

Una nueva terapéutica para el tinnitus

– la estimulación sonora durante el sueño –

Marisa Pedemonteⁱ, Daniel Drexlerⁱⁱ, Martín Testaⁱⁱⁱ, Marcela Díaz^{iv}, Matías López-Paullier^v, Silvana Rodio^{vi}, Manuela González^{vii}, Darío Geisinger^{viii}, Andrés Bianco^{ix}.

ⁱ Doctora en Medicina. Doctora en Biología (Neurociencia). Profesora Titular de Fisiología. Facultad de Medicina CLAEH. Directora del Centro de Medicina del Sueño. Unidad Asociada a la Facultad de Medicina CLAEH. Investigadora PEDECIBA y del Sistema Nacional de Investigadores (ANII).

ⁱⁱ Doctor en Medicina. Magister en Ciencias Médicas.

ⁱⁱⁱ Licenciado en Neumocardiología. Master en Fisiología y Medicina del Sueño.

^{iv} Licenciada en Biología. Master en Biología (Neurociencia).

^v Doctor en Medicina. Otorrinolaringólogo ^{vi} Licenciada en Fonoaudiología.

^{vii} Licenciada en Psicología. ^{viii} Magister en Ciencias Médicas. ^{ix} Ingeniero.

Resumen: El tinnitus es una percepción auditiva que no responde a una fuente sonora externa. Su prevalencia es de 10-15%, afectando la calidad de vida al 1-2% de la población. El desencadenante sería la desregulación del procesamiento auditivo central inducida por alteración de las entradas cocleares. Variados tratamientos son aplicados, pero ninguno de ellos ofrece una clara resolución al problema. Nuestro grupo ideó un nuevo protocolo de tratamiento que consiste en la estimulación con sonido personalizado que mimetiza las características del tinnitus, aplicado durante el sueño. Este tratamiento produce una disminución sostenida de la intensidad del tinnitus y mejora la calidad de vida de los pacientes. Hemos explorado los cambios que el sonido produce en las ondas electroencefalográficas en las distintas etapas del sueño.

Abstract: Tinnitus is a sound perception that does not respond to an external sound source. Its prevalence is 10-15%, affecting the quality of life in 1-2% of the population. The trigger would be the deregulation of central auditory processing induced by alteration of cochlear entries. Various treatments are applied, but none of them offers a clear resolution to the problem. Our group devised a new treatment protocol consisting of stimulation with custom sound that mimics the characteristics of tinnitus, presented during sleep. We have shown that this treatment induces a sustained decrease in tinnitus intensity and improves the patient's quality of life. We have also explored the changes that the sound produced in the electroencephalographic waves at different stages of sleep.

Palabras clave: tinnitus, acufenos, estimulación sonora, sueño, tests psicométricos.

Key words: tinnitus, sound stimulation, sleep, psychometric tests.

Introducción

El tinnitus (*acufeno o zumbido de oídos*) subjetivo idiopático es una condición de discapacidad generalizada, con una prevalencia estimada en un 10-15%⁽¹⁾, que afecta gravemente a la calidad de vida en el 1-2% de la población⁽²⁾. El disparador postulado para la patogéne-

sis del tinnitus es la desregulación del procesamiento auditivo central inducida por alteración de la entrada sensorial a nivel coclear⁽³⁾. En la mayoría de casos, el daño a las células ciliadas externas conduce a una alteración de la actividad de las fibras nerviosas aferentes que transmiten una información errónea a los centros de procesamiento auditivo⁽⁴⁾. Estos cambios de actividad pueden terminar incluso con una reorganización del mapa tonotópico cortical que producirá cambios

Email: marisa.pedemonte@gmail.com

también en el control eferente que se inicia en la corteza e influencia el procesamiento a todo lo largo de la vía ascendente auditiva⁽⁵⁻⁸⁾. Se ha encontrado un aumento en las descargas espontáneas neuronales en diferentes niveles de la vía auditiva: el núcleo coclear dorsal⁽⁹⁾, el colículo inferior⁽¹⁰⁾ y la corteza auditiva⁽¹¹⁾.

El tinnitus, por tanto, aparecería como una "sensación fantasma" debido a que el cerebro no es capaz de discernir si este flujo entrante anormal de información está relacionado con el sonido ambiental real o no⁽³⁾.

Procesamiento auditivo durante el sueño

Si bien el procesamiento de todas las modalidades sensoriales persiste durante el sueño, la información auditiva es particularmente relevante para el seguimiento continuo del ambiente. Filogenéticamente se ha desarrollado como centinela para proteger de los predadores, para atender a la cría si reclama, o para decidir que puede continuar durmiendo si considera que el estímulo sonoro que recibe es intrascendente, entre otros roles^(12,13).

Varias estrategias de tratamiento de tinnitus se basan en la estimulación con sonido y la evidencia indica que son más eficaces si se imita el sonido del zumbido⁽¹⁴⁾. Todos estos protocolos realizan estimulación de sonido durante el día, mientras que los pacientes están despiertos.

Con base en el conocimiento de que el procesamiento auditivo continúa durante el sueño⁽¹³⁾ y que se ha establecido una relación entre el aprendizaje y la memoria y las etapas del sueño, comenzamos una nueva estrategia para el tratamiento de tinnitus subjetivo idiopático, desarrollando un protocolo de estimulación en el cual se crea un sonido personalizado que se aplica durante el sueño. Con este tratamiento hemos demostrado que se produce una disminución de la intensidad subjetiva del tinnitus, mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes que lo padecen^(15,16).

Actualmente existe consenso acerca de que el sueño interviene en los procesos de aprendizaje y consolidación de la memoria, sin embargo aún no está totalmente aclarado qué papel desempeña cada etapa de sueño en los distintos tipos de memoria. El sueño de ondas lentas sería imprescindible para la memoria declarativa, en tanto que la memoria de trabajo (*working memory*) se procesaría principalmente durante el sueño REM (*Rapid Eyes Movements*), también llamado MOR (*por Movimientos Oculares Rápidos, en español*). Sin embargo, también se ha sugerido la necesidad de la integridad y la interacción de las diferentes fases del sueño para los procesos de aprendizaje y memoria⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Se ha demostrado que las

ondas lentas en el electroencefalograma (*EEG, menos de 1 Hz*) han participado en la consolidación de la memoria a largo plazo⁽²¹⁾ y en la regulación homeostática de las conexiones sinápticas⁽²²⁾. La estimulación acústica rítmica induce Complejos K en la etapa N2 de sueño, que se consideran un "precursor" de las oscilaciones lentas en la fase del sueño de ondas lentas N3^(18,23). Las ondas lentas durante el sueño N3 promueven la consolidación de la memoria y la facilitación de la codificación de nuevos recuerdos⁽²⁴⁾. Las ondas lentas pueden ser moduladas por estimulación auditiva de baja frecuencia⁽²⁵⁾. Los estudios con resonancia magnética funcional mostraron que la actividad cortical auditiva se mantiene durante el sueño y que varía con la significación del estímulo^(26,27). Por otra parte, en pacientes sordos con implantes intracocleares, el mantenimiento del implante intracoclear encendido durante el sueño mejora la calidad del sueño y las etapas de ondas lentas⁽²⁸⁾.

Actualmente no existen dudas de que las interacciones entre el procesamiento auditivo y el sueño son complejas y recíprocas⁽²⁹⁾. Dados todos estos antecedentes de la interacción de la estimulación sonora con las distintas etapas de sueño, hemos explorado los cambios en la actividad cerebral inducidos por la estimulación de sonido durante el sueño en pacientes con tinnitus⁽³⁰⁾.

Tratamientos para el tinnitus

El tratamiento del tinnitus idiopático ha sido siempre un gran desafío médico dado que no se ha hallado aún la curación o remisión parcial y mantenida de este síntoma. Sin embargo, el mayor conocimiento de la fisiopatología que desencadena el tinnitus, ubicándolo como un error en el procesamiento auditivo a nivel del sistema nervioso central, ha hecho evolucionar los protocolos terapéuticos a esquemas más racionales.

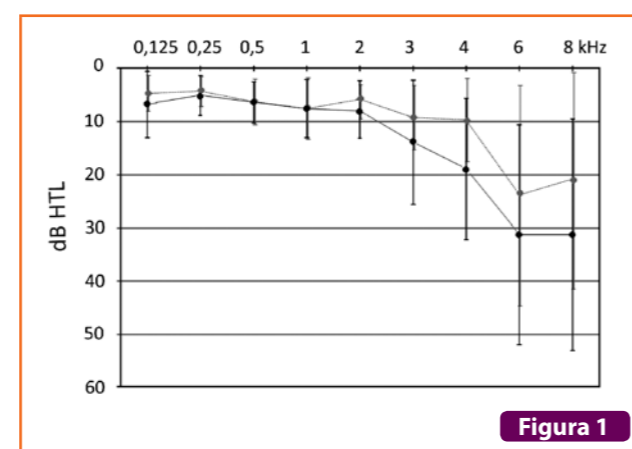


Figura 1

Audiograma promedio de los 11 participantes del segundo ensayo clínico. Para cada frecuencia se traza una media de umbrales liminales y su desviación estándar. Modificado de Drexler et al, 2016.

En la historia de los tratamientos se ha vivido por ejemplo la destrucción de la cóclea o la sección del nervio auditivo que se realizaba hace décadas, cuando se desconocía la génesis central del proceso. Afortunadamente estos tratamientos hace mucho están en desuso dado que dejaban al paciente totalmente sordo y aumentaba el desbalance de la entrada de la información auditiva con lo cual, además, empeoraba el tinnitus.

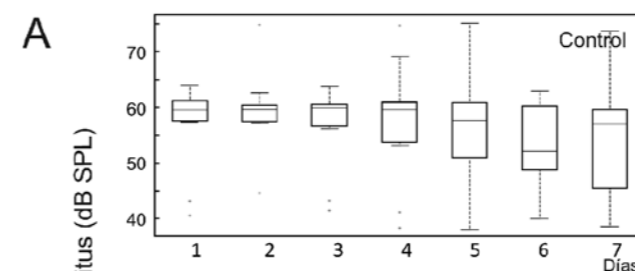
Cuando el paciente posee una hipoacusia concomitante, con indicación de audioprótesis, muchas veces el mejorar el equilibrio de la entrada auditiva es suficiente para mejorar el tinnitus⁽³¹⁾. Sin embargo, en la mayoría de los casos, sobre todo en sujetos jóvenes, si bien existe una alteración en el audiograma con asimetría (*Ver Figura 1*) ésta no justifica la indicación de audioprótesis.

Las terapias farmacológicas son una herramienta que habitualmente utiliza el médico, en donde variados

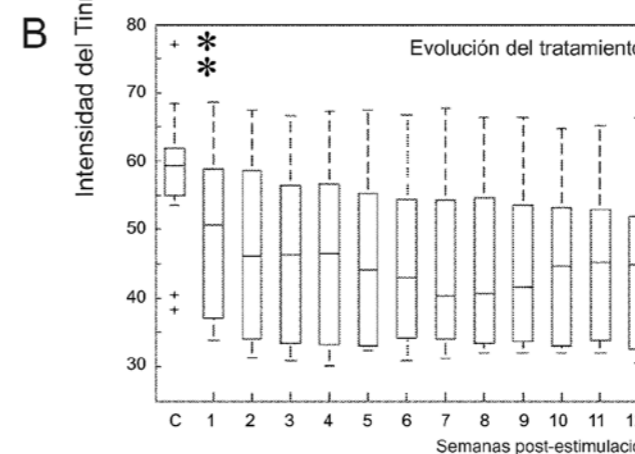
fármacos son utilizados (*lidocaína i/v, benzodiazepinas, baclofeno, carbamazepina, Ginkgo biloba, nimodipina, dihidroergotoxina, idebenona, entre otros*). Sin embargo, los fármacos no han demostrado proporcionar una reducción replicable del tinnitus a largo plazo⁽³²⁾.

El conocimiento de que el tinnitus es producto de la interacción de la disfunción auditiva, cambios cognitivos y en la atención y aspectos emocionales como la ansiedad y la depresión, ha llevado a desarrollar variados paradigmas de tratamientos tales como enseñar a diferenciar entre tinnitus y otros sonidos, mejorar la habilidad de discriminar, tratamientos psicológicos, técnicas de relajación, terapias cognitivo-comportamentales, disminución del estrés, ejercicios, fisioterapia, acupuntura y electroacupuntura, entre otros. Uno de los protocolos más utilizados es la Terapia de Reentrenamiento del Tinnitus (*Tinnitus Retraining Therapy, TRT*). El objetivo

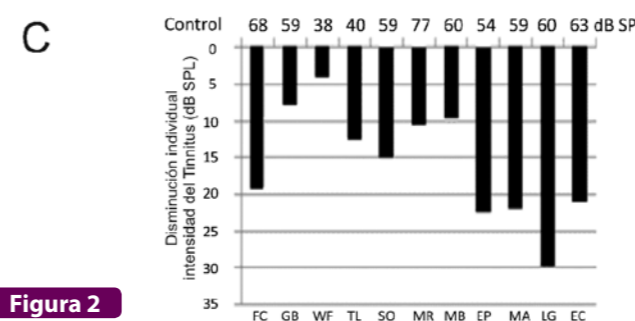
Evolución de la intensidad del tinnitus a través de las 12 semanas de tratamiento con estimulación sonora durante el sueño



A. Diagrama de cajas mostrando el promedio de intensidad diario de 11 pacientes sin estimular durante 7 días. No se observaron cambios estadísticamente significativos en las oscilaciones espontáneas de la intensidad del tinnitus ($p=0.09$, ANOVA).

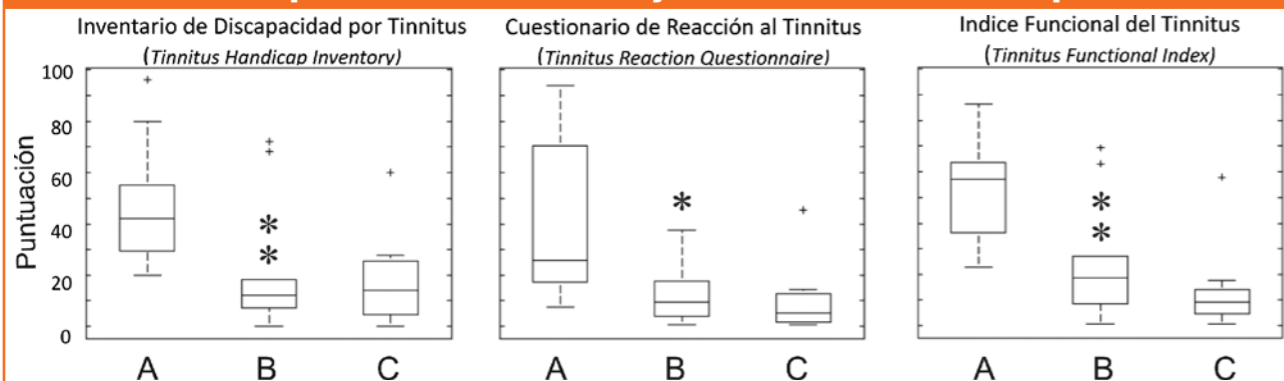


B. Diagrama de cajas mostrando el promedio de intensidad semanal de los mismos pacientes, que recibieron estimulación sonora durante el sueño diariamente durante 3 meses. "C" es el "Control" considerando el promedio de intensidad del tinnitus en los 7 días previos al comienzo de la estimulación. Promedialmente, la intensidad del tinnitus decreció 14.1 dB comparando el valor Control con la doceava semana. Estos resultados fueron estadísticamente significativos (* *, $p<0.001$) comparando los valores entre el Control versus la 1era semana y el Control versus la 12va semana (test de Wilcoxon).



C. Disminución de la intensidad del tinnitus en cada paciente, cada barra representa un paciente. El cero corresponde a la medida de la intensidad del tinnitus antes del tratamiento (promedio de la semana previa). El rango de disminución va entre 3.9 y 29.8 dB, tomando en cuenta los valores de la 12a semana de tratamiento. Arriba (Control), los números corresponden a las intensidades de tinnitus iniciales de cada paciente. Modificado de Drexler et al, 2016.

Evolución de los pacientes evaluada objetivamente desde tests psicométricos



Inventario de Discapacidad por Tinnitus (THI, TinnitusHandicapInventory), Cuestionario de Reacción al Tinnitus (TRQ, TinnitusReactionQuestionnaire) e Índice Funcional del Tinnitus (TFI, TinnitusFunctionalIndex). Estos test fueron aplicados antes del inicio del tratamiento (A), en la mitad (B) y al final (C). Diferencias estadísticamente significativas fueron encontradas en los tres tests comparando los valores en (A) y (B) (THI y TFI, **, $p < 0.001$; TRQ *, $p < 0.01$, test de Wilcoxon).

Modificado de Drexler et al, 2016.

Figura 3

de la TRT es desconectar psicológicamente al paciente de la dependencia del tinnitus, y concomitantemente estimular con sonidos tenues y agradables para lograr su enmascaramiento⁽³³⁻³⁶⁾.

Existen otros tratamientos que aún están en etapas de investigación como la estimulación eléctrica a nivel coclear o mediante implantes profundos en distintos núcleos de la vía auditiva hasta la corteza auditiva primaria. También se está estudiando el posible beneficio de la estimulación magnética transcraneana^(37,38).

La evolución de la investigación ha mostrado que los mejores resultados son aquellos que involucran la estimulación sonora que de alguna forma tenga en cuenta alguna de las características del tinnitus. Variados sonidos o melodías con modificaciones en sus frecuencias componentes, con agregado de ruido blanco, tonos puros con desplazamiento de fase, amplitud y frecuencia modulada, son algunas de las estrategias de modulación del sonido estimulante⁽³⁹⁻⁴⁴⁾.

Estimulación auditiva con sonido que mimetiza el tinnitus aplicada durante el sueño

Evaluación de los pacientes

Todos los pacientes en los dos ensayos clínicos realizados^(15,16) fueron evaluados con estudios imagenológicos, impedanciometría, otoscopia y análisis generales de sangre. Se incluyeron pacientes de hasta 6 años de evolución de su tinnitus, tanto con percepción unilateral como binaural. Si bien todos los pacientes mostraron algún tipo de alteración en distintos parámetros de la función auditiva, se consideraron sólo pacientes

que no tenían indicación de uso de audífonos. Fueron evaluados con la audiometría tonal liminal, la logaudiometría, o la audiometría de alta frecuencia y emisiones otoacústicas (*espontáneas, transientes y producto de distorsión*). Todos presentaban alguna alteración o asimetría en uno o más de estos parámetros.

Generación del sonido estimulante

El primer paso luego de incluidos los pacientes en el protocolo de investigación, fue la caracterización del tinnitus y la generación del sonido estimulante. Los estímulos acústicos consistieron en un sonido altamente personalizado que reprodujo las características espectrales y la intensidad del tinnitus en cada paciente. Esto se logró mediante la combinación de hasta 10 sonidos diferentes (*combinación de tonos puros, ruidos blancos, ruidos rosas, ruidos en banda*), en donde se podían modificar las intensidades relativas de cada componente. El sonido final elegido dependía de la conformidad del paciente, dado que era él, el único que percibía dicho sonido. Una vez finalizada la generación del estímulo sonoro, este se cargaba en un iPod Touch® con la intensidad controlada de forma que el paciente sólo tenía un pequeño rango de intensidad de modificación, y las instrucciones eran de estimularse a una intensidad muy similar a la del propio tinnitus. La estimulación se producía a través de auriculares montados en moldes, intracanal para asegurar la continua y fija estimulación durante la noche, no obstante los movimientos del paciente.

Los pacientes eran vistos semanalmente y el programa de estimulación de su dispositivo podía ser variado mediante la interacción con un programa cargado en un iPad® que manejaba el equipo médico. En cada consulta

Índice Funcional del Tinnitus (Tinnitus Functional Index)

| Subescalas | Control | Mitad trat. (6ª semanas) | Final trat. (12ª semana) |
|---|---------|--------------------------|--------------------------|
| INTRUSION (desagradable, invasivo, persistente) | 51,4 | 33,2 * | 34,9 * |
| SENSACION DE CONTROL (reducción) | 67,0 | 41,3 * | 30,8 * |
| INTERFERENCIA COGNITIVA | 32,1 | 19,1 | 8,2 ** |
| DISTURBIOS DE SUEÑO | 68,4 | 28,2 * | 13,3 * |
| AUDICION (dificultades atribuibles al tinnitus) | 29,8 | 11,3 * | 10,5 * |
| RELAJACION (interferencia con capacidad de relajarse) | 64,2 | 29,7 * | 11,5 ** |
| CALIDAD DE VIDA (reducción) | 35,9 | 13,9 * | 5,1 * |
| IMPACTO EMOCIONAL | 51,2 | 18,5 * | 12,5 * |

Las subescalas del Índice Funcional del Tinnitus fueron analizadas separadamente; cada número corresponde al promedio de 11 pacientes. Los asteriscos identifican los cambios estadísticamente significativos entre el Control previo al tratamiento vs el test de mitad del tratamiento y el Control vs el test final (*, $p < 0.05$; **, $p < 0.001$; test de Wilcoxon).

Tabla 1

se podían modificar las características del estímulo, si esto era necesario, y descargar toda la información acerca de la estimulación como las horas de uso y la intensidad de estimulación utilizada. *Por más información acerca de los detalles de generación del sonido consultar la Patente WO/2014/210463 International Application No.: PCT/US2014/044583, Systems and methods for a tinnitus therapy.*

Resultados clínicos

Fueron realizados dos ensayos clínicos en pacientes con tinnitus subjetivo idiopático. En el primer ensayo el objetivo fue evaluar la existencia de una reducción medible y cuantificable de la intensidad del tinnitus, en pacientes que fueron seguidos durante seis meses de tratamiento.

Los resultados mostraron que la principal caída de intensidad se daba en las primeras dos semanas con

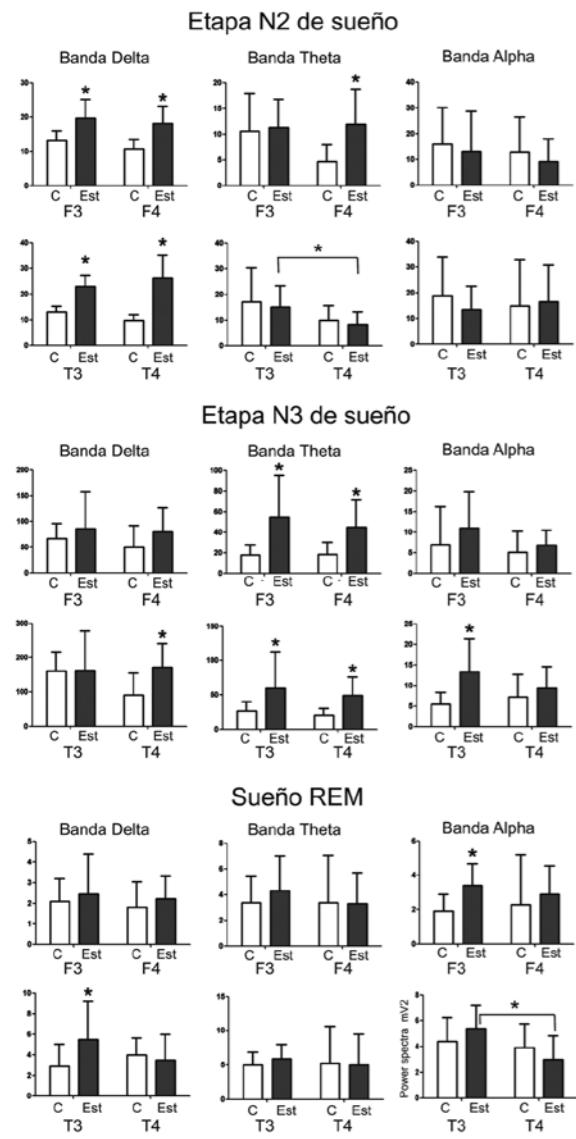
una pendiente lenta y mantenida de descenso en las 22 semanas restantes⁽¹⁵⁾.

En el segundo ensayo clínico los pacientes fueron seguidos durante 12 semanas (3 meses) en donde se repitieron los resultados del primer ensayo (Ver Figura 2).

Después de tres meses de tratamiento, se observó una disminución promedio en la intensidad de tinnitus de 14,1 dB SPL ($p < 0,001$), lo que implica una reducción del 62% del sonido percibido. Es importante destacar que si bien el grado de mejoría fue distinto en cada paciente ninguno empeoró su tinnitus por el tratamiento. El seguimiento psicológico por entrevistas personales mostró que no había una estricta relación entre la caída de la intensidad del tinnitus y la mejoría en la calidad de vida del paciente, así algunos con pequeñas caídas se sentían mucho mejor y otros con importantes mejorías de la disminución de la intensidad pretendían aún más del tratamiento⁽¹⁶⁾.

Primera línea en la
prevención y tratamiento del vértigo y los síntomas asociados.

Estudio del espectro de potencia en paciente con tinnitus bilateral, con estimulación biauricular



Las bandas electroencefalográficas delta, theta y alfa fueron analizadas en los electrodos frontales y temporales, (F3 y T3 a izquierda, F4 y T4 a derecha), en las etapas de sueño N2, N3 y REM. Fueron comparadas 10 ventanas temporales sin estimulación sonora que se tomaron como Control (C) con otras 10 ventanas durante la estimulación sonora, en cada etapa de sueño. Se realizó el análisis estadístico de los resultados (Studentt test, * $p < 0,05$).

Modificado de Pedemonte et al., 2014.

Figura 4

Una vez demostrada esta reducción de la intensidad del tinnitus, lograda a través de la estimulación sonora durante el sueño, se estudió el impacto de dicha reducción de la intensidad en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes (Ver Figura 3) (16). Este impacto se midió a través de los resultados de las tres pruebas psicométricas: Inventario de Discapacidad por Tinnitus

(Tinnitus Handicap Inventory, THI), Cuestionario de Reacción al Tinnitus (Tinnitus Reaction Questionnaire TRQ) y el Índice Funcional de Tinnitus (TinnitusFunctionalIndex, TFI). Estos test se realizaron antes de comenzado el tratamiento, en la mitad y al final.

Los resultados mostraron que la disminución en la intensidad del tinnitus fue seguida por una disminución estadísticamente significativa en la puntuación del TRQ (78%), del THI (65%) y del TFI (77%). Este último test puede agrupar los resultados en 8 subescalas de evaluación, como se puede ver en la Tabla 1, en la que se observa que todos los ítems considerados por separado tuvieron una mejoría estadísticamente significativa al final del tratamiento.

Otra evaluación que se realizó fue una Escala Analógica Visual (VAS) del grado de malestar general que provocaba el tinnitus. Se constató una mejoría general del 61% en los puntajes del final del tratamiento comparados con los valores controles de antes de iniciarlo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Wilcoxon, $p < 0,001$).

Investigación básica de mecanismos que subyacen a la mejoría del tinnitus

El estudio del sueño durante la estimulación sonora tuvo dos objetivos:

- 1) demostrar que la aplicación del sonido estimulante no perjudicaba ninguno de los parámetros del sueño (calidad, cantidad, configuración temporal, oportunidad, etc.) ni su repercusión en el día
- 2) intentar comprender los cambios que subyacen a la estimulación sonora en la actividad cerebral, para poder comenzar a interpretar los mecanismos que se activan para mejorar el tinnitus.

Al comienzo de estos protocolos de estimulación, lo primero que se demostró fue que el sonido con las características del tinnitus aplicado durante el sueño, no perturbaba el sueño del paciente. En ese sentido se realizó a 4 pacientes dos polisomnografías, una sin estimulación sonora y la otra con el estímulo sonoro indicado en el protocolo de su tratamiento para el tinnitus, y se comparó para ambos estudios la eficiencia del sueño, el porcentaje de las distintas etapas del sueño lento y sueño REM, así como la incidencia de despertares y microdespertares, y ninguna de estas evaluaciones dio cambios estadísticamente significativos (45). En el ensayo clínico posterior se reafirmó este resultado mostrando que en la subescala del TFI correspondiente a los disturbios del sueño, éste índice mejoraba con significación estadística (Ver Tabla 1) (16).

Para intentar comprender los procesos que acontecen en la electrofisiología cerebral y que podrían ser responsables de la mejoría del tinnitus, los pacientes del segundo ensayo clínico fueron registrados con una poli-

Análisis del porcentaje de la coherencia global de las ondas electroencefalográficas en paciente con estimulación sonora monoauricular por tinnitus unilateral de lado derecho

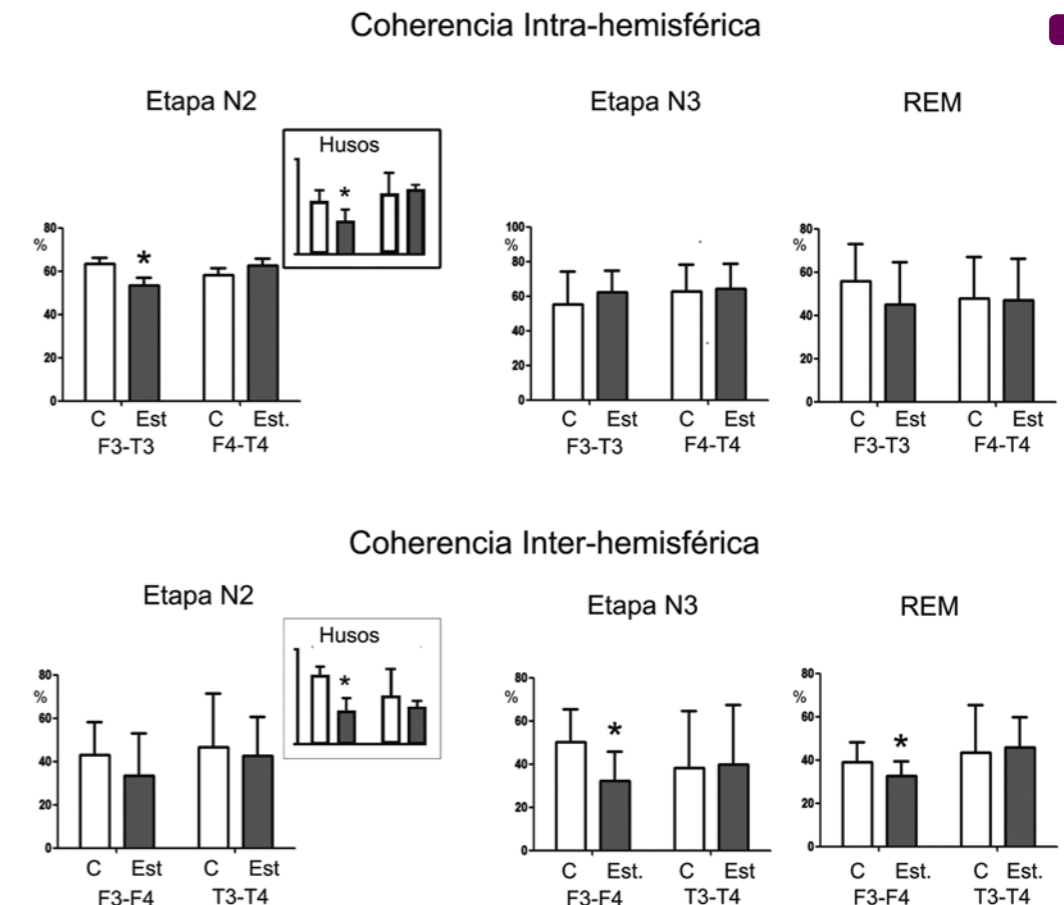


Figura 5

La coherencia global fue analizada en los electrodos intra-hemisféricos (F3-T3 y F4-T4) e inter-hemisféricos (F3-F4 and T3-T4) durante las etapas N2, N3 y REM de sueño. Recuadros, análisis de coherencia de las frecuencias que componen los husos de sueño de la etapa N2 (13-16Hz). Se realizó el análisis estadístico de los resultados (Studentt test, * $p < 0,05$).

Modificado de Pedemonte et al., 2014.

somnografía durante toda la noche. Este estudio se realizó dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, cuando el paciente ya estuvo habituado al mismo. Se realizó la estimulación sonora en la mitad de la noche en tanto que durante la otra mitad el paciente durmió en silencio. Se le registró el electroencefalograma de electrodos frontales y temporales derechos e izquierdos. En el procesamiento posterior de los datos fueron realizados espectros de potencia de las bandas delta, theta y alfa de cada electrodo y en cada etapa de sueño comparando, 10 ventanas temporales elegidas durante el silencio con otras 10 durante la estimulación sonora para cada etapa del sueño (N2, en presencia de husos de sueño; N3, con el sueño de ondas lentas; y el sueño REM con movimientos oculares rápidos) (Ver Figura 4).

También se realizó el análisis de la coherencia intra e inter hemisférica de las ondas electroencefalográficas de los electrodos frontales y temporales, comparando

con y sin estimulación de sonido para cada etapa del sueño (Ver Figura 5).

Los principales resultados fueron que el mayor número de cambios, teniendo en cuenta tanto el espectro de potencia como la coherencia de onda, se produjo en las etapas N2 y N3. Las bandas delta y theta fueron las más cambiadas, con cambios significativos también en la coherencia de los husos durante N2. Todos los cambios fueron más frecuentes en las áreas temporales.

Discusión y conclusiones

Postulamos que el tratamiento utilizado en este estudio es efectivo debido a

- 1) El uso de un estímulo sonoro altamente personalizado y
- 2) la efectividad de la estimulación de sonido durante el sueño.

Los dos ensayos clínicos realizados demostraron que el tratamiento de estimulación con un sonido que mimetizara las características del tinnitus, y aplicado durante el sueño nocturno, produjo la reducción de la intensidad del tinnitus cuantificable objetivamente en dB (14 dB SPL promedialmente). Por otra parte demostramos que la reducción de la intensidad del tinnitus tuvo un impacto directo en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes. La "teoría del correlato físico de la escala sensorial" establece que la intensidad media de sonoridad es igual a la mitad del nivel de presión sonora (SPL -6 dB)⁽⁴⁶⁾. De acuerdo con esto, la reducción de 14,1 dB lograda implica una importante disminución en la percepción, dado que una reducción de 10 dB disminuye la percepción de intensidad de un sonido a la mitad⁽⁴⁷⁾, el nivel de tinnitus percibido muestra una reducción media del 62% en comparación con los valores pre-tratamiento.

Otros autores ya habían postulado que el tinnitus se desarrollaba, en general, dentro de frecuencias que estaban en déficit en la entrada sensorial y que la estimulación era más efectiva si se realizaba en el rango de estas frecuencias^(14,31). Una ventaja adicional es el efecto relajante que tuvo para todos los pacientes el escuchar su tinnitus desde una fuente sonora externa. Por otra

parte, teniendo el sonido creado, los pacientes pudieron mostrar a las demás personas cómo es el sonido que ellos escuchan constantemente y qué intensidad tiene, con lo cual lograron ser más comprendidos por su entorno.

Hasta el momento todos los protocolos de estimulación apuntaban a la plasticidad neural en el sentido de adaptar al paciente al tinnitus, aumentar su tolerancia, disminuir el componente afectivo-emocional desencadenado por el síntoma y controlar el insomnio producido, en resumen, disminuir el impacto en la calidad de vida con variadas herramientas, además de utilizar sonidos externos con el fin de enmascarar el tinnitus.

Nuestro tratamiento apunta a corregir circuitos neuronales que están descargando en forma aberrante a punto de partida de una alteración en la entrada de información que las vías centrales no interpretan adecuadamente. Para ello utilizamos el tiempo en el que el paciente está dormido, basándonos en los antecedentes de que durante el sueño se procesa la información auditiva, es decir, se reorganiza la información entrante.

La estimulación durante el sueño es beneficiosa por todo lo ya argumentado acerca del procesamiento

auditivo con posibilidad de nuevos aprendizajes y generación de memorias. Agregado a esto se tiene la ventaja de que el paciente no tiene que prestar atención a su tinnitus durante el día. Por otra parte el tratamiento no interfiere con las actividades diarias.

Acercas de los mecanismos involucrados en el procesamiento auditivo durante el sueño, los principales resultados obtenidos en el estudio del espectro de potencia y la coherencia de las ondas cerebrales mostraron que los mayores cambios ocurrieron en las etapas N2 y N3. Las bandas delta y theta fueron las más influenciadas por la estimulación, así como los husos durante la etapa N2. En modelos animales hemos descrito a lo largo de toda la vía la interacción temporal entre las descargas auditivas y el ritmo theta del hipocampo⁽⁴⁸⁾. Todos los cambios fueron más frecuentes en áreas temporales, más involucradas con el procesamiento auditivo, que en las áreas frontales de asociación. El análisis de coherencia, que se utiliza para evaluar la relación funcional entre las regiones corticales y cuantificar el grado de sincronización cortical para determinadas bandas de frecuencia⁽⁴⁹⁾, mostró la coexistencia de cambios frontales y temporales, lo cual no es sorprendente, dado que existe una sinergia funcional entre estas áreas. Cambios en las regiones

temporales y frontales también fueron encontrados en pacientes sordos con implantes intracocleares durante el sueño⁽²⁸⁾.

Las diferencias entre los dos hemisferios no dependieron, al menos exclusivamente, del lado donde el paciente percibe el tinnitus y, por lo tanto, del lado estimulado, otros factores como la dominancia cerebral podrían estar actuando en estos complejos procesos de procesamiento. Estos resultados demuestran que la estimulación con sonido durante el sueño influencia la actividad cerebral en pacientes con tinnitus, y que esta influencia es diferente dependiendo de la etapa de sueño que se considere.

Los resultados hallados mostraron un camino para disminuir objetivamente la intensidad del tinnitus y concomitantemente mejorar la calidad de vida de los pacientes. El hallazgo de los cambios durante el sueño de la electrofisiología cortical constituye una vía para investigar el mecanismo subyacente a la disminución de la intensidad del tinnitus y, por ende, continuar mejorando el protocolo de tratamiento.

Recibido: 30/03/2016

Aprobado: 29/06/2016

Bibliografía

- Henry, J.A., Dennis, K., Schechter, M.A. General Review of Tinnitus: Prevalence, Mechanisms, Effects, and Management. *Journal of Speech Language and Hear Res*, 2005, 48:1204-1235.
- Pilgramm M. & Rychalik R. 1999. Tinnitus in der Bundesrepublik Deutschland: Eine repräsentative epidemiologische Studie. *HNOAktuel*, 7, 261-265.
- Jastreboff, P.J. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res*, 1990, 8:221-54.
- Eggermont, J.J., Roberts, L.E. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci*. 2004, 27:676-82.
- Eggermont, J.J., Komiya, H. Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. *Hear Res* 2000, 142:89-101.
- Noreña, A.J., Eggermont, J.J. Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hear Res*, 2003, 183:137-153.
- Rauschecker, J.P. Auditory cortical plasticity: a comparison with other sensory systems. *Trends Neurosci*, 1999, 22:74-80.
- Robertson, D., Irvine, D.R.F. Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J. Comp Neurol*, 1989, 282:456-471.
- Brozoski, T.J., Bauer, C.A., Caspary, D.M. Elevated fusiform cell activity in the dorsal cochlear nucleus of chinchillas with psychophysical evidence of tinnitus. *J Neurosci* 2002, 22:2383-2390.
- Mulders, W.H., Robertson, D. Hyperactivity in the auditory midbrain after acoustic trauma: dependence on cochlear activity. *Neuroscience*, 2009, 164:733-746.
- Noreña, A.J., Eggermont, J.J. Enriched acoustic environment after noise trauma reduces hearing loss and prevents cortical map reorganization. *J Neurosci*, 2005, 25:699-705.
- Velluti RA. Interactions between sleep and sensory physiology. A review. *J. Sleep Res.*, 1997; 6:61-77
- Velluti RA. The auditory system in sleep. Amsterdam, Elsevier-Academic Press, 2008.
- Schaette, R., König, O., Hornig, D., Gross, M., Kempster, R. Acoustic stimulation treatments against tinnitus could be most effective when tinnitus pitch is within the stimulated frequency range. *Hear Res.*, 2010; 269:95-101.
- Pedemonte, M., Drexler, D., Rodio, S., Geisinger, D., Bianco, A., Pol-Fernandes, D., Bernhardt, V. Tinnitus treatment with sound stimulation during sleep. *The International Tinnitus Journal*, 2010; 16: 37-43.
- Drexler D, López-Paullier M, Rodio S, González M, Geisinger D, Pedemonte M. (2016) Impact of reduction of tinnitus intensity on patients' quality of life. *Int J Audiol*. 55(1):11-9. doi: 10.3109/14992027.2015.1072772.
- Cipolli C. Sleep and memory. In: *The Physiologic Nature of Sleep*. P.L. Parmeggiani, R.A. Velluti

- (Editors), Imperial College Press (London), 2005; 601-629.
- De Gennaro L., Ferrara M., Bertini M. The spontaneous K-complex during stage 2 sleep: is it the "forerunner" of delta waves? *Neurosci. Lett.*, 2000; 291: 41-43.
- Mölle M., Born J. Slow oscillations orchestrating fast oscillations and memory consolidation. *Prog. Brain Res.*, 2011; 193: 93-110.
- Mölle M., Bergmann, T.O., Marshall, L., Born, J. Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing. *Sleep*, 2011; 34: 1411-1421.
- Diekelmann, S., Born, J. The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2010; 11: 114-126.
- Tononi, G., Cirelli, C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med. Rev.*, 2006; 10: 49-62.
- Riedner, B. A., Hulse, B. K., Murphy, M. J., Ferrarelli, F., Tononi, G. Temporal dynamics of cortical sources underlying spontaneous and peripherally evoked slow waves. *Prog. Brain Res.*, 2011; 193:201-218.
- Marshall, L., Helgadottir, H., Mölle, M., Born, J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*, 2006; 444:610-613.
- Ngo, H-V. V., Claussen, J.C., Born, J., Mölle, M. Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation. *J. Sleep Res.* 2013; 22: 22-31
- Maquet, P.A.A., Sterpenich, V., Albouy, G., Dang-bu, T., Desseilles, M., Boly, M., et al. Brain imaging on passing to sleep. In: P.L. Parmeggiani and R.A. Ve-

Bibliografía

- Iluti (Eds) *The Physiologic Nature of Sleep*. London, Imperial College Press, 2005; pp:123-138.
- Portas, C., Krakow, K., Allen, P., Joseph, O., Armony, J.L., Frith, C.D. Auditory processing across the sleep-wake cycle: simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. *Neuron*, 2000; 28: 991-999.
- Velluti, R.A., Pedemonte, M., Suárez, H., Bentancor, C., Rodríguez-Servetti, Z. Auditory input modulates sleep: an intra-cochlear implanted human model. *J. Sleep Res*, 2010, 19(4): 585-590.
- Velluti, R.A., Pedemonte, M. Sensory neurophysiologic functions participating in active sleep processes. *Sleep Sci*, 2012, 5(4): 103-106.
- Pedemonte M, Testa M, Diaz M, Suárez-Bagnasco D. The Impact of Sound on Electroencephalographic Waves during Sleep in Patients Suffering From Tinnitus. *Sleep Sci*. 2014, 7: 143-151. Open access, online: <http://dx.doi.org/10.1016/j.slsci.2014.09.011>.
- König, O., Schaette, R., Kempster, R., Gross, M. Course of hearing loss and occurrence of tinnitus. *Hear Res*, 2006, 221:59-64.
- Langguth B, Salvi R, Elgoyhen AB: Emerging pharmacotherapy of tinnitus. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2009, 14(4): 687-702,
- Jastreboff PJ: Tinnitus as a phantom perception: theories and clinical implications. In: *Mechanisms of tinnitus*. Vernon JA, Möller AR, Eds. Boston MA: Allyn & Bacon, 1995, pp: 73-93.
- Von Wedel H, von Wedel UC, Streppel M, Walger M: Effectiveness of partial and complete instru-

- mental masking in chronic tinnitus. Studies with references to retraining therapy. *HNO*, 1997, 45(9): 690-694.
- Kroener-Herwig B, Biesinger E, Gerhards F, Goebel G, Verena-Greimel K, Hiller W: Retraining Therapy for chronic tinnitus. A critical analysis of its status. *Scand Audiol*, 29: 67-78, 2000.
- McKinney, C., Hazell, J., Graham, R. An evaluation of the TRT method. In: Hazell J. (Ed.), *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*, Cambridge, UK. THC, London, UK, 1999, pp 99-105.
- de Ridder D, de Mulder G, Menovsky T, Sunaert S, Kovacs S: Electrical stimulation of auditory and somatosensory cortices for treatment of tinnitus and pain. *Prog Brain res*, 2007, 166: 377-388.
- Kleinjung T, Steffens T, Londero A, Langguth B: Transcranial magnetic stimulation (TSM) for treatment of chronic tinnitus: clinical effects. *Prog Brain res*, 2007, 166: 359-367.
- Pantev, C., Okamoto, H., Teismann, H. Tinnitus: The dark side of the auditory cortex plasticity. *Ann NY Acad Sci*, 2012, 1252(1):253-258.
- Wazen, J.J., Daugherty, J., Pinsky, K., Newman, C.W., Sandridge, S., Batista, et al. Evaluation of a customized acoustical stimulus system in the treatment of chronic tinnitus. *Otol Neurotol*, 2011, 32(4):710-716.
- Vermeer, K., Heyndrickx, K., De Ridder, D., Van De Heyning, P. Phase-shift tinnitus treatment: An open

- prospective clinical trial. *B-ENT*, 2007, 3(7):65-69. Davis, P.B.,
- Wilde, R.A., Steed, L., Hanley, P.J. Treatment of tinnitus with a customized acoustic neural stimulus: a controlled clinical study. *Ear Nose Throat J* 2007, 87(6):330-339.
- Reavis, K.M., Rothholtz, V.S., Tang, Q., Carroll, J.A., Djililian, H., Zeng, F.G. Temporary suppression of tinnitus by modulated sounds. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2012, 13(4):561-71.
- Heijneman, K.M., De Kleine, E., Van Dijk, P.A. Randomized double-blind crossover study of phase-shift sound therapy for tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg (USA)* 2012, 147 (2):308-315.
- Pedemonte M, Drexler D, Pol-Fernandes D, Bernhardt V. Tinnitus Treatment with Sound Stimulation during Sleep. *Cycle World Federation of Sleep Medicine Sleep Research Societies, Cairns, Australia. Sleep and Biological Rhythms* 2007, 5(1): 54.
- Warren, R.M. Quantification of loudness. *The American Journal of Psychology*, 1973, 86(4):807-825.
- Plack, Ch. *The Sense of Hearing*. Mahwah NJ. US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers, 2005.
- Velluti RA, Pedemonte M. Auditory neuronal networks in sleep and wakefulness. *Int J of Bifurcation and Chaos*, 2010; 20(2): 403-407.
- Cantero JL, Atienza M, Salas RM. Clinical Value of EEG coherence as electrophysiological index of cortico-cortical connections during sleep. *Rev Neurol* 2000; 31(5): 442-454.