividades antivertiginosa, antihistamínica en receptores H₁ y bloqueadora del transporte de calcio en los canales ATP dependientes. La flunarizina es derivado difluorinado de la cinarizina.

La cinarizina se ha usado en el tratamiento sintomático de la náusea y el vértigo por enfermedades laberínticas y en la prevención de la cinetosis (mareo de los vehículos). También se emplea en el tratamiento de diversos trastornos vasculares, tanto cerebrales como periféricos.

Sus efectos colaterales son semejantes a los de los antihistamínicos: depresión, sopor y fatiga. Se han reportado ocasionalmente reacciones dérmicas y parkinsonismo que ceden al suspender el tratamiento. No tiene efectos atropínicos.

La flunarizina comparte los efectos anteriores, pero tiene mayores usos en trastornos neurológicos, especialmente como profiláctico de la migraña, con efectos semejantes a los de los antimigrañosos usuales (metisergida, nimodipina) y como antiepiléptico en sujetos resistentes a los medicamentos usuales.

La cinarizina y la flunarizina se han utilizado en diversos padecimientos vasculares periféricos, como insuficiencia venosa, síndrome de Reynaud y retinopatía vascular.

Aunque tanto la cinarizina como la flunarizina han demostrado efectos antivértigo, no está claro si estos se deben a su substrato antihistamínico, a su efecto inhibitorio en los canales de calcio en el oído interno o a efectos sobre la circulación en el sistema vértebro-basilar.

REFERENCIAS

1. Corvera J. Carbonic anhydrase in the internal ear. *Ann Otol Rhin Laryngol St Louis*, 1956; 65: 351-355

2. Corvera J, Corvera G. Long term effect of acetazolamide and chlorthalidone on the hearing loss of Meniere's disease. *Am J Otol* 1989; 10: 142-145

NOOTRÓPICOS

NOOTROPIC AGENTS

JORGE CORVERA BERNARDELLI

INTRODUCCIÓN

Los tratamientos farmacológicos para mejorar la recuperación funcional de las lesiones vestibulares son de reciente aparición. Se conoce que fármacos con acciones inespecíficas aceleran los procesos de recuperación cuando tienen efectos excitadores generales (amfetaminas), mientras que los disminuyen cuando tienen efectos sedantes (barbitúricos, benzodiacepínicos). La compensación vestibular parece acelerarse con la administración oral o intraparenquimatosa de agonistas de receptores N-metil-D-aspartato o disminuirse con antagonistas. Los agonistas acetilcolínicos producen descompensación en cobayos compensados, mientras que los antagonistas inducen compensación o inician la sobre compensación. Mejor documentada está la influencia de neuropéptidos como el neuropéptido adrenocorticotrópico (ACTH-like) que acelera la compensación vestibular en la rana y en el mono ardilla. Los antagonistas de los canales de Ca^{2+} , como la flunaricina, disminuyen la cantidad de impulsos de las neuronas vestibulares en cobayos compensados¹.

Clínicamente se han usado como antivertiginosos sustancias que deprimen la actividad del sistema vestibular, como ciertos antihistamínicos y parasimpaticomiméticos, y sustancias que favorecen la compensación central, como amfetaminas, pentetrazol, cafeína, ACTH, piracetam y otros².

En este artículo nos referiremos a productos que se usan como "nootrópicos", definidos como "sustancias que activan el intelecto", o como "activadores metabólicos". Estas sustancias, que ejercen efectos terapéuticos en trastornos funcionales cerebrales de los ancianos, actúan por mecanismos no del todo conocidos y por ello, aunque se usen ampliamente, son controversiales, porque sus efectos no pueden ser demostrados objetivamente.

A dos de ellos, el extracto de *Ginkgo biloba* (EGB) y el mesilato de co-dergocrina (MCD), tienen, entre otras actividades, acciones en los sistemas gabaérgico y dopaminérgico. El tercero que trataremos, la vincamina, no parece haber sido sometido a estudios de acción sobre los neurotransmisores, pero en pruebas clínicas

parecen incrementar el débito sanguíneo cerebral y el metabolismo tisular.

EXTRACTO DE *GINKGO BILOBA*

El *Ginkgo biloba* es un árbol muy común en el oriente de Asia. El uso medicinal de preparaciones de sus hojas se ha usado en China probablemente desde hace 5000 años. El extracto de *Ginkgo biloba* (EGB) de uso clínico es un extracto estandarizado, denominado "EGb 761" que fue introducido en Europa en 1965, y definido por las autoridades de Salud de Francia como "para el tratamiento de los trastornos psico-conductuales de la senescencia".

El EGB es una mezcla de numerosas sustancias, que por su complejidad, no se presta a que se puedan estudiar aisladamente. Se han identificado más de trece sustancias derivadas de mono, di y triglicósidos del flavonol, cinco terpenos (Bilobalida y ginkgolidas A, B, C y J) y numerosos ésteres cumáricos, bioflavonoides, esteroides, ácidos orgánicos etc.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS EXPERIMENTALES IN VITRO.

EGB presenta numerosas acciones complejas, obviamente en parte por sus numerosos componentes químicos. Mencionaremos los principales.

1. Contracción dependiente de la dosis en preparaciones de aorta de conejo mediada por receptores catecolámínicos³, probablemente por acción de una sustancia de bajo peso molecular de acción tiramínica. Esta podría ser un fragmento flavonoide fenólico o catecolico.
2. Inhibición del consumo de norepinefrina, dopamina y serotonina en sinaptosomas aislados. Inhibición de receptores de aminoácidos excitatorios mediados principalmente por N-metil-D-aspartato⁴.
3. El EGB en bajas concentraciones potencia el efecto contráctil de norepinefrina, pero no de serotonina o de dopamina. Esto puede ser mediado directamente como agonista de receptores norepinefrina, o como antago-

nista de receptores catecol-O-metil transferasa o monoamino oxidasa.

4. Efecto vasorelajante dependiente del endotelio intacto. El mecanismo mas probable postula la acción de un flavonoide que, al inactivar el O₂ aumenta la vida media del factor relajante endotelial.

5. Inhibición enzimática (e.g. fosfodiesterasas y catecol-O-metil transferasa) y actividad neutralizante de radicales oxidativos libres (e.g. O₂ y lipoperoxidasas). Esto último protege los tejidos en los procesos fisiológicos dependientes del factor relajante endotelial y de prostaciclina⁵.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS IN VIVO.

Los estudios in vivo han demostrado numerosos y diversos efectos del EGB.

Acciones Sobre la Circulación Sanguínea

- 1. Inhibición de la agregación plaquetaria en humanos⁶.
- 2. Inhibidor de la permeabilidad vascular⁷.
- 3. Disminución, dosis dependiente, de la hipotensión producida por el factor de activación plaquetaria (PAF) (1-O-alkil-2-acetil-sn-glicero-3-fosforilcolina)⁸.
- 4. Incremento significativo del flujo sanguíneo cerebral y del consumo de 2-deoxi-D-glucosa⁹.
- 5. Incremento del diámetro de las arteriolas de la piamadre¹⁰.
- 6. Protección en isquemia e hipoxia cerebrales experimentales¹¹ por acción de componentes terpénicos de EGB.
- 7. Protección sobre el edema cerebral vasogénico¹² o el inducido por trietilina¹³.
- 8. Protección sobre el espasmo arteriolar cerebral provocado por la aplicación tópica de suero autólogo¹⁴.

Acciones Sobre Neurotrasmisores:

- 9. Aumento global de neurotrasmisores disminuidos por la senectud¹⁵.
- 10. Aumento de dopamina en el cuerpo estriado y de ácido 5-hidroxi-indoleacético en el tallo cerebral; disminución de la concentración de acetilcolina en el hipocampo, pero no en la corteza cerebral⁴.

Protección al Daño Cerebral:

- 11. En dos modelos de hemiplejía cortical en ratas, uno por aspiración de la corteza motora y otro por inactivación reversible por infusión local de ácido

gama-aminobutírico, la administración de EGB posterior al procedimiento obtuvo una recuperación motora mas completa y mas rápida que en los animales control. En los daños sensitivos no hubo diferencias¹⁶.

- 12. En gerbiles con oclusión experimental de ambas carótidas primitivas durante cinco minutos, desaparecieron 90% de las neuronas superficiales del sector CA1 del hipocampo, usadas como índice. Cuando se administró EGB antes del procedimiento, sobrevivieron 50% de las neuronas¹⁷.

Acciones sobre Sistemas Neurosensoriales.

Aparato Visual.

- 13. Efecto protector sobre el daño a la retina por láser de argón¹⁸ explicado por la depuración de radicales libres. EGB disminuye la reducción de la onda B del electroretinograma causada por la aplicación de sistemas peroxidantes o de factores de activación plaquetaria¹⁹.
- 14. Protección de la retinopatía diabética experimental en ratas, inducida por aloxán²⁰, probablemente por disminución de la lipoperoxidación causada por radicales libres OH⁺ y O₂⁻.

Sistema Cócleo-vestibular.

- 15. Incremento de los potenciales cocleares y de nervio en trauma acústico experimental en cobayo²¹.
- 16. Disminución del tiempo de desaparición del nistagmus por laberintectomía experimental por NaCl en ratas²².
- 17. Aumento de la velocidad de recuperación del equilibrio postural y locomotor y por neurectomía en gatos. Reocupación sináptica acelerada en el núcleo vestibular medial deaferentado²³.
- 18. Incremento de la síntesis de proteínas cerebrales después de laberintectomía unilateral en ratas²⁴.
- 19. La perfusión unilateral de los núcleos vestibulares en cobayos alerta produce un síndrome motor estereotipado reversible que es una imagen en espejo del producido por la laberintectomía unilateral²⁵.

Efectos Conductuales:

- 20. Se ha demostrado un incremento en la capacidad de aprendizaje experimental tanto en la rata vieja²⁶ como en el ratón adulto y viejo²⁷.

ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN.

Se ha estudiado con el uso de EGB marcado radioactivamente. En ratas, posterior a su administración oral,

por lo menos el 60% fue absorbido, primero en el estómago y otra parte en el intestino. Al cabo de 3 hs el 17% de la radioactividad fue demostrada en el aire expirado, 21% fue eliminado por la orina. En sangre se comportó con vida media aproximada de 4.5 hs, acumulándose primero en el plasma y luego también en los eritrocitos. Los tejidos que más lo acumularon fueron los oculares, neurales y glandulares⁵.

TOXICIDAD

La toxicidad del EGB es muy baja. No es posible determinar la toxicidad aguda oral (LD50) en la rata; en el ratón es de 7.73 g/Kg. Por administración intravenosa, tanto en el ratón como en la rata es de 1.1 g/Kg y por administración intraperitoneal es de 1.9 g/Kg en ratón y 2.1 g/Kg en rata.

La toxicidad crónica en ratas con dosis crecientes hasta de 500 mg/Kg por 27 semanas, y en perros hasta 400 mg/Kg por 26 semanas no demostraron daño orgánico ni de las funciones hepática o renal.

La administración oral de hasta 1600 mg/Kg/día en ratas y 900 mg/Kg/día en conejos no mostraron efectos teratogénicos ni alteraron su reproducción. Experimentos tanto in vivo como in vitro evidenciaron que el EGB no tiene efectos mutagénicos⁵.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No se han reportados efectos secundarios graves; los efectos menores se estudiaron en 9772 pacientes participantes en 44 ensayos clínicos, presentándose como sigue: Trastornos gastrointestinales pasajeros en 21 sujetos, cefalea en 7, mareo en 6, vasculares en 5, cardiovasculares en 3, intolerancia general en 3, alergia en 2, somnolencia en 2 e insomnio en 2⁵.

MESILATO DE CO-DERGOCRINA (MCD).

Es una sustancia de la familia de los alcaloides derivados del cornezuelo del centeno, obtenida en 1906. Su forma hidrogenada se denominó "ergotoxina". Fue estudiado durante más de 40 años antes que se descubriera que es una mezcla de los alcaloides ergocornina, ergocristina, ergocriptina alfa y ergocriptina beta. Comercialmente se usa como metanosulfonato de la forma dihidrogenada de una mezcla de los cuatro alcaloides. La hidrogenación incrementa las actividades simpaticolíticas y disminuye su toxicidad y su efecto de contracción del útero.

FARMACOLOGÍA

Acciones sobre el metabolismo cerebral.

Diversos estudios han mostrado que detiene la baja de en la presión parcial de oxígeno y los niveles de adenosintrifosfato (ATP) en la hipoxia experimental.

En humanos, mejora el metabolismo de glucosa, demostrado con estudios de tomografía por emisión de positrones^{28,29}.

El MCD bloquea el efecto libertador de la noradrenalina sobre adenosintrifosfata (ATPasa) y adenilciclase, disminuyendo la inactivación de ATP, en tanto que evita la disminución de producción de adenosin-monofosfato cíclico (cAMP) inhibiendo su degradación por la fosfodiesterasa³⁰. Estos efectos metabólicos evitan que la falta de O₂ produzca edema glial y disminución de la circulación capilar³¹, que también mejora porque el MCD evita la agregación plaquetaria³².

Efecto sobre los neurotransmisores.

La porción ergolínica de los alcaloides del cornezuelo contiene la estructura de los neurotransmisores monoamínicos noradrenalina (NA), serotonina (5HT) y dopamina (DP) y por lo tanto, tiene afinidad por los receptores (agonistas o antagonistas) de estas sustancias.

El MCD tiene gran afinidad por los receptores adrenérgicos alfa₁ y alfa₂, pero no sobre los beta adrenérgicos³³, por lo que evita los efectos nocivos del exceso de actividad noradrenalínica; por otro lado, el MCD tiene un efecto dopaminérgico y a través de él, disminuye la prolactina sérica. El efecto de MCD sobre los receptores serotoninícos lo hace agonista importante en el tejido nervioso y antagonista periférico ligero³⁴.

Aunque el MCD no tiene afinidad sobre los receptores colinérgicos, aumenta la síntesis de acetil-colina por la activación de la acetil transferasa³⁵.

Estudios clínicos.

El mayor número de estudios clínicos ha sido enfocado hacia la mejoría que el MCD logra sobre los trastornos mentales y neurológicos asociados con la insuficiencia vascular cerebral y la demencia por degeneración idiopática y por diversos agentes etiológicos.

Esto ha orillado a su uso empírico y a estudios clínicos sobre diversos padecimientos vertiginosos con resultados aparentemente satisfactorios^{36,37,38}.

ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN

La absorción de el MCD después de su administración oral es de 25 a 30%, distribuyéndose primero a hígado y después a todos los tejidos, con niveles plasmáticos

bajos. Se excreta principalmente por la bilis, y menos del 10% por la orina.

En los viejos, la depuración plasmática y metabólica disminuye en un 30%, lo que hace que el MCD tenga una bioutilidad 2.5 veces mayor que en el adulto joven³⁹.

TOXICIDAD

El MCD es bien tolerado. La frecuencia de efectos colaterales es baja y desaparece espontáneamente en la mitad de los casos.

En numerosas pruebas clínicas abiertas en 5300 pacientes geriátricos, se encontraron como molestias colaterales, del 2 al 8% de trastornos gastrointestinales, 0.6 a 3.4% de mareo, 0.4 a 4.9% de sedación o cansancio, 0.2 a 2.3% de cefalea y 1.9 a 5.4% de diversas otras³⁹.

VINCAMINA.

Es el alcaloide principal obtenido de una planta europea común, la pervinca o *Vinca minor*. Se ha usado en forma empírica durante muchos siglos en el tratamiento de cefaleas y de vértigos. La vincamina de uso clínico es el alcaloide sintético, con fórmula bruta $C_{21}H_{26}O_3N_2$.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS IN VIVO.

Los estudios in vivo han demostrado dos efectos principales.

1. Incremento del débito sanguíneo cerebral⁴¹.

En un grupo de 15 pacientes el débito sanguíneo promedio se elevó de 33.8 ml por minuto por cada 100 gramos de tejido, a 40.4 ml/min/100 g. La presión arterial no sufrió modificaciones.

2. Incremento de la utilización tisular del O₂

En el mismo grupo⁴¹, la diferencia de O₂ en la sangre arterial comparada con la sangre venosa (diferencia arterio-venosa) se incrementó en 1.22 volúmenes porcentuales (vol%) después de la administración de vincamina. Paralelamente, la diferencia veno-arteriolar de CO₂ aumentó de 6.49 vol% a 8.18 vol%

3. Efectos Conductuales.

En 352 pacientes con manifestaciones de insuficiencia circulatoria cerebral, se estudió el comportamiento sintomático antes y después del tratamiento con vincamina⁴⁰. Fueron divididos en tres grupos:

A. Un grupo de 149 pacientes presentaba depresión, alteraciones del estado de alerta, pérdida de la memoria, vértigos, cefalea y acúfenos.

B. Un segundo grupo de 105 pacientes presentaba, además, trastornos de la conducta. En ambos, la sintomatología fue evaluada con la escala denominada SCAG (Sandoz Clinical Assesment Geriatric).

Los resultados del tratamiento fueron, para el grupo A, la valoración inicial promedio fue de 2723 puntos SCAG y la final de 1363, para una mejoría sintomática de 50.55%. Para el grupo B los valores fueron respectivamente 1185 y 698 puntos, para una mejoría sintomática de 58.9%.

C. El tercer grupo se evaluó utilizando como parámetros la orientación, comunicación oral, cooperación y sueño, y se valoró usando la escala de Chrichton. La valoración inicial promedio fue de 1101 puntos y la final de 634, para una mejoría sintomática de 57.58%.

ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN.

La vincamina se absorbe tanto por vía oral como parenteral.

TOXICIDAD

La toxicidad de la vincamina es muy baja. En estudios de toxicidad aguda en el ratón se encontró dosis letal media (DL 50) oral de 460 mg/Kg. Por administración intravenosa, la DL 50 fue de 95 mg/Kg y por administración intraperitoneal, 215 mg/Kg.

La administración crónica demostró daño orgánico ni de función alguna. No se afectó la curva ponderal.

EFFECTOS SECUNDARIOS

No se han reportados efectos secundarios graves; en los 352 pacientes mencionados hubo solo 19 casos de molestias gastrointestinales menores que no impidieron la continuación del estudio⁴⁰.

INDICACIONES DE LOS AGENTES NOOTRÓPICOS EN EL VÉRTIGO Y EN EL DESEQUILIBRIO.

La fundamentación para indicar nootrópicos en los pacientes con vértigo se basa en la posibilidad de acelerar el proceso de compensación vestibular.

En los problemas de desequilibrio, actuarían mejorando el metabolismo cerebral y por ende la función de todos

los sistemas que forman parte de la función global de orientación espacial.

El problema para establecer una indicación racional en el momento actual es que no existen suficientes estudios objetivos y paramétricos que comprueben dichas accio-

nes. Esto es debido a que, hasta hace poco tiempo, no se contaba con una técnica adecuada de medición de la función vestibular ni del equilibrio corporal; en la actualidad, ambas necesidades parecen estar cubiertas con la vestibulometría y con la posturografía, que se presentan en otro lugar de esta misma publicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lacour M, Xerri C. Vestibular compensation: new perspectives. In Flohr H, Precht W (Eds): *Lesion induced neuronal plasticity in sensorimotor systems*. Berlin, Springer, 1981
2. Sprekelsen-Gasso C. Factores coadyuvantes en el tratamiento de los déficits vestibulares unilaterales. En *Compensación Vestibular y Vértigos, Memoria del XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de ORL*, 1990
3. Auguet M, DeFeudis FV, Clostre F. Effects of Ginkgo biloba on arterial smooth muscle responses to vasoactive stimuli. *Gen Pharmacol* 1982;13:169-171
4. Taylor JE. In vitro inhibition of [3H]5-HT, [3H]norepinephrine (NE), and [3H]dopamine (DA) uptake by an extract of the Ginkgo biloba plant. Society for Neurosciences Annual Meeting, St Louis, 1990; abstr no 32.11
5. DeFeudis FV. Ginkgo biloba Extract (EGb 761): Pharmacological Activities and Clinical Applications. Paris, Elsevier, 1991
6. Priot MT, Parier JL. Etude pratiquee dans le service Dechavanne a Lyon visant a determiner les effets du Tanakan sur l'agregation de plaquettes humaines in vitro. IPSEN Report, 1980 Paris
7. Cleland ME, McCraw AP, Sim AK. Evaluation of the vascular 'protective' effect of test substances GBE 761 and GBE 2000 (p.o.) following intravenous infusion of histamine in the hamster. Inveresk Research International, report no 6035; Institut Henri-Beaufour, Paris 29, 1989
8. Baranes J, Hellegouarch A, Le Hegarat M, Viossat I, Auguet M, Chabrier PE, Braquet P. The effects of PAF-acether on the cardiovascular system and their inhibition by a new highly specific PAF-acether receptor antagonist BN 52021. *Pharmacol Res Commun* 1986;18:717-737
9. Marcy R. Rapport d'expertise pharmacologique (EGb). Document IPSEN, 1981, Paris
10. Iliff LD, Auer LM. The effect of intravenous infusion of Tebonin (Ginkgo biloba) on pial arteries in cats. *J Neurosurg Sci* 1982;27:227-231
11. Karcher L, Zagermann P, Krieglstein J. Effect of an extract of Ginkgo biloba on rat brain energy metabolism in hypoxia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1984;327:31-35
12. Borzeix MG. Effects of Ginkgo biloba extract on two types of cerebral edema. In: Agnoli A, Rapin JR, Scapagnini V, Weitbrecht WV, (Eds), *Effects of Ginkgo biloba extract on Organic Cerebral Impairment*. John Libbey, London, 51-56, 1985
13. Chatterjee SS, Gabard B. Protective effect of an extract of Ginkgo biloba and other hydroxyl radical scavengers against hypoxia. VIII International Congress on Pharmacology 1981; Tokyo, p 483
14. Reuse-Blom S, Drieu K. Effet de l'extrait de Ginkgo biloba sur le spasme arteriolaire chez le lapin. *Presse Med* 1986;15:1520-1523
15. Muller WW. Restoration of age-related receptor deficits in the central nervous system, a common mechanism of nootropic action. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1988;10:773-783
16. Brailowsky S, Montiel T, Hernandez-Echeagaray E, Flores-Hernandez J, Hernandez-Pineda R. Effects of Ginkgo biloba extract on cortical hemiplegia in the rat. In Christen Y, Costentin J, Lacour M (Eds) *Effects of Ginkgo biloba Extract (EGb 761) on the Central Nervous System*. Paris, Elsevier, 1992
17. Spinnewyn B. Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects against delayed neuronal death in gerbil, in Christen Y, Costentin J, Lacour M (Eds) *Effects of Ginkgo biloba Extract (EGb 761) on the Central Nervous System*. Paris, Elsevier, 1992
18. Clairambault P, Magnier B, Droy-Lefaix MT, Magnier M, Pairault C. Effet de l'extrait de Ginkgo biloba sur les lésions induites par une photocoagulation au laser a l'argon sur la retine de lapin. *Sem Hop Paris* 1986;62:57-59
19. Droy-Lefaix MT, Doly M. EGb 761, a retina free-radical scavenger. In Christen Y, Costentin J, Lacour M (Eds) *Effects of Ginkgo biloba Extract (EGb 761) on the Central Nervous System*. Paris, Elsevier, 1992

20. Doly M, Droy-Lefaix MT, Bonhomme B, Braquet P. Effet de l'extrait de Ginkgo biloba sur l'électrophysiologie de la rétine isolée de rat diabétique. *Presse Med* 1986;15:1480-1483
21. Stange VG, Benning CD, Degenhardt M, Ottinger E. Adaptationsverhalten peripherer und zentraler akustischer Reizantworten des Meerschweinchens unter dem Einfluss verschiedener Fraktionen eines Extraktes aus Ginkgo biloba. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1976;26:367-374
22. Denise P, Bustany P. The effect of extract of Ginkgo biloba (EGb 761) on central compensation of a total unilateral peripheral vestibular deficit in the rat. In Lacour M, Toupet M, Denise P, Christen Y, (Eds.), *Vestibular compensation: Facts, Theories and Clinical Perspectives*, Elsevier, Paris, 201-208, 1989
23. Lacour M, Ez-Zaher L, Raymond J, Tighilet B. Neurotrophic (and/or neurotogenic) properties of the extract of Ginkgo biloba (EGb 761) as evidenced in vestibular compensation. In Christen Y, Costentin J, Lacour M (Eds) *Effects of Ginkgo biloba Extract (EGb 761) on the Central Nervous System*. Paris, Elsevier, 1992
24. Bustany P, Denise P, Pottier M, Moulin M. Brain protein synthesis after unilateral labyrinthectomy: natural one-month evolution and EGb 761 treatment effect. In Christen Y, Costentin J, Lacour M (Eds) *Effects of Ginkgo biloba Extract (EGb 761) on the Central Nervous System*. Paris, Elsevier, 1992
25. Yabe T, Chat M, Malherbe E, Vidal PP. Changes in vestibular function induced by Ginkgo biloba extract (EGb 761) in the guinea pig. In Christen Y, Costentin J, Lacour M (Eds) *Effects of Ginkgo biloba Extract (EGb 761) on the Central Nervous System*. Paris, Elsevier, 1992
26. Blavet N. Effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on learning in the aged rat, in Christen Y, Costentin J, Lacour M (Eds) *Effects of Ginkgo biloba Extract (EGb 761) on the Central Nervous System*. Paris, Elsevier, 1992
27. Raffalli-Sébille MJ, Chapouthier G, Clostre F, Christen Y. Learning improvement in adult and aged mice induced by a Ginkgo biloba extract. In Christen Y, Costentin J, Lacour M (Eds) *Effects of Ginkgo biloba Extract (EGb 761) on the Central Nervous System*. Paris, Elsevier, 1992
28. Kawashima K, Kogure K, Ido T, et al. Increase in cerebral metabolic rate of glucose in multi-infarct dementia following intravenous administration of co-dergocrine mesylate (Hydergine). *J Neurol* 1988, 235, Suppl, Abstract 10, 52.
29. Nagasawa H, Kogure K, Kawashima T, et al. Influence of Hydergine on brain cell metabolism as demonstrated by PET In: *Cerebral Insufficiency. Trends in Research and Treatment Vol. 3*. Carlsson A, Kanowski S, Allain H, Spiegel R, eds. Parthenon Publishing Group, Carnforth (UK) and Park Ridge (USA) 1989,169-178.
30. Meier-Ruge W, Enz A, Gyax P, et al. Experimental pathology in basic research of the aging brain. In: *Genesis and Treatment of Psychologic Disorders in the Elderly Aging Vol. 2*. Gershon S, Raskin A, eds. Raven Press, New York 1975, 55-126.
31. Meier-Ruge W. Das Verhalten von Ganglienzelle und Astroglia bei experimentell erzeugter Aufbrauchsituation. The behaviour of ganglion cells and astroglia in experimentally produced degenerative processes. *Ver Dtsch Ges Pathol* 1968,52,216-220
32. Sinzinger H. Double-blind study of the influence of co-dergocrine on platelet parameters in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28,713-716
33. Markstein R, Closse A, Frick W. Interaction of ergot alkaloids and their combination (co-dergocrine) with α -adrenoceptors in the CNS. *Eur J Pharmacol* 1983, 93,156-169.
34. Markstein R. Hydergine: interaction with neurotransmitter systems in the central nervous system. *J Pharmacol (Paris)* 1985,16 (Suppl 3),19-24
35. Dravid AR, Hiestand P. Deficits in cholinergic enzyme activities in septotemporal regions of the senescent rat hippocampus and in the forebrain of aged mice: Effect of chronic Hydergine treatment. *J Pharmacol (Paris)* 1983;16 (Suppl 3), 25-32.
36. Corvera J, Ayora MF. Tratamiento del vértigo postural paroxístico benigno con alcaloides del cornezuelo del centeno. *An Soc Mex ORL* 1984;29:90-93
37. Astorga AR. Tratamiento del vértigo de diversos orígenes con mesilato de codergocrina. *An Soc Mex ORL* 1985;30:138-142
38. García-Palmer R, Martínez-Estuardo F. Mesilato de codergocrina en el manejo del vértigo de origen vascular. *An Soc Mex ORL* 1986;31:155-159
39. Fanchamps A. Hydergine in age-related mental decline and dementias. Sandoz, Basilea, 1992
40. León-Roldán B. Efectos de la Vincamina. Documentación de los Laboratorios Roussel
41. Documentation Département Médical Interphar, 1969

TERAPIA SISTÉMICA

SYSTEMIC THERAPY

WALLACE RUBIN

El oído medio es un órgano interno del cuerpo. Al igual que cualquier otro que depende de la química del cuerpo para su correcto funcionamiento, el oído interno también depende de la química del cuerpo para desarrollar sus capacidades fisiológicas. Si es que el tratamiento de las anomalías otoneurológicas va a tener una orientación etiológica en lugar de sintomática, entonces deber evaluarse el ingreso bioquímico total del cuerpo.

El número de resultados anormales en las pruebas inmunológicas y bioquímicas en los pacientes otoneurológicos se han encontrado con mayor frecuencia en el metabolismo de las grasas, metabolismo del azúcar, estudios de RAST, y pruebas de FTA-ABS. Después de esto, con menor frecuencia la anomalía se ha encontrado en las pruebas de prolactina. También se han encontrado algunas anomalías en el funcionamiento del hígado y del riñón y una anomalía ocasional en las pruebas de la tiroides.

En cuanto al área del metabolismo de las grasas, la anomalía en los triglicéridos ha sido el resultado anormal hallado con mas frecuencia. El manejo de estas anomalías está basado en el fenotipo, y en las cantidades de las lipoproteínas de baja densidad y las de alta densidad. Estas mediciones se toman antes de empezar una rutina de tratamiento y al paciente se le dan instrucciones acerca de la dieta que debe llevar.

El control de las anomalías en el metabolismo del azúcar, tanto en el caso de hiperglucemia como de hipoglucemia, se logra con la dieta. Un gran número de pacientes con malos hábitos nutricionales han sido detectados y se les ha confirmado que están basados en curvas de tolerancia a la glucosa monitoreadas con ENG (planas). Estos pacientes responden a una rutina de dieta que es similar a aquella que se les prescribe a los pacientes con hipoglucemia, es decir, una dieta baja en carbohidratos no-complejos y con poca azúcar refinada pero alta en las proteínas adecuadas.

Se ha podido confirmar tanto clínicamente como a través de la investigación, que hay factores convencionales desencadenantes de las alergias que son la causa de las anomalías otoneurológicas. Las alergias por inhalación son con mucho, menos responsables que los desencadenantes químicos o por alimentos. Los infor-

mes anecdóticos del pasado han sido corroborados por medio de la investigación documentada. Se han involucrado causas inmunológicas entre los mecanismos causales responsables de los síntomas otoneurológicos en 15-20% de los paciente atendidos por el autor. También existen muchos mas pacientes con síntomas otoneurológicos en quienes los factores desencadenantes inmunológicos se presentan combinados con otros factores bioquímicos o metabólicos.

Las anomalías que se han encontrado en los estudios de CBC (cuenta sanguínea total) han sido anemias, policitemias, y un caso ocasional de leucemia. Las anomalías de la función hepática con la prueba de la TSGO se han encontrado principalmente en los pacientes alcohólicos. De hecho, la mayoría de estos pacientes no admiten ser alcohólicos, cuando se les está haciendo la historia clínica. Durante muchos años ha sido comentada en la literatura médica la relación existente entre la anomalía del riñón y las anomalías del oído interno tanto para escuchar como para problemas de equilibrio. Existe un problema ocasional que cabe perfectamente en esta categoría de anomalía.

La relación que existe en las mujeres entre los niveles de prolactina y las anomalías neurológicas ha sido descrita por Katsackis. La relación mas interesante es el hecho de que una deficiencia de triptofano en las personas que tienen un consumo alimentario muy pobre, especialmente las mujeres, causa una elevación de los niveles de prolactina y, por consiguiente, anomalía en el oído interno. Estos pacientes pueden ser controlados fácilmente con un cambio en su dieta y proporcionándoles triptofano. El triptofano está involucrado en el ciclo de la serotonina y esto bien puede ser la base neurotransmisora del problema.

Varios investigadores, especialmente Shambaugh han descrito los altos niveles de zinc que generalmente se encuentran en la coroides del ojo, el oído interno, y en la próstata. El autor de este artículo menciona que recientemente ha empezado a evaluar a los pacientes en cuanto a los niveles que presentan de zinc, magnesio y calcio. El uso de un suplemento de zinc es un método para tratar pacientes en quienes los niveles de zinc, magnesio y calcio son bajos y esto puede ser la causa de zumbidos, pérdida de la capacidad auditiva o mareo.

Las evaluaciones bioquímicas e inmunológicas han sido muy satisfactorias en la búsqueda de mecanismos etiológicos en el paciente otoneurólogo. Se les ha podido confirmar en el diagnóstico en el 60-70% de los pacientes. En estos pacientes los resultados del tratamiento son gratificantes cuando el paciente sigue las instrucciones. Este método de diagnóstico etiológico y tratamiento ha reducido en forma significativa la necesidad de usar medicamentos sintomáticos antivertiginosos de larga duración.

Los siguientes casos de pacientes ilustran sobre el uso de las aplicaciones diagnósticas y de tratamiento de los conceptos recién descritos:

JA,

Paciente femenino de 27 años, la primera vez que se le recibió en consulta se quejaba de padecer episodios de vértigo que habían empezado hace tres años ya. Estos episodios iban acompañados de zumbidos y pérdida de la capacidad auditiva en el oído izquierdo, náusea y vómito. La paciente sufrió seis episodios severos, dos de los cuales duraron hasta seis horas. Se le dio tratamiento con diuréticos y Valium. Se le recomendó que dejara de fumar y de ingerir alcohol. Por lo demás, su historia clínica era negativa.

El examen físico no reveló ninguna anomalía.

EXAMEN VESTIBULAR:

1. El ENG-ABB mostró una disminución en la respuesta en el oído izquierdo.
2. La prueba de rotación reveló tendencias de fase de baja frecuencia con simetría anormal hacia la izquierda.

EXAMEN AUDITIVO:

Reveló una pérdida de la capacidad auditiva sensorineural de tono bajo del oído izquierdo con buenas cifras de discriminación.

BIOQUÍMICA, INMUNOLOGÍA E IMÁGENES:

Sin anomalías

DIAGNOSTICO DE TRABAJO

1. Trastorno vestibular periférico.
2. Pérdida sensorineural de la capacidad auditiva.
3. Hidropesía endolinfática izquierda.

TRATAMIENTO

1. Continuar el tratamiento que dio buen resultado para el control del mareo.
2. Se recomendó introducir una rutina de alimentación sana con nutrientes adecuados.

SEGUIMIENTO

A la paciente se le mantuvo en observación por la recurrencia de episodios durante el siguiente período de seis años hasta 1980, cuando se le volvió a ver por otro episodio vestibular agudo que se había presentado tres días antes. El examen de la función auditiva y vestibular se mantuvo exactamente igual que el de seis años atrás. Un nuevo factor en esta ocasión fue que la paciente había sido vista por un médico endocrinólogo y un ginecólogo debido a una irregularidad en la menstruación y por lo cual se le había practicado una evaluación hormonal. Se encontró que tenía una significativa elevación de la prolactina en el suero. Se sospechó la presencia de un microadenoma de la pituitaria, pero no se le observó en una revisión (scanning) de TC. La paciente tenía el tipo físico de Twiggy sometida a dietas constantes y con bajo insumo de proteínas. Por esta razón se sospechó que exista una relación entre las dietas y un bajo insumo de proteínas incluyendo la falta de triptofano en la dieta. Existe una relación entre el triptofano y el neurotransmisor, serotonina, y la necesidad de ella para el funcionamiento correcto del oído interno.

A las cuatro semanas de que la paciente había iniciado el uso del triptofano, el nivel de prolactina había bajado hasta el rango normal y la paciente no había presentado síntomas de mareo. Cuando se le recibió por última vez en Octubre de 1987 ya no tenía más episodios de mareos, y presentaba una mejora de un 30% en la capacidad auditiva del oído izquierdo y no tuvo más problemas con los niveles de prolactina.

ET,

Paciente masculino, de 36 años de edad, se le vio por primera vez con una historia clínica que manifestaba una mala capacidad auditiva en el oído izquierdo desde la niñez y con dificultad para escuchar en el oído derecho durante dos años ya. También manifestaba audición y presión fluctuantes en el oído derecho. El paciente padecía de episodios de vértigo, con náusea y vómito que se presentaban una o dos veces al mes durante el año pasado. El paciente tenía cierto dolor reumatoide en las articulaciones y algunos problemas de gastritis, para los cuales estaba tomando Tagamet y Gaviscon. En la historia clínica se mencionaba una

significativa alergia y de sinusitis desde la niñez temprana, pero no se había hecho ningún examen.

El examen físico resultó completamente normal.

EXAMEN VESTIBULAR

1.ENG - el ABB mostró una respuesta vestibular derecha marcadamente reducida. El SBB mostró una RVR derecha Tipo 2.

2.La prueba de rotación mostró una tendencia de fase significativa con simetría anormal hacia la derecha.

EXAMEN AUDITIVO

1.Haba una pérdida auditiva de 85 dB en promedio, en el oído izquierdo y un nivel de audición aproximado de 25-30 dB con una pérdida en declive de tono alto en el oído derecho.

2.El ABR fue consistente con un sitio coclear de la lesión.

EXAMEN BIOQUÍMICO E INMUNOLÓGICO

1.Resultó completamente normal.

2.El examen inmunológico para inhalantes no mostró anomalías.

3.El examen para investigar alergia a los alimentos con pruebas con alimentos provocativos resultó muy positivo con el huevo y la leche. Estas pruebas con el huevo y la leche dieron como resultado un marcado zumbido y diploacusia en el oído izquierdo.

IMÁGENES

El análisis (scanning) de TC no reveló anomalías.

DIAGNOSTICO DE TRABAJO

1.Trastorno vestibular periférico

2.Hidropesía endolinfática - AD

3.Pérdida auditiva sensorineural.

4.Ingestión de alérgeno: leche y huevo.

SEGUIMIENTO

El nivel auditivo en el oído derecho fluctuó entre normal y una curva en declive de la pérdida auditiva de 55 dB.

El nivel auditivo del oído izquierdo nunca fluctuó. Después de tres meses de haber iniciado este cambio en los hábitos alimentarios, la audición se estabilizó en el oído derecho. En el oído izquierdo no hubo ningún cambio en la audición. La audición se estabilizó hasta una pérdida sensorineural que iba en declive aproximadamente de 25 dB. No ha habido una recurrencia de los episodios de vértigo.

Los exámenes ENG y HA se mantuvieron sin cambio esencial.

TL,

Paciente masculino de 58 años de edad, tenía una historia clínica de ataques de caída ("drop attacks") que empezaron treinta años atrás. Estos ataques duraban dos horas. El paciente no quedaba inconsciente y era capaz de mover sus extremidades durante esos ataques. Se le presentaban de una a tres veces al año durante los primeros dieciocho años, y cada seis semanas durante los siguientes seis años. Durante seis años antes de que asistiera a la consulta, también padecía mareos entre los ataques y los ataques habían aumentado en frecuencia a una vez a la semana. El paciente presentó elevada presión sanguínea, la cual fue controlada con medicamento.

EXAMEN FÍSICO

La prueba de Romberg fue positiva con los ojos abiertos y con ojos cerrados y las pruebas de función cerebelar resultaron anormales. La prueba del modo de andar en tándem también fue anormal.

EVALUACIÓN VESTIBULAR

1.El ENG fue anormal únicamente con un nistagmus derecho espontáneo palpitante, el SBB fue tipo 3 hacia la derecha.

2.La prueba de rotación resultó normal.

3.La prueba de posturografía reveló un patrón de déficit vestibular.

PRUEBA AUDITIVA

1.La prueba de la capacidad auditiva reveló una pérdida sensorineural en dicha capacidad en el oído derecho de leve severidad y pérdida en la capacidad auditiva en el oído izquierdo únicamente de tono alto de moderada severidad.

2.La ABR fue normal.

IMÁGENES

1. La RM fue normal.
2. El registro del cerebro por zonas, incluyendo EEG ambulatorio de 24 hrs. fue anormal con episodios de anomalías en la transmisión del lóbulo frontal y temporal.

EXAMEN BIOQUÍMICO

1. La bioquímica resultó anormal con un elevado nivel de colesterol.
2. El metabolismo del azúcar fue anormal con una curva exagerada de GTT. La prueba de GTT dio como resultado una crisis de cada .

DIAGNOSTICO DE TRABAJO

1. Trastorno vestibular periférico y central combinados.
2. Trastorno metabólico.

TRATAMIENTO

1. Manejo de la dieta;
 - a. Corrección en la dieta para el metabolismo del colesterol y el azúcar.
 - b. Suplementos de vitaminas, minerales y aminoácidos.
2. Ejercicios de rehabilitación de la cabeza y el cuerpo.

SEGUIMIENTO

1. Al paciente se le vio seis semanas después de la primera evaluación. Su declaración fue que durante las últimas tres semanas "he estado mejor de lo que he estado en tres años. No he tenido episodios de crisis de caída". Esta declaración la repitió en la visita de seguimiento que se hizo a los tres meses.

2. La evaluación objetiva confirmó esta mejora en el ENG y la posturografía.

3. El nivel de colesterol bajó hasta cifras normales, y su curva de azúcar ya no estuvo exagerada.

CONCLUSIONES

El oído interno es un órgano interno del cuerpo. Las señales de energía mecánica tanto para el sonido como para el movimiento deben convertirse a energía eléctrica dentro del oído interno. Esta transducción es posible gracias a la acción de los químicos que están presentes en el oído interno. La presencia de los químicos adecuados en el oído interno depende en primera instancia de la ingestión de los alimentos que deben suministrar la fuente de estos químicos. Durante el transporte de estos químicos hacia el oído interno, los mecanismos homeostáticos de la glándula adrenal, la glándula pituitaria, el sistema inmune, el sistema hormonal y el hipotálamo deben estar funcionando correctamente. Deberá resultar obvio que si el funcionamiento del oído interno no es el normal, entonces uno o todos estos mecanismos homeostáticos pueden no estar funcionando correctamente. Por lo tanto, es importante pensar en el ingreso bioquímico total del cuerpo en relación al funcionamiento del oído interno, en lugar de centrarse únicamente en problemas del oído interno mismo.

Aunado a modalidades específicas de tratamiento, pueden usarse medicamentos supresivos vestibulares sintomáticos. Sin embargo, el uso de tales medicamentos debe terminarse cuanto antes ya que retardan y/o previenen la compensación vestibular central y el hábito. Los ejercicios de hábito vestibular deberán ser una parte integral de todos los regímenes terapéuticos vestibulares independientemente del mecanismo etiológico.

Si el tratamiento de anomalías otoneurológicas va a ser otro que no sea el sintomático, entonces deberán practicarse pruebas específicas para confirmar los mecanismos etiológicos responsables del problema. Cuando los síntomas se vuelven cónicos, la confirmación de los mecanismos etiológicos responsables del malfuncionamiento del oído interno es importante para el paciente y el médico tratante debe tenerlo en consideración.

REFERENCIAS

1. Brown Jeffery J. A systemic Approach to the Dizzy Patient, Neurologic Clinic, 1990; 8:209-224
2. Clemis JD. Allergy of the inner ear. Ann Allergy 1967; 25:370-376
3. Cooksey FS. Rehabilitation in vestibular injuries. Proc R. Soc Med. 1946; 39:273
4. Duke WW. Meniere's syndrome caused by allergy. JAMA 1923 81:2179-2181
5. Fernstrom J., Wurtman R. Brain serotonin content: Physiological regulation by plasma neutral amino acids. Science 1972; 178:414-416
6. Growdon JH, Wurtman, RJ. Nutrient and neuro-

transmitters, contemporary nutrition. NY State Journal of Medicine 1980; 80:1638-1648

7. Juhn SK. Barrier systems in the inner ear. Acta Otolaryngol [Suppl.] (Stockh) 1988; 458:79-83

8. Malcolm R, Melvill-Jones G. A quantitative study of vestibular adaptation in humans. Acta Otolaryngol (Stockh) 1970; 70:126

9. Pillsbury HC. Metabolic causes of hearing loss and vertigo. Otolaryngol Clin North Am 1981; 14:347-354

10. Rubin W. How do we Use State of the Art Vestibular Testing to Diagnose and Treat the Dizzy Patient? An Overview of Vestibular Testing and Balance System Integration. Neurologic Clinics 1990;8:225-234

11. Rubin W. Site of Lesion Vestibular Function Testing Laryngoscope 1985; 95:386-390

12. Rubin W. Biochemical Evaluation of the Patient with Dizziness. Seminars in Healing 1989; 10:151-159

13. Rubin W, Busis SM, Brookler KH. Otoneurologic Examination. Otolaryngology 1989; 1:1-47

14. Spencer JT. Hyperlipoproteinemia in the etiology of inner ear disease. Laryngoscope 1974; 83:639-678

15. Spencer JT. Hyperlipoproteinemia and inner ear disease. Otolaryngol Clin North Am 1975; 8:483-492

16. Spencer JT. Hyperlipoproteinemia, hyperinsulinism, and Meniere's disease. South Med J 1981; 74:1194-1198

17. Williams HL. Allergy of the inner ear - Meniere's disease. Arch Otol 1952; 16:24-44

18. Wurtman RJ, Fernstrom JD. Nutrition and the Brain. Science Academy 1974; 230:84-91

MANEJO NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON VERTIGO

NUTRITIONAL MANAGEMENT OF THE VERTIGO PATIENT

*HELOISA HELENA CAOVILO, MAURICIO MALAVASI GANANÇ, SÉRGIO RAMOS,
ROSANGELA FARIA RAMOS, PEDRO LUIZ MANGABEIRA ALBERNAZ, YOTAKA
FUKUDA, MARIO SÉRGIO LEI MUNHOZ*

El objetivo de este estudio es presentar los resultados del tratamiento dietético para controlar el vértigo y los síntomas asociados, en pacientes afectados de trastornos vestibulares de origen metabólico.

La identificación de alteraciones metabólicas asociadas con el vértigo y otros tipos de mareos, ha abierto un nuevo camino en el tratamiento de las enfermedades vestibulares.

Los trastornos metabólicos que juegan un papel muy importante como causas muy frecuentes de alteraciones del equilibrio, de la pérdida de audición y de tinnitus, son la tolerancia anormal a la glucosa, el hiperinsulinismo, las hiperlipoproteinemias y una relación negativa entre la cantidad de tejido graso y la masa magra corporal.

Participaron en este estudio un grupo de 750 pacientes que presentaban síndrome vestibular periférico y anomalías metabólicas. Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación neurootológica antes y después del tratamiento dietético. Se determinaron los siguientes parámetros: una prueba de tolerancia a la glucosa de 5 horas, con respuesta simultánea a la insulina, perfil de lípidos en ayuno, incluyendo la determinación sérica de colesterol, triglicéridos y una evaluación electroforética de las fracciones de las lipoproteínas, con cuantificación de las mismas mediante densitometría.

La obesidad se encontró presente en 56.0 % de los casos. Las anomalías en el metabolismo de los carbohidratos (hiperglicemia, hipoglicemia y/o hiperinsulinismo) se encontró presente en el 68.0 % de los pacientes. Se detectaron hiperlipoproteinemias en el 41.4 % de los casos. Las anomalías del metabolismo de los carbohidratos y las hiperlipoproteinemias se registraron en forma aislada o en combinación.

Un adecuado manejo dietético fué prescrito por un dietista a cada uno de los pacientes. El tratamiento para los trastornos del metabolismo de los carbohidratos y la insulina, consistió en una dieta rica en proteínas y baja en azúcares. Las características esenciales del manejo

nutricional de los pacientes con alteraciones en el metabolismo de los lípidos fué: reducción del consumo de colesterol, disminuyendo o eliminando la ingesta de grasas saturadas, incrementando al mismo tiempo la cantidad de grasas poliinsaturadas en la dieta; la reducción de triglicéridos al controlar el consumo de carbohidratos, eliminando completamente todos los azúcares y edulcorantes concentrados, así como la obtención y mantenimiento del "peso ideal corporal". Todos los pacientes fueron sometidos al régimen dietético indicado, durante 90 días.

Un grupo de 534 pacientes (71.2%) presentó un umbral anormal en una o más frecuencias de sus audiogramas, en uno o ambos oídos.

Con la dieta recomendada, 208 casos (38.9 %) tuvo normalización de sus audiogramas, 228 (42.7 %) mejoraron en algunas de las frecuencias y 98 (18.4 %) permanecieron sin cambio. El promedio del valor de los decibeles en las frecuencias de los audiogramas de la totalidad de los 534 pacientes después del cambio en la dieta, en comparación a las cifras encontradas antes de iniciar el régimen dietético prescrito, mostró una obvia mejoría de la audición, que fué estadísticamente significativa.

El tinnitus estuvo presente en 445 pacientes (59.3 %) antes de iniciar la dieta recomendada. Después de la misma, se eliminó el tinnitus en 79 casos (17.7 %), mejoró en 142 casos (31.9 %) y permaneció sin cambio en 224 casos (50.4 %).

El vértigo y otros tipos de mareos fueron reportados por 590 pacientes (78.7 %). Después del tratamiento, 363 (61.4 %) estuvieron asintomáticos, 151 (25.6 %) mejoraron y 77 (13.0 %) permanecieron sin cambio. Para la mayoría de los pacientes, los síntomas vestibulares subjetivos eran más importantes en el análisis de los resultados, que los cambios objetivos en la evaluación de la función vestibular realizada mediante nistagmografía.

Estos resultados sugieren fuertemente que el uso de un manejo nutricional adecuado, constituye una terapia

eficiente para los pacientes con alteraciones cocleo-vestibulares relacionadas a los trastornos de los carbohidratos, de la insulina y/o del metabolismo de los lípidos.

LECTURAS RECOMENDADAS

Claussen CF, Kirtane MV, Schlitter K. Eds. Vertigo, Nausea, Tinnitus and Hypoacusia in Metabolic Disorders. Amsterdam, Excerpta Medica 1988

Mangabeira Albernaz PL, Fukuda Y, Ganança MM. Meniere's disease. ORL (Basel) 1980; 40:91-100

Spencer JT. Hyperlipoproteinemia and inner ear disease. The West Virginia Medical Journal 1974; 70:215-21

Updegraff WR. A new metabolic approach to headache and dizziness. In: MYERS EN ed. New Dimensions in Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery. Amsterdam, Excerpta Medica vol 2, p 509, 1985

EFFECTO PLACEBO EN LA TERAPIA NEUROTOLÓGICA

THE PLACEBO EFFECT IN NEUROTOLOGICAL THERAPY

*MAURICIO MALAVASI GANANÇA, HELOISA HELENA CAOVILO, YOTAKA FUKUDA,
MÁRIO SÉRGIO LEI MUNHOZ, FERNANDO FREITAS GANANÇA, FLÁVIO SERAFINI*

Debemos tener en mente que en la administración de cualquier substancia inerte o de cualquier fármaco activo, su acción se acompaña de cierto efecto placebo con un fuerte poder de sugestión. Este efecto no solo es ilusivo o imaginativo. Por otro lado, el uso de un placebo es válido ética y moralmente en la investigación, debido a sus importantes características de comparación.

El concepto de una substancia farmacológicamente inerte, es estrictamente teórico y cumple con los principios de la medicina antigua sobre fármacos: "Primum non nocere", es decir que ante todo, no se debe dañar al paciente.

El principal interrogante es comprender el porqué una substancia inerte ejerce un efecto terapéutico variable, que puede depender de la enfermedad, de la persona que prescribe el medicamento y de la forma en que es aplicado.

Cada vez que un médico prescribe una substancia o la proporciona a un paciente que está incluido en una investigación, tal substancia se convierte en un símbolo de esperanza. Al utilizar un placebo, el médico y el paciente proporcionan a esta substancia farmacológicamente inerte, una acción imaginaria y consecuentemente un efecto "mágico". Este mecanismo, en el que la imaginación o la mente juegan un papel importante, es válida tanto para las substancias inertes como para aquellas farmacológicamente activas, en los ensayos de diseño doble-ciego. Por lo tanto se requiere del análisis estadístico para la correcta evaluación de la substancia que está siendo investigada.

De acuerdo a Balint, padre de la psicología médica moderna, "el médico es la mejor medicina del paciente". Es el médico quien establece la acción terapéutica que tendrá un placebo y transfiere un importante efecto de éste tipo a cualquier fármaco activo que actualmente se esté utilizando.

El efecto placebo es uno de los fenómenos biológicos más complejos. Sus mecanismos son controversiales. Se considera que el placebo ejerce influencias importantes sobre el nivel psicossomático de ciertos pacientes.

El complejo efecto psicogénico resultante es manifestado somáticamente a través del sistema límbico.

Las enfermedades crónicas con un claro componente psicossomático y diversas manifestaciones clínicas irrelevantes, podrían ser una posible indicación para el uso del placebo. La posología de las substancias farmacológicamente activas podría ser disminuida en tales casos, al ser administradas en asociación a un placebo. Lo anterior podría conducir a la disminución de los efectos secundarios ocasionados por el uso prolongado de medicamentos, mientras que se conserva la eficacia de los fármacos.

El uso principal para el placebo es sin duda alguna en la investigación clínica y terapéutica. Asimismo es necesaria en la evaluación estadística de otra substancia que supuestamente posee efecto activo, para fines de comparación.

En este trabajo presentamos los resultados obtenidos con el uso de un placebo (almidón o talco) en 27 estudios doble-ciego terapéuticos experimentales, realizados en pacientes con enfermedades vestibulares crónicas. Estos ensayos fueron llevados a cabo en los últimos 29 años en el Departamento de Otorrinolaringología, de la Escuela Paulista de Medicina, en San Paulo, Brasil. El objetivo fue analizar el efecto antivértiginoso de diferentes fármacos antivértigo (antagonistas del calcio, substancias vasoactivas, anticonvulsivantes, neurolépticos, tranquilizantes, etc.).

El uso de diferentes medicamentos produjo la curación o mejoría en diferentes situaciones, en el 81.4 % de los pacientes laberínticos tratados durante un período de 30 a 180 días consecutivos.

El uso de placebo fue benéfico en un porcentaje variable (13.3 % hasta 63.8 %) de los pacientes en éstas investigaciones de diseño doble ciego. De los 1003 pacientes que fueron tratados con placebo, el 40.1 % se hizo asintomático o presentó mejoría del vértigo y los síntomas asociados.

El efecto terapéutico producido por los fármacos activos, fue comparado al observado con el uso de placebo:

los fármacos activos tuvieron mejor respuesta terapéutica en forma estadísticamente significativa, en relación a la evolución de los síntomas vestibulares de los pacientes tratados ($p = 0.05$). Sin embargo, el efecto terapéutico del placebo puede considerarse como importante, especialmente en relación al control del vértigo y la náusea. En relación a la mejoría global de los síntomas y signos, una vez más los resultados obtenidos con el uso del placebo, deben ser enfatizados (buenos resultados en el 40.1 % de los pacientes).

Si se toma en consideración que aproximadamente el 40 % de la población que sufre de trastornos vestibulares, puede obtener ya sea la curación o la mejoría con el uso del placebo, se hace indispensable su uso en los estudios doble-ciego para investigar nuevos medicamentos.

De acuerdo a nuestros estudios, la efectividad de muchas sustancias farmacológicamente activas que se utilizan actualmente, tienen resultados que son similares a los efectos observados con el uso del placebo. Estas dos características son una contradicción para su uso de tales sustancias.

Hemos utilizado el placebo en el tratamiento de algunos pacientes con síndromes vestibulares crónicos, que no pueden recibir fármacos por diversas razones (embarazo, alergia, irritación gastrointestinal, efectos secundarios severos, etc.). Los resultados en muchos de estos casos han sido satisfactorios.

También hemos observado algunos casos que no responden a diferentes sustancias farmacológicamente activas, pero que paradójicamente responden al placebo.

Nuestros resultados indican que existe un grupo de pacientes con trastornos neurológicos, que responden positivamente al placebo y que existen situaciones diferentes a la investigación científica, que justifican el uso terapéutico del placebo en el tratamiento del vértigo y síntomas asociados, en ciertos pacientes en particular.

Esperamos haber motivado y dirigido la atención hacia el uso del placebo y hacia la acción psicogénica consciente o inconsciente que está presente en cada plan de tratamiento.

LECTURAS RECOMENDADAS

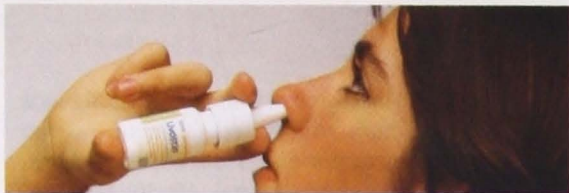
Baleiro EM. Placebo. *Acta AWHO* 1991;10(1):42

Ganança MM, Caovilla HH. A survey of modern drug treatment in presbivertigo and presbiataxia. In: Cesarani A, Alpini D *Diagnosi e Trattamento dei Disturbi dell'equilibrio nell'eta Evolutiva ed Involutiva*. Milano, Bi & Gi, 1990, pp 237-49

Ganança MM, Caovilla HH. Pharmacology of the vestibular compensation. In: Cesarani A, Alpini D

Aspetti Medicolegali dei Disturbi dell' Equilibrio. Milano, Bi & Gi, 1991, pp 113-8

Ganança MM, Mangabeira Albernaz PL, Caovilla HH, Ito YI, Pontes PAL, Moreira E, Saltini C, Lemos M. O uso de placebo em otoneurologia. En: *Vertigens, Nauseas, Hipoacusias e Tinnitus: Atualização Diagnostica e Terapeutica*. Sao Paulo, Anais, 1989, pp 33-5



INFORMACION PARA PRESCRIBIR

1) NOMBRE COMERCIAL Y GENERICO: LIVOSTIN® NASAL (Levocabastina) 2) FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Spray nasal (suspension). Cada 100 ml contienen: Clorhidrato de levocabastina, equivalente a 50.0 mg de la levocabastina, vehiculo c.b.p. 3) INDICACION(ES) TERAPEUTICA(S): Sintomas de rinitis alérgica 4) FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS: LIVOSTIN® spray nasal contiene levocabastina, el cual es un antagonista H1 de histamina de acción rápida y de alta selectividad, con una duración sostenida de acción. Después de la aplicación del spray nasal, alivia casi inmediatamente y por varias horas los síntomas más comunes de la rinitis alérgica (comezón, ardor, rinoarrea, etc) Después de la aplicación interna, aproximadamente 30-40 µg de levocabastina por nariz son absorbidos y predominantemente excretados en orina (aprox. el 70% de la dosis absorbida se excreta sin cambios). La vida media plasmática de la levocabastina es de aproximadamente de 35 a 40 horas. 5) CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes del medicamento. 6) PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Tanto en ratones, ratas y conejos, en dosis sistémicas de más de 1250 veces la dosis tópicamente recomendada, no revelaron efectos embrioféticos o teratogénicos. En roedores dosis mayores de 2500 veces la dosis recomendada, se observó teratogenicidad y/o reabsorción embrional. No existen suficientes datos del uso de levocabastina spray nasal en mujeres embarazadas, por lo tanto, LIVOSTIN® spray nasal no deberá ser utilizado en mujeres embarazadas, excepto en aquellos casos en donde el beneficio supere el potencial de riesgo al producto. Basado sobre las determinaciones de concentración de levocabastina en saliva y en leche materna, se calculó que la dosis diaria de levocabastina que pudiera recibir el lactante no excedería los 3.5 µg después de la administración de levocabastina, por lo tanto, LIVOSTIN® spray nasal puede ser dosificado y administrado libremente y con seguridad en mujeres lactantes. 7) REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Una irritación local, ligera y transitoria, inmediatamente después de la aplicación de LIVOSTIN® spray nasal, ha sido reportada ocasionalmente. 8) INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO: Si usted utiliza LIVOSTIN® spray nasal, concomitantemente con el consumo de alcohol, el efecto de este último puede ser ligeramente incrementado. 9) ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO: Ninguna conocida. 10) PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Tomando en consideración que la vía de excreción de la levocabastina es la renal, deberá prescribirse con precaución a los pacientes con alteraciones renales. Efectos en la capacidad de conducir y de operar máquinas: LIVOSTIN® spray nasal no produce sedación, ni alteraciones psicomotoras, por lo tanto se puede utilizar libremente en personas que manejan y/o trabajan con maquinaria. 11) DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: Como LIVOSTIN® NASAL está disponible en una microsuspensión, la botella deberá ser agitada antes de su uso. Adultos y niños: dosificar 2 aplicaciones de LIVOSTIN® NASAL en cada fosa nasal, dos veces al día. Si sus síntomas son severos, usted puede aplicar la misma dosificación cada 3 o 4 veces al día. El tratamiento deberá ser mantenido el tiempo necesario con el cual se logre el alivio de los síntomas. Los pacientes deberán ser instruidos para limpiar las vías nasales antes de administrar el spray, además de inspirar profundamente durante la aplicación del aerosol. Antes de utilizar por primera vez el spray, éste deberá ser purgado, haciendo presión durante un momento sobre el botón hasta que se obtenga un spray fino. 12) SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS): No conocido a la fecha. 13) PRESENTACION(ES): LIVOSTIN® NASAL está disponible en botellas de plástico de 15 ml con 10 ml de una microsuspensión blanca que contiene 0.5 mg de levocabastina por ml. 14) RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO: consérvese en lugar fresco. 15) LEYENDAS DE PROTECCION: No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. 16) NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCION: Janssen Farmacéutica, S.A. de C.V. Oficinas: Canoa 79, col. Tizapán, 01090 México, D.F. Planta: Carretera federal México-Puebla, km 81.5, 74160 Huejotzingo, Puebla. 17) NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO, NUMERO DE LA AUTORIZACION DE LA IAPP, ASI COMO DEL I. MED. Reg. No. 459 M83 SSA, BEAR 1610/94. I. MED. DEJ-1350/94. * Marca Registrada JANSSEN FARMACEUTICA, Investiga Descubre y Desarrolla



Livostin® nasal

(Levocabastina)

JANSSEN



INFORMACION PARA PRESCRIBIR

1) NOMBRE COMERCIAL Y GENERICO: LIVOSTIN® OFTALMICO (Levocabastina) 2) FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Suspensión, gotas oftálmicas. Cada 100 ml contienen: Clorhidrato de levocabastina, equivalente a 50.0 mg de levocabastina, base vehiculo c.b.p. 3) INDICACION(ES) TERAPEUTICA(S): Sintomas de conjuntivitis alérgica (tanto la clásica como la primavera). 4) FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA: LIVOSTIN® gotas oftálmicas contiene levocabastina, un antagonista H1 de histamina, de acción rápida y de alta selectividad, con una duración sostenida de acción. Después de la aplicación tópica de las gotas a los ojos, alivia casi inmediatamente y por varias horas los síntomas más comunes de la conjuntivitis alérgica (comezón, ardor, lagrimeo, etc). Después de la aplicación ocular, la levocabastina es lenta e incompletamente absorbida. Las concentraciones plasmáticas son tan bajas por lo que no tiene efectos sistémicos. 5) CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes del medicamento. 6) PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Tanto en ratones, ratas y conejos, en dosis sistémicas de más de 8300 veces la dosis tópicamente recomendada, no revelaron efectos embrioféticos o teratogénicos. En roedores dosis mayores de 16500 veces la dosis recomendada, se observó teratogenicidad y/o reabsorción embrional. Basado sobre las determinaciones de concentración de levocabastina en saliva y en leche materna, se calculó que la dosis diaria de levocabastina que pudiera recibir el lactante no excedería los 0.5 µg después de la administración de levocabastina gotas oftálmicas; por lo tanto, LIVOSTIN® OFTALMICO puede ser dosificado y administrado libremente y con seguridad en mujeres lactantes. 7) REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Una irritación ligera y transitoria, inmediatamente después de la aplicación de LIVOSTIN® OFTALMICO ha sido reportada ocasionalmente. 8) INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO: Se desconocen. 9) ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO: Se desconocen. 10) PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Así como todas las presentaciones oftálmicas que contienen cloruro de benzalconio, los pacientes deberán ser avisados de no utilizar lentes de contacto suaves (hidrofílicas) mientras estén bajo tratamiento con LIVOSTIN® OFTALMICO. 11) DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: Como LIVOSTIN® gotas oftálmicas está disponible en una microsuspensión, la botella deberá ser agitada antes de su uso. Adultos y niños: la dosis usual es de una gota de LIVOSTIN® gotas oftálmicas por ojo, dos veces al día. La dosis puede ser incrementada a una gota 3 o 4 veces al día. El tratamiento deberá ser mantenido tanto como sea requerido para el alivio de los síntomas. LIVOSTIN® gotas oftálmicas deberá ser usado dentro de las cuatro semanas siguientes a la fecha en que se abrió el frasco. 12) SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS): No conocido a la fecha. 13) PRESENTACION(ES): LIVOSTIN® gotas oftálmicas está disponible en botellas de plástico de 5 ml con 4 ml de una microsuspensión blanca que contiene 0.5 mg de levocabastina por ml. 14) RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO: Consérvese en lugar fresco. 15) LEYENDAS DE PROTECCION: No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. 16) NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCION: Janssen Farmacéutica, S.A. de C.V. Oficinas: Canoa 79, col. Tizapán, 01090 México, D.F. Planta: Carretera federal México-Puebla, km 81.5, 74160 Huejotzingo, Puebla. 17) NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO, NUMERO DE LA AUTORIZACION DE LA IAPP, ASI COMO DEL I. MED. Reg. No. 330 M83 SSA, BEAR 1621/94. I. MED. DEJ 1328/94.



Livostin® oftálmico

(Levocabastina)

JANSSEN

13) PRESENTACION(ES): LIVOSTIN® gotas oftálmicas está disponible en botellas de plástico de 5 ml con 4 ml de una microsuspensión blanca que contiene 0.5 mg de levocabastina por ml. 14) RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO: Consérvese en lugar fresco. 15) LEYENDAS DE PROTECCION: No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. 16) NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCION: Janssen Farmacéutica, S.A. de C.V. Oficinas: Canoa 79, col. Tizapán, 01090 México, D.F. Planta: Carretera federal México-Puebla, km 81.5, 74160 Huejotzingo, Puebla. 17) NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO, NUMERO DE LA AUTORIZACION DE LA IAPP, ASI COMO DEL I. MED. Reg. No. 330 M83 SSA, BEAR 1621/94. I. MED. DEJ 1328/94.

* Marca Registrada. JANSSEN FARMACEUTICA, Investiga Descubre y Desarrolla



en JANSSEN nuestra misión es la satisfacción total de nuestros clientes



en JANSSEN nuestra misión es la satisfacción total de nuestros clientes



*Cuando día y noche
atormentan los:*

Acúfenos

Zumbidos de oído

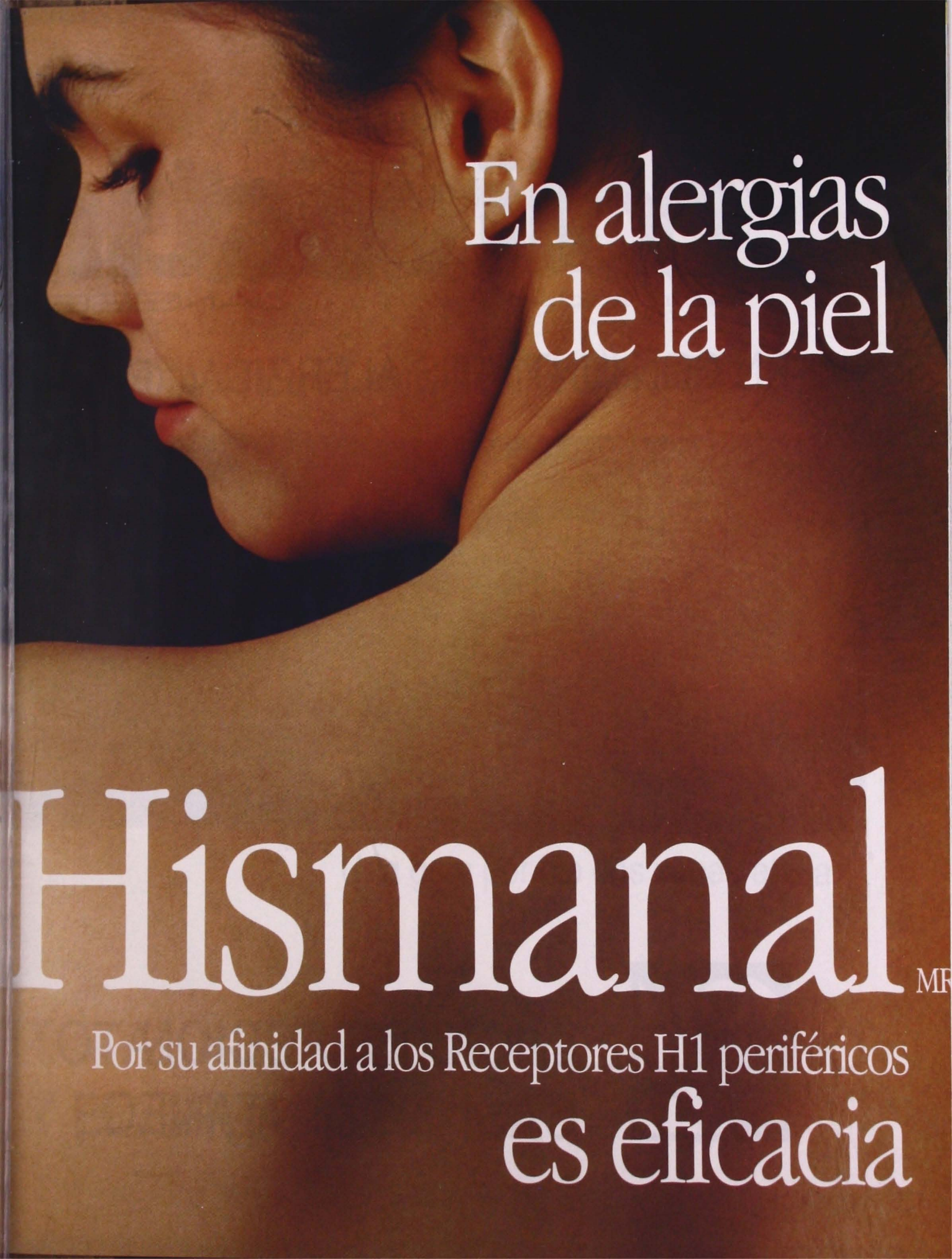
**Ruidos de agua,
de goteo...**

*por Síndrome Vertiginoso
de origen central
o periférico*



Stugeron[®] Forte / Retard
JANSSEN

*... porque disminuye
la excitabilidad laberíntica*



En alergias
de la piel

Hismanal MR

Por su afinidad a los Receptores H1 periféricos
es eficaz

De la investigación JANSSEN

Nuevo

Livostin[®]
JANSSEN

EN CONJUNTIVITIS ALERGICA... PRIMEF

La VIA TOPICA

La vía MAS CORTA hacia
los receptores H1...

POR PRIMERA VEZ,
SOLO DOS
APLICACIONES AL DIA

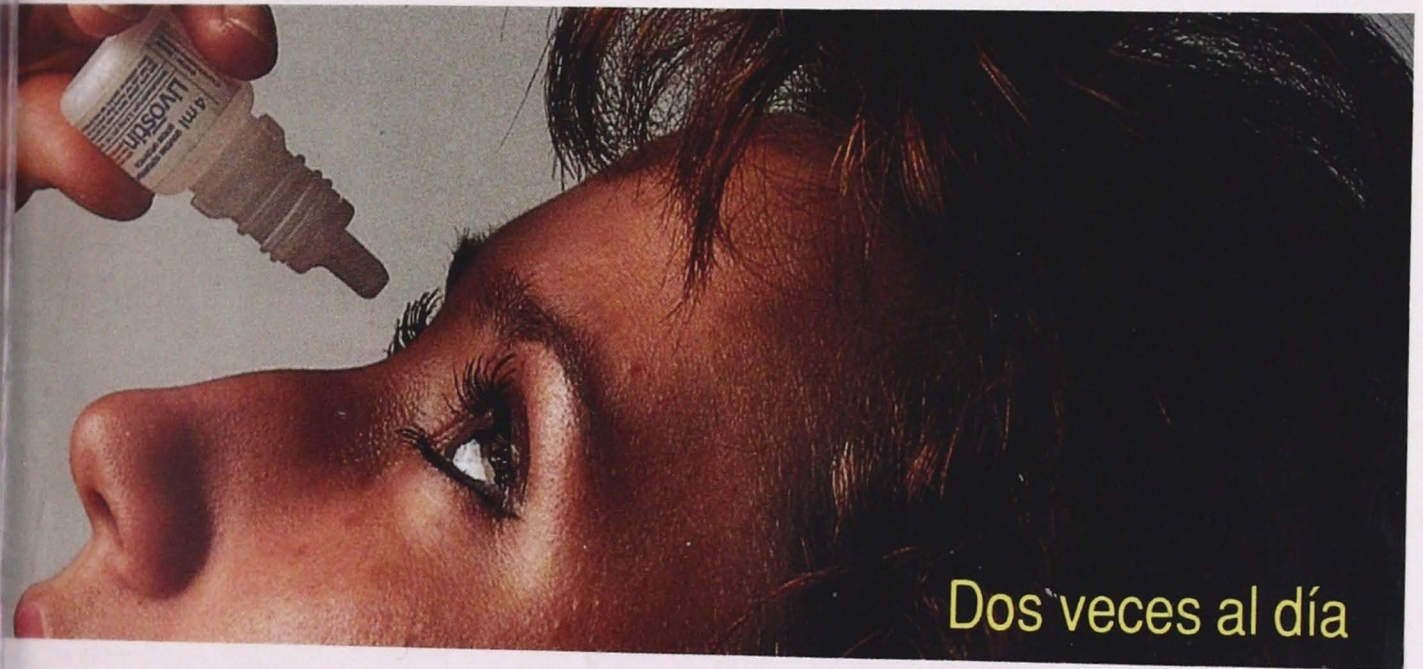


INICIO DE ACCION
CASI INSTANTANEO

oftálmico

(Levocabastina)

Y UNICO ANTIHISTAMINICO TOPICO



Dos veces al día

Una gota por ojo dos veces al día

TOTAL RESPETO POR EL ORGANO
Y EL ORGANISMO

